

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

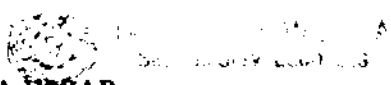
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

*"HEMORRAGIA CEREBRAL EN PACIENTES CON ANTICUAGULACION ORAL
EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO LA RAZA."*

TESIS DE POSTGRADO

PRESENTA:

CARLOS JESÚS MEDINA UTCAB



MAR. 30 2001

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA (Cada de Servicios Escolares
MMM de Postgrado)

ASESOR ACADEMICO

DR. RAÚL AZEIZA ANDRACA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PRESENTACION DE TESIS

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE INVESTIGACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.A.N.T.



FIRMA

DR. RAUL ARIZA ANDRACA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Ariza'.

JEF. DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
TITULAR DEL CURSO DE RESIDENCIA EN MEDICINA INTERNA

FIRMA

CARLOS JESUS MEDINA UICAB

FIRMA

"HEMORRAGIA CEREBRAL EN PACIENTES CON ANTICOAGULACIÓN ORAL EN EL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
LA RAZA"

No definitivo de protocolo : 0011155

AGRADECIMIENTOS

A TODAS PERSONAS QUE AMO INTENSAMENTE, QUE ME HAN ENSEÑADO EL VALOR DEL TRABAJO Y SACRIFICIO COMO MEDIO DE CONSEGUIR MIS METAS. LES DEDICO ESTA OBRA COMO MUESTRA DE GRATITUD.

MIS PADRES

PEDRO Y PILAR

EN ESPECIAL A MI NOVIA JUANA
POR SU AMOR, APOYO Y COMPRENSION INFINITA

A MIS MEJORES AMIGOS

MAURICIO MEDINA

ALEJANDRO MEDINA

FERNANDO MEDINA

GABRIELA MEDINA

LAURA VERA

GERARDO MEDINA

ANABEL MARIN

CYNTHIA GALAZ POR SU APOYO Y ORIENTACION

A todos ellos gracias

CARIOS JESUS MEDINA UECAB

Medina U.C., Ariza A.R. Hemorragia cerebral en pacientes con anticoagulación oral en el servicio de medicina interna del hospital de especialidades centro médico la raza"
Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza, IMSS

OBJETIVO: Analizar las características de la hemorragia cerebral en pacientes sometidos a anticoagulación oral ingresados a Hospital de Especialidades del CMR a cargo del servicio de Medicina Interna durante 1999 al 2000.

DISEÑO: Serie de casos retrospectiva

UBICACIÓN: Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza

PACIENTES Y PARTICIPANTES: Durante el periodo de 1999-2000 fueron ingresados al servicio de Medicina Interna de HECMR un total de 2562 pacientes. De esta población se sustrajo una muestra de 59 pacientes catalogados como portadores de EVC hemorrágica, en 5 casos se atribuyó a hemorragia cerebral a la anticoagulación.

INTERVENCIONES: Se revisaron los expedientes de Hospital de estos pacientes para confirmar diagnóstico de ingreso, indicación de tratamiento con anticoagulación oral, intensidad de la misma al momento del ingreso, evolución, otros diagnósticos, secuelas, tratamiento y fecha de egreso. Asimismo se revisaron exámenes de laboratorio y guiente durante su ingreso.
Para el diagnóstico de hemorragia cerebral se incluyeron criterios clínicos y de imagen con tomografía computada.
Para determinar intensidad de anticoagulación se utilizaron los resultados de tiempos de coagulación y el valor de INR.

MEDIDAS: Medidas de tendencia central, determinación porcentual y determinación de riesgo relativo así como tasa de prevalencia, tasa de mortalidad y letalidad.

RESULTADOS: La prevalencia estimada en relación con el total de casos de EVC diagnosticados fue de 8.47 pacientes por cada 100 y la prevalencia global respecto al total de pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna por todas las causas en el periodo comprendido entre 1999 y 2000 es de 1.95 casos de EVC atribuibles a anticoagulación por cada 1000 ingresos.

Se detectaron 5 casos que cumplieron los criterios de inclusión establecidos para diagnóstico radiológico y clínico de EVC hemorrágica durante anticoagulación. El índice de mortalidad de los pacientes con EVC hemorrágica con anticoagulación fue del 100% con un índice de letalidad del 100%. Comparativamente, el índice de mortalidad de los pacientes con EVC hemorrágica sin anticoagulación, fue del 12.96% y el índice de letalidad del 44%. En el grupo no anticoagulado, se demostró un riesgo relativo de 1.5 (IC95% RR 1.50 [0.91, 2.47] valor p 0.10, valor X² 2.65) mayor para los hombres que en comparación con las mujeres, para morir por EVC hemorrágica. Este riesgo no se demostró entre los anticoagulados, donde no hubo diferencias en cuanto género. El tiempo de supervivencia fue en promedio de 9 días con una mediana de estancia de 3 días.

CONCLUSIONES: Se identificaron 5 casos que cursaron con hemorragia intracerebral, secundaria a uso de anticoagulantes. La información obtenida del análisis de estos casos es coincidente con la literatura mundial, en cuanto al sitio de afectación (hipotencu matoso), no así en la frecuencia de presentación ni en los factores de riesgo asociados descritos por otros autores. En nuestros pacientes no identificamos factores de riesgo tales como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica que se reporta en la literatura como factores de riesgo para presentar hemorragia cerebral y uso de anticoagulantes. Encontramos una frecuencia mucho menor a la reportada en otros análisis (2 casos por cada 1000 pacientes con EVC) aunque de manera dramática encontramos una alta mortalidad-letalidad (100%), respecto a otros países, donde la mortalidad de hemorragia intracerebral asociada a la terapia de anticoagulación es aproximadamente de 60% (rango de 46% a 68%). El rango de presentación se relaciona directamente con la intensidad de la anticoagulación en pacientes de edad avanzada. A este respecto, se sabe que la intensidad de la anticoagulación convencional (el rango normalizado internacional) (INR) de 2.5 a 4.5 incrementa el riesgo de hemorragia intracerebral 7 a 10 veces (15,16). Tales afirmaciones han sido corroboradas en nuestro análisis, en donde a pesar de contar con una muestra pequeña, pudimos establecer que, a mayor INR y mayor edad, la evolución fue francamente catastrófica.

