

¿ES LA TERAPIA ANTICOAGULANTE UN FACTOR DE RIESGO DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL?

Álvarez González M. MD (), Rodríguez Sanz F. MD. PhD,
Mendoza Rodríguez A. MD, Fisac Herrero R. MD (+)
y Duarte García-Luis J. MD PhD.*

.....
MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA (*), SERVICIO DE HEMATOLOGÍA (+)
Y SECCIÓN DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA

REMITIR CORRESPONDENCIA A: MÓNICA ÁLVAREZ GONZÁLEZ. SECCIÓN NEUROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA
CTRA DE ÁVILA S/N, 40001. SEGOVIA. FAX: 921419149. CORREO ELECTRÓNICO: MALGOMONICA@GMAIL.COM

RESUMEN

La hemorragia intracraneal es la complicación más grave secundaria al tratamiento anticoagulante y/o antiagregante. Objetivo: determinar la incidencia, los factores de riesgo, y el pronóstico de la HIC en la población de Segovia en el último quinquenio. Enfermos y métodos: se analizaron 380 enfermos con HIC, de los cuales 75 (20,2%±4,01) estaban anticoagulados, y 36 (3,6%±1,86) antiagregados. La Hipertensión Arterial (HTA) en el grupo de enfermos anticoagulados se presentó en un 62,7%±4,86, y en el grupo de enfermos que no recibían TAO en un 42,4%±4,95. De los enfermos que recibieron TAO murieron el 35,1% frente al 21,9% de los enfermos que no recibían TAO. El porcentaje de HIC en enfermos anticoagulados respecto al total de las HIC fue de un 19,2%±3,95. La media de INR en el momento del diagnóstico fue de 3,49±1,99. Conclusiones: La aparición de la HIC no está relacionada con una sobredosificación del TAO, a pesar de que la mortalidad sea ligeramente superior en los enfermos anticoagulados. La HTA es el factor de riesgo más frecuente asociado a hemorragia cerebral, de ahí la importancia de llevar a cabo un adecuado control de las cifras de la tensión arterial y así evitar la aparición de eventos hemorrágicos.

Palabras clave: Hemorragia intracraneal, Tratamiento anticoagulante oral, Hipertensión Arterial.

SUMMARY

Intracranial bleeding is the most severe complication caused by anticoagulant or antiplatelet treatment. Objective: Know the relationship between epidemiological, clinical, laboratory and radiological, data with the clinical course and risk factors, including the consumption of oral anticoagulants, on forecasting the intracranial hemorrhage in a population sample in the province of Segovia in the last five years. Sick and methods: 380 patients with intracranial hemorrhage were examined of which 75 (20.2% ±4, 01) received oral anticoagulants, and 36 (3.6% ±1, 86) received antiplatelet treatment. The arterial hypertension in the group of sick anticoagulated was presented by 62.7% ±4, 86, and in nontreated patients 42.4% ±4, 95. Anticoagulated patients died 35.1% to 21.9% of nontreated patients. The percentage of intracranial hemorrhage was a 19.2% ±3, 95 in anticoagulated patients. Average International Normalized Ratio at the time of diagnosis was 3,

49±1, 99. Conclusions: The risk of the intracranial hemorrhage is not linked to an overdosage of the oral anticoagulants, while the mortality is slightly higher in the anticoagulated patients. The arterial hypertension is the most common risk factor associated with intracranial bleeding, hence the importance of carrying out adequate control of arterial hypertension and thus avoid the occurrence of events bleeding.

Keywords: arterial hypertension, intracranial hemorrhage, oral anticoagulant treatment.

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación es un tratamiento eficaz en la prevención de fenómenos embólicos, destacando como complicación más grave en estos enfermos la hemorragia intracraneal [1,2].

La hemorragia intracraneal (HIC) asociada a la terapia anticoagulante es poco común (0.2%-3%/año) [3,4], siendo más elevada la tasa anual en los enfermos que presentan sobredosificación en el tratamiento anticoagulante (TAO), y con mayor riesgo de mortalidad [1,2]. Sin embargo, se ha observado la aparición de las hemorragias intracraneales asociadas al tratamiento anticoagulante oral, con una Ratio Internacional Normalizada (INR) en el rango terapéutico (2,0 - 3,5) [5-7,14]. La HIC es la complicación más grave del TAO, con una mortalidad mayor del 50%. En los últimos años, se ha relacionado la HIC con diversos factores de riesgo en enfermos tratados con TAO, como edad avanzada (mayor de 70 años) [5-9], hipertensión arterial (HTA), antecedente previo de enfermedad cerebrovascular [10], intensidad de la anticoagulación (cuantificado por el INR) [9-11], leucoaraiosis [1, 11,15], combinación de terapia anticoagulante y antiagregante [12, 13, 14].

