

Hemorragia cerebral en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales

A. Rodríguez-Campello, J. Roquer-González, M. Gomis-Cortina,
E. Munteis-Olivas, A. Ois-Santiago, J. Herraiz-Rocamora

CEREBRAL HAEMORRHAGE IN PATIENTS TREATED WITH ORAL ANTICOAGULATION

Summary. Introduction. Intracranial haemorrhage (ICH) during dicumarinic treatment is a complication related to anticoagulation intensity with a high level of mortality. The aim of our study is to analyze etiology, location and outcome of intracranial haemorrhages related with anticoagulant therapy. Patients and methods. Over 401 spontaneous intracranial haemorrhages consecutively admitted in the neurological ward, we analyzed the acenocumarol ICH by location, anticoagulation range and factors that conditioned the outcome. Results. We identified 26 patients, 6.5% of total ICH. Mean age was 75.2 ± 7.9 years-old, over the rest of ICH. International Normalized Ratio (INR) was less than 2 in 10 patients, between 2 and 3 in six and greater than 3 in ten patients. 8 patients (31%) died, three of them had multiple ICH, but none of them had a INR greater than 2. Dicumarinic haemorrhages were of lobar location in 14 cases (three of them multiples) and deep in 12 cases. Conclusions. In our study, dicumarinic ICH are responsible of 6.5% total intracranial haemorrhages and they are not in clear relation with excessive anticoagulation. Mortality is slightly greater than the other ICH. Relatively benignity of these patients, the age and lobar location suggest that the etiology of these haemorrhages can be related to a subjacent amyloid angiopathy. [REV NEUROL 2005; 40: 19-22]

Key words. Anticoagulation. Cerebral amyloid angiopathy. Cerebral haemorrhage.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con anticoagulantes orales ha demostrado ser eficaz en la prevención secundaria de acontecimientos embólicos como indicación posterior a un ictus isquémico o en prevención primaria en pacientes con cardiopatías embolígenas. En nuestro medio, las cardiopatías más frecuentes que requieren anticoagulación permanente son la arritmia completa por fibrilación auricular no valvular (ACxFA) y las valvulopatías, siendo las más comunes las prótesis valvulares mecánicas. En el primer caso, el intervalo de anticoagulación correcto se ha establecido manteniendo un INR (del inglés *International Normalized Ratio*) entre 2 y 3 veces el valor normal, y en las valvulopatías con prótesis valvulares mecánicas el INR debería estar entre 3 y 4,5, según las diferentes guías de tratamiento [1].

La hemorragia intracerebral (HIC) es la complicación más grave en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (acenocumarol), ya sea como indicación posterior a un ictus isquémico o como prevención primaria. Se ha considerado que la incidencia de HIC aumenta entre un 7 y un 10% en los pacientes anticoagulados, con una tasa anual del 1-2%, que se eleva en los pacientes con mayor INR, y que dicha complicación se asocia a una mayor mortalidad (aproximadamente un 60% de casos) [2]. Así, debe evaluarse el riesgo-beneficio que existe al indicar este tratamiento y establecer los factores que podrían contribuir a la aparición de una HIC en los pacientes anticoagulados.

Se han publicado diversos trabajos que describen los factores que podrían predecir la aparición de una HIC en estos pacientes, tales como edad avanzada (65 o más años), historia previa de ictus, intensidad de la anticoagulación, hipertensión arterial (HTA)

o existencia de leucoaraiosis en las pruebas de neuroimagen [3-9]. Estos factores, por tanto, inducirían una mayor incidencia de HIC y un peor pronóstico en cuanto a supervivencia y morbilidad. También se ha evaluado el papel de la angiopatía amiloide cerebral (AAC) como factor favorecedor de hemorragias cerebrales en pacientes anticoagulados, fundamentalmente en las que se localizan lobar o corticosubcorticalmente. La AAC se asocia con la presencia de múltiples microhemorragias, generalmente asintomáticas, de topografía lobar y que se visualizan mediante resonancia magnética (RM) cerebral en secuencias ecogradiente T_2^* [10]. En los casos en que las hemorragias cerebrales por dicumarínicos se relacionan con AAC se ha demostrado una mayor frecuencia de los alelos $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$ del gen del ApoE, por lo que existiría, además, un sustrato genético.