Medina U.C., Ariza A.R. "Cerebral haemorrhage in patients under anticoagulation therapy in the Internal Medicine Service, Hospital de Especialidades, Centro Medico la Raza".
Hospital de Especialidades, Centro Medico la Raza.

Objective: To determine the prevalence of cerebral haemorrhage among inpatients under anticoagulation therapy during 1990-2000.

Design of the study: retrospective cases series.

Setting: Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza Internal Medicine department, Mexico City.

Patients: During the period of 1999-2000, 2562 were admitted to hospitalization in the department of Internal Medicine. Among these, we selected a sample of 59 inpatients, who were diagnosed as carriers of cerebral haemorrhage (CH). Within these sample, we found 5 patients under anticoagulation therapy.

Intervention: The medical files of these patients were checked to confirm the diagnosis under admission, indication for anticoagulation therapy, intensity of it, following outcomes, concomitant diagnosis, treatments and date of discharge. Also, laboratory results and x-ray studies were examined. To establish the diagnosis of CH, tomographic and clinical criteria were applied. To determine the intensity of anticoagulation, mean INR determination was obtained.

Measurements: percentual estimation, mean ratio, relative risk and rates of prevalence, mortality and lethality.

Results: The mortality rate among the patients with CH, under anticoagulation therapy was 100%, with equal lethality rate. Among the patients with CH without anticoagulation therapy, it was 12.96% and the lethality rate was 44%. Non-anticoagulated patients had a RR 1.5 timefold risk if were men, for dying compared with women. This risk failed to be found within the patients under anticoagulation, though. The survival time was in average of 9 days, with median rate of 3 days. The estimated prevalence, respect the whole sample of inpatients suffering CH was 8.47 per 100 inpatients, while the general prevalence, respect the totality of incomes to the Internal Medicine Department, during the period of 1990-2000, was 1.95 cases per 1000, of CH attributable to the use of oral anticoagulation therapy.

Conclusions: We identified 5 cases with CH secondary to the use of oral anticoagulation, the data obtained from the analysis is comparable with the data reported elsewhere, about the site of injury (intracerebral). Nevertheless, it is opposite to the information related to the risk factors associated and its frequency.

The present analysis failed to show such risk factors like arterial hypertension, diabetes mellitus or renal end-stage disease, which have previously been pointed out as risk factors for the occurrence of cerebral haemorrhage during oral anticoagulation treatments. We found a lower rate of occurrence compared to other authors (2 cases per 1000 patients) although, dramatically, we've experienced a higher mortality-lethality rate (100%) compared to other countries where the mortality rate of CH associated with the use of anticoagulation therapy is approximately of 60% (range 46 to 68%) the rate of presentation is directly related to the intensity of the anticoagulation among the elderly. According to this it is known that the intensity of anticoagulation, expressed in terms of INR, increases the risk of CH 7 to 10-fold when it falls between the values of 2.5 to 4.5. We confirm even though, the size of the sample, that the higher the age and the value of INR, the worst the outcome.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia cerebral (HC) oscila entre el 10% y el 15% de todos los Eventos Vasculares Cerebrales (EVC) y se caracteriza por alta mortalidad con un rango que oscila entre el 30 al 50% durante el primer mes. Con una proporción que tiende a ser muy alta y entre los sobrevivientes hay incapacidad funcional. (1,13)

Las causas de HC son múltiples y la frecuencia de la etiología depende la edad. En personas menores de 45 años la causa más común es la malformación arteriovenosa y en individuos mayores de 70 años es la angiopatía amiloidótica, entre estos grupos de edad, la hipertensión es la primera causa. (1,10,12)

La hemorragia intracraneal es la complicación más seria y letal de la anticoagulación oral. La frecuencia de estas complicaciones al parecer se ha incrementado (3,4,18,21). La hemorragia cerebral asociada con anticoagulación oral puede ser dividida en intracerebral (mas adecuadamente parenquimatosa) subdural/epidural y subaracnoidea. En recientes estudios la hemorragia intracerebral constituye el 70% de la hemorragia intracraneal asociada a anticoagulación oral y el hematoma subdural constituye el porcentaje restante. Además ambas entidades pueden concurrir en pacientes anticoagulados (3).

La hemorragia intracerebral es la más común y menos tratada de las complicaciones de los pacientes anticoagulados. La intensidad de la anticoagulación, convencional, el rango normalizado internacional (INR) de 2.5 a 4.5, incrementa el riesgo de hemorragia intracerebral 7 a 10 veces (3,5,16). La mortalidad de hemorragia intracerebral asociada a la terapia de anticoagulación es aproximadamente de 60% (rango de 46% a 68%). La hemorragia intracerebral se muestra tempranamente en la TC en pacientes anticoagulados la mayoría de las veces con una interfase liquido sangre que es visible a las 12 horas que es resultado de sangre no coagulada (3,18).

