

Departament de Medicina/ Universitat Autònoma de Barcelona
Autora: Àngela Vidal Jordana
Hemorragias intracerebrales por anticoagulación: ¿qué hacemos después?
Director: Josep Lluis Martí-Vilalta
Co-director: Joan Martí-Fàbregas
Trabajo de investigación. Año 2009-2010. Convocatoria de junio

Índice

1. Resumen	pág. 3
2. Introducción	pág. 4
3. Material y métodos	pág. 5
4. Resultados	pág. 7
5. Discusión. Conclusiones	pág. 10
6. Bibliografía	pág. 11

Resumen

Introducción

El tratamiento antitrombótico tras una hemorragia intracerebral (HIC) secundaria a tratamiento anticoagulante (ACO) no está bien definido. Analizamos los riesgos y beneficios de la antiagregación (AG) frente a la anticoagulación en estos pacientes.

Material-métodos

Estudio retrospectivo de pacientes con HIC por ACO. Se registraron datos demográficos, antecedentes de hipertensión arterial (HTA), tiempo de seguimiento, nuevo evento vascular cerebral (hemorragia, infarto cerebral-IC-) Se utilizaron curvas de supervivencia Kaplan-Meier y tablas de contingencia chi-cuadrado.

Resultados

Se evaluaron 88 pacientes, de edad media 69+/-9 años, 50% hombres, 73% hipertensos. Durante la fase aguda fallecieron 18 pacientes y el seguimiento se perdió en 31. De los restantes (n=39), se reinició ACO en 25 y se cambió a antiagregantes en 14. Comparando las características basales de ambos grupos, el grupo anticoagulado era de menor edad ($p=0,005$) y las fuentes cardioembólicas eran con mayor frecuencia de alto riesgo ($p=0.003$). Tras un seguimiento promedio de 54 +/- 31 meses, la distribución de eventos fue: infarto cerebral (grupo ACO 8%, grupo AG 14,3%, $p=0.60$); HIC (ACO 24%, AG 7.1%, $p=0.38$), infarto o HIC (ACO 32%, AG 21.4%, $p=0.48$), muerte (ACO 29%, AG 7.1%, $p=0.21$); cualquiera de los 3 eventos (ACO 48%, AG 21.8%, $p=0.10$). Esta tendencia de mayor riesgo de nuevos eventos en pacientes con ACO se confirmaron mediante curvas Kaplan-Meier, aunque sin significación estadística.

Conclusiones

El tratamiento anticoagulante parece aumentar el riesgo de nuevos eventos hemorrágicos y la mortalidad. Son necesarios estudios prospectivos, y con un mayor número de pacientes, para definir mejor el tratamiento idóneo tras una HIC por anticoagulantes.

Introducción

Tras la publicación de los ensayos clínicos en los que se demostraba la eficacia de la anticoagulación como tratamiento preventivo del ictus isquémico cardioembólico, el uso de los mismos se ha visto incrementado.¹⁻³ A este hecho se tiene que añadir el aumento de la prevalencia de la fibrilación auricular, asociada probablemente al envejecimiento de la población, lo que conlleva a un incremento del uso del tratamiento anticoagulante.⁴

A pesar de ser prescrito buscando un beneficio (la prevención de un infarto cerebral u otro embolismo sistémico), como todo tratamiento, conlleva sus riesgos, destacando por su importante morbi-mortalidad, la hemorragia intracerebral. Ésta no sólo es más frecuente sino que cuando sucede, también es más grave que en los pacientes no anticoagulados⁵⁻⁸.

A pesar de la gran morbi-mortalidad asociada y de ser la complicación más importante del tratamiento anticoagulante, no existen guías clínicas estandarizadas ni ensayos clínicos que avalen la actitud terapéutica en la fase aguda. Actualmente el manejo clínico en la fase aguda consiste en intentar revertir el efecto de los anticoagulantes, mediante la administración de la vitamina K, plasma congelado, complejo protrombínico o combinaciones, y en los casos indicados la evacuación quirúrgica posterior (una vez restablecida el sistema de coagulación).⁹

