



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGÍA
"MANUEL VELASCO SU'AREZ"**

**"FRECUENCIA DE COMPLICACIONES HEMORRAGICAS DESPUES DE DISTINTOS
ESQUEMAS DE INICIO DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL
CARDIOEMBOLICO "**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. NAYELLI ARGÜELLES MORALES**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JUAN MANUEL CALLEJA CASTILLO**

MEXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO DEL 2012



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.

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

DR. FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

DR, JUAN MANUEL CALLEJA
Tutor de Tesis

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

CONTENIDO

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. MARCO TEÓRICO**
- 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- 4. JUSTIFICACIÓN**
- 5. HIPÓTESIS**
- 6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**
 - Principal**
 - Secundarios**
- 7. ÁREA DE ESTUDIO**
- 8. PACIENTES Y METODOS**
- 9. RESULTADOS**
- 10.DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**
- 11.BIBLIOGRAFÍA**

INTRODUCCIÓN

I.- Generalidades sobre anticoagulación

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza química relacionados por su efecto biológico. Se pueden dividir en:

Anticoagulantes de acción directa: aquellos que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación. Ejemplos: Inhibidores directos de trombina (Hirudina, Argatroban).

Anticoagulantes de acción indirecta: aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Ejemplos: Inhibidores mediados por antitrombina III (Heparina no fraccionada, Heparina de bajo peso molecular, Danaparoides sódico); inhibidores de la síntesis de factores de coagulación (derivados del Dicumarol).

Pueden administrarse por vía parenteral (subcutánea o endovenosa) para inducir un estado hipocoagulante en forma rápida. En clínica esta ruta se usa, habitualmente, por cortos períodos de tiempo. Cuando se administran por vía oral el efecto anticoagulante, es de lenta instalación. En general, esta vía es utilizada en los tratamientos de mantenimiento.

CLASIFICACION DE HEPARINAS

HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)

Es una mezcla de glicosaminoglicanos extraída del cerdo o bovino, con un variable número de residuos que les dan cargas negativas. Existen formas comerciales con pesos moleculares entre 5 y 30 kd (media 15 kd).

Mecanismo de acción

Se une a la antitrombina III, produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: Trombina, Xa y IXa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo

ternario de ATIII + Heparina + Trombina. El factor Xa solamente requiere del cambio conformacional.

La limitación biológica de la reacción está determinada por la incapacidad del complejo ATIII+ Heparina de inhibir al factor Xa y a la Trombina que ya están unidas al coágulo.

Farmacocinética

La vida media de la Heparina depende del tamaño de las moléculas y de la dosis administrada.

Su depuración ocurre por depolimerización intracelular, siendo las moléculas más grandes las que más rápido se depuran. El sistema es saturable, de modo que una dosis de 100 UI/kg en bolo e.v. es depurada en una hora, mientras una de 25 UI/kg solamente en media hora.

Sus cargas negativas la unen de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas (vitronectina, fibronectina, lipoproteínas, fibrinógeno, factor plaquetario- 4 [PAF -4], Factor Von Willebrand), lo que reduce el número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII. La concentración de estas proteínas ligadoras inespecíficas es variable de una persona a otra. Este hecho explica la variabilidad del efecto anticoagulante obtenido a dosis iguales en personas diferentes.

Control de Terapia

Las limitaciones farmacocinéticas expuestas obligan a realizar un control estricto de la terapia, para evitar la sobre o subdosificación. Esto es válido cuando la heparina es utilizada a dosis terapéuticas, buscando anticoagulación inmediata. Cuando se utiliza dosis bajas, como prevención de tromboembolismo venoso, no se requiere de control.

Se pueden monitorizar directamente los niveles plasmáticos de heparina por titulación con Protamina, o midiendo la actividad anti-Xa del suero heparinizado. Si se utilizan estas técnicas se recomiendan mantener niveles plasmáticos de 0.2 a 0.4 UI/ml con la primera, y de 0.3 a 0.6 UI/ ml con la segunda.

En clínica lo más frecuente es utilizar un test de coagulación funcional, como el TTPa, que mide los tres factores inhibidos. Esto último debe de acompañarse de la estandarización del TTPa por el laboratorio local ya que los diferentes tipos de reactantes y equipos de

mediación disponibles, arrojan diferentes tiempos de TTPa para una misma concentración plasmática de heparina.

El concepto “resistencia a la heparina” se emplea para designar aquellos casos en que, pese a dosis creciente de heparina, no se observa la esperada prolongación del TTPa o ésta es insignificante. En dichos casos lo más recomendable es solicitar la medición de los niveles de heparina, antes de seguir subiendo las dosis.