Los factores de riesgo asociados más comúnmente a la hemorragia parenquimatosa y la anticoagulación oral son la intensidad de la anticoagulación la cual incrementa el riesgo de hemorragia parenquimatosa en 7-10 veces. Sin embargo el rango absoluto de riesgo para grupos específicos de pacientes es difícil de predecir adecuadamente y representa un complejo de interacciones de varios factores en pacientes con anticoagulación. En la mayoría de los reportes clínicos en pacientes mayores de 60 años tratados con dosis convencionales el rango absoluto de riesgo de hemorragia oscila entre 0.3% y 1.0%. la combinación de anticoagulación oral y agentes antiplaquetarios, específicamente la aspirina aparece aumentar el doble de riesgo para hemorragia parenquimatosa (4,11).

Los pacientes tratados con warfarina de mas de 75 años tiene dos veces o más de riesgo de presentar hemorragia que los pacientes más jóvenes, otros factores comórbidos para la presencia de hemorragia son desconocidos pero puede estar relacionada con la variación en el metabolismo de la warfarina, en las diferentes enfermedades o por el uso de otros fármacos utilizados en las diferentes enfermedades (5,18).

Un reciente estudio reportó que por cada elevación del TP de 0.5 existe el doble de posibilidad de presentar hemorragia parenquimatosa cerebral. Finalmente hay que comentar que el tratamiento de esta complicación no está bien definido. (6, 7, 17, 21, 22).

El hematoma subdural es reportado menos frecuentemente en pacientes que reciben anticoagulación oral pero es crucial el reconocimiento porque ellos tienen riesgo de muerte y son candidatos a manejo quirúrgico. Los anticoagulantes orales aumentan el riesgo de hematoma subdural de 4 a 15 veces y el rango de presentación se relaciona directamente con la intensidad de la anticoagulación en pacientes de edad avanzada y atrofia cerebral periférica. El riesgo absoluto de hematoma subdural puede ser aproximado a 0.2% en pacientes que reciben anticoagulación oral con un INR de 3 (3).

Existe una gran incidencia de hemorragia parenquimatosa cerebral como complicación del tratamiento con activador de plasminógeno tisular (tPA) que se presenta en 0.95% de todos los casos reportados y del 0.88% si solo se toman los confirmados por TC o resonancia magnética (IRM). Se observa un incremento de la incidencia de hemorragia parenquimatosa cerebral en pacientes mayores. Siendo de 2.13% en mayores de 75 años y en menores de 60 años del 0.40%.

En base a esto es necesario revisar la frecuencia de eventos adversos (hemorragia cerebral) del tratamiento con anticoagulantes orales, que ingresaron a nuestro servicio y además tratar de determinar otros posibles factores de riesgo en estos pacientes, por lo que decidimos conocer la prevalencia de casos de hemorragia cerebral en pacientes que recibieron anticoagulación oral dentro de el servicio de Medicina Interna de Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza.

MATERIAL Y METODO

Es un estudio retrospectivo, de serie de casos se ingresaron todos los casos de hemorragia cerebral que ingresaron al servicio de Medicina Interna Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza de pacientes que recibían anticoagulación oral entre los años de 1999 y 2000.

Se revisaron los expedientes del Hospital de estos pacientes, para confirmar diagnóstico de ingreso, indicación de tratamiento con anticoagulación oral, intensidad de la misma al momento del ingreso, evolución, otros diagnósticos, secuelas, tratamiento y fecha de egreso. Así mismo se revisaron exámenes de laboratorio y gabinete durante su ingreso.

Para el diagnóstico de hemorragia cerebral se incluyeron criterios clínicos y de imagen con tomografía computada.

Para determinar intensidad de anticoagulación se utilizaron los resultados de tiempos de coagulación y el valor de INR cuando se cuenta con este.

Se incluyeron un total de 59 pacientes, independientemente de la edad y sexo, en quienes se estableció el diagnóstico de hemorragia cerebral que estaban en tratamiento con anticoagulante oral que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional La Raza entre los años 1999 y 2000.

Definición de caso: Se definió como caso de hemorragia parenquimatosa cerebral a los pacientes que mostraron imagen inequívoca por TC cerebral o resonancia magnética de hemorragia cerebral de acuerdo a los criterios radiológicos previamente establecidos y que presentaron alteraciones neurológicas clínicas compatibles con síndrome ocupativo cerebral, independientemente de la localización, sometidos a tratamiento con anticoagulante oral, sea cual fuere el medicamento usado o su indicación, y en quienes no se demostró otra anomalía o patología que pudiera explicar la hemorragia.

RESULTADOS

Durante el periodo de 1999-2000, fueron ingresados al servicio de Medicina Interna de HECMR, un total de 2562 pacientes. De esta población se sustrajo una muestra de 59 pacientes, catalogados como portadores de EVC hemorrágico, y se encontraron 5 casos en quienes había tratamiento de anticoagulación. GRAFICO 1.

Características demográficas de los casos:

El total de la muestra de pacientes con evento vascular cerebral de tipo hemorrágico, mostró una distribución en género del 50.8% pertenecientes al sexo femenino, y el 49.2% pertenecientes al sexo masculino. El 50.8 % del total de muestra falleció como consecuencia al evento vascular. La media de edad, al momento de EVC, fue para el grupo de pacientes, sin anticoagulación, de 51.9 años, con una mediana de 50 años. Mientras que la media de edad, en el grupo anticoagulado fue de 52.2 años.

Entre los pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de EVC de tipo hemorrágico atribuible a anticoagulación oral, 60% (3) fueron del sexo femenino y el 40% (2) del sexo masculino. La media de edad osciló entre 52.2 años, con límite inferior de 40 y superior de 75 años. CUADRO 1 y 2.

Diagnóstico y comorbilidad de los pacientes:

La indicación de la anticoagulación fue en el 80% por Cardiopatía reumática inactiva, y en el 20% por LES.