Una vez superada esta fase, se nos plantea el dilema terapéutico sobre si reiniciar o no la anticoagulación o bien cambiar a un fármaco antiagregante. Ambos tratamientos antitrombóticos (antiagregantes y anticoagulantes) han demostrado ser eficaces en la reducción de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con enfermedades potencialmente cardioembólicas; sin embargo el tratamiento anticoagulante es más eficaz (reducción del riesgo relativo de cerca del 40%) cuando se compara al tratamiento antiagregante en pacientes con fibrilación auricular.¹⁰ A pesar de esta mayor protección, el tratamiento anticoagulante también conlleva mayor riesgo de recurrencia de sangrado cerebral, así como mayor riesgo de sangrados post-traumatismos, especialmente en aquellos pacientes que han quedado con un déficit neurológico que dificulte la deambulación estable.

Para intentar resolver este dilema, algunos autores han intentado realizar una aproximación terapéutica mediante un modelo decisión-análisis, indicando el reinicio o no de la anticoagulación en función de la localización de la hemorragia intracerebral, los factores de riesgo cardiovasculares y la indicación del tratamiento anticoagulante.¹¹ Sin embargo, estas recomendaciones deben tomarse con precaución, pues en ocasiones se basan en suposiciones o estrategias hipotéticas. Por tanto, la realidad es que a día de hoy, no existen ensayos clínicos que avalen cualquiera de las dos actitudes terapéuticas. Por tanto dicha decisión debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características y el contexto clínico del paciente, valorando el riesgo-beneficio del tratamiento que se va a administrar o retirar.

Después de habernos encontrado en varias ocasiones ante este dilema, nos planteamos realizar un estudio retrospectivo que nos permitiese analizar los riesgos y beneficios de la antiagregación, frente el reinicio de la anticoagulación.

Material y Métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de pacientes que sufrieron una hemorragia intracerebral y se encontraban en tratamiento con anticoagulantes orales, entre 1997 y 2007. Los pacientes se identificaron a partir de la base de datos de la Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Los datos de seguimiento fueron obtenidos mediante revisión de las historias clínicas, de aquellos pacientes que fueron seguidos en el hospital.

El tiempo de seguimiento fue calculado en meses, desde el mes de la hemorragia cerebral hasta el mes en el que el paciente padeció un nuevo evento cerebrovascular, falleció o se realizó la última anotación clínica. Excluimos a los pacientes de los que no realizaron un seguimiento hospitalario tras el primer evento hemorrágico.

De cada paciente recogimos los siguientes datos clínico-demográficos tras el episodio de hemorragia cerebral:

- Datos demográficos: edad y sexo.
- Antecedentes de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia e historia de tabaquismo.
- Antecedentes de isquemia cerebral previa: accidente isquémico transitorio o infarto cerebral.
- Antecedentes de enfermedad cardiológica: cardiopatía isquémica, anomalías estructurales (valvulares por ejemplo) o alteraciones del ritmo.
- Indicación del tratamiento anticoagulante: tratamiento preventivo primario (entendiendo como tal el paciente que padecía una enfermedad cardiológica potencialmente cardioembólica, sin historia de embolismos) o tratamiento preventivo secundario (aquel paciente que ya ha presentado embolismos sistémicos debido a su enfermedad cardiológica)
- Tiempo transcurrido desde el inicio de la anticoagulación hasta la hemorragia cerebral
- INR (Ratio Internacional Normalizada) en el momento del evento hemorrágico intracerebral
- Localización de la hemorragia intracerebral: lobar (hemisferios cerebrales) vs profunda (ganglios basales, tronco o cerebelo) Se excluyeron las hemorragias intracraneales no intraparenquimatosas.

Los pacientes fueron divididos en aquellos que reiniciaron el tratamiento anticoagulante y aquellos a los que se cambió a tratamiento antiagregante (ácido acetil-salicílico, clopidogrel, la combinación de ambos u otros antiagregantes). Se incluyeron en el grupo de reinicio a todos aquellos pacientes a los que se les volvió a prescribir la anticoagulación, bien durante la fase hospitalaria o bien durante el seguimiento ambulatorio.

Los eventos finales que se valoraron en el estudio fueron la recurrencia de un nuevo episodio hemorrágico cerebral demostrado por TC, la aparición de un infarto cerebral demostrado por TC-RM o la muerte.