El objetivo de este estudio es analizar la etiopatogenia, topografía y pronóstico de la HIC en una serie de 26 pacientes anticoagulados con acenocumarol.

PACIENTES Y MÉTODOS

De un total de 401 HIC espontáneas ingresadas consecutivamente en el Servicio de Neurología del Hospital del Mar de Barcelona durante el período de mayo 1995 a diciembre de 2003, se han identificado 26 pacientes anticoagulados con dicumarínicos. Nuestro centro recibe las urgencias neurológicas de dos distritos de la ciudad de Barcelona (Sant Martí y Ciutat Vella), con una población total de 297.142 habitantes en el año 2000. A todos los pacientes ingresados se les aplica un protocolo que incluye datos epidemiológicos, factores de riesgo vascular, datos clínicos, subtipos de ictus según los criterios de la clasificación TOAST (del inglés *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*), datos pronósticos, complicaciones médicas y escala de Rankin modificada (mRS) al alta. Se han eliminado los pacientes en los que había existido un traumatismo craneal previo o antecedentes de alcoholismo (consumo de alcohol superior a 80 g/día). Se han analizado de forma prospectiva las características de dichos pacientes en cuanto a edad, sexo, antecedente de HTA (evidencia de al menos dos determinaciones por encima de 160/95 mmHg medidas en días diferentes antes del ictus), tipo de cardiopatía embolígena asociada (fibrilación auricular o valvulopatía), intensidad de anticoagulación según el INR a su llegada a

Aceptado: 20.07.04.

Unidad de Ictus. Hospital Universitario del Mar. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Ana Rodríguez Campello. Unitat d'Ictus. Hospital Universitari del Mar. Passeig Marítim, 25-29. E-08003 Barcelona. E-mail: 92269@imas.imim.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Características de los pacientes: edad, motivo de anticoagulación, factores de riesgo, INR, clínica, hallazgos de neuroimagen y pronóstico.

Edad (años)	Causa de anticoagulación	Hipertensión arterial	Ictus previo	Forma de inicio	Localización	INR	Múltiples	Angiopatía amiloide	Leucoaraiosis	Barthel al alta	Rankin al alta	Fallecimiento
75	ACxFA	×	×	Agudo	Cerebeloso	1,30			×	0	6	×
68	ACxFA	×	×	Progresivo	Lobar	1,50				0	6	×
66	Valvulopatía	×	×	Agudo	Profundo	3,07			×	0	6	×
75	ACxFA	×	×	Agudo	Lobar	1,97	×	×		0	6	×
78	ACxFA			Agudo	Lobar	1,16	×	×		0	6	×
79	ACxFA			Agudo	Lobar	3,44		×		0	6	×
75	TVP			Agudo	Lobar	4,40				20	5	
78	ACxFA		×	Agudo	Lobar	1,85				100	0	
73	ACxFA		×	Agudo	Lobar	8,90				100	0	
74	ACxFA	×	×	Progresivo	Profundo	3,40				0	5	
74	ACxFA		×	Progresivo	Lobar	2,70				100	0	
69	AIT repetición	×	×	Progresivo	Lobar	2,25				80	1	
59	Valvulopatía	×		Agudo	Lobar	3,97				100	0	
71	Valvulopatía		×	Agudo	Profundo	1,58				70	2	
79	Valvulopatía	×		Agudo	Profundo	3,12			×	90	1	
76	ACxFA	×	×	Agudo	Profundo	2,71				0	5	
71	ACxFA	×		Agudo	Profundo	1,72				40	4	
71	ACxFA			Agudo	Profundo	2,39				100	0	
73	ACxFA	×		Agudo	Profundo	1,21				80	2	
59	ACxFA/Valvulop.	×		Progresivo	Lobar	1,46	×			100	0	
90	ACxFA			Agudo	Profundo	1,94				85	2	
75	ACxFA	×	×	Progresivo	Lobar	4,10			×	90	2	
79	Valvulopatía	×	×	Agudo	Profundo	18				70	2	
75	ACxFA	×		Progresivo	Profundo	2,61				100	0	
82	Valvulopatía	×		Agudo	Cerebeloso	5,3				0	6	×
73	ACxFA	×		Agudo	Profundo	3,0				0	6	×

ACxFA: fibrilación auricular no valvular; TVP: trombosis venosa profunda; AIT: accidente isquémico transitorio; INR: *International Normalized Ratio*.