OBJETIVO

La cuantificación del riesgo de sangrado y la identificación de factores potencialmente modificables es crucial para tomar decisiones a la hora de indicar la terapia anticoagulante y/o antiagregante.

El objetivo de nuestro estudio es determinar la incidencia, los factores de riesgo, y el pronóstico de la HIC en la población de Segovia en el último quinquenio.

ENFERMOS Y MÉTODOS

La provincia de Segovia tiene una población en gran parte rural compuesta por 155.517 habitantes, según la estimación del Instituto Nacional de Estadística (INE) del 2005. El 98% de la población está cubierta por el Sistema Nacional de Salud. La urgencia y atención neurológica especializada en la provincia está localizada en un único hospital en Segovia capital.

La hemorragia intracraneal (HIC) se define como la extravasación de sangre dentro del cráneo como consecuencia de la ruptura de un vaso craneal. Esta ruptura puede ocurrir en diversas localizaciones, lo que nos permitirá clasificar distintos tipos de hemorragia intracraneal.

En nuestra base de datos codificados de acuerdo al CIE-9 430 y 438, desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2005, se han detectado 380 enfermos con diagnóstico de HIC en el Hospital General de Segovia. Todos los enfermos presentaban una historia clínica compatible con HIC confirmada con tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM) craneal.

Se analizaron de forma retrospectiva los informes clínicos de alta e historias clínicas, las siguientes variables clínicas: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, fibrilación auricular (FA), prótesis cardiaca valvular, trombosis venosa profunda (TVP), INR en el momento del diagnóstico, antecedente previo de traumatismo craneoencefálico (TCE), localización, tipo de hemorragia cerebral, así como terapia con tratamiento anticoagulante y/o antiagregante.

Los controles de INR, se realizaron en la unidad de Coagulación del Servicio de Hematología, mediante la extracción de sangre venosa periférica con el reactivo STA-R de la casa comercial "Roche", siendo seguidos los enfermos periódicamente en esta unidad.

Los datos han sido tratados mediante el pro-

grama Statistical Program for the Social Sciences (SPSS) versión 13.0. Las técnicas utilizadas para el estudio de los resultados han sido análisis descriptivos, tablas de contingencias, verificación de la normalidad en la distribución de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se confirmó la normalidad de todas las variables cuantitativas continuas. Se consideró que la variable no seguía una distribución normal para valor de $p > 0,05$. La asociación entre variables cualitativas se evaluó con el test de la χ^2 y entre cuantitativas

con la t de student o la U de Mann Whitney, dependiendo del tipo de distribución de los datos. En todos los casos se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. En un modelo de regresión logística, con una estrategia “hacia atrás”, se analizó el efecto de las variables sobre la mortalidad. Se calcularon las odds ratio, sus IC95%, y el nivel de significación.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de enfermos con hemorragia intracraneal	
Variables	X±DE (N=380) %±EE
Sexo	
Mujer	156 (41,1%±2,52)
Hombre	224 (58,9%±2,52)
Edad en el momento de la clínica	
Mujer	73,13±13,95
Hombre	69,32±16,38
Presentación clínica	
Agudo	236 (61,9%±2,49)
Progresivo	144 (38,1%±2,49)
Tipos de Hemorragia	
Intraparenquimatosa	200 (53,1%±2,55)
Subdural	71 (18,8%±2,00)
Subaracnoidea	59 (15,1%±1,83)
Intraparenquimatosa+subdural +subaracnoidea	20 (5,3%±1,14)
Cerebelosa	15 (3,7%±0,96)
ACV hemorrágico	10 (2,7%±2,27)
Secundario a Tumor	5 (1,3%±0,58)
Escala de Glasgow al inicio (puntos)	
15-13 (leve)	238 (62,63%±2,45)
12-10 (moderado)	67 (17,63%±1,91)
<9 (grave)	75 (19,73%±2,00)
Tratamiento inicial	
Médico	330 (86,80%±1,77)
Quirúrgico	50 (13,2%±3,36)
Factores de riesgo	
HTA	173 (45,9%±2,55)
FA	60 (16,1%±1,88)
Tratamientos	
Antiagregación Si	36 (9,47%±1,14)
Anticoagulación Si	75 (20,20%±2,05)