Para el análisis estadístico comparativo de ambos grupos, dicotomizamos las variables anteriormente descritas y utilizamos tablas de contingencia con el test estadístico de Chi-cuadrado, definiendo como diferencia estadísticamente significativa una $p<0.05$. Utilizamos también las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el estudio de las distribución de eventos en los diferentes grupos.

Resultados

Entre los años 1997 y 2007, 88 pacientes que estaban en tratamiento anticoagulante presentaron hemorragia intracerebral, según la base de datos de trombosis y hemostasia de nuestro centro.

La edad media de los pacientes fue de 69 ± 9 años, el 50% eran hombres. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular: el 73% de los pacientes eran hipertensos, el 36.5% diabéticos, el 28.4% dislipémicos y el 9.5% eran fumadores.

En cuanto a las indicaciones del tratamiento anticoagulante, 26 pacientes (66.7%) lo estaban tomando como tratamiento preventivo primario. Del resto de pacientes que estaba recibiendo el tratamiento como prevención secundaria, 13 pacientes (33.3%) tenían historia de enfermedad cerebrovascular previa (10 pacientes habían padecido un infarto cerebral y 3 accidentes isquémicos transitorios)

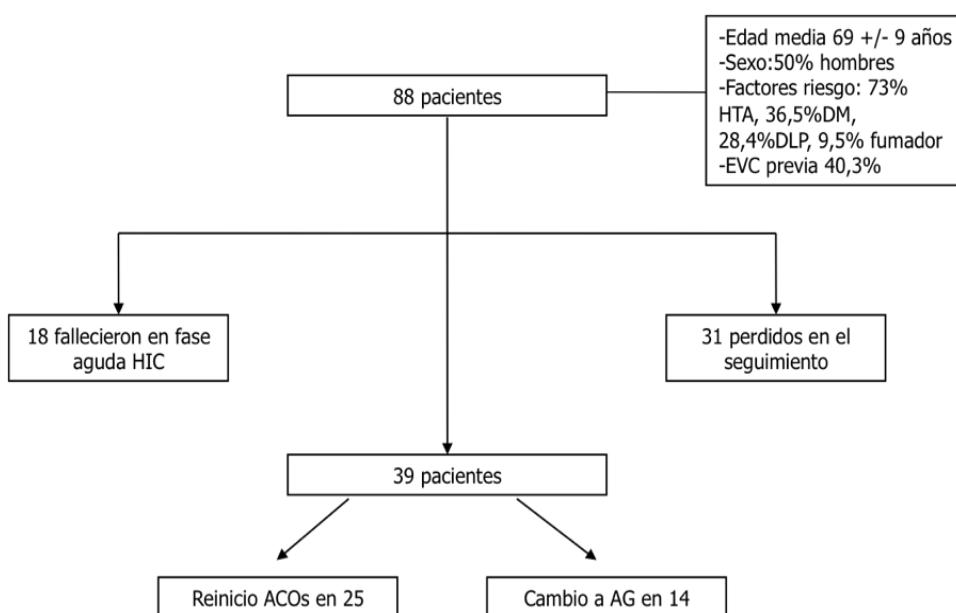


Figura 1. Esquema de la cohorte de pacientes. HTA: *hipertensión intraarterial*; DM: *diabetes mellitus*; DLP: *dislipemia*; EVC: *enfermedad vascular cerebral previa*; HIC: *hemorragia intracerebral*; ACOs: *anticoagulantes orales*; AG: *antiagregación*

Durante la fase aguda fallecieron 18 pacientes (20.4%) y 31 fueron perdidos durante el seguimiento, por lo que nos quedó una cohorte de 39 pacientes. Una vez superada la fase aguda, se reinició la anticoagulación (ACO) a 25 pacientes (64.1%) y se cambió a antiagregantes a 14 (35.9%)

Los datos clínicos de los pacientes y la distribución de los grupos se encuentran detallados en la figura 1.