La concordancia diagnóstica clínica fue del 100% en los 5 casos, respecto a los estudios tomográficos, corroborándose en todos los casos, el diagnóstico de hemorragia cerebral. En cuanto a la localización anatómica el 40% fue en región temporo parietal, el 20% en región talámica con irrupción ventricular, 20% hemorragia subaracnoidea y 20% hematoma subdural.

CUADRO 3.

Medicamentos utilizados:

En el 80% el fármaco utilizado fue la acenocumarina, y en el 20% warfarina. La dosis usada promedio de acenocumarina fue de 1.25mg por día, y de 3.75mg por día para la warfarina. El promedio de tiempo de uso de los medicamentos fue de 6.2 años. La intensidad de anticoagulación fue menor a 2.5, entre 2.5 y 3.0 y mayor a 3.0 en el 20%, 0.0% y 80% de cada uno. CUADRO 4.

El 20% de los pacientes, consumía medicación antihipertensiva, el 20% esteroides y el 20% insulina de acción rápida. El resto de los pacientes, no tenía medicación asociada a pesar de los diagnósticos de fondo.

Evolución:

El índice de mortalidad de los pacientes con EVC hemorrágico, con anticoagulación, fue del 100%, con un índice de letalidad del 100%. Por otro lado, el índice de mortalidad de los pacientes con EVC hemorrágico sin anticoagulación, fue del 12.96% y el índice de letalidad del 44%.

En el grupo no anticoagulado, se demostró un riesgo relativo de 1.5 (IC95% RR 1.50 [0.91,2.47] valor p 0.10, valor X mh 2.65) mayor para los hombres que en comparación con las mujeres, para morir por EVC hemorrágico. Este riesgo no se demostró entre los anticoagulados, donde no hubo diferencias en cuanto género.

El tiempo de supervivencia fue en promedio de 9 días, con una mediana de estancia de 3 días. La prevalencia estimada, en relación con el total de casos de EVC diagnosticados fue de 8.47 pacientes por cada 100, y la prevalencia global, respecto al total de pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna, por todas las causas, en el periodo comprendido entre 1999 y 2000 es de 1.95 casos de EVC atribuibles a anticoagulación por cada 1000 ingresos. CUADRO 5 y 6.

CONCLUSIONES

Podemos iniciar comentando que la muestra de pacientes es pequeña apenas de 5 pacientes que representa casi el 2% de todos los ingresos al servicio de Medicina Interna de HECMNR en 2 años, tenemos más mujeres que hombres, los 5 pacientes fallecieron como consecuencia directa del evento vascular al estar recibiendo anticoagulantes orales lo que nos indica una mortalidad y letalidad del 100%, además se observa una estancia de 9 días en promedio, lo que nos muestra la gravedad del problema con pocas posibilidades de incidir en la evolución de la enfermedad, por otro lado encontramos que la mayoría de los pacientes tomaban acenocumarina como

anticoagulante de base con una dosis dentro de rangos terapéuticos al momento de ingreso por lo que es posible que existan otros factores de riesgo asociados, que en esta población no fue posible identificarlos, debido al tamaño de la muestra y falta de información. Los hallazgos tomográficos corresponden al diagnóstico de hemorragia cerebral en los 5 pacientes anticoagulados y no se mencionan otros hallazgos. Tenemos que la edad de los pacientes tienen un amplio margen que va del más joven de 40 años hasta 75 años lo cual llama la atención es el hecho que esta enfermedad es de esperarse entre los pacientes de más de 60 años, y agregar que hay diferencias entre los pacientes con EVC hemorrágico con y sin anticoagulación. La indicación más frecuente de utilización de anticoagulantes es por cardiopatía pulmonar crónica inactiva en 4 pacientes y en el otro paciente fue por una complicación de su enfermedad de base. Cabe señalar que los pacientes anticoagulados mostraron edades discretamente por arriba de la media en comparación con los pacientes con EVC hemorrágico al momento de la defunción.

Desde el punto de vista de riesgos los pacientes anticoagulados tienen una tasa de mortalidad y letalidad del 100% mientras que el grupo no anticoagulado demostró una tasa de mortalidad del 50% aproximadamente y una tasa de letalidad del 44%, siendo dramático además el hecho que ambos indicadores en este grupo fueron mayores en el sexo masculino encontrando incluso un riesgo relativo de 1.5 veces mayor de morir tan solo por diferencia genérica. Es llamativo que el grupo anticoagulado este riesgo no se asoció a género siendo la mayor morbi-mortalidad en el sexo femenino y probablemente atribuible a otros factores de riesgo asociados que por las limitaciones del estudio no fue posible determinar.

Encontramos dentro del grupo de pacientes portadores de EVC hemorrágico que el uso concomitante de coagulantes es responsable de 8.5% de casos por cada 100 pacientes y desde el enfoque global 2 de cada 1000 pacientes que ingresan al servicio de Medicina Interna serán portadores de EVC hemorrágico atribuibles a anticoagulación. Este dato discrepa con lo reportado en la bibliografía internacional donde oscila entre 7.5 a 30 casos por 1000 pacientes y hay que tomarlo con reserva dada las características de este estudio.

DISCUSION.

La hemorragia cerebral secundaria asociada a uso de anticoagulantes, ha sido considerada por múltiples autores como una complicación mayor (3,5,15,20,27,28,29) de curso y pronóstico malo. La frecuencia de la misma, se reporta, sin embargo, en rangos amplios que van de 0.75 por 100 pacientes años en menores de 50 años y 3.38 en pacientes de más de 80 años con un riesgo relativo de 4.50 (IC 95%, 1.3 a 15.6). (27) En recientes estudios diferentes autores encontraron que la hemorragia intraparenquimatosa constituye el 70% de las hemorragias intracraneales asociadas a anticoagulación oral y el hematoma subdural constituye el porcentaje restante.