X= Número de enfermos; DE: Desviación estándar; EE: Error estándar

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGÍA

Recibieron el diagnóstico clínico y radiológico de HIC 380 enfermos, 156 mujeres (41,1%±2,52) y 224 hombres (58,9%±2,52). La edad media en el momento de la hemorragia fue de 70,88±15,52 años.

Un total de 75 (20,2%±2,05) enfermos estaban previamente anticoagulados, y 36 (9,47%±1,14) enfermos estaban antiagregados (Tabla 1).

La edad media en el grupo de HIC anticoagulados fue superior (76,04±7,70 años), a la de los que no recibían dicho tratamiento (69,40±16,78 años) con una diferencia de medias por edades entre ambos grupos de 6,64±1,99 ($p < 0,0001$). En el grupo de enfermos con HIC adicionalmente antiagregados la edad media era de 78,28±8,28 años. La diferencia por edades era de 8,26±1,70 ($p < 0,0001$).

La incidencia estimada de HIC en nuestro centro, es de 244 casos por 100.000 habitantes/año. El porcentaje de HIC en enfermos anticoagulados respecto al total de las HIC fue de un 19,2%±2,30.

De las patologías por las cuales se instaura TAO, la más frecuente fue la FA en 52 enfermos (72%±2,30), prótesis cardiaca en 18 enfermos (25,4%±2,23) y TVP en 15 enfermos (20%±2,05).

El tiempo medio de presentación de las hemorragias desde el inicio del TAO fue de 60,54±54,79 meses. El 11,2% de las HIC se produjeron en los tres primeros meses del inicio del tratamiento. La media de INR en el momento del diagnóstico fue de 3,49±1,99.

De los enfermos anticoagulados por FA, 24 (40,7%±2,77) estaban sobredosificados y 24 (40,9%±2,52) en rango terapéutico. De los que estaban anticoagulados por TVP, 7 enfermos (42,9%±2,53) estaban sobredosificados y 5 (31%±2,37) en rango terapéutico. De los enfermos anticoagulados por prótesis cardiaca presentaron exceso de coagulación 5 (29,8%±2,34) y dentro de límites normales 8 (40,4%±2,51), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

LOCALIZACIÓN DE LAS HIC, TIPOS DE HIC

En el momento del diagnóstico, en 42 enfermos previamente anticoagulados (56,8% ± 2,54) el inicio era agudo, y 33 (43,2% ± 2,54) presentaron un cuadro progresivo. No se encontraron diferencias en la forma de inicio de la clínica respecto al grupo de enfermos no tratados.

El hemisferio izquierdo se afectó con más frecuencia (56%) que el derecho (31%), siendo más rara la afectación bilateral (12,7%), no encontrando diferencias significativas.

En los enfermos anticoagulados la afectación de los ganglios basales asociada a la HTA fue de 34%±2,43 y en los no anticoagulados fue de 29,4%±2,33, con una diferencia de 4,6%±1,07.

La hemorragia intracraneal masiva en el grupo de enfermos anticoagulados fue de 28,8%±2,32, y en los no anticoagulados fue de 23,6%±2,17 con una diferencia de 5,2%±3,60.

En la tabla 2 se describen los diferentes tipos de hemorragias en ambos grupos de enfermos.

FACTORES DE RIESGO

La HTA fue más frecuente en los enfermos anticoagulados que en los que no recibían TAO, con una diferencia de 20,3%±2,55, ($p=0,002$). En los hombres anticoagulados la HTA fue más frecuente que en los no anticoagulados, la diferencia entre ambos era de 29,5%±2,44 ($p < 0,001$), mientras que en las mujeres no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de enfermos que estaban antiagregados, la HTA estuvo presente en un 58,3%±2,52 con una diferencia de 4,4±1,05 respecto al grupo de anticoagulados. Antecedente de ictus previo fue otro factor de riesgo en los anticoagulados respecto a los no anticoagulados, con una diferencia de 31,9%±1,89, ($p < 0,0001$). La claudicación intermitente de causa vascular, fue un factor de riesgo en los anticoagulados respecto a los no anticoagulados, con una diferencia de 15,3%±1,57, ($p < 0,0001$).