Al comparar las características demográficas de estos dos grupos destaca que los pacientes a los que se les reinició el tratamiento anticoagulante eran más jóvenes (edad 70.75 ± 6.2 años) y la indicación del tratamiento anticoagulante (previo a la hemorragia intracerebral) eran principalmente por tener una fuente embolígena de alto riesgo (portadores de válvulas mecánicas en el 48% de los pacientes) o bien lo tomaban como prevención secundaria por haber padecido algún embolismo

sistémico en el 36%. Ambas diferencias (edad e indicación del tratamiento anticoagulante) resultaron estadísticamente significativas (*Tabla 1*)

	Anticoagulados (n=25)	Antiagregados (n=14)	p*
Sexo			
. Hombre	13 (52%)	8 (57,2%)	-
. Mujer	12 (48%)	6 (42,8%)	-
Edad (años)	70,75 ± 6,2	77,15 ± 3,6	0,002
Factores de riesgo cardiovascular			
. HTA	17 (68%)	12 (75%)	-
. DM	4 (16%)	5 (31,3%)	-
. DLP	9 (36%)	6 (37,5%)	-
Embolismos previos			
. Infarto cerebral	8 (32%)	3 (21,4%)	-
. AIT	2 (8%)	1 (7,1%)	-
. Ninguno	15 (60%)	10 (71,4%)	-
Indicaciones tto ACO			
. Válvula mecánica	12 (48%)	0 (0%)	0,003
. Prevención secundaria	10 (40%)	4 (28,6%)	-
Localización HIC			
. Lobar	8 (32%)	4 (28,6%)	-
. Profunda	10 (40%)	8 (57,1%)	-
Seguimiento (media meses ± DE)	57,45 ± 32	49,7 ± 37,45	-

Tabla 1. Características clínicas de los grupos: reinicio anticoagulación vs cambio a antiagregación
*valor de p detallado sólo para los estadísticamente significativos

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, DLP: dislipemia, AIT: infarto cerebral, ACO: anticoagulación, HIC: hemorragia intracerebral

No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución de los factores de riesgo cardiovascular ni la localización de la hemorragia intracerebral entre ambos grupos.

Tras un seguimiento promedio de ambos grupos 53.8 meses (rango 4- 131 meses), 2 de los 25 pacientes (8%) en los que se continuó con la anticoagulación y en 2 de los 14 pacientes (14.3%) en los que se cambió a tratamiento antiagregante padecieron un evento isquémico cerebral. En cuanto a un nuevo episodio de hemorragia cerebral, la presentaron sólo 1/14 pacientes (7.1%) del grupo antiagregado frente a los 6/25 pacientes (24%) del grupo anticoagulado. Probablemente relacionado con la morbi-mortalidad de los eventos hemorrágicos, encontramos un mayor número de muertes en el grupo que continuó con al anticoagulación (7/25 pacientes, 39.2%; frente a 1/14 (7.1%) pacientes en el grupo antiagregado) Ninguna de éstas diferencias encontradas en los nuevos eventos vasculares cerebrales, resultaron estadísticamente significativas (*Tabla 2*).

	Anticoagulantes n=25	Antiagregantes n=14	p
Isquemia Cerebral	2 (8%)	2 (14,3%)	0,6
Hemorragia Cerebral	6 (24%)	1 (7,1%)	0,38
Muerte	7 (29,2%)	1 (7,1%)	0,21

Tabla 2. Eventos cerebrovasculares en ambos grupos

Al aplicar las curvas de supervivencia Kaplan-Meier se observa la misma tendencia a un mayor número de eventos hemorrágicos y muerte en el grupo anticoagulado, aunque sin llegar de nuevo a la significación estadística (*Gráficos 1 a 4*).

