



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

POSGRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD

Elaboración de un modelo experimental in-Vitro de la hemorragia intracerebral, para valorar la velocidad de disolución de la hemorragia en un medio fisiológico estático versus re-circulante.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA NEUROCIROGIA

PRESENTA

Christopher Mader Alba

TUTOR: Dr. Guy Gilbert Broc Haro

México DF, Noviembre 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A Mis Padres:

Basta decir, que por decirme que podía alcanzar cualquier cosa que me propusiera en la vida y siempre continuar motivando. Esta es una de las metas más grandes.

A Mis Hermanos: Vanessa, O. David, Eric Y Lara C.

Por ayudarme a ser quien soy como persona.

A mi Abuelo Fernando:

Por ser un ejemplo como persona con ética en el aspecto profesional, pero más importante en el personal. Por enseñarme el valor de su amor y cariño incondicional a su familia, trabajo y a México.

A mis abuelos: Joseph †, Margaret † y Leticia †.

Por su cariño infinito y apoyo incondicional. Siempre están conmigo, con cada meta que me ayudan a cumplir.

A Arturo Meza Mendoza "Palito" †:

Espero ser tu digno colega, siempre.

Agradecimientos:

A mis Profesores:

Dres. F. Ramos, M. Lorenzo, JJ. Gutiérrez, N. Vargas,

Por compartir sus conocimientos y abrir mi mente al aprendizaje.

A mis Maestros:

Dres. F. Velasco, O. Chapa, E. Basurto, G. Broc, L. Borba

Por la enseñanza tanto profesional, como personal.

A la familia: Tíos, Primos y Sobrinos

Por saber que están ahí.

A mis amigos:

Médicos: Ricardo F., Daniel X., Horacio V., Manuel G., Leonardo S., Jorge C., Claudia O. y Rodrigo N.

Por seguir acompañándome en la aventura de la medicina.

No Médicos: Moritz P., Phillip R., Alessandro C.

Por ser mi salud mental, y apoyarme en mí aventura que es la medicina.

A mis compañeros residentes del Hospital General de México y con los que he rotado en otros servicios.

Por momentos inolvidables a lo largo de estos 6 años.

A Flor, Braulia, Laura y Cristina

Por asegurar que no se me olvidara comer, durante todos estos años.

Sobretudo agradezco a mis Pacientes:

Por depositar su salud y confianza en mí.

Indices

Portada	1
Índice	4
Resumen.....	5
Introducción	6
Definición:	6
Epidemiología:.....	6
Factores de Riesgo	6
Presentación.....	7
Clínica	7
Radiológica	7
Manejo	8
Medico.....	8
Quirúrgico.....	9
Pronostico	9
La Hemostasia	10
Vía Extrínseca	10
La Fibrinólisis.....	10
Justificación	12
Objetivo	13
Hipótesis.....	13
Métodos	13
Resultados	14
Discusión	15
Conclusión	15
Referencias.....	16
Bibliography	16

Resumen

La hemorragia intracerebral es la afección cerebrovascular más grave de todas, por ser la que conlleva a mayor mortalidad y morbilidad. (Hillbom, 2013; 20). Contando con una tasa de mortalidad de aproximadamente 50% en los primeros 30 días y una morbilidad con dependencia severa a los sobrevivientes.

Se han estudiado varios tipos de procedimientos, para alterar la evolución natural de esta entidad patológica, sin embargo a la fecha no existen lineamientos que ofrezcan un mejor resultado para los pacientes con esta patología.

Es por esto que se intenta dar mayor entendimiento del comportamiento de la patología por medio de un modelo experimental in-vitro, para poder establecer mejores resultados en el tratamiento de estos pacientes.

En este estudio se logró observar que el coágulo es sensible a su microambiente y que aún hay aspectos del tratamiento para esta patología a considerar. Ya que el coágulo reduce su tiempo de disolución al lavar su microambiente.

Por lo que amerita consideración para establecer terapéuticas con otros puntos de vista y requiere de más estudio de laboratorio y clínico, para poder realizar una aplicación del fenómeno que se presenta al cambiar el microambiente de un coágulo.