Urgencias, forma de inicio (aguda o progresiva), localización (lobar o profunda), existencia o no de invasión ventricular, escala de coma de Glasgow, si son únicas o múltiples, pronóstico (morbilidad y mortalidad) y coexistencia de leucoaraiosis o angiopatía amiloide (Tabla). Se define como leucoaraiosis el cambio radiológico en la sustancia blanca periventricular observado en forma de baja atenuación en la TC craneal o áreas de hiperseñal en la RM, que representa enfermedad vascular de pequeño vaso. Los criterios radiológicos de la AAC se definen como presencia de múltiples hemorragias restringidas a localización lobar, subcortical o corticosubcortical en secuencia ecogradiante T_2^* en la RM.

La gravedad clínica al ingreso se ha evaluado según la escala canadiense (EC) al ingreso y el pronóstico funcional según la escala de mRS al alta. En seis pacientes se practicó una RM con secuencia ecogradiante T_2^* para establecer si existían criterios radiológicos de AAC o leucoaraiosis. En un paciente fallecido se realizó un estudio necrópsico.

Para el estudio estadístico se utilizó el paquete SPSS 11.5 de Windows. El estudio univariado se realizó con el test χ^2 para variables dicotómicas.

Las variables continuas se evaluaron con el test *t* de Student o con el test de Mann-Whitney si las variables no seguían una distribución normal. Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

Se han identificado 26 pacientes con HIC por acenocumarol, un 6,5% del total de HIC. Un 58% de los pacientes eran hombres (15 pacientes) y la edad media \pm desviación estándar (DE) fue de $75,2 \pm 7,9$ años, superior al resto de HIC, que fue de $71,2 \pm 12,2$ años ($p = 0,02$). La patología que condicionaba el tratamiento anticoagulante era la ACxFA en 17 pacientes (65%), una prótesis valvular mecánica en seis pacientes (23%), la coexistencia de ACxFA y valvulopatía en un paciente (4%), el tratamiento de una trombosis venosa profunda en un paciente (4%) y accidentes isquémicos transitorios de repetición en un paciente sin cardiopatía de base conocida (4%). Hubo 14 pacientes (54%) que habían sufrido un ictus con anterioridad, y en la mayor parte este tratamiento se administraba como prevención

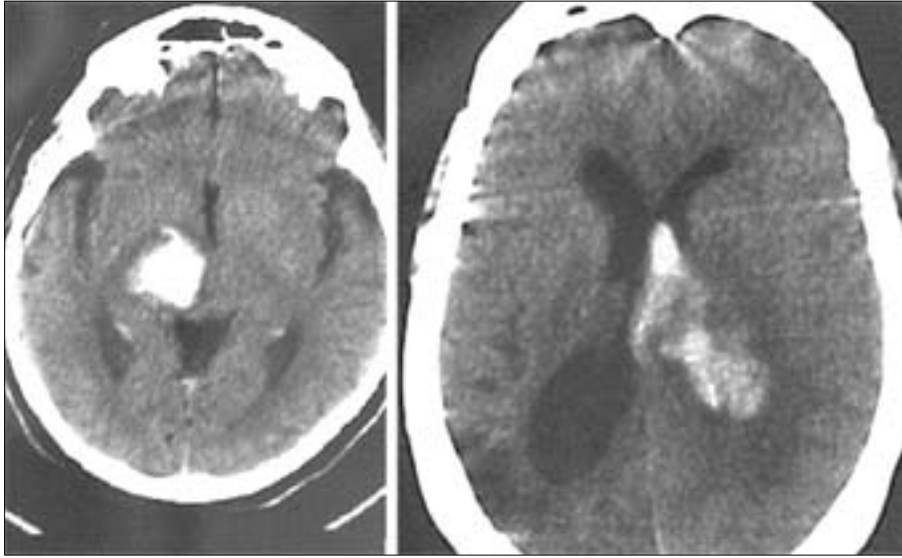


Figura 1. Hematomas de localización profunda.