Reacciones Adversas

- ***Asociadas a sobredosis:***

Sangrado. si el sangrado es leve basta con suspender la infusión por una hora, y reiniciar con una dosis más baja. Si esta complicación amenaza la vida, puede usarse el antagonista SULFATO DE PROTAMINA (1 mg neutraliza 100 UI de heparina). El cálculo de la dosis de protamina requerida para antagonizar toda la heparina administrada, puede efectuarse sumando el total pasado en una hora, más la mitad de la dosis de la hora previa, más un cuarto de la dosis pasada 3 horas antes. Ejemplo: para una infusión de 1500 U/hora el cálculo es 1500 UI + 750 UI+ 375 UI= 2625 UI de heparina a neutralizar = 26, 25mg de Protamina a pasar e.v. en 30 a 60 min. Los diabéticos en tratamiento con insulina NPH (lenta) pueden presentar anafilaxia.

- ***Asociados a uso prolongado:***

Osteoporosis.- la heparina induce reabsorción ósea acelerada. En general se observa luego de tres meses de uso.

- ***Asociadas a formación de complejos inmunes:***

Síndrome de trombocitopenia/ trombosis y necrosis cutánea pro heparina.- la unión de heparina con el factor plaquetario -4 (PAF-4) puede inducir la formación de autoanticuerpos. Los complejos inmunes (PAF-4+ HEPARINA+ IgG), son capaces de activar a las plaquetas provocando un estado de Hipercoagulabilidad paradójico, con consumo plaquetario (trombocitopenia), y coagulación intravascular (trombosis y necrosis cutánea por isquemia). El cuadro se desarrolla luego de 5 días de tratamiento con heparina en hasta el 5% de los pacientes, y puede evitarse acortando el tiempo de su utilización al imbricar precozmente la infusión de heparina con los anticoagulantes orales.

- ***Asociada a impurezas en a mezcla:***

Urticaria

Vías de administración- Posología

Cuando la heparina no fraccionada se usa a dosis terapéuticas, se recomienda la vía endovenosa continua con bomba de infusión. En este caso la posología debe ser ajustada según el peso del paciente iniciando con un bolo e.v. de 80 UI/kg de peso, y luego con una infusión continua de heparina a 18 UI/kg/hr.

La dosis a infundir debe corregirse periódicamente, ya sea directa (niveles plasmáticos) o indirectamente (TTPa), de modo que el paciente mantenga un nivel de anticoagulación dentro del rango terapéutico. Cada centro debe confeccionar nomogramas de corrección de dosis ajustados a sus valores de TTPa estandarizados, que facilite el uso del medicamento.

Los controles se realizan a intervalos de 6 horas, que corresponde al tiempo requerido por la infusión para alcanzar un estado de cinética estable.

Cuando la heparina es usada a dosis profilácticas se recomienda la vía subcutánea, con intervalos de administración de 8 a 12 horas, debido a que la absorción es mucho más lenta que cuando se usa por vía endovenosa. En esta situación no se requiere de control de laboratorio.

Usos clínicos

Pueden usarse en la prevención o tratamiento de cuadros trombóticos.

Prevención de Tromboembolismo venoso:

En patologías médicas con factores de riesgo de complicación con Trombosis venosa, como cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica severa, infarto agudo al miocardio, accidente vascular cerebral con paresia o parálisis y en los enfermos postrados. En estos casos se recomienda usar dosis de 5,000 UI c/12 horas vía subcutánea.

En los pacientes con cirugía general con o sin factores de riesgo, y aquellos con cirugía ginecológica o urológica sin factores de riesgo de TVP, también se recomiendan 5,000 UI c/12 horas vía subcutánea.

En los pacientes con cirugía ginecológica o urológica que tienen factores de riesgo de desarrollar TVP (cáncer) se recomienda 5,000 UI c/12 horas vía subcutánea asociado a métodos de prevención mecánicos (compresión neumática intermitente de extremidades o vendaje elástico).

Los pacientes con cirugía ortopédica mayor (prótesis de cadera, prótesis de rodilla o fractura de cadera), tienen una probabilidad de complicación con TVP significativamente mayor, aún en ausencia de los factores de riesgo ya citados. Estos pacientes deben ser protegidos con heparina de bajo peso molecular, ya que el uso de la heparina no fraccionada aún con medidas físicas asociadas, no reduce en forma importante la ocurrencia de TVP.