Introducción

La hemorragia intracerebral es aproximadamente el 10% al 15% de los accidentes cerebrales vasculares y produce altas tasas de mortalidad de hasta 50 % en los primeros 30 días, dejando a los que sobreviven con altos índices de morbilidad y discapacidad. (Mayberg, 2012; 32).

Definición:

Por definición, la hemorragia intracerebral es más que solo el acumulo de sangre dentro del parénquima cerebral, secundario a una ruptura vascular no traumática, ni aneurismática.

Es el inicio súbito de cefalea con alteración del estado de alerta, o con presentación de un déficit focal asociado a la colección focal de sangre en el parénquima cerebral, demostrado por imagen o autopsia que no sea secundaria a trauma o conversión hemorrágica de un evento isquémico. (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1990; 21) (Díez-Tejedor, 2001; 33).

Se sub-clasifica por su localización y su extensión.

Epidemiología:

La incidencia de la hemorragia intracerebral, tiene una gran variabilidad en relación a género, grupo etario y raza. Según la bibliografía reportada la incidencia se estima en 2 millones de casos anuales mundialmente, con un pico entre las 5ª y 8ª década de la vida, duplicando su riesgo con cada década aumentada. Siendo más frecuentes en pacientes del género masculino que femenino y en población asiática mayor que en hispano-americano y que en caucásica.

En los Estados Unidos Norte Americanos, la incidencia es mas en población negra e hispano-mexicana, que en blancos-caucásicos. (Zahuranec, 2006; 66) (Broderick, 1992; 326).

En México el sistema de vigilancia epidemiológica no ha establecido una diferenciación específica de los accidentes vasculares cerebrales que están reportados con una incidencia de 381 casos por cada 100000 habitantes. (Cantú-Brito, 2010; 41). Extrapolando esta información al porcentaje de incidencia de la hemorragia intracerebral obtendríamos aproximadamente una incidencia de 57 por cada 100000 habitantes. Sin embargo la información es inexacta y con la intención de obtener una vigilancia más precisa se formó el Registro Hospitalario Multicéntrico en Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC), donde se establece un sistema de vigilancia, que demostró que el 28% de los eventos vasculares agudos son secundarios a la hemorragia intracerebral. (Ruiz-Sandoval, 2011; 53).

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para la hemorragia intracerebral se pueden dividir en dos tipos, los modificables y los no modificables. (Ruiz-Sandoval, 2011; 53) (Woo, 2004; 35)

Los factores no modificables de riesgo más frecuentes para presentar una hemorragia intracerebral como comentados anteriormente, son la edad y grupo étnico. Incluyendo otros factores con menor relación de asociación, como el factor hereditario y la presencia de hemorragia intracerebral previa. La angiopatía amiloide cerebral como enfermedad asociada, representa la probable explicación del porqué de la localización de la hemorragia intracerebral en pacientes no hipertensos.

Sin embargo existen factores de riesgo modificables que incluyen: El manejo de la hipertensión, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, tabaquismo y hábito etílico. (Woo, 2004; 35).

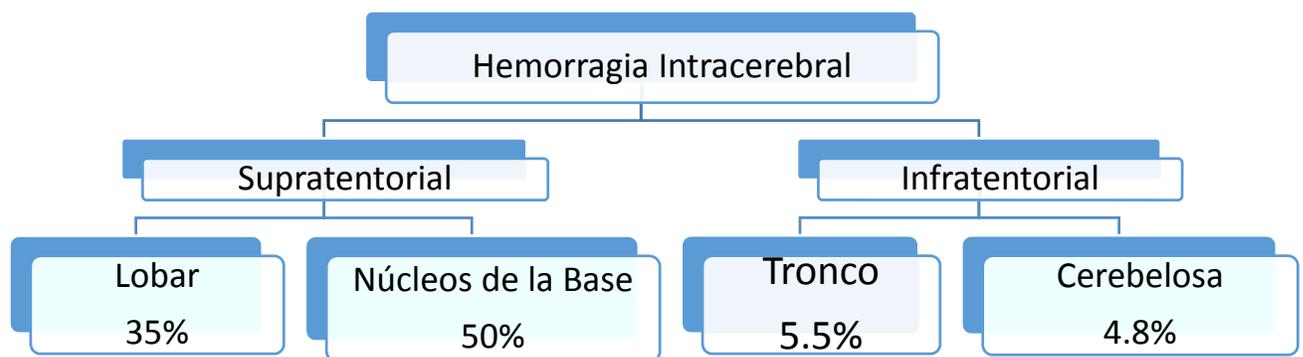
La hipertensión es el factor de riesgo modificable más significado (O'Donnel, 2010; 376) y está presente hasta en un 60% de los casos (Ruiz-Sandoval, 2011; 53).