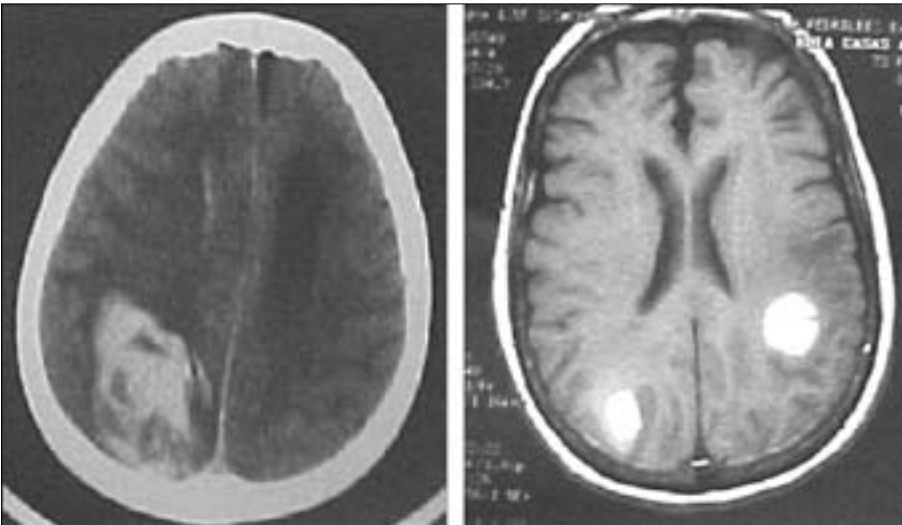


Figura 2. Hematomas lobares, uno de ellos múltiple, en el que se confirmó la existencia de angiopatía amiloide cerebral mediante estudio necrópsico.

primaria. En 19 pacientes (73,1%) existía HTA como factor de riesgo asociado, y no hubo diferencias significativas con los pacientes no anticoagulados, en los que la proporción de pacientes hipertensos era de un 64%. En relación con otros factores de riesgo vascular, no existían diferencias en cuanto a factores tales como tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica. En cuanto a la gravedad clínica y funcional, no existían diferencias entre los dos grupos según las escalas canadiense y de coma de Glasgow al ingreso y la mRS al alta.

Si consideramos que en pacientes con ACxFA el intervalo de anticoagulación correcto es de un INR entre 2 y 3, y en las prótesis valvulares, entre 3 y 4,5, como se ha comentado anteriormente, se observó que en los pacientes anticoagulados, solamente en cuatro pacientes con ACxFA y en dos pacientes con valvulopatía, así como en el paciente tratado con anticoagulantes orales por una trombosis venosa profunda, se superaba este grado de anticoagulación, y el porcentaje total fue de un 27% de los pacientes. En los demás, el INR era correcto únicamente en nueve pacientes (35%), ya que en los 10 pacientes restantes el INR era menor de 2 (38%) y, por tanto, se anticoagularon insuficientemente.

En cuanto a la forma de inicio de la clínica, el 73,1% de los pacientes presentaron un cuadro agudo (19 pacientes), mientras que en los siete restantes la sintomatología fue más progresiva.

Las HIC en pacientes tratados con acenocumarol fueron de localización

profunda (Fig. 1) en 12 casos y lobares (Fig. 2) en 14 (dos de ellos cerebelosos). El porcentaje de invasión ventricular fue similar en ambos grupos.

La proporción de pacientes fallecidos fue del 31% (8). Únicamente en tres pacientes se sobrepasaba el intervalo de anticoagulación establecido (37%), y en cuatro el INR era menor de 2. En el resto de HIC, la mortalidad fue de un 25,1%. Tres pacientes (12,5%) presentaron hematomas múltiples y dos de ellos fallecieron. Ninguno tenía un INR mayor de 2.

En seis pacientes se realizó una RM con secuencia ecogradiente T_2^* para establecer la presencia de microhemorragias lobares previas que podrían sugerir la existencia de una AAC subyacente y para valorar con mayor precisión la leucoaraiosis. Se observó leucoaraiosis en cuatro pacientes –tres de ellos habían presentado un ictus isquémico con anterioridad– y microhemorragias de localización lobar en tres pacientes, en los que la localización de la hemorragia actual era también lobar. En estos últimos se realizó el diagnóstico de AAC según los criterios de Boston propuestos por Greenberg [11]. En uno de los pacientes fallecidos, que presentaba micropetecquias lobares en secuencia ecogradiente T_2^* en la RM, se realizó un estudio necrópsico, en el que se observó la presencia de depósito de sustancia amiloide y confirmó el diagnóstico de AAC. En este caso, el INR fue de 1,16.