En relación con otros factores de riesgo cardiovascular como diabetes e hipercolesterolemia

no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Tipos de hemorragias en enfermos anticoagulados						
	Mujeres		Hombres		Total (N=75)	
	N	%±EE	N	%±EE	N	%±EE
Hemorragia intraparenquimatosas	25	33,1%±2,41	16	21,6%±2,11	41	54,7±2,55
Hemorragia Cerebelosa	2	2,7%±0,83	4	5,4%±4,98	6	8,1±1,39
Hemorragia subaracnoidea	2	2,6%±0,81	1	1,4%±0,60	3	4,0±1,0
Hematoma subdural	5	6,8%±1,29	11	14,9%±1,82	16	21,6±2,11
Hemorragia subdural, subaracnoidea e intraparenquimatosas	3	4,1%±1,01	2	2,7%±0,69	5	6,8±1,29
ACV hemorrágico	2	2,7%±0,69	2	1,4%±0,60	4	4,1±1,01
Tipos de hemorragias en enfermos que no recibían tratamiento						
	Mujeres		Hombres		Total (N=269)	
	N	%±EE	N	%±EE	N	%±EE
Hemorragia intraparenquimatosas	53	37,1%±2,47	90	62,9%±2,47	143	53%±2,56
Hemorragia Cerebelosa	4	50%±2,56	4	50%±2,56	8	3%±0,87
Hemorragia subaracnoidea	19	37,3%±2,48	32	62,7%±2,48	51	18,9%±2,00
Hematoma subdural	19	41,3±2,52	27	58,7%±2,52	46	17%±1,92
Hemorragia subdural, subaracnoidea e intraparenquimatosas	5	41,7%±2,52	7	58,3%±2,52	12	4,4%±1,05
ACV hemorrágico	1	20%±2,05	4	80%±2,05	5	1,9%±0,70
Secundario a Tumor	3	60%±2,51	2	40%±2,51	5	1,8%±0,70



TRATAMIENTO

De los 380 enfermos en estudio, 50 de ellos recibieron tratamiento quirúrgico (13,2%±1,73), de los cuales 11 estaban anticoagulados (14,6%±1,81).

De los 110 (29,3%±2,33) enfermos que presentaron (TCE) 7 de ellos recibieron tratamiento quirúrgico (14,3%±1,79).

MORTALIDAD

La mortalidad de forma global representa el 25,5% del total y la segmentada por años se refleja en la tabla 3. En el grupo de enfermos anticoagulados la mortalidad fue ligeramente mayor, de un 35,1%, con una diferencia de 9,6%±1,51. En el grupo que no recibieron tratamiento la mortalidad representó el 21,9%. La mortalidad en los pacientes anticoagulados con una HIC masiva (71%) fue mayor respecto a los pacientes anticoagulados con HIC de menor tamaño (9,6%) (p<0,0001) con una OR de 23,256 con un IC al 95%(12,658-41,667) (p<0,0001).

El TCE no se correlacionó de forma significativa con mortalidad (p=0,140). La odds ratio (OR) de mortalidad para los enfermos tratados con TAO fue de 1,934 con un IC al 95%(1,115-3,356) (p=0,018).

En el modelo final se observaron como variables significativas para predecir la OR de mortalidad, hemorragia masiva y afectación grave en la escala de Glasgow siendo el riesgo de mortalidad 8.55 veces superior frente a los enfermos que sufrieron otro tipo de HIC y menor afectación en la escala de Glasgow. La probabilidad de mortalidad en los enfermos que presentaron hemorragia masiva y Glasgow grave fue de 0,92; hemorragia masiva y Glasgow moderado la probabilidad de mortalidad fue de 0,66 y hemorragia masiva y Glasgow leve fue de 0,33.