Presentación

Clínica

La hemorragia intracerebral presenta su déficit focal, (hemiparesía, hemianestesia, alteraciones del campo visual, afasia y, u oftalmoplejía) según la localización de la lesión.

Se clasifica supratentorial e infratentorial. Subclasificando la supratentorial en lesión de núcleos basales o lobares y la infratentorial en lesión de tronco cerebral o cerebelosa.



(Ruiz-Sandoval, 2011; 53)

Siendo la más frecuente de estas presentaciones en núcleos de la base.

Independientemente de su localización el déficit focal y el paciente cursa con cráneo hipertensivo, lo que condiciona alteraciones del estado de alerta, vómito y alteraciones cognitivas progresivas y grado de severidad incluyendo el estado comatoso. (Dubourgh, 2011; 30).

Por lo que se han realizado muchas escalas en base al estado de alerta, en el momento de ingreso en relación a la escala de coma de Glasgow. Una de las clasificaciones más aceptadas es la "ICH-Score" (Hemphill, 2001; 32), que se basa además del valor de la escala de coma de Glasgow en la cantidad de volumen de la hemorragia, presencia o no de irrupción intra-ventricular, localización y edad del paciente.

Radiológica

Los estudios de imagen por tomografía computarizada sin contraste, tienen prácticamente un 100% de sensibilidad y especificidad para detectar hemorragias intracerebrales. (Wanke & Forstings, 2005; 15).

Es por medio de este estudio que se debe estimar la localización y el tamaño de la hemorragia para así poder determinar, algún tipo de terapéutica y uno de los valores de los factores pronósticos.

El volumen se estima por a formula de esfera volumétrica por medio de la fórmula: $AxBxC/2$, donde A es el diámetro máximo del hematoma y B es el diámetro perpendicular en el mismo corte de tomografía. C equivale al número de cortes multiplicado por el grosor de los mismos en el que aparece la lesión. (Kothari, 1996; 27).

El estudio radiológico también es importante para poder determinar la edad de la lesión basado en las unidades Hounsfield en la tomografía (Wanke & Forstings, 2005; 15), así como puede ser utilizada el estudio de resonancia magnética, (sin finalidad de establecer diagnóstico oportuno) en la cual se puede observar con mayor exactitud la evolución de la hemorragia por las características de la desoxigenación y descomposición de la hemoglobina. (Hayman, 1991; 12).

Tiempo de inicio	Componente hemorrágico	T1	T2	Eco T2
Hiper-agudo < a 24 horas	Oxihemoglobina, desoxihemoglobina y plasma	Iso-intenso	Hiper-intenso en la periferia, Hipo-intenso al centro	Hipointenso Primero cambios
Agudo 1 a 3 días	Desoxihemoglobina aumentada y plasma	Iso-intenso	Hipo- Intenso	Hipointenso
Subagudo temprano 3 a 7 días	Metahemoglobina intracelular y plasma	Hiper-intenso	Hipo- Intenso	Hipointenso
Subagudo tardío 7 a 14 días	Metahemoglobina extracelular	Hiper-intenso	Hiper- intenso	Hipointenso
Crónico > de 14 días	Hemosiderina y cavitación por LCR	Hipo-Intenso	Hipo- Intenso	Hipointenso

(Hayman, 1991; 12)

Manejo

Medico

Como en cualquier urgencia médica el manejo inicial consta de la estabilización del paciente, en relación a la vía aérea, ventilación y circulación.

En la hemorragia intracerebral el mayor riesgo para un peor pronóstico es el re-sangrado y por lo tanto debe ser el enfoque principal en el tratamiento inicial de los pacientes que ingresan a los servicios de urgencias y se establece el diagnostico de hemorragia intracerebral.