En el presente estudio, se identificaron 5 casos que inequívocamente cursaron con hemorragia intracranial, secundaria a uso de anticoagulantes, con un índice de concordancia diagnóstica clínica y radiológica del 100% al ingreso y egreso, y con los criterios clínicos y radiológicos establecidos por la bibliografía internacional. La información obtenida del análisis de estos casos, es coincidente con la literatura mundial, en cuanto al sitio de afectación (intraparenquimatoso) ya comentado, no así en la frecuencia de presentación, ni en los factores de riesgo asociados, descritos por otros autores. (1,4,5,27,28) En nuestros pacientes no identificamos factores de riesgo tales como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica que se reporta en la literatura como factores de riesgo para presentar hemorragia cerebral y uso de anticoagulantes. Encontramos una frecuencia mucho menor a la reportada en otros análisis (2 casos por cada 1000 pacientes con EVC), aunque de manera dramática, encontramos una alta mortalidad-letalidad (100%), respecto a otros países, donde la mortalidad de hemorragia intracerebral asociada a la terapia de anticoagulación es aproximadamente de 60% (rango de 46% a 68%)

Se ha descrito que los anticoagulantes orales aumentan el riesgo de hematoma subdural de 4 a 15 veces y el rango de presentación se relaciona directamente con la intensidad de la anticoagulación en pacientes de edad avanzada. A este respecto, se sabe que la intensidad de la anticoagulación convencional, (el rango normalizado internacional) (INR) de 2.5 a 4.5, incrementa el riesgo de hemorragia intracerebral 7 a 10 veces (5,16) Otro estudio determinó que los pacientes de más de 65 años tratados con warfarina tiene dos veces o más de riesgo de presentar hemorragia que los pacientes más jóvenes.(28) Tales afirmaciones, ha sido corroboradas en nuestro análisis, en donde, a pesar de contar con una muestra pequeña, pudimos establecer que, a mayor INR y mayor edad, la evolución fue francamente catastrófica. Resulta llamativo el hecho de que, el único paciente tratado con warfarina, estuviese dentro de el quinto decenio de la vida (dato contradictorio con lo reportado), sin embargo, y al tratarse de un solo caso, debe considerarse como un hallazgo meramente incidental.

A nivel mundial, la utilización de anticoagulación oral, para el manejo de complicaciones tromboticas en diferentes patologías, es aun hoy día, motivo de controversia. La mayoría de los autores, coinciden en la indicación de la terapia anticoagulante en caso de uso de válvulas protésicas mecánicas, particularmente de tipo metálica de bajo perfil, en pacientes con cardiopatía reumática. (6,7,8,11,12,21,22,23) Así mismo, en algunas enfermedades autoinmunes, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, particularmente en quienes ya ha ocurrido un evento trombotico mayor, entre otras.

Sin embargo, en otras patologías, como la fibrilación auricular en ancianos, la indicación del tratamiento se encuentra en debate, teniendo grupos a favor y en contra. En nuestra muestra el 80% de los pacientes tenían como enfermedad base e indicación de uso de anticoagulación oral cardiopatía reumática inactiva y 20 % tenía lupus eritematoso sistémico, con SAAF documentado, por lo que, a pesar de la evolución, el riesgo fue justificable desde el punto de vista clínico.

El mecanismo (s) por el cual los anticoagulantes acentúan el riesgo de hemorragia intra parenquimatosa no es claro. Entre los mecanismos propuestos se menciona que los anticoagulantes inducen daño vascular o inhiben los procesos de reparación vascular aumentando la hemorragia cerebral. Los anticoagulantes orales (y otros agentes antitrombóticos) pueden causar hemorragia subclínica y crecer hasta dar manifestaciones clínicas. Pequeñas colecciones de hemosiderina son encontradas a menudo en pacientes ancianos hipertensos post mortem con relación a vasculopatías degenerativas de pequeños vasos. La evidencia patológica sugiere que el sangrado de pequeños vasos o de baja presión son consecuencia de hemorragias espontáneas que son controladas por mecanismos homeostáticos normales. Hipotéticamente bajo la influencia de agentes antitrombóticos esas pequeñas hemorragias pueden aumentar de tamaño. Se especula que los hallazgos en la TC o en la Resonancia Magnética son anomalías difusas de la sustancia blanca ("leucoaraiosis") que puede ser predictor de hemorragia intracerebral asociada a anticoagulación oral, estas lesiones son asociadas a vasculopatía subcortical en pacientes ancianos (3:16)

En conclusión la hemorragia cerebral es la más común y menos tratada de las complicaciones de los pacientes anticoagulados si bien algunos hallazgos son coincidentes con reportes de la literatura mundial, es necesario realizar un estudio de cohortes prospectivo para afinar los hallazgos y establecer con certeza otros factores de riesgo.