Gráfico 1. Eventos isquémicos según el tratamiento

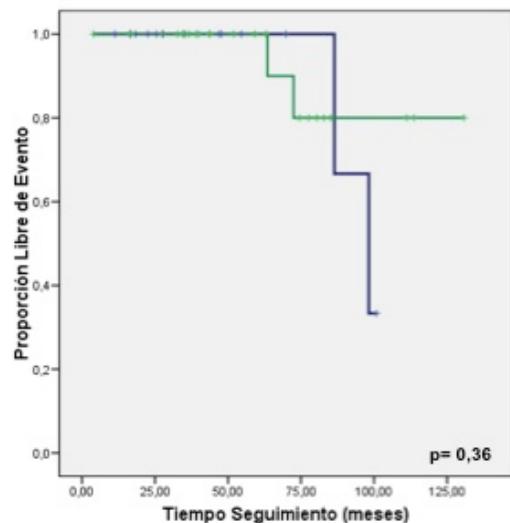


Gráfico 2. Eventos hemorrágicos según el tratamiento

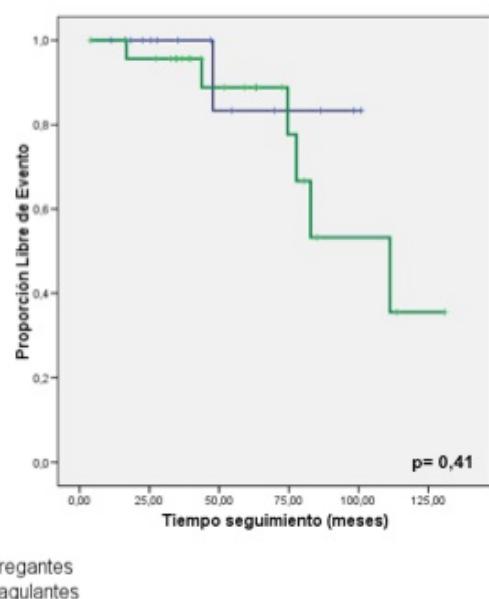


Gráfico 3. Muerte según tratamiento

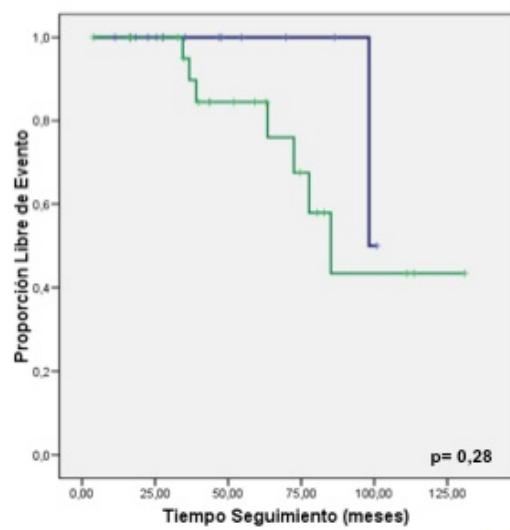
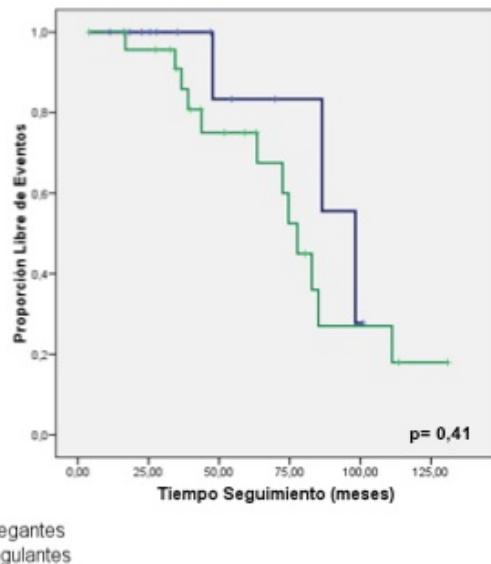


Gráfico 4. Cualquier evento según tratamiento



Discusión. Conclusiones

Se han realizado escasos estudios sobre el reinicio de la anticoagulación tras haber padecido una hemorragia cerebral, y la mayoría de estudios se centran en la fase aguda o en la seguridad a corto plazo del reinicio de dicho tratamiento.

Este es el segundo estudio de la literatura que compara el pronóstico de los pacientes a los que se reinicia la anticoagulación frente a los que se cambia a antiagregantes tras una hemorragia cerebral. Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas, nuestro estudio sugiere que el reinicio de la anticoagulación, aunque segura en la mayoría de los pacientes, conlleva un aumento del riesgo de resangrado intracerebral espontáneo; contrariamente a los datos publicados en la literatura¹³. En el grupo al que se cambió al tratamiento antiagregante se observó un mayor porcentaje de eventos isquémicos cerebrales que en el grupo anticoagulado, con cifras similares a las de la literatura.