Se ha demostrado que el re-sangrado está asociado a hipertensión en las primeras 3 a 24 horas posteriores al evento (Anderson, 2010; 41) y que disminuir la hipertensión arterial de forma agresiva, favoreció el pronóstico final.

Para obtener control agresivo de la tensión arterial, se puede utilizar una gran variedad de arsenal médico, como demostrado a continuación. (Broderick J. , 2007; 38).

Medicamento	Bolo Intravenoso	Infusión Continua
Labetalol	5 a 20 mg cada 15 min	2 mg/min (Max: 300 mg/día)
Nicardipino	No aplica	5 a 15 mg hora

Esmolol	250 µg/kg IV Dosis Inicial	25 a 300 µg/kg min
Enalapril	1.25 a 5 mg cada 6 horas	No Aplica
Hidralazina	5 a 20 mg cada 30 min	1.5 a 5 µg/kg min
Niperideno	No Aplica	0.1 a 10 µg/kg min
Nitroglicerina	No Aplica	20 a 400 µg/kg min

Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se establece en base a

1. La factibilidad de poder aliviar la presión intracraneal.
2. Drenar la hemorragia en caso de ser posible.
3. Tratar las complicaciones secundarias como la hidrocefalia.
4. Modalidades en fase de experimentación.

El tratamiento quirúrgico se divide actualmente en 3 categorías: Craniectomía descompresora, el drenaje estereotáxico y el drenaje endoscópico. Existen nuevas propuestas de manejo, que también se comentaran más adelante.

Las indicaciones actuales para el tratamiento quirúrgico están bien establecidas en base a estudios multi-céntricos, con niveles de evidencia tipo IA. Se demostró claramente que la mortalidad con el manejo quirúrgico disminuye, pero la prevaencia de morbilidad aumenta, consecuentemente teniendo más pacientes con discapacidad severa. Existen meta- análisis que han demostrado esto, y que los resultados sean desalentadores a los 3 meses, ya que los pacientes son dependientes con un "Rankin Outcome Scale" alto y un Barthel bajo. (Broderick J. , 2007; 38) (Paul, 2012; 32 (4):E1)

Las indicaciones quirúrgicas claras establecidas en el meta-análisis con evidencia IA, eran la presencia de hemorragia de 3 o más cm cúbicos en región infratentorial con compresión de tronco cerebral y u obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo. Actualmente, ya no se requiere que el volumen llegue a 3 cm cúbicos, si es que el paciente presenta deterioro clínico progresivo. (Morgenstern, 2010; 41). Por lo que se recomienda una craniectomía y evacuación de la hemorragia. (Broderick J. , 2007; 38)

En la hemorragia lobar a menor distancia de 1 cm de la corteza cerebral, se recomienda la evacuación de la misma por medio de proceso mínimo invasivo, ya sea endoscópico o estereotáxico. (Evidencia nivel II) (Broderick J. , 2007; 38)

Sin embargo aún no están varios trabajos de cohorte en proceso, para establecer la funcionalidad de la terapia quirúrgica en relación al drenaje de hemorragia.

Pronostico

Esta entidad patológica aun en todos los estudios y con todas las terapias y sus variantes presenta una alta tasa de mortalidad: (Broderick J. , Volume of Intracerebral Hemorrhage. A powerful and easy to use predictor of 30-day mortality, 1993; 24)

	Mortalidad a 30 días	Menor a 30 cc	De 30 a 60 cc	Mayor a 60 cc
Lobar	39 %	23 %	60 %	71 %

Núcleos de la base	48 %	7 %	64 %	93 %
Tronco encefálico	44 %	43 %	100 %	NA
Cerebelosa	64 %	57 %	75 %	NA