Las variables edad, sexo, y tratamiento anticoagulante no fueron predictivas de mortalidad. (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los enfermos anticoagulados crónicamente tienen un riesgo ocho veces mayor de sufrir HIC que la población no anticoagulada de la misma edad [15]. A pesar de todo, el riesgo es bajo puesto que la frecuencia de HIC es de 1,6% del total de enfermos anticoagulados [15]. La frecuencia del total de hemorragias intracraneales (HIC, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural) en enfermos anticoagulados crónicamente es del 6,8% [16]. Si bien, nuestros datos son diferentes a los estudios publicados previamente con respecto

Tabla 3. Mortalidad segmentada por años

Año	% Mortalidad
2000	13,5%
2001	15,6%
2002	19,8%
2003	17,7%
2004	21,6%
2005	11,5%
Global	25,5%

al porcentaje de enfermos con HIC tratados con anticoagulantes ^[17], en nuestro estudio la incidencia estimada de HIC es de 244 casos por cada 100.000 habitantes/año, representando la HIC en enfermos que reciben TAO un 19% del total de HIC. Este dato estaría en concordancia con lo publicado por Flaherty en 2007 ^[18]; porcentaje de enfermos en el rango terapéutico ^[19]; volumen de la hemorragia en enfermos con TAO ^[18]; incremento en la mortalidad en enfermos con TAO ^[16]; y proporción de hemorragias intraparenquimatosas y subdural ^[20]. En nuestra población existe una mayor población anticoagulada respecto a otras series.

Encontramos similitudes con estudios publicados previamente con respecto a riesgo relativo entre hemorragia intracraneal masiva y mortalidad ^[16]. La relación entre el Glasgow categorizado y mortalidad fue altamente significativa, es decir había una mayor mortalidad a menor puntuación en la escala de Glasgow. La mayor incidencia de HIC en enfermos con TAO se da durante el primer año de tratamiento (50-70%) con una alta correlación entre el riesgo de sangrado cerebral y los primeros meses del inicio del tratamiento anticoagulante oral. El mayor porcentaje de sangrado cerebral en nuestro estudio se produjo entre el primer y segundo mes, encontrado un repunte a los 13 meses del inicio del tratamiento. En la serie de Jeffree existe relación entre HIC y variabilidad del INR en el inicio del tratamiento, indicando ser un factor de riesgo de sangrado ^[22]. Este hecho justifica lo importante que es el control terapéutico del tratamiento anticoagulante oral durante los primeros meses ^[16,23]. En diversos trabajos se ha evidenciado la relación entre el consumo de fármacos anticoagulantes orales y las hemorra-

gias intracraneales, estando éstas directamente relacionadas con el grado de anticoagulación, y presentando una mayor mortalidad que las que se producen de forma espontánea en los enfermos no sometidos a tratamiento anticoagulante. En nuestro estudio la mortalidad fue superior en los enfermos que recibían TAO, pero la mortalidad global por hemorragia intracraneal en la provincia de Segovia fue menor a la obtenida en el trabajo de García Frade et al (30%) ^[2]. No encontramos que la hemorragia cerebral esté relacionada con anticoagulación excesiva, similar a otros trabajos publicados previamente ^[2]. Dado que el valor medio del INR en nuestra serie estaba en el rango, consideramos que en la hemorragia cerebral deben influir otros factores más relevantes como la edad, el tiempo de tratamiento desde el inicio, la existencia de enfermedad de pequeños vasos, y la comorbilidad asociada. Aunque en los enfermos hipertensos la localización más frecuente de hemorragia intracraneal son los ganglios de la base, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la HTA y la localización de la hemorragia intracraneal en los ganglios de la base en los enfermos anticoagulados ^[3]. En relación con los ictus previos, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, entre los enfermos tratados y no tratados con TAO presentándose como factor de riesgo de manera mucho más notable en los enfermos anticoagulados. Consideramos que este hecho puede deberse a que este grupo de enfermos presenta otras enfermedades asociadas y mayor comorbilidad. Al igual que en otros trabajos, en nuestro estudio, la patología que con mayor frecuencia condicionó tratamiento con anticoagulantes orales fue la fibrilación auricular ^[1,2].

Tabla 4. Modelo de regresión logística para predecir mortalidad

<i>Variables</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Hemorragia masiva	7,935	3,609-17,443	0.000
E. Glasgow al inicio			
Grave/Moderado	7,015	2,635-18,672	0.000
Grave/Leve	76,587	27,571-212,479	0.000

En nuestra población la edad media de los enfermos con HIC fue superior en los que recibían tratamiento anticoagulante y/o antiagregante respecto a los enfermos que no recibieron ningún tipo de tratamiento. En concordancia con otros trabajos el factor de riesgo más importante asociado a las hemorragias intracraneales es la HTA, por tanto pensamos que un adecuado control de la HTA podría ser sumamente importante para prevenir eventos hemorrágicos ^[1,2].