BLIBLIOGRAFIA

- 1.-Thrift A, McNeil J, Forbes A, Donnan G. Risk Factors for Cerebral Hemorrhage in the Era of Well Controlled Hypertension. *Stroke* 1996 27:(11): 2020-25
- 2.-Gonzalez Duarte A, Cantú C, Ruiz-Sandoval J, Barinagarrementeria F. Recurrent Primary Hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1802-5
- 3.-Hart R, Boop B, Anderson D. Oral anticoagulants and Intracranial Hemorrhage. *Stroke* 1995; 26: 1471-77
- 4.-Fihn S, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, et al Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation. *Annals Internal Medicine* 1993 ; 118: 511-520
- 5.-Beyth R, Quinn L, Landefeld S. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99
- 6.-Anderson C, Feldman G, Hart R, Kern K, McBride R, Talbert R. Bleeding During Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation *Arch Intern Med* 1996; 156: 409-16
- 7.-Van Latun J, Koudestaal P, Van Gijin J, Kapelle J, Algra A. Optimal Oral anticoagulant Therapy In Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Recent Cerebral Ischemia. *N Engl J. Med* 1995; 333: 5-10.
- 8.-Cannegieter S, Rosendaal F, Wintzen A, Van der Meer F, Vandenbroucke Briet E. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Mechanical Heart Valves. *N Engl J. Med* 1995; 333: 11-17.
- 9.-Gurwitz J, Gore J, Golberg R, Barron H, Breen T, Chen Rundle A, Sloan M, French W, Rogers W. Risk for Intracranial Hemorrhage after Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 1998; 129: 597-604.
- 10.-Mathiesen T, Benediktsdottir K, Johnsson H, Lindquist M, von Holst H. Intracranial Traumatic and no Traumatic Hemorrhagic complications of Warfarin Treatment *Acta neurol Scand* 1995 ; 91: 208-14.
- 11.-Hart R, Benavente O, Pearce L. Increased risk of Intracranial Hemorrhage when Aspirin is Combined With Warfarin: A meta-analysis and Hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999, 9: 215-
- 12.-Vazquez Ruiz E, Del Monte M, Lozano C, Avellaneda C, Guzmán M, Martínez E. Hemorrhagic Complications from Anticoagulant Treatment: análisis of Predictive Risk Factors. *Sangre* 1999; 44. 216-21.
- 13.-Rinkel G, Prins N, Algra A. Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Patients on Anticoagulant Treatment *Stroke* 1997; 28: 6-9
- 14.-Kawamata T, Takeshita M, Kubo O, Izawa M, Kagawa M, Takakura K. Magnitude of Intracranial Hemorrhage Associated with Anticoagulant Therapy. *Surg Neurol* 1995 ; 44 : 438-42.

- 16.-Azzar A, Foudstaal P, Wintzan A, van Beng F, Lanke J, Deckers J. Risk of Stroke During Long Term Anticoagulant Therapy in Patients After Myocardial Infarction. *Ann Neurol*;1996; 30:1-7.
- 17.-Aronow W, Ahn Ch, Kronzon I, Gutstein H. Incidence of New Thromboembolic Stroke in Person 62 Years And Older With Chronic Atrial Fibrillation Treatment With Warfarin Versus Aspirin. *Journal of the American Geriatry Society*. 1999;47: 366-369.
- 18.-Gorter J. Major Bleeding During Anticoagulation After Cerebral Ischemia. *Neurology* 1999; 6:
- 19.-Juvela S, Hillbom M, Palomaki H. Risk Factors for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *Stroke*; 26: 1558-64.
- 20.-Toulemonde F. The Role of Individual Risk Factors In Anticoagulant Associated Hemorrhages. *Semin. Throm Hemost*. 1996; 22 supp 1: 53-60.
- 21.-Aronow W. Management of the Older Person With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Geriatry Society*. 1999;47: 740-50.
- 22.-Monette J, Gurwitz J, Rochor P, Avorn J. Physician Attitudes Concerning Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Results of a Survey of Long Term Care Practitioners. *Journal of the American Geriatry Society*. 1997; 45: 1060-1065.
- 23.-Harrison Principios de Medicina Interna 13ava ed. Ed. Panamericana Vol I y II. 75, 105, 135, 247,368,1447, 1973,2570, 2627,2793,2808. 1994
- 24.-Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na ed. Ed Interamericana. Vol II 1383, 1423. 1996
- 25.-Adams Principios de Neurología 6ta ed. Ed Interamericana. 150,674. 1997
- 26.-Ganong Fisiología Médica 12ava ed. Ed Manual Moderno. 451-470. 1990.
- 27.-Fihn S, Callahan C, Martin D. The Risk for d Severity of Bleeding Complications in Elderly Patientes Treatment wiht Warfarin. *Annls of Internal Medecine* 1996;124:970-979.
- 28.-Palareti G, Leali N, Coccheri S. Bleeding Complications of Oral Anticoagulations Treatment : an inception-cohort, prospective collaborate study (ISCOAT). *The Lancet* 1996; 148: 423-428
- 29.-van der Meer F, Rosendaal F, Vanderboucke J. Bleeding Complications in Oral ticoagulant. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-1562.

ANEXO 1

Cuadro 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON EVC HEMORRAGICO

	MASCULINO		FEMENINO	
	NO ANTICOAG	ANTICOAGULADO	NO ANTICOAG	ANTICOAGULADO
DEFUNCION	15	2	9	3
NO DEFUNCION	12	2	18	6
TOTAL	27	4	27	9

Cuadro 2. DISTRIBUCION POR EDAD DE LOS PACIENTES CON EVC HEMORRAGICO CON Y SIN ANTICOAGULACION

	20-25	26-35	36-45	46-55	56-65	66-75	> 75
ANTICOAGULADO	0	0	2	1	2	3	0
NO ANTICOAGULADO	0	6	16	20	19	6	6
TOTAL	0	6	18	21	21	9	6

Cuadro 3 LOCALIZACION ANATOMICA DEL EVC HEMORRAGICO EN PACIENTES ANTICOAGULADOS

LOCALIZACION	NO	%
TEMPOROPARIETAL	2	40
TALAMICA	1	20
SUBARACNOIDEA	1	20
HEMATOMA SUBDURAL	1	20

Cuadro 4 MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES UTILIZADOS EN LOS PACIENTES CON EVC HEMORRAGICO, DOSIS Y DURACION DEL TRATAMIENTO.