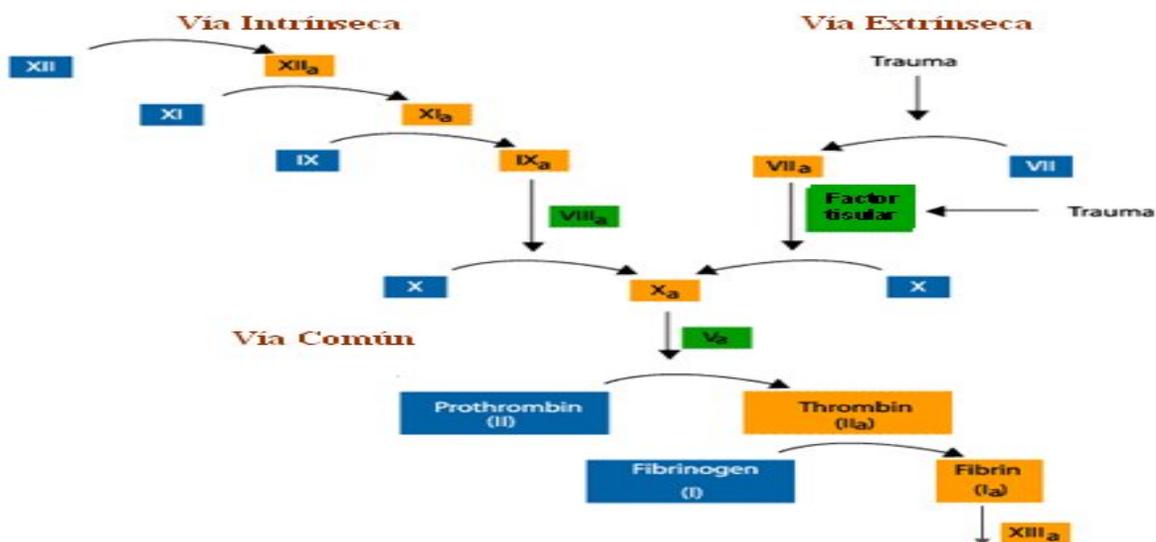
Existen modificaciones de esta escala por otros autores, para aumentar la sensibilidad y la especificidad, incluyendo más factores como son la edad y ajuste de los volúmenes de 40 a 70 ml para lesiones supratentoriales y 20 ml para lesiones infratentoriales.

Este se ha valorar pronóstico "Intra Cerebral Hemorrhage-Grading Scale (ICH-GS) (Grading Scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages, 2007; 38).

La Hemostasia

Vía Extrínseca

La hemostasia es un proceso ampliamente conocido, pero en el caso del cerebro se debe estudiar independientemente. Puesto que la hemorragia que se presenta de forma intracerebral, causa tanto daño, por la alteración metabólica, la alteración de la circulación y por su efecto de volumen. Como comentado anteriormente el re sangrado y por ende el aumento del volumen de la hemorragia intracerebral es el factor más importante, que aumenta el mal pronóstico en esta entidad patológica.



Como parte de la coagulación extrínseca el proceso de formación del coagulo requiere de un factor activador, en el caso de la vía extrínseca de la coagulación, es la tromboplastina tisular (antes conocido como factor III). Es una sustancia que contiene un complejo lipoprotéico tisular (factor tisular), localizado en pulmón, cerebro, hígado, riñón, placenta y endotelio. Su efecto es convertir la protrombina en trombina y requiere para realizar su efecto mínimas concentraciones de calcio ionizado (antes conocido como Factor IV).

La Fibrinólisis

Ha sido el enfoque de varios tratamientos para la hemorragia intracerebral, tratando de disipar el coagulo a mayor velocidad, así aliviando la presión intra-craneal, con diferentes modelos quirúrgico

mínimamente invasivos. Como los es el drenaje por endoscopia o la técnica de colocación de una sonda intra- hemorragia y administrar factores pro fibrinólisis. Y el drenaje del mismo por sonda.

Esta modalidad se ha intentado por varios autores, incluso con aparatos en fase II de aprobación para dispersas la administración del fibrinolítico con aplicación de ultrasonido. Todos estos se enfocan

Justificación

El aspecto fibrinolítico es el punto de enfoque de este trabajo, en el aspecto mismo del coagulo y su lisis, ya que se ha observado que en la hemorragia intra- ventricular la sangre se dispersa "lavar" más rápido comparada con la sangre en hemorragias intracerebrales.