Al igual que en el estudio de *Claassen et al*¹³, los pacientes a los que se les reinició la anticoagulación eran más jóvenes, tenían un alto riesgo embolígeno (válvulas mecánicas) o bien habían padecido algún evento embólico previo. El hecho de reiniciar la anticoagulación, podría estar también relacionado con un mejor estado clínico del paciente. Todas estas circunstancias podrían llevar a un sesgo de selección difícilmente corregible al tratarse de un estudio retrospectivo y por no tener recogido la escala de Rankin o el NIHSS al alta.

Otra limitación importante de nuestro estudio es la pérdida de pacientes durante el seguimiento, debido tanto a la importante mortalidad inicial de dicha enfermedad como la falta de controles hospitalarios posteriores. A pesar de intentar subsanar parte de este problema mediante seguimiento telefónico, no fue posible realizarlo de forma fidedigna, por lo que se excluyeron todos aquellos pacientes que no fueron seguidos posteriormente en el hospital. Esto puede provocar que se recoja una mayor incidencia de eventos hemorrágicos, dado que es más probable que estos pacientes reconsulten al hospital y los pacientes a los que se pierde el seguimiento se encuentren asintomáticos.

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de la incidencia de las hemorragias cerebrales por anticoagulantes⁵. Actualmente las hemorragias intracerebrales asociadas a la anticoagulación representan el 10-12% de todas las hemorragias intracerebrales y el 70% de todas las hemorragias intracraneales debidas a anticoagulantes orales (siendo el 30% restante hematomas subdurales)^{6,7}. Además, el hecho de estar en tratamiento anticoagulante, no sólo aumenta el riesgo de padecer una hemorragia intracerebral (hasta 7 veces más respecto a los que no reciben el tratamiento) sino que además cuando ésta sucede, es más grave y conlleva una mayor mortalidad (hasta el 67% de los pacientes fallecen, respecto al 30-50% que se observa en las hemorragias intracerebrales espontáneas)⁸.

A pesar de tratarse de una patología con una importante morbi-mortalidad asociada y de ser la complicación del tratamiento anticoagulante que genera la mayor mortalidad y discapacidad¹⁴, hasta la fecha los estudios realizados sobre la seguridad y el beneficio del reinicio de la anticoagulación tras una hemorragia cerebral, son contradictorios. En nuestro estudio encontramos una tendencia a una mayor riesgo de resangrado cerebral y un aumento de la mortalidad en los pacientes a los que se reinicia la anticoagulación. Teniendo en cuenta además que tras una hemorragia

intracerebral espontánea, el riesgo de resangrado es mayor que el de padecer eventos tromboembólicos¹⁵, deberíamos valorar muy estrechamente los riesgos-beneficios del inicio de la anticoagulación, de forma individualizada y consensuada con el paciente y familiares. El hecho de que algunos pacientes necesiten el tratamiento anticoagulante de forma obligada (ej. portadores de válvulas protésicas) dificulta la realización de estudios aleatorizados. Sin embargo, excluyendo a este tipo de pacientes, es de vital importancia la realización de dichos ensayos clínicos para aclarar la actitud terapéutica más apropiada.

Bibliografía

1. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–691
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–539
3. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient metaanalysis. *JAMA* 2003;288:2441–2448
4. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2004;164:55–60
5. Flaherty B, Kissela D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:116–121
6. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995;26:1471–477.
7. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. 1997;28:491– 499
8. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1059 – 1064
9. Steiner T, Rosand J et al. Intracerebral Hemorrhage Associated With Oral Anticoagulant Therapy. Current Practices and Unresolved Questions. *Stroke*. 2006;37:256-262
10. Hart Robert G, Pearce Lesly A. and Aguilar Maria I. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867
11. Eckman M, Rosand J et al. Can Patients Be Anticoagulated After Intracerebral Hemorrhage? A Decision Analysis. *Stroke*. 2003;34:1710-1716
12. Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol*. 1998;103 (4):1064-1066.
13. Claassen D., Kazemi N et al. Restarting anticoagulation therapy alter warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arc Neurol*. 2009;65 (10):1313-1318
14. Fang M., Go A. et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007; 120:700-705
15. Bailey R., Hart R et al. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than isquemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2001;56(6):773-777