MEDICAMENTO	DOSIS mg/día	TIEMPO DE TX	INTENSIDAD (INR)		
			-2.5	2.5-3.0	+3.0
ACENOCUMARINA	1.25	6.2	1	0	3
WARFARINA	3.75	6.2	0	0	1

Cuadro 5. NUMERO DE CASOS, DEFUNCIONES Y TASA DE LETALIDAD DE EVC HEMORRAGICO CON Y SIN ANTICOAGULACION

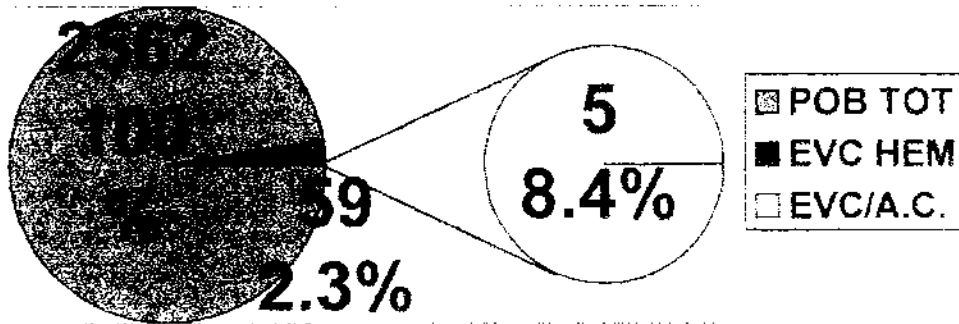
	NUMERO DE CASOS			NUMERO DE DEFUNCIONES			TASA DE LETALIDAD (por cada 100 pacientes)		
	M	F	TOTAL	M	F	TOTAL	M	F	TOTAL
NO ANTICOAGULADO	27	27	54	15	9	24	50	33	44
ANTICOAGULADO	2	3	5	2	3	5	100	100	100

Cuadro 6. PREVALENCIAS PROPORCIONAL DENTRO DEL GRUPO DE EVC HEMORRAGICO POR TODAS LAS CAUSAS, GLOBAL DE PACIENTES INGRESADOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y ESTIMADA A NIVEL MUNDIAL DE EVC HEMORRAGICO COMO COMPLICACION MAYOR DE USO DE ANTICOAGULANTES ORALES

PREVALENCIA PROPORCIONAL (GPO EVC)	8.47 x cada 100 pacientes
PREVALENCIA GLOBAL (POB INGRESADA)	1.95 x cada 1000 pacientes
PREVALENCIA ESTIMADA (REPORTADA)	7.5 - 30.0 x cada 1000 pacientes

ANEXO 2

DISTRIBUCION DE INGRESOS Y RELACION CON PACIENTES CON EVC HEMORRAGICO



REC	NOMBRE	ANODENACIM	SEXO	DEFUNCION	ANTICOAGUL
1	vargas hdz guadalupe	58	f	0	n
2	arenales luz	40	f	0	n
3	medina cadena laura	40	f	0	n
4	ortiz giron aurora	49	f	0	n
5	sandoval cano dario	56	m	0	n
6	quiñonez lazaro	54	m	1	n
7	parra tapia raymundo	45	m	0	n
8	valenzuela ramos ma	53	f	0	n
9	ortega crespo maria	31	f	0	n
10	ramos hdz rufina	63	f	1	n
11	estra de r gpe	23	f	1	n
12	aguirre u rosario	15	f	0	n
13	sanchez hdz jacoba	42	f	1	n
14	matz pacheco natalio	36	m	1	n
15	sebastian v. concha	58	f	1	n
16	rdz quadarrama b	43	f	0	n
17	maldonado garcia paz	23	f	0	n
18	rdz monserrat alfred	49	m	1	n
19	maldonado gomez a	62	m	0	n
20	cruz sanchez maluisa	68	f	0	n
21	lugo ma luz	63	f	1	n
22	bravo laguna memo	29	m	0	n
23	cano morales lorenzo	75	m	1	s
24	rmz gomez victoriano	37	m	1	n
25	torres centeno e	69	m	0	n
26	xilotl diaz angel	48	m	0	n
27	lechuga cabrera a	63	f	0	n
28	reyes jimenez anato	35	m	0	n
29	perez soto adrian	29	m	1	n
30	elizalde mendez a	51	f	1	s
31	jaime lopez martha	24	f	1	s
32	rdz hidalgo esther	58	f	1	s
33	perez lopez juan	53	m	1	s
34	astudillo guzman irm	50	f	0	n
35	hdz salinas raymundo	66	m	1	n
36	carrasco montiel i	12	m	0	n
37	garcia bustamante j	30	m	1	n
38	aguilar rojas victo	64	f	1	n
39	caldina juan abraham	68	m	0	n
40	murillo hdz ramon	26	m	1	n
41	moreno sanchez a	60	f	1	n
42	castro alvarez jose	49	m	0	n
43	soto glez candelaria	53	f	0	n
44	ceron rdz carlos	60	m	1	n
45	anaya espinosa serg	38	m	1	n
46	mtz caleti luis	43	m	1	n
47	sanchez tabera cleo	63	f	0	n
48	gil garcia vidal	62	m	1	n
49	durán diaz mario	56	m	1	n
50	herrera camacho nico	19	m	1	n
51	dominguez pedro	37	m	1	n
52	tenorio novelo emma	63	f	1	n
53	palma murayama estel	62	f	1	n
54	dominguez carmen	19	f	0	n
55	rdz rueda silvina	31	f	0	n

ESTA FICHA NO SE
 EN LA BIBLIOTECA

REC	NOMBRE	ANODENACIM	SEXO	DEFUNCION	ANTICOAGUL
56	perez ruz rosalba	68	f		0 n
57	sabina arreguin lulu	53	f		0 n
58	espinoza ortega g	51	m		0 n
59	campusano sanchez fc	62	n		0 n