1. Tratamiento de enfermedades tromboembólicas

En la TVP es recomendable la infusión continua de heparina para alcanzar un TTPa equivalente a niveles de heparina de 0.2 a 0.4 UI/ ml o 0.3 a 0.6 UI/ ml, dependiendo si se usa la titulación con protamina o la actividad anti-Xa respectivamente.

En la embolia pulmonar aguda también se recomienda la infusión continua con heparina, para alcanzar un TTPa equivalente a los niveles plasmáticos señalados para la TVP.

En la insuficiencia arterial aguda de extremidades (embolia o trombosis), se recomienda la infusión continua con heparina con igual meta de TTPa que en la TVP.

En la prevención de embolización sistémica en el período pericardioversión de la arritmia completa de fibrilación auricular o del flutter auricular, se recomienda también la infusión continua con igual meta de TTPa que para la TVP.

En la angina inestable, se recomienda la infusión continua con heparina para alcanzar un TTPa equivalente a los mismos niveles plasmáticos que la TVP.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

La depolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada produce moléculas más pequeñas con pesos moleculares entre 1 y 10 kd, denominadas heparinas de bajo peso molecular. Dependiendo de la técnica de depolimerización utilizada, se obtienen distintos tipos de HBPM, cuyas propiedades farmacocinéticas son también distintas.

Mecanismo de acción

Tal como la heparina no fraccionada, aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forman un complejo. Sin embargo, se diferencian en que las HBPM inhiben más al factor Xa que a la Trombina (relación de inactivación Xa : Trombina de 4:1 a 2:1).

El complejo HBPM + ATIII, al igual que el complejo HNF+ ATIII, tampoco puede inhibir al factor Xa que ya está unido al coágulo.

Farmacocinética

Al ser más pequeñas que la heparina no fraccionada, las HBPM se unen menos a las células depurándose más lento, se absorben mejor por vía subcutánea y su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor. Lo anterior permite:

Una mejor relación dosis- respuesta: es decir un efecto anticoagulante equivalente a igual dosis, en personas diferentes.

La administración uno ó dos veces al día sin necesidad de control de laboratorio.

Un tratamiento ambulatorio seguro de pacientes con TVP no complicada.

Producen menos Síndrome de Trombocitopenia/trombosis y necrosis cutánea por heparina.

Probablemente producen menos osteoporosis.

Probablemente producen menos sangrado.

Control de terapia

La inhibición del factor Xa por las HBPM induce cambios muy discretos en el TTPa, por lo que este test no sirve para el control. Por su buena y predecible relación dosis-respuesta no requieren de monitorización, salvo en nefrópatas, en los que se puede determinar su actividad anti-Xa.

Vías de administración- Posología

Se usan por vía subcutánea, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Las dosis dependen del tipo específico de HBPM escogida (DALTEPARINA, ENOXAPARINA, ETC.) por lo que debe consultarse la posología recomendada para cada una.

Usos clínicos

Como se señaló, pueden usarse en la prevención o en el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas. Su efecto anticoagulante a dosis terapéuticas es inmediato.

Prevención de tromboembolismo venoso:

Tienen similar eficacia que la HNF para prevenir el tromboembolismo en los pacientes con patologías médicas de riesgo, postquirúrgicos de cirugía general o de cirugía ginecológica no oncológica o urológica. En estos casos pueden utilizarse a dosis profiláctica como única medida incluso en los pacientes con cirugía urológica que tienen factores de riesgos.

En los pacientes con cirugía ginecológica oncológica, se recomienda usar dosis altas de HBPM.

En los pacientes con cirugía ortopédica mayor (prótesis de cadera o rodilla, fractura de cadera), el ideal es utilizar las HBPM en dosis profilácticas, ya que han demostrado mayor eficacia en la prevención de la TVP, que la HNF con o sin medidas mecánicas. En estos casos se recomienda mantener la profilaxis por 7 a 10 días.

ANTICOAGULANTES ORALES (ACOS)

Son un grupo de medicamentos anticoagulantes que deben su denominación genérica al excelente biodisponibilidad que tienen cuando se administran por vía oral. Los más utilizados son la warfarina y el acenocumarol, ambos derivados del dicumarol.

Mecanismo de acción

Inhiben el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida.

La vitamina K reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas proteínas vitamina-K DEPENDIENTES. Estas incluyen a factores de coagulación (protrombina, VII, IX, X) y también a proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y ATIII). LOS ACOs inducen síntesis defectuosa de todas las proteínas K dependientes. Sin embargo, se ha demostrado que su efecto anticoagulante se debe principalmente a la disminución de los niveles plasmáticos de protrombina funcional.

La vitamina K también puede ser reducida por una vía alterna dependiente de NADH. Esta vía