DISCUSIÓN

Diversos estudios previos han evidenciado que las HIC en el contexto de tratamiento anticoagulante tienen una mayor mortalidad que las hemorragias espontáneas y están directamente relacionadas con el grado de anticoagulación. En nuestro trabajo, de un total de 26 pacientes, ocho fallecieron, lo que supone un 31%, ligeramente superior al del resto de las hemorragias cerebrales, que fue de un 25,1%, y esta diferencia

no fue estadísticamente significativa. En cuanto al grado de anticoagulación, sólo en siete pacientes (27%) se superaba el intervalo establecido para cada patología embolígena, por lo que se postula la existencia de otros factores que contribuirían a la aparición de una HIC en los pacientes en tratamiento con dicumarínicos.

Rosand et al [12,13] demostraron la alta incidencia de AAC probada mediante estudio anatomopatológico, asociada a una sobrerrepresentación del alelo $\epsilon 2$ del gen del ApoE en los pacientes que sufrían una HIC asociada a anticoagulantes y edad avanzada. Este hecho se asoció a una anticoagulación correcta, con INR de 3 o menor en la mayor parte de los pacientes. Estos hallazgos han sugerido que la realización previa a la anticoagulación de estudios con RM mediante secuencias en ecogradiente T_2^* puede permitir la detección precoz de los pacientes de alto riesgo de sangrado, en los cuales debe evaluarse de forma más estricta la relación beneficio-riesgo de la anticoagulación.

Otro factor que favorece una HIC por dicumarínicos sería la existencia de leucoaraiosis. Diversas series de HIC en pacientes anticoagulados han evidenciado que la leucoaraiosis es un factor

predictor de este tipo de hemorragias, y que se asociaría con una arteriopatía subcortical de pequeño vaso subyacente asociada a la edad avanzada [14]. Estos hallazgos indican la importancia de realizar estudios de RM para detectar precozmente a estos pacientes y evitar las recidivas hemorrágicas.

También se han señalado como factores precipitantes de estas hemorragias la HTA, los traumatismos craneales banales y la ingesta alcohólica. Los dos últimos factores se han excluido en nuestra serie; no así la HTA, que estaba presente en un 73,1% de los pacientes, porcentaje similar en los pacientes no anticoagulados.

Por tanto, en pacientes con cardiopatías embolígenas en los que se indicaría la anticoagulación debería evaluarse previamente la existencia de leucoaraiosis o microhemorragias sugestivas de la existencia de AAC, para minimizar así el riesgo hemorrágico.

En conclusión, las hemorragias en pacientes anticoagulados son poco frecuentes, en nuestro medio constituyen el 6,5% del total de HIC, son de predominio lobar, en general no están relacionadas con una anticoagulación excesiva y su mortalidad es ligeramente superior a la del resto de HIC.

Todas estas características, junto con la edad avanzada y en especial la localización predominantemente lobar, sugieren que la etiología de la HIC en estos pacientes se relaciona en muchas ocasiones con la AAC. Por ello, la realización de una RM puede tener una gran utilidad, tanto preventiva, para perfilar mejor el riesgo/beneficio de la anticoagulación en pacientes de edad avanzada, como diagnóstica, en aquellos pacientes con HIC por acenocumarol de localización lobar sin un desencadenante claro o con una anticoagulación no excesiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldstein L, Adams R, Becker K, Furberg C, Gorelick P, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for health-care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103: 163-82.
- Gorter JW, for the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia. Patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53: 1319-27.
- Mathiesen T, Benediktsdottir K, Johnsson H, Lindqvist M, Von Holst H. Intracranial traumatic and non-traumatic haemorrhagic complications of warfarin treatment. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 208-14.
- Fogelholm R, Eskola K, Kiminkinen T, Kunnamo I. Anticoagulant treatment as a risk factor for primary intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1121-4.
- Elcano J, Martínez JM, Foncuberta J, Grau E, Felez J, Rusalleda J. Hemorragia intracranial en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante con acenocumarol. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 201-3.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Bollen EL, Briet E. High intensity of oral anticoagulant therapy in patients with cerebral haemorrhage: cause or consequence of the bleeding? *Br J Haematol* 1997; 96: 497-9.
- Hart R, Boop B, Anderson D. Oral anticoagulants and intracranial haemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26: 1471-7.
- Petty GW, Brown R, Whisnant J, Sicks JR, O'Fallon M, Wiebers D. Frequency of major complications of aspirin, warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 130: 14-22.
- Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1322-8.
- Rosand J, Hylek EM, O'Donnell H, Greenberg S. Warfarin-associated haemorrhage and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2000; 55: 947-51.
- Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 573-8.
- Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-9.
- Greenberg SM, O'Donnell SC, Schaefer PW, Kraft E. MRI detection of new haemorrhages: potential marker of progression in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1999; 53: 1135-8.
- Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leucoaraiosis is associated with warfarin-related haemorrhages following ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 193-7.