ANODENACIM	Frec	Porcent	Acum
12	1	1.7%	1.7%
15	1	1.7%	3.4%
19	2	3.4%	6.8%
23	2	3.4%	10.2%
24	1	1.7%	11.9%
26	1	1.7%	13.6%
29	2	3.4%	16.9%
30	1	1.7%	18.6%
31	2	3.4%	22.0%
35	1	1.7%	23.7%
36	1	1.7%	25.4%
37	2	3.4%	28.8%
38	1	1.7%	30.5%
40	2	3.4%	33.9%
42	1	1.7%	35.6%
43	2	3.4%	39.0%
45	1	1.7%	40.7%
48	1	1.7%	42.4%
49	3	5.1%	47.5%
50	1	1.7%	49.2%
51	2	3.4%	52.5%
53	4	6.8%	59.3%
54	1	1.7%	61.0%
56	2	3.4%	64.4%
58	3	5.1%	69.5%
60	2	3.4%	72.9%
62	4	6.8%	79.7%
63	5	8.5%	88.1%
64	1	1.7%	89.8%
66	1	1.7%	91.5%
68	3	5.1%	96.6%
69	1	1.7%	98.3%
75	1	1.7%	100.0%
Total	59	100.0%	

Total	Suma	Media	Varianza	Desv est	Error est
59	2807	47.576	251.800	15.868	2.066
Mínimo	Percen.25	Mediana	Percen.75	Máximo	Moda
12.000	36.000	51.000	62.000	75.000	63.000

La T de Student es válida si la media difiere de cero.
 Estadístico T = 23.030, gl = 58 valor-p = -0.00000

ANODENACIM	Frec	Porcent	Acum
12	1	1.9%	1.9%
15	1	1.9%	3.7%
19	2	3.7%	7.4%
23	2	3.7%	11.1%
26	1	1.9%	13.0%
29	2	3.7%	16.7%
30	1	1.9%	18.5%
31	2	3.7%	22.2%
35	1	1.9%	24.1%
36	1	1.9%	25.9%
37	2	3.7%	29.6%
38	1	1.9%	31.5%
40	2	3.7%	35.2%
42	1	1.9%	37.0%
43	2	3.7%	40.7%
45	1	1.9%	42.6%
48	1	1.9%	44.4%
49	3	5.6%	50.0%
50	1	1.9%	51.9%
51	1	1.9%	53.7%
53	3	5.6%	59.3%
54	1	1.9%	61.1%
56	2	3.7%	64.8%
58	2	3.7%	68.5%
60	2	3.7%	72.2%
62	4	7.4%	79.6%
63	5	9.3%	88.9%
64	1	1.9%	90.7%
66	1	1.9%	92.6%
68	3	5.6%	98.1%
69	1	1.9%	100.0%
Total	54	100.0%	

Total	Suma	Media	Varianza	Desv est	Error est
54	2546	47.148	247.864	15.744	2.142
Mínimo	Percen.25	Mediana	Percen.75	Máximo	Moda
12.000	36.000	49.500	62.000	69.000	63.000

La T de Student es válida si la media difiere de cero.
 Estadístico T = 22.007, gl = 53 valor-p = 0.00000

SEXO	Frec	Porcent	Acum
f	30	50.8%	50.8%
m	29	49.2%	100.0%
Total	59	100.0%	

DEFUNCION	Frec	Porcent	Acum
0	30	50.8%	50.8%
1	29	49.2%	100.0%
Total	59	100.0%	

Total	Suma	Media	Varianza	Desv est	Error est
59	29	0.492	0.254	0.504	0.066
Mínimo	Percen.25	Mediana	Percen.75	Máximo	Moda
0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	0.000

La T de Student es válida si la media difiere de cero.
 Estadístico T = 7.488, gl = 58 valor-p = 0.00000

ANTICOAGUL	Frec	Porcent	Acum
n	54	91.5%	91.5%
s	5	8.5%	100.0%
Total	59	100.0%	

SEXO	DEFUNCION		Total
	0	1	
f	18	9	27
m	12	15	27
Total	30	24	54

Análisis de tabla simple

Odds ratio 2.50
 Límites de confianza de Cornfield al 95% de OR 0.72 < OR < 8.90
 Estimador de la Máxima Verosimilitud de OR (EMV) 2.46
 Límites de confianza exactos del EMV al 95% 0.73 < OR < 8.7
 Límites de Mid-P exactos del EMV al 95% 0.81 < OR < 7.7
 Probabilidad de EMV \geq 2.46 si OR poblacional = 1.0 0.0851916

RAZON DE RIESGOS (RR) (Efecto:DEFUNCION=0; Exposición:SEXO=f) 1.5
 Límites de confianza al 95% del RR 0.91 < RR < 2.4

Ignora la razón de riesgos si es un estudio de casos controles

	Chi-Cuadr.	Valores-P
	-----	-----
Sin corregir:	2.70	0.10034825
Mantel-Haenszel:	2.65	0.10354990
Corrección de Yates:	1.88	0.17090352

SEXO	DEFUNCION	
	1	Total
f	3	3
m	2	2
Total	5	5

Un valor esperado es < 5. Chi cuadrado Incorrecto.
 Chi cuadrado = 0.00
 Grados de libertad = 0
 Valor de P = 1.00000000

DEFUNCION	Frec	Porcent	Acum
0	30	55.6%	55.6%
1	24	44.4%	100.0%
Total	54	100.0%	

Total	Suma	Media	Varianza	Desv est	Error est
54	24	0.444	0.252	0.502	0.068
Mínimo	Percen.25	Mediana	Percen.75	Máximo	Moda
0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	0.000

La T de Student es válida si la media difiere de cero.
 Estadístico T = 6.512, gl = 53 valor-p = 0.00000