La composición del coagulo mismo, varía según en su estructura tridimensional, debido a que la estructura "membranosa el coagulo está compuesto por una mayor concentración de fibrina que en su interior.

Debido a que, como mencionado anteriormente la activación de la coagulación se da al contacto de los factores de la coagulación con el factor lipoprotéico tisular, forma una membrana exterior y permanece el centro más soluble.

Ningún estudio en la revisión de la bibliografía a estudiado el comportamiento del coagulo en relación a su medio, y esto lo atribuyo a que el estudio de la hemorragia intracerebral por parte del neurocirujano, está enfocada en primer nivel, en el alivio de la presión intra-craneana y desde el punto de vista hematológico el estudio del coagulo no causa daño a estructuras vecinas por su volumen y se estudia el fenómeno de isquemia en territorio vascular adyacente.

Objetivo

Demostrar que el coagulo tiene comportamientos distintos en relación a su tiempo de formación y disolución, si es modificado su microambiente “lavado”.

Hipótesis

Al alterar el microambiente del coagulo en su periferia, la viscosidad de la sangre y su formación del “tapón de coagulo” será menos efectiva. Por lo que su tiempo en fase de coagulo será menor y facilitaría su drenaje.

Métodos

En 10 diferentes muestras, divididas en 2 grupos de 5, se estudia el comportamiento de la formación del coagulo In- Vitro aplicando en una concentración de 1:10 de suero fisiológico (por similitud a las concentraciones del líquido cefalorraquídeo) sangre de donadores voluntarios, con tiempos de coagulación sin alteraciones (TP, aTTP, INR normales) y se mide el tiempo en el que se tarda en formar el coagulo. Un grupo: bajo el microambiente estático del solución fisiológica vs otro grupo donde el microambiente es re-circulante, donde se encuentra lavándose la solución fisiológica sin generar turbulencia.

Se establecen dos grupos experimentales in Vitro

Grupo 1

Se coloca 2 ml de sangre posterior a la toma, bajo condiciones óptimas y se coloca en un recipiente de vidrio con 20 ml de solución fisiológica, Baxter.

Se mide el tiempo hasta la formación del coagulo y posteriormente su disolución.

Grupo 2

Se coloca 2 ml de sangre posterior a la toma, bajo condiciones óptimas y se coloca en un recipiente de vidrio con 20 ml de solución fisiológica, Baxter. En el cual el cual posteriormente a la colocación se inicia un proceso de recambio de la solución que contiene al coagulo por solución fisiológica, que no ha estado en contacto con el mismo.

Se mide el tiempo hasta la formación del coagulo y posteriormente su disolución.

Diseño

Experimental, observacional.

Resultados

En las primeras 4 horas ya se observaron cambios importantes en la constitución del coagulo entre los dos grupos, permaneciendo la sangre del grupo dos soluble, a diferencia del grupo 1 donde se formó el coagulo.

A las 24 horas persistió esta presentación.



El frasco izquierdo presenta el coagulo del grupo 1 sin recambio de la solución fisiológica a las 24 horas, comparado con el coagulo del grupo dos, frasco de la derecha en las dos imágenes, el cual se observa a las mismas 24 horas aun soluble.

Este fenómeno se observó en las 5 muestras comparativas de los grupos 1 comparada con las del grupo 2, después de las 4 horas.

Discusión

Los resultados obtenidos por este estudio in- Vitro, aunque básico, se permite analizar por este trabajo que, ha demostrado claramente que el coagulo es dependiente de su microambiente. Aunque la aplicación in- Vivo está en duda. Cabe mencionar que la bibliografía y la tendencia de los estudios clínicos, está cuestionando la terapéutica actual de la entidad patológica y se están proponiendo tratamientos más agresivos (Hillbom, Could the poor outcome of cerebral hemorrhage be improved by more aggressive first line treatment, 2013; 20).

Con este estudio básico, lo que se demuestra es que la ventana en la que se puede actuar para el tratamiento quirúrgico de esta entidad tiene que realizarse en las primeras horas, para poder proponer un abordaje mínimamente invasivo más efectivo. (Amdu, 2012; 324 E3).