HEMORRAGIA CEREBRAL EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES

Resumen. Introducción. Se considera que la hemorragia cerebral (HIC) en pacientes en tratamiento con dicumarínicos (acenocumarol) es una complicación relacionada con el grado de anticoagulación y que comporta una alta mortalidad. El objetivo del estudio es analizar la etiopatogenia, topografía y pronóstico de las HIC por anticoagulantes orales. Pacientes y métodos. Sobre 401 HIC espontáneas ingresadas consecutivamente en nuestra unidad se han analizado las HIC en pacientes en tratamiento con acenocumarol en cuanto a localización, intervalo de anticoagulación y factores que condicionan el pronóstico. Resultados. Se han identificado 26 pacientes, un 6,5% del total de HIC. La edad media fue de $75,2 \pm 7,9$ años, superior al resto de HIC. El INR (International Normalized Ratio) fue inferior a 2 en 10 pacientes, entre 2-3 en seis y mayor de 3 en 10. Ocho pacientes (31%) fallecieron, tres presentaban HIC múltiples, pero ninguno tenía un INR superior a 2. Las HIC por dicumarínicos fueron lobares en 14 casos (en tres múltiples) y profundas en 12 casos. Conclusiones. En nuestro estudio las HIC por acenocumarol fueron responsables del 6,5% del total de HIC y no se relacionaron claramente con una anticoagulación excesiva. La mortalidad de las HIC por anticoagulantes orales es levemente superior al del resto de las HIC. La relativa benignidad de estos pacientes, junto con la edad y la localización lobar, sugieren que la etiología de estas hemorragias pueda estar relacionada con una angiopatía amiloide cerebral subyacente. [REV NEUROL 2005; 40: 19-22]

Palabras clave. Angiopatía amiloide cerebral. Anticoagulación. Hemorragia cerebral.

HEMORRAGIA CEREBRAL EM DOENTES EM TRATAMENTO COM ANTICOAGULANTES ORAIS

Resumo. Introdução. Considera-se que a hemorragia cerebral (HIC) em doentes em tratamento com dicumarínicos (acenocumarol) é uma complicação relacionada com o grau de anticoagulação e que comporta uma elevada mortalidade. O objectivo do estudo é analisar a etiopatogenia, topografia e prognóstico das HIC por anticoagulantes orais. Doentes e métodos. Sobre 401 doentes com HIC espontâneas que deram entrada consecutivamente na nossa unidade, analisaram-se as HIC em doentes em tratamento com acenocumarol quanto à localização, intervalo de anticoagulação e factores que condicionam o prognóstico. Resultados. Identificaram-se 26 doentes, 6,5% do total da HIC. A idade média foi de $75,2 \pm 7,9$ anos, superior às restantes HIC. O INR (International Normalized Ratio) foi inferior a 2 em 10 doentes, entre 2,3 em seis e superior a 3 em 10. Oito doentes (31%) faleceram, três apresentaram HIC múltiplos, mas nenhum tinha um INR superior a 2. As HIC por dicumarínicos foram lobares em 14 casos (em três múltiplas) e profundas em 12 casos. Conclusões. No nosso estudo, as HIC por acenocumarol são responsáveis por 6,5% do total das HIC e não se relacionam claramente com uma anticoagulação excessiva. A mortalidade das HIC por anticoagulantes orais é ligeiramente superior à das restantes HIC. A relativa benignidade destes doentes juntamente com a idade e a localização lobar sugerem que a etiologia destas hemorragias possa relacionar-se com uma angiopatia amiloide cerebral subjacente. [REV NEUROL 2005; 40: 19-22]

Palavras chave. Angiopatia amiloide cerebral. Anticoagulação. Hemorragia cerebral.