Hay que decir que nuestro estudio esta limitado al ser retrospectivo y por lo tanto se pierden casos, siendo la incidencia estimada menor que la incidencia real.

CONCLUSIONES

Las hemorragias intracraneales que se producen en enfermos anticoagulados constituyen en nuestro estudio un 19% del total de HIC. Su aparición no

está relacionada con una sobredosificación del tratamiento anticoagulante, y si con la variabilidad del INR en el inicio de la anticoagulación, por tanto es muy importante un correcto control, ya que el mayor porcentaje de sangrado cerebral ocurre entre el primer y segundo mes del inicio del TAO. La edad media de los enfermos con hemorragia cerebral y sometidos a TAO es mayor que la edad de los enfermos que presentaron hemorragia cerebral sin tratamiento anticoagulante. Esta diferencia también se debe a las características de la propia población, es decir, a mayor edad existe más comorbilidad. La hipertensión arterial es el factor de riesgo más frecuente asociado a hemorragia cerebral, de ahí la importancia de llevar a cabo un adecuado control de las cifras de tensión arterial y así evitar la aparición de eventos hemorrágicos. Por tanto, debe evaluarse de forma cuidadosa el beneficio-riesgo que existe al indicar el tratamiento con fármacos anticoagulantes orales, y siempre establecer los factores que pueden contribuir a la aparición de una HIC en enfermos anticoagulados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez-Campello A, Roquer-González J, Gomis-Cortina M, et al. Hemorragia cerebral en enfermos en tratamiento con anticoagulantes orales. *Revista Neurología* 2005; 40 (1): 19-22.
2. Cantalapiedra A, Gutiérrez O, Tortosa JJ, et al. Oral anticoagulant treatment: Risk Factors involved in 500 intracranial hemorrhages. Department of Hematology. Hospital Universitario Rio Hortega, Universidad de Valladolid, Spain. *J Thromb Thrombolysis* (2006) 22:113-120.
3. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Haemost.* 2009 Aug;102(2):268-78.
4. Nicolini A, Ghirarduzzi A, Iorio A, Silingardi M, et al. Intracranial bleeding: epidemiology and relationships with antithrombotic treatment in 241 cerebral hemorrhages in Reggio Emilia. 2002 Sep;87(9):948-56.
5. Gorter JW, for the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia. Patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53: 1319-27.
6. Robert G Hart, MD. Risk of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. UptoDate Online. Available at: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~0016wKHhnSdh7P1> (2006)
7. Rosand J., Eejman MH, Knudsen KA et al .The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; 164:880.
8. Thorsten Steinert, Jonathan Rosand, Michael Diringer. FAHA. Intracerebral Hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Stroke*. 2006;37:256).
9. Sjoblom L, Hardermard HG, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of in-

tracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy. A Swedish multicenter study. *Stroke* 2001; 32:2567.

10. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; 164:880.

11. Fang MC, Go AS, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1231

12. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141:745.

13. Rosand J, Hylek EM, O'Donnel KC, et al. Warfarin associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: A genetic and pathological study. *Neurology* 2000; 55:947-951.

14. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracerebral hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:215.

15. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Out-patient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20. intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1995; 23:950-4.

16. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, predic-

tion, and prevention. *Am J Med* 1993; 95:315-28.29.

17. Stroke prevention in atrial investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156:409-416.

18. Flahetty MI, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:116-121.

19. Alexander Y, Zubkov, Jayawant N, Mandrekar, Daniel O. Claassen et al. *Arch Neurol* 2008;65(10)1320-1325.

20. Tejero MA, Guerrero-Peral AL, Iglesias F, et al. Hematomas cerebrales espontáneos múltiples. Descripción de una serie y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2009;48:346-348.

21. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, et al. Combined anticoagulant antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004; 35:2362-2367.

22. Jeffrey RL, Gordon DH, Sivasubramanniam R, and Chapman A. Warfarin related intracranial haemorrhage: A cas-controlled study of anticoagulation monitoring prior to spontaneous subdural or intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2009;16:882-885.

23. Flahetty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology* 2008;71:1084-1089.