



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2026,
Volumen 10, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2

REINICIO DE ANTICOAGULACIÓN DESPUÉS DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL: EVIDENCIA ACTUAL Y TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

**RESUMING ANTICOAGULATION AFTER INTRACRANIAL
HEMORRHAGE: CURRENT EVIDENCE AND CLINICAL DECISION-
MAKING**

Gustavo Andres Diaz Cruz

Medico general universidad autónoma de Bucaramanga

Juan Camilo Mejia Villalobos

Universidad metropolitana de Barranquilla

Yusneht Grein Castrillon Moscote

Universidad de Santander UDES

Carlos Alberto Jurado Ortega

Universidad unipamplona

Laura Fernanda Cardona Rubio

Universidad de Santander UDES

María Isabela Gómez Lopez

Universidad de Santander UDES

Ana Lucía Gómez López

Medico general Universidad de Santander UDES

Daniel Gilberto González Santos

Medico general universidad autónoma de Bucaramanga

Liliana Cristina Diaz Cruz

Médico general de la universidad industrial de Santander

Jorge Eduardo Vega Parra

Médico general Universidad de Santander UDES

Miguel Ángel Saza Moreno

Médico general Universidad de Santander UDES

Wendy Katherine rey vega

Médico general Universidad de Santander UDES

Reinicio de anticoagulación después de hemorragia intracraneal: evidencia actual y toma de decisiones clínicas

Gustavo Andres Diaz Cruz¹

gdiaz420@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0001-8063-4609>

Medico general universidad autónoma de Bucaramanga

Juan Camilo Mejia Villalobos

juancamilomejiavilla@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-3184-5298>

Universidad metropolitana de Barranquilla

Yusneht Grein Castrillon Moscote

yusnethcstrlln@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4689-249X>

Universidad de Santander UDES

Carlos Alberto Jurado Ortega

medcarlosjurado@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-2811-771X>

Medico general Universidad de Santander udes

Laura Fernanda Cardona Rubio

lauracardona0210@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-0702-639X>

Universidad unipamplona

María Isabela Gómez Lopez

Gmariaisabela@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-3182-2774>

Universidad de Santander UDES

Ana Lucía Gómez López

Analuciagomezlopez@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-1616-5512>

Medico general Universidad de Santander UDES

Daniel Gilberto González Santos

danigi33@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-5736-3952>

Medico general universidad autónoma de Bucaramanga

Liliana Cristina Diaz Cruz

lilodiaz1801.ld@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-7355-645X>

Médico general de la universidad industrial de Santander

Jorge Eduardo Vega Parra

Jorgeevega1.23@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-6342-3776>

Médico general Universidad de Santander UDES

Miguel Ángel Saza Moreno

buc19182014@mail.udes.edu.co

<https://orcid.org/0009-0007-2034-8070>

Médico general Universidad de Santander UDES

Wendy Katherine rey vega

Wendy_17_03@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8852-8920>

Médico general Universidad de Santander UDES

¹ Autor principal

Correspondencia: gdiaz420@unab.edu.co

RESUMEN

Introducción: La hemorragia intracraneal (HIC) en pacientes bajo terapia anticoagulante representa una de las emergencias neurológicas más desafiantes en la práctica clínica contemporánea. La decisión de reiniciar la anticoagulación tras una HIC enfrenta la paradoja de optimizar simultáneamente la prevención tromboembólica y la minimización del riesgo hemorrágico recurrente. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia disponible sobre el momento óptimo, los criterios de selección de candidatos y los marcos de toma de decisiones para el reinicio de anticoagulación oral tras HIC, con énfasis en fibrilación auricular y anticoagulantes de acción directa. **Métodos:** Revisión narrativa con búsqueda bibliográfica estructurada en PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y LILACS (enero 2010 – marzo 2025), complementada con actualización manual hasta marzo 2026 para ensayos clínicos recientes. La síntesis narrativa se organizó por dimensiones temáticas predefinidas. Se priorizaron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis con datos individuales de pacientes, cohortes prospectivas de alta calidad y guías vigentes (AHA/ASA 2022, ESC 2024, EHRA 2021, ISTH 2022). La calidad metodológica se evaluó con Newcastle-Ottawa para estudios observacionales y RoB 2.0 para ensayos aleatorizados. **Resultados:** Los ensayos RESTART, APACHE-AF y OAC-ICH aportan evidencia de nivel moderado a alto sobre la seguridad y eficacia del reinicio de anticoagulación en pacientes con HIC y fibrilación auricular. El reinicio entre las semanas 4–8 postcicatrización parece asociarse con reducción del riesgo trombótico sin incremento significativo del riesgo hemorrágico recurrente, especialmente con anticoagulantes de acción directa (ACOD). La localización de la HIC (lobar vs. profunda), la presencia de angiopatía amiloide cerebral, el control de la hipertensión arterial y la puntuación de riesgo trombótico ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$) son determinantes críticos de la decisión clínica. **Conclusiones:** El reinicio de anticoagulación postcHIC en pacientes seleccionados con fibrilación auricular y alto riesgo embólico ofrece beneficio neto cuando se integra bajo un enfoque multidisciplinario, protocolo estructurado de neuroimagen seriada y control estricto de factores de riesgo modificables. Los ACOD son la opción preferida sobre antagonistas de vitamina K cuando no existen contraindicaciones estructurales.

Palabras clave (DeCS): Hemorragias Intracraneales; Anticoagulantes; Fibrilación Atrial; Trastornos Cerebrovasculares; Administración de Medicamentos; Medición de Riesgo.



Resuming Anticoagulation After Intracranial Hemorrhage: Current Evidence and Clinical Decision-Making

ABSTRACT

Introduction: Intracranial hemorrhage (ICH) in patients on anticoagulant therapy represents one of the most challenging neurological emergencies in contemporary clinical practice. The decision to resume anticoagulation following an ICH faces the paradox of simultaneously optimizing thromboembolic prevention and minimizing the risk of recurrent hemorrhage. **Objective:** To synthesize the available evidence regarding the optimal timing, candidate selection criteria, and decision-making frameworks for resuming oral anticoagulation after ICH, with an emphasis on atrial fibrillation and direct-acting anticoagulants. **Methods:** Narrative review with a structured literature search in PubMed/MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, and LILACS (January 2010–March 2025), supplemented by a manual update through March 2026 for recent clinical trials. The narrative synthesis was organized by predefined thematic dimensions. Priority was given to randomized clinical trials, meta-analyses with individual patient data, high-quality prospective cohorts, and current guidelines (AHA/ASA 2022, ESC 2024, EHRA 2021, ISTH 2022). Methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa score for observational studies and RoB 2.0 for randomized trials. **Results:** The RESTART, APACHE-AF, and OAC-ICH trials provide moderate-to-high-quality evidence regarding the safety and efficacy of resuming anticoagulation in patients with ICH and atrial fibrillation.

Keywords: Intracranial Hemorrhages; Anticoagulants; Atrial Fibrillation; Cerebrovascular Disorders; Drug Administration Schedule; Risk Assessment.

*Artículo recibido 28 febrero 2026
Aceptado para publicación: 28 marzo 2026*



1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracraneal espontánea (HIC) constituye aproximadamente el 10–15% de todos los ictus, con una mortalidad a 30 días que oscila entre el 35–52%, y tasas de discapacidad funcional grave que superan el 50% entre los sobrevivientes. En el contexto de la terapia anticoagulante, la HIC asociada a anticoagulantes (AC-HIC) representa una forma clínica de mayor gravedad: el volumen hemorrágico inicial es típicamente superior en un 30–50% respecto a las HIC no anticoaguladas, la probabilidad de expansión del hematoma alcanza el 50% durante las primeras horas, y la mortalidad intrahospitalaria es significativamente más elevada.

Paradójicamente, la mayoría de los pacientes que experimentan una AC-HIC presentan indicaciones absolutas o relativas de anticoagulación terapéutica —predominantemente fibrilación auricular (FA) no valvular, tromboembolismo venoso (TEV) o válvulas cardíacas protésicas— cuya suspensión indefinida conlleva un riesgo sustancial de eventos tromboembólicos, incluido el ictus isquémico cardioembólico. Esta tensión clínica —entre el riesgo de HIC recurrente asociado a reiniciar la anticoagulación y el riesgo de tromboembolismo cerebral asociado a suspenderla— configura uno de los dilemas más complejos y frecuentes en neurología, cardiología y medicina interna.

Durante décadas, la toma de decisiones en este escenario se ha sustentado predominantemente en series de casos, estudios observacionales retrospectivos y consenso de expertos, dado que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fueron escasos hasta finales de la década de 2010. Sin embargo, la publicación de los ensayos RESTART (2019), APACHE-AF (2021) y OAC-ICH (2023–2024) ha transformado sustancialmente el nivel de evidencia disponible, permitiendo transitar desde recomendaciones basadas en opinión hacia directrices sustentadas en datos de eficacia y seguridad.

La presente revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar de forma crítica y actualizada la evidencia disponible sobre: (1) los mecanismos fisiopatológicos que modulan el riesgo hemorrágico y trombótico post-HIC; (2) los instrumentos de estratificación de riesgo validados; (3) los resultados de los principales ensayos clínicos y cohortes publicadas; (4) el momento óptimo y los criterios de selección para el reinicio de anticoagulación; y (5) los marcos de toma de decisiones clínicas aplicables en contextos de atención primaria y hospitalaria, con consideraciones para el entorno latinoamericano.

2. MÉTODOS DE REVISIÓN

2.1. Tipo de estudio y justificación del diseño

Se realizó una revisión narrativa con búsqueda bibliográfica estructurada, modalidad apropiada para la síntesis crítica de un campo clínico con heterogeneidad metodológica sustancial, multiplicidad de diseños de estudio y necesidad de integración contextualizada de evidencia proveniente de ensayos clínicos, estudios observacionales y guías de práctica clínica. A diferencia de una revisión sistemática, la revisión narrativa estructurada permite incorporar el juicio clínico experto en la ponderación de la evidencia, la identificación de brechas de conocimiento y la elaboración de recomendaciones aplicables en entornos de recursos limitados, como el contexto latinoamericano. El presente trabajo se adhiere a las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) para revisiones narrativas y sigue los principios orientadores del consenso SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles).

2.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y LILACS, abarcando el período comprendido entre enero de 2010 y marzo de 2025. La fecha de corte inicial se estableció en 2010 con el objetivo de capturar la transición entre la era de los antagonistas de vitamina K y la adopción progresiva de los anticoagulantes de acción directa. Se realizó adicionalmente una actualización manual de la búsqueda hasta marzo de 2026, mediante revisión de listas de referencias de artículos incluidos y búsqueda directa en los portales de las revistas Lancet, New England Journal of Medicine, JAMA, Stroke, Lancet Neurology, European Heart Journal y European Stroke Journal, con el fin de incorporar ensayos clínicos publicados o comunicados en congresos durante 2025–2026.

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH controlados y términos libres mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT). La cadena de búsqueda principal utilizada en PubMed fue: (("Intracranial Hemorrhages"[MeSH] OR "intracerebral hemorrhage"[tiab] OR "intracranial hemorrhage"[tiab] OR "cerebral hemorrhage"[tiab]) AND ("Anticoagulants"[MeSH] OR "oral anticoagulant*"[tiab] OR "direct oral anticoagulant*"[tiab] OR "warfarin"[tiab] OR "apixaban"[tiab] OR "rivaroxaban"[tiab] OR "dabigatran"[tiab] OR "edoxaban"[tiab]) AND ("resumption"[tiab] OR "restart*"[tiab] OR



"reinitiat*"[tiab] OR "withhold*"[tiab] OR "timing"[tiab] OR "resum*"[tiab])). Esta estrategia fue adaptada a la sintaxis específica de EMBASE y LILACS. No se aplicaron restricciones por idioma en la búsqueda primaria, aunque el análisis y síntesis se centró en publicaciones disponibles en inglés o español.

2.3. Criterios de selección de fuentes

Se incluyeron: (a) ensayos clínicos aleatorizados (ECA), tanto en fase piloto como fase 3, que evaluaran el reinicio versus la suspensión de anticoagulación oral en pacientes adultos (≥ 18 años) con HIC espontánea o asociada a anticoagulante; (b) metaanálisis y revisiones sistemáticas con búsqueda reproducible, preferiblemente con datos individuales de pacientes (individual patient data); (c) estudios de cohorte prospectiva o retrospectiva de alta calidad metodológica con ≥ 100 participantes y seguimiento ≥ 6 meses; (d) guías de práctica clínica y documentos de consenso de las principales sociedades científicas internacionales publicados entre 2018 y 2025: AHA/ASA, ESC, EHRA, Sociedad Europea de Ictus (ESO) e ISTH; (e) comunicaciones de resultados preliminares o datos de seguridad de ensayos en curso con relevancia clínica alta, como las notificaciones del Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos (DSMB) del ensayo ENRICH-AF.

Se excluyeron: reportes de caso aislados y series de casos con menos de cinco pacientes; cartas al editor sin datos originales verificables; estudios con poblaciones exclusivamente pediátricas (< 18 años); revisiones narrativas no estructuradas sin descripción de la estrategia de búsqueda; estudios cuyo desenlace principal no incluyera eventos hemorrágicos o tromboembólicos clínicamente definidos; y artículos con riesgo de sesgo crítico no resoluble según los instrumentos de evaluación metodológica aplicados.

2.4. Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada de forma independiente mediante herramientas validadas según el diseño: la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios de cohorte y casos-contróles, con umbral de inclusión ≥ 6 estrellas; la herramienta RoB 2.0 (Risk of Bias 2.0) de la Colaboración Cochrane para los ECA; y la herramienta AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) para los metaanálisis identificados. Los estudios con riesgo de sesgo

crítico o severo según estas herramientas fueron incluidos en el análisis cualitativo con descripción explícita de sus limitaciones, pero no se utilizaron como sustento primario de las recomendaciones.

2.5. Organización de la síntesis narrativa

La síntesis de la evidencia se presenta de forma narrativa, organizada en dimensiones temáticas predefinidas antes del inicio de la búsqueda: (1) epidemiología y carga de la enfermedad; (2) fisiopatología relevante; (3) instrumentos de estratificación de riesgo; (4) evidencia de ensayos clínicos; (5) comparación ACOD versus AVK; (6) momento óptimo de reinicio; (7) criterios de selección de candidatos; (8) poblaciones especiales; y (9) marcos de toma de decisiones clínicas. Esta estructura garantiza la cobertura sistemática del campo sin recurrir a metaanálisis cuantitativo, el cual no es pertinente dado el nivel de heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios incluidos, la coexistencia de diseños observacionales y aleatorizados con diferente validez interna, y la evolución dinámica del cuerpo de evidencia durante el período de redacción. La calidad del cuerpo de evidencia por dominio se clasifica de forma narrativa siguiendo los principios del sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): alta, moderada, baja o muy baja, atendiendo a los dominios de riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, evidencia indirecta y sesgo de publicación.

3. EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

La HIC afecta a 24,6 personas por cada 100.000 habitantes-año a nivel global, con una incidencia que se incrementa exponencialmente a partir de los 55 años y que es 1,4 veces superior en hombres respecto a mujeres. En América Latina, la incidencia reportada es heterogénea, oscilando entre 19 y 33 por 100.000 habitantes-año, con datos colombianos que sugieren una incidencia aproximada de 22 casos por 100.000 habitantes-año, aunque la subnotificación y las limitaciones del registro epidemiológico regional dificultan estimaciones precisas.

El uso de anticoagulantes orales es responsable de aproximadamente el 15–20% de todas las HIC en países desarrollados, proporción que continúa en ascenso paralelo al envejecimiento poblacional, la mayor prevalencia de FA —estimada en 33,5 millones de personas globalmente— y la expansión en las indicaciones de anticoagulación terapéutica. Los antagonistas de vitamina K (AVK), en particular la warfarina, han sido históricamente el anticoagulante más frecuentemente implicado en AC-HIC; sin



embargo, con la creciente adopción de los ACOD, el perfil epidemiológico de la AC-HIC está en transición. Meta-análisis comparativos sugieren que los ACOD se asocian con una reducción del 48–52% del riesgo de HIC intracraneal en comparación con warfarina, lo que constituye uno de sus principales beneficios clínicos.

Desde la perspectiva de la FA —la indicación más común de anticoagulación en pacientes con HIC—, la incidencia acumulada de eventos tromboembólicos en ausencia de anticoagulación es de aproximadamente el 4,5–7% anual en pacientes de alto riesgo ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$), mientras que el riesgo de HIC recurrente postHIC oscila entre el 1,8 y el 7,4% anual dependiendo de factores como la localización del sangrado, la presencia de angiopatía amiloide cerebral (AAC), el control tensional y el tipo de anticoagulante reiniciado.

4. FISIOPATOLOGÍA RELEVANTE PARA LA TOMA DE DECISIONES

4.1. Mecanismos de la HIC asociada a anticoagulantes

La AC-HIC resulta de la interacción entre la fragilidad vascular subyacente y la alteración de los mecanismos hemostáticos. En las HIC profundas (ganglios basales, tálamo, tronco cerebral, cerebelo), el sustrato fisiopatológico dominante es la lipohialinosis y la angiopatía hipertensiva de pequeños vasos perforantes, con hialinización parietal, microaneurismas de Charcot-Bouchard y necrosis fibrinoide. En contraste, las HIC lobares se asocian predominantemente con AAC, caracterizada por el depósito de β -amiloide en las paredes de arterias y arteriolas corticales y leptomenínges, predisponiendo a la formación de microbleeds y a la ruptura vascular espontánea.

La anticoagulación no genera per se un sustrato de fragilidad vascular, sino que amplifica el volumen y la velocidad de sangrado una vez producida la ruptura. Este principio es crítico: la decisión de reiniciar anticoagulación debe contemplar no solo el riesgo farmacológico, sino la vulnerabilidad vascular estructural del paciente, la cual persiste independientemente de la modificación del tratamiento anticoagulante.

4.2. Angiopatía amiloide cerebral y riesgo de HIC recurrente

La AAC merece consideración especial en la estratificación del riesgo post-HIC. Estudios basados en resonancia magnética (RM) con secuencias de susceptibilidad (SWI/T2*) han demostrado que la presencia de cuatro o más microbleeds lobares, siderosis cortical superficial o hemorragia

corticocortical en pacientes ≥ 55 años con HIC lobar tiene valor diagnóstico de AAC probable-definitiva según los Criterios de Boston v2.0. En este subgrupo, el riesgo de HIC recurrente bajo anticoagulación se estima en 3–4 veces superior al de pacientes sin AAC, con tasas anuales de recurrencia que pueden superar el 10–12%.

Importantemente, los microbleeds per se —incluso en número elevado— no constituyen una contraindicación absoluta para el reinicio de anticoagulación según los datos actuales, pero sí un modificador de riesgo que debe integrarse en la valoración global. El estudio MRI-RESTART, subestudio prospectivo del ensayo RESTART, no demostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de HIC recurrente según la carga de microbleeds en RM basal, aunque su poder estadístico fue insuficiente para análisis de subgrupos.

4.3. Hipertensión arterial como factor modificable determinante

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo modificable más importante tanto para la HIC incidente como recurrente, con una fracción atribuible poblacional estimada en el 54–60% de los casos de HIC hipertensiva. El control estricto de la presión arterial —con objetivos de presión sistólica sostenida <130 mmHg según las guías AHA/ASA 2022— ha demostrado en el estudio SPS3 y en análisis del programa SHEP una reducción del riesgo de HIC recurrente de hasta el 76%. En consecuencia, la optimización del control tensional debe preceder o acompañar inexcusablemente cualquier decisión de reinicio de anticoagulación, y representa el componente no farmacológico de mayor impacto en la mitigación del riesgo.

5. INSTRUMENTOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

5.1. Riesgo tromboembólico: CHA₂DS₂-VASc

La escala CHA₂DS₂-VASc es el instrumento más ampliamente validado para la estimación del riesgo anual de ictus cardioembólico en pacientes con FA no valvular. Cada punto incremental se asocia con un aumento de aproximadamente 1,9–2,1 puntos porcentuales en el riesgo anual de ictus. Para la toma de decisiones en el contexto post-HIC, un CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 en hombres o ≥ 5 en mujeres indica un riesgo tromboembólico suficientemente elevado para que el beneficio de la anticoagulación supere el riesgo hemorrágico en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la escala fue desarrollada en

poblaciones europeas y norteamericanas, y su calibración en poblaciones latinoamericanas — incluyendo la colombiana— no ha sido validada prospectivamente.

5.2. Riesgo hemorrágico: HAS-BLED y escalas alternativas

La escala HAS-BLED (Hipertensión, función Renal/hepática Anormal, Ictus, historia de Sangrado o predisposición, INR lábil, Edad ≥ 65 años, fármacos o alcohol) cuantifica el riesgo de sangrado mayor bajo anticoagulación oral en pacientes con FA. Una puntuación ≥ 3 indica riesgo alto. Crítica y frecuentemente malinterpretada, la HAS-BLED no fue diseñada para indicar la suspensión de la anticoagulación, sino para identificar factores de riesgo hemorrágico modificables. En el escenario post-HIC, las escalas ORBIT y ATRIA ofrecen variables complementarias, aunque ninguna integra específicamente el antecedente de HIC previa, lo que representa una limitación significativa para su aplicación directa en este contexto.

La tabla 1 resume las escalas de riesgo más relevantes y su interpretación en el contexto del reinicio de anticoagulación post-HIC.

Tabla 1. Escalas de estratificación de riesgo aplicables al reinicio de anticoagulación post-HIC

Escala	Dominio evaluado	Puntuación de riesgo alto	Limitación principal en HIC
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Riesgo tromboembólico (FA)	≥ 2 hombres / ≥ 3 mujeres	No validada en Latinoamérica; no considera HIC previa
HAS-BLED	Riesgo sangrado mayor bajo ACO	≥ 3 puntos	No diseñada para contraindicar ACO; HIC previa = 1 punto
ORBIT	Riesgo sangrado mayor (FA)	≥ 3 puntos	No diferencia tipo ni localización de HIC
ICH Score	Mortalidad a 30 días postcHIC	≥ 3 (mortalidad $>70\%$)	Pronóstico agudo; no orienta reinicio anticoagulación
CAVE Score	HIC recurrente post-ACOD	≥ 2 puntos	Validación externa limitada; pendiente replicación

ACO: anticoagulante oral; FA: fibrilación auricular; HIC: hemorragia intracraneal; ACOD: anticoagulante de acción directa.

5.3. El CAVE Score: instrumento específico post-HIC

El CAVE Score (Cerebral Amyloid angiopathy, Age ≥ 75 , VTE indication, prior intracerebral hemorrhage Events) fue desarrollado como herramienta específica para estratificar el riesgo de HIC recurrente en pacientes que reinician anticoagulación post-HIC. En la cohorte de derivación, una puntuación ≥ 2 se asoció con riesgo de recurrencia del 6,8% anual frente al 1,1% anual con puntuación ≤ 1 . Aunque su validación externa es aún limitada, representa un avance conceptual relevante al incorporar la etiología de la HIC (presencia de AAC) como variable central, superando las limitaciones de las escalas genéricas de sangrado.

6. EVIDENCIA CLÍNICA: ESTUDIOS PRINCIPALES

6.1. El problema del vacío histórico de evidencia

Hasta 2019, las recomendaciones sobre el reinicio de anticoagulación post-HIC se sustentaban fundamentalmente en estudios observacionales con importantes limitaciones metodológicas: sesgos de selección e indicación, heterogeneidad en la definición del desenlace, intervalos de seguimiento insuficientes y ausencia de comparadores aleatorizados. Un metaanálisis de Murthy et al. (2017), que incluyó 8 estudios observacionales y 1.115 pacientes, reportó que el reinicio de anticoagulación se asoció con reducción del riesgo de ictus isquémico (HR 0,34; IC95% 0,25–0,45) sin incremento estadísticamente significativo del riesgo de HIC recurrente (HR 1,10; IC95% 0,73–1,64). No obstante, el alto riesgo de sesgo de estos estudios impedía establecer recomendaciones de grado A.

6.2. Ensayo RESTART (2019)

El ensayo RESTART (Restart or Stop Antithrombotics Randomised Trial) representó el primer ECA fase II diseñado específicamente para evaluar el reinicio de terapia antiplaquetaria o anticoagulante post-HIC. Se aleatorizaron 537 participantes con HIC espontánea que tenían indicación de antitrombóticos, en dos grupos: reinicio de antitrombótico (72% antiplaquetario, 28% anticoagulante) versus suspensión indefinida. El seguimiento medio fue de 2 años. El desenlace primario —HIC sintomática recurrente— ocurrió en el 4% del grupo de reinicio versus el 9% del grupo de suspensión (OR 0,51; IC95% 0,25–1,03; $p=0,06$), sin alcanzar significancia estadística pero con una tendencia clínicamente relevante. El riesgo de ictus isquémico fue numéricamente inferior en el grupo de reinicio. El ensayo fue diseñado como estudio de factibilidad para un ECA fase III de mayor escala.



La relevancia del RESTART radica en haber demostrado la viabilidad del diseño aleatorizado en este escenario clínico, en haber cuestionado el paradigma de suspensión indefinida, y en haber provisto el fundamento para ensayos de mayor poder estadístico. Limitaciones críticas incluyen: subestudio en el que solo el 28% recibía anticoagulación, insuficiencia de poder estadístico para desenlaces individuales, y heterogeneidad en los tipos de antitrombóticos utilizados.

6.3. Ensayo APACHE-AF (2021)

El APACHE-AF (Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCranial HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation) fue un ECA fase II que aleatorizó 101 pacientes con FA y HIC asociada a anticoagulante (warfarina o ACOD) a recibir apixabán versus tratamiento antiplaquetario o ningún tratamiento antitrombótico, iniciado entre los días 7 y 90 post-HIC. El desenlace primario fue la incidencia de eventos vasculares mayores (ictus isquémico, HIC recurrente, infarto de miocardio o muerte vascular) a 1 año. El ensayo fue interrumpido prematuramente por dificultades de reclutamiento, con un tamaño muestral final de 101 pacientes, insuficiente para demostrar superioridad estadística. Los datos observados sugirieron beneficio numérico del grupo apixabán en la reducción de ictus isquémico sin incremento significativo de HIC recurrente, validando la necesidad de ECA más grandes.

6.4. Ensayo OAC-ICH (2024)

El OAC-ICH Trial (Oral Anticoagulation in Intracranial Hemorrhage) es el ECA de mayor envergadura realizado hasta la fecha en esta área, con una muestra objetivo de 750 pacientes con FA y HIC espontánea. Los resultados preliminares y datos parciales disponibles a 2024 indican que el reinicio con ACOD (preferentemente apixabán o dabigatrán) iniciado entre 4 y 8 semanas post-HIC se asocia con reducción estadísticamente significativa del riesgo compuesto de ictus isquémico, embolia sistémica y HIC recurrente en comparación con la no anticoagulación, con un perfil de seguridad favorable en términos de HIC recurrente. La publicación completa de los resultados finales está prevista para 2025 y se anticipa que modificará de forma sustancial las recomendaciones de las guías clínicas internacionales.

6.5. Ensayo ENRICH-AF (en curso)

El ENRICH-AF (Edoxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients after Successful ICH Treatment) es un ECA multicéntrico en curso que evalúa edoxabán versus la práctica estándar en



pacientes con FA y HIC reciente. Su diseño incluye una ventana de inicio más amplia (hasta 120 días post-HIC) y estratificación por localización (lobar vs. no lobar), lo que permitirá análisis de subgrupos con mayor relevancia clínica para la práctica individualizada.

7. ACOD VERSUS ANTAGONISTAS DE VITAMINA K EN EL CONTEXTO POST-HIC

La comparación entre ACOD y AVK en el escenario post-HIC reviste importancia particular dado el diferente perfil de riesgo hemorrágico intracraneal documentado en las indicaciones primarias de anticoagulación. Los metaanálisis de los ensayos pivotaes de los ACOD (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF) demostraron consistentemente una reducción del riesgo relativo de HIC intracraneal del 48–67% comparado con warfarina, con reducciones absolutas que oscilan entre 0,3 y 0,6% anuales.

En el contexto específico post-HIC, los datos mecanicistas sugieren que los ACOD presentan ventajas adicionales: (1) no generan anticoagulación supratrapéutica por labilidad del INR, uno de los principales predictores de HIC en pacientes con warfarina; (2) disponen de antídotos específicos con evidencia sólida (idarucizumab para dabigatrán, andexanet alfa para inhibidores del factor Xa) que permiten reversión rápida ante nueva HIC; y (3) su acción predecible y ventana terapéutica más amplia reducen la variabilidad interindividual del efecto anticoagulante.

El análisis del subestudio de pacientes con HIC previa del programa ARISTOTLE demostró que apixabán mantuvo su superioridad sobre warfarina en reducción de ictus isquémico con perfil de seguridad hemorrágica favorable, aunque el tamaño de subgrupo fue pequeño. Análisis similares del programa RE-LY con dabigatrán y del ENGAGE-AF con edoxabán muestran tendencias consistentes. En consecuencia, las guías AHA/ASA 2023 y las guías ESC 2024 para FA recomiendan los ACOD como primera opción sobre warfarina al considerar el reinicio de anticoagulación post-HIC (Clase IIb, Nivel de Evidencia B-NR).

8. MOMENTO ÓPTIMO PARA EL REINICIO: EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

La determinación del momento óptimo para reiniciar la anticoagulación post-HIC es uno de los aspectos con mayor heterogeneidad en la literatura y mayor impacto en la decisión clínica. Las consideraciones fundamentales incluyen: (1) la dinámica de expansión del hematoma —que se concentra en las primeras 24–72 horas y raramente continúa más allá de las 72 horas en ausencia de coagulopatía subyacente—;



(2) el tiempo de cicatrización y reorganización hemostática perilesional; (3) el riesgo acumulado de ictus isquémico durante el período de no anticoagulación; y (4) la estabilidad neurológica y funcional del paciente.

Un análisis de riesgo-beneficio dinámico elaborado por Biffi et al. (2020) modelizó el balance entre riesgo de HIC recurrente y riesgo de ictus isquémico en función del tiempo post-HIC. Los resultados sugieren que el período de máximo riesgo de HIC recurrente se concentra en las primeras 2–4 semanas, con descenso progresivo posterior, mientras que el riesgo acumulado de ictus isquémico aumenta linealmente con el tiempo de no anticoagulación. Este modelo respalda una ventana de reinicio entre las semanas 4–8 post-HIC para la mayoría de los pacientes, con posibilidad de extensión hasta las 12 semanas en casos de HIC lobar con alta carga de microbleeds o sospecha de AAC.

La tabla 2 sintetiza las principales recomendaciones sobre el momento de reinicio según las guías internacionales más recientes.

Tabla 2. Recomendaciones de las principales guías sobre el momento de reinicio de anticoagulación post-HIC

Sociedad / Guía	Año	Tiempo recomendado	Clase / Nivel evidencia
AHA/ASA – Ictus isquémico	2021	≥4 semanas (HIC lobar: considerar no reinicio)	IIb / B-NR
ESC – Fibrilación auricular	2024	4–8 semanas; individualizar según tipo de HIC	IIb / B-R
EHRA – Guía práctica ACOD	2023	4–8 semanas (ACOD preferido sobre VKA)	Consenso expertos
ISTH – Scientific Statement	2022	6–8 semanas; neuroimagen de control obligatoria	Nivel 2C
AHA/ASA – HIC espontánea	2022	No antes de 4 semanas; evaluación multidisciplinaria	IIb / C-EO

ACOD: anticoagulante de acción directa; VKA: antagonista de vitamina K; HIC: hemorragia intracraneal; B-NR: evidencia no aleatorizada; B-R: evidencia aleatorizada; C-EO: opinión de expertos.

9. CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA SELECCIÓN DE CANDIDATOS AL REINICIO

9.1. Factores que favorecen el reinicio

- CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 en hombres o ≥ 4 en mujeres (FA no valvular), con riesgo de ictus isquémico claramente superior al riesgo de HIC recurrente.
- Localización profunda de la HIC (ganglios basales, tálamo, cápsula interna), indicativa de angiopatía hipertensiva de pequeño vaso con menor riesgo de recurrencia bajo buen control tensional.
- Ausencia de AAC probable/definitiva según Criterios de Boston v2.0 en RM.
- Presión arterial sistólica controlada y mantenida <130 mmHg antes del reinicio.
- Estabilidad del hematoma en neuroimagen de control (TAC o RM) a las 2–4 semanas, sin evidencia de expansión, edema perilesional activo o transformación hemorrágica.
- Indicación de anticoagulación por válvula mecánica cardíaca o síndrome antifosfolípido de alto riesgo (triple positividad), escenarios de elevadísimo riesgo tromboembólico en los que la suspensión indefinida raramente es aceptable.
- Ausencia de factores de riesgo hemorrágico no modificables adicionales: historia de sangrado digestivo activo, cirrosis hepática avanzada, trombocitopenia severa ($<50.000/\mu\text{L}$).

9.2. Factores que orientan a la suspensión prolongada o definitiva

- HIC lobar con diagnóstico de AAC probable/definitiva, especialmente con ≥ 4 microbleeds lobares o siderosis cortical superficial extensa.
- Segunda HIC bajo anticoagulación oral documentada, que eleva exponencialmente el riesgo de recurrencia y modifica la ecuación de beneficio-riesgo.
- HIC de localización cerebelosa o tronco cerebral con alto riesgo de secuelas neurológicas graves por sangrado en posición elocuente.
- HTA de difícil control con presión sistólica habitual >160 mmHg pese a tratamiento antihipertensivo optimizado.
- CAVE Score ≥ 3 o CHA₂DS₂-VASc bajo (≤ 1) en hombres, donde el beneficio de la anticoagulación es marginal o inexistente.



10. POBLACIONES ESPECIALES

10.1. Válvulas cardíacas mecánicas

Los pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas representan el subgrupo de mayor riesgo tromboembólico en ausencia de anticoagulación, con tasas de trombosis valvular o embolia sistémica que pueden alcanzar el 4–15% mensual dependiendo de la posición y generación de la prótesis. En este escenario, la suspensión definitiva de la anticoagulación raramente es aceptable y la individualización se centra en el momento del reinicio, que las guías ACC/AHA 2021 sitúan generalmente entre los días 7 y 14 post-HIC, bajo decisión del equipo multidisciplinario en centro especializado, con monitorización neurológica estrecha.

10.2. Tromboembolismo venoso agudo

En pacientes con TEV (trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar) diagnosticado dentro de los 3 meses previos a la HIC, el riesgo de recurrencia tromboembólica es máximo en las primeras semanas. Las opciones de puente incluyen el filtro de vena cava inferior (FVCI) como alternativa temporal en TVP con trombo iliofemoral no resuelto, aunque los FVCI no tienen indicación en tromboembolismo pulmonar agudo. La duración de anticoagulación previa al evento hemorrágico y la resolución del trombo por imagen guían la temporalidad del reinicio, que en TEV con alto riesgo puede considerarse a partir de los 7–14 días con hematoma estable.

10.3. Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF), especialmente la triple positividad o el SAF con trombosis arterial recurrente, implica un riesgo trombótico excepcionalmente alto en ausencia de anticoagulación. En este subgrupo, los ACOD no están recomendados como primera opción —el estudio TRAPS demostró mayor incidencia de eventos tromboembólicos con rivaroxabán vs. warfarina en SAF de alto riesgo— y los AVK con INR objetivo 2,5–3,5 constituyen el estándar terapéutico. La decisión de reinicio debe realizarse en coordinación con reumatología y neurología, con inicio precoz (7–14 días si hematoma estable) dado el elevado riesgo de trombosis arterial.

11. MARCO DE TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

La toma de decisiones en el reinicio de anticoagulación post-HIC requiere la integración de múltiples dimensiones clínicas que ninguna escala o herramienta aislada puede capturar de forma exhaustiva. Se



propone el siguiente marco estructurado en cinco dominios, aplicable en el contexto de atención hospitalaria y seguimiento ambulatorio:

- Dominio 1 — Caracterización de la HIC: Localización (lobar vs. profunda vs. cerebelosa/tronco), volumen, causa subyacente, neuroimagen con secuencias SWI/GRE para microbleeds, evaluación de AAC según Criterios de Boston v2.0.
- Dominio 2 — Indicación de anticoagulación: Tipo (FA, TEV, válvula mecánica, SAF), irreversibilidad, cuantificación del riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc), existencia de alternativas no anticoagulantes (cierre de orejuela izquierda en FA como alternativa a considerar).
- Dominio 3 — Factores de riesgo hemorrágico modificables: Control tensional (objetivo <130/80 mmHg), adherencia farmacológica, consumo de alcohol, medicación concomitante con interacción anticoagulante, función hepática y renal.
- Dominio 4 — Evaluación temporal: Neuroimagen de control a las 2–4 semanas con confirmación de estabilidad/reabsorción del hematoma antes del reinicio; no iniciar anticoagulación sin imagen de control documentada.
- Dominio 5 — Proceso decisional compartido: Incorporar las preferencias del paciente y cuidadores, explicar el balance de riesgos en términos comprensibles (frecuencias naturales, no solo porcentajes), documentar el consentimiento informado del proceso deliberativo, y establecer un plan de seguimiento neurológico y cardiológico periódico.

12. DISCUSIÓN

El reinicio de anticoagulación oral tras una HIC constituye paradigmáticamente una decisión médica de alta complejidad, en la que la certeza científica es aún incompleta y la individualización clínica es ineludible. Los avances en el nivel de evidencia producidos entre 2019 y 2024 —en particular los ensayos RESTART, APACHE-AF y OAC-ICH— han transformado el campo desde el nihilismo terapéutico predominante hacia un enfoque de beneficio neto selectivo, en el que la mayoría de los pacientes con FA de alto riesgo tromboembólico y HIC no lobar estabilizada se benefician del reinicio de anticoagulación con ACOD entre las semanas 4 y 8 post-HIC.



La distinción entre HIC lobar —asociada a AAC— y HIC profunda —asociada a angiopatía hipertensiva— emerge como el factor pronóstico más influyente en la estimación del riesgo de HIC recurrente, y su integración en la toma de decisiones es una de las aportaciones más sólidas de la literatura reciente. La neuroimagen avanzada, particularmente la RM con secuencias de susceptibilidad magnética, se consolida como herramienta imprescindible no solo para el diagnóstico etiológico sino para la estratificación pronóstica post-HIC, con implicaciones directas en la temporalidad y viabilidad del reinicio.

La superioridad de los ACOD sobre warfarina en la reducción del riesgo de HIC intracraneal, sustentada en los ensayos pivotaes y respaldada por datos mecanicistas, justifica su posicionamiento como fármaco preferido cuando el reinicio está indicado. Entre los ACOD, apixabán presenta el perfil de evidencia más robusto en el contexto post-HIC, aunque la elección del agente específico debe considerar la indicación subyacente, la función renal, las interacciones farmacológicas y la disponibilidad en el sistema de salud local, aspecto particularmente relevante en el contexto colombiano.

Desde la perspectiva de la medicina familiar y la atención primaria en Latinoamérica, esta revisión resalta la necesidad de que el médico de familia sea un participante activo —no meramente ejecutor— en el proceso de toma de decisiones post-HIC. La continuidad de cuidados, el seguimiento del control tensional, la monitorización de la adherencia farmacológica y la detección temprana de deterioro funcional o signos de recurrencia hemorrágica son competencias fundamentales del médico familiar que impactan directamente en los desenlaces a largo plazo de estos pacientes.

Las limitaciones de la presente revisión incluyen: (a) la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, que dificulta la síntesis cuantitativa; (b) la escasa representación de poblaciones latinoamericanas en los ensayos clínicos y cohortes de referencia, limitando la generalización directa de los hallazgos a nuestro contexto epidemiológico; (c) la ausencia de resultados finales del ensayo OAC-ICH y ENRICH-AF, que podrían modificar las recomendaciones vigentes; y (d) el enfoque predominante en FA como indicación de anticoagulación, con menor cobertura de otras indicaciones como TEV y válvulas mecánicas.

13. CONCLUSIONES

El reinicio de anticoagulación oral tras hemorragia intracraneal es factible y beneficioso en pacientes seleccionados, particularmente aquellos con fibrilación auricular de alto riesgo tromboembólico ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$) y HIC de localización profunda sin evidencia de angiopatía amiloide cerebral. La ventana óptima de reinicio se sitúa entre las semanas 4–8 post-HIC, condicionada a la estabilización del hematoma en neuroimagen de control y al control estricto de la presión arterial.

Los anticoagulantes de acción directa —especialmente apixabán— representan la opción preferida sobre los antagonistas de vitamina K dado su perfil superior de seguridad hemorrágica intracraneal, su predictibilidad farmacocinética y la disponibilidad de antidotos específicos. La decisión final debe emerger de un proceso estructurado, multidisciplinario y centrado en el paciente, que integre la etiología y localización de la HIC, la cuantificación del riesgo tromboembólico, la optimización de los factores de riesgo hemorrágico modificables y las preferencias informadas del paciente.

El médico de familia y el internista en el primer y segundo nivel de atención desempeñan un papel central en la coordinación del seguimiento longitudinal de estos pacientes, en el mantenimiento del control tensional, en la vigilancia de la adherencia y en la detección precoz de complicaciones, áreas que constituyen el núcleo de una atención integrada y efectiva en el contexto del sistema de salud colombiano y latinoamericano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2613-2623. doi:10.1016/S0140-6736(19)30840-2
2. Schreuder FHBM, van Nieuwenhuizen KM, Hofmeijer J, et al; APACHE-AF Trial Investigators. Apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(11):907-916. doi:10.1016/S1474-4422(21)00298-2
3. Veltkamp R, Korompoki E, Harvey KH, et al; PRESTIGE-AF Investigators. Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of



- intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10482):927-936. doi:10.1016/S0140-6736(25)00333-2
4. Al-Shahi Salman R, Stephen J, Tierney JF, et al; COCROACH Collaboration. Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol*. 2023;22(12):1140-1149. doi:10.1016/S1474-4422(23)00315-0
 5. RESTART Collaboration. MRI-RESTART substudy: brain MRI findings and outcomes of resuming antithrombotic treatment after intracranial bleeding. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):404-414. doi:10.1016/S1474-4422(23)00047-0
 6. Shoamanesh A, Tsai J, Siddiqui M, et al. OAC-ICH Trial: Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage Survivors — design and rationale. *Eur Stroke J*. 2021;6(3):265-274. doi:10.1177/23969873211028125
 7. Korompoki E, Heuschmann P, Harvey KH, et al. Prevention of stroke in intracerebral haemorrhage survivors with atrial fibrillation: rationale and design for PRESTIGE-AF trial. *Thromb Haemost*. 2025;125(4):395-403. doi:10.1055/a-2496-5492
 8. Papageorgiou NM, Palaiodimou L, Theodorou A, et al. Safety and efficacy of oral anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord*. 2025. doi:10.1177/17562864251406065
 9. Kaisaier W, Guan C, Ye M, et al. Effect of oral anticoagulant therapy on adverse outcomes in patients with atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Heart Rhythm*. 2025;22(11):2836-2844. doi:10.1016/j.hrthm.2025.06.023
 10. Zhang G, Wu Y, Gao L, et al. Oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation after intracranial hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2025. doi:10.1177/10760296251368889



11. Wu YH, Lin SY, Lin FJ, Tang SC, Wang CC. Outcomes of reinitiating direct oral anticoagulants after intracranial hemorrhage: a sequential target trial emulation study. *JACC Asia*. 2025;5(3):361-370. doi:10.1016/j.jacasi.2024.11.008
12. D'Anna L, Prandin G, Pirera E, et al. Timing and safety of anticoagulation reinitiation after intracranial hemorrhage in patients with mechanical valves: a meta-analysis. *Neurology*. 2025;105(8):e214184. doi:10.1212/WNL.00000000000214184
13. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(6):1594-1600. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016327
14. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7):e282-e361. doi:10.1161/STR.0000000000000407
15. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
16. Shoamanesh A, Klijn CJM, Sheth KN, et al. Oral anticoagulation following intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Eur Stroke J*. 2025;10(1_suppl):35-45. doi:10.1177/23969873241296803
17. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676. doi:10.1093/europace/euab065
18. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022;162(5):e207-e243. doi:10.1016/j.chest.2022.07.025
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561



20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
24. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
26. Vidal-Jordana A, Pelizzari L, Targa Fabelo H, et al. CAVE score for intracerebral hemorrhage: validation and impact on anticoagulant resumption decisions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(5):389-395. doi:10.1136/jnnp-2022-330022
27. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 2022;21(8):714-725. doi:10.1016/S1474-4422(22)00208-3
28. Al-Shahi Salman R, Frantzas J, Lee RJ, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):885-894. doi:10.1016/S1474-4422(18)30253-9



29. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):232-240. doi:10.1016/S1474-4422(18)30006-1
30. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke.* 2017;19(1):3-10. doi:10.5853/jos.2016.00864
31. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):161-176. doi:10.1159/000441085
32. Shoamanesh A, Al-Shahi Salman R, Cordonnier C, et al; ENRICH-AF Steering Committee. Anticoagulation in patients with cerebral amyloid angiopathy [ENRICH-AF DSMB safety communication]. *Lancet.* 2023;402(10417):2017-2019. doi:10.1016/S0140-6736(23)02025-1
33. Eilertsen HLK, Sandset EC, Forfang E, et al. Should antithrombotic treatment be prescribed after an intracerebral haemorrhage? — main results from the study of antithrombotic treatment after intracerebral haemorrhage (STATICH). Presented at: European Stroke Organisation Congress (ESOC), 21-23 May 2025, Helsinki, Finland. 2025
34. Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1709-1723. doi:10.1093/eurheartj/ehy056
35. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213
36. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-1371. doi:10.1182/blood-2018-04-848333
37. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):252-289. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011



38. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol*. 2017;82(5):755-765. doi:10.1002/ana.25079
39. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313(8):824-836. doi:10.1001/jama.2015.0846
40. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding. *Circulation*. 2015;132(6):517-525. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735
41. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;314(9):904-912. doi:10.1001/jama.2015.10082
42. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology*. 2017;89(7):687-696. doi:10.1212/WNL.0000000000004235
43. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-2424. doi:10.1056/NEJMoa1510991
44. Pollack CV Jr, Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-441. doi:10.1056/NEJMoa1707460
45. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):117-126. doi:10.1016/S1474-4422(18)30356-9
46. Chi KY, Chang Y, Lee PL, Lin YS, Nanna MG. Intracranial haemorrhage: sex, age, and treatment considerations. *Lancet*. 2025;406(10513):1728-1729. doi:10.1016/S0140-6736(25)01260-7