También hay estudios que demuestran que la presencia de los factores de coagulación en contacto con el parénquima cerebral son causantes del daño secundario del área de penumbra, por lo que un “lavado” continuo del microambiente, podría favorecer reduciendo este daño. (Babu, 2012; 32)

Conclusión

Este estudio demuestra que el entendimiento de la formación del coagulo y su daño al cerebro, requiere demás estudio, para su comprensión y por lo mismo para mejorar su tratamiento.

Este trabajo abre las puertas a mas líneas de estudio, como lo son el

1. Comportamiento del coagulo con cambios en su microambiente en experimentos animales.
2. Estructura molecular de los coágulos obtenidos del segundo grupo, para aprender por que no se presentó el fenómeno de la coagulación en ellos.
3. Experimento para observar el comportamiento del coagulo con aplicación de factores fibrinolíticos.
 - a. Interiormente al coagulo
 - b. Exteriormente al coagulo
4. E incluso: A líneas de investigación in vivo a pacientes en las primeras horas de diagnóstico, en la realización de tratamiento quirúrgico para facilitar el drenaje.

A veces el resultado esperado generan más intriga.

Referencias

Bibliography

- Amdur, E. (2012; 324 E3). Minimally invasive treatment for intracerebral hemorrhage. *Neurosurgical Focus*.
- Anderson, C. S. (2010; 41). Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke*, 307-312.
- Babu, R. (2012; 32). Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention. *Neurological Focus*, E8.
- Broderick, J. (1992; 326). The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *New England Journal of Medicine*, 733-736.
- Broderick, J. (1993; 24). Volume of Intracerebral Hemorrhage. A powerful and easy to use predictor of 30-day mortality. *Stroke*, 987-993.
- Broderick, J. (2007; 38). Guidelines for the management of spontaneous ICH in adults: 2007 update: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Out Interdisciplinary Working Group. *Stroke*, 2001-2023.
- Cantú-Brito, C. (2010; 41). Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke*, 878-884.
- Díez-Tejedor, E. (2001; 33). Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de ECV. *Revista Neurologica*, 454-464.
- Dubourgh, J. (2011; 30). State of the art in managing non traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Neurological Focus*, E22.
- Grading Scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. (2007; 38). *Stroke*, 1641-1644.
- Hayman, L. (1991; 12). Mechanism of MR Signal Alterations by acute intracerebral bleed: old concepts and new theories. *American Journal of Neuroradiology*, 899-907.
- Hemphill, J. (2001; 32). The ICH Score: a simple, a reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 891-897.
- Hillbom, M. (2013; 20). Could the poor outcome of cerebral hemorrhage be improved by more aggressive first-line treatment. *European Journal of Neurology*, 1111-1112.
- Hillbom, M. (2013; 20). Could the poor outcome of cerebral hemorrhage be improved by more aggressive first line treatment. *European Journal of Neurology*, 1111-1112.

- Kothari, R. U. (1996; 27). The ABC's of measuring intracerebral hemorrhages volumes. *Stroke*, 1304-1305.
- Mayberg, M. R. (2012; 32). Intracerebral hemorrhage. *Neurological Focus*, 1.
- Morgenstern, L. (2010; 41). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke*, 2108-2129.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (1990; 21). Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke*, 637-676.
- O'Donnell, M. (2010; 376). The Interstroke Study. *The Lancet*, 112-123.
- Paul, A. P. (2012; 32 (4):E1). Controversies in the neurosurgical management of cerebellar hemorrhage and infarction. *Neurocirurgical Focus*, 1-10.
- Ruiz-Sandoval, J. L. (2011; 53). Hemorragia intracerebral espontánea en México: resultados del Registro Hospitalario Multicéntrico Nacional en Enfermedad Vasculat Cerebral (RENAMEVASC). *Revista Neurologica*, 705-712.
- Wanke, F., & Forstings, M. (2005; 15). Imaging of intracranial Hemorrhage: A review article. *European Radiology*, 434-440.
- Woo, D. (2004; 35). The effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke*, 1703-1708.
- Zahuranec, D. (2006; 66). Differences in intracerebral hemorrhage between Mexican-Americans and non hispanic whites. *Neurology*, 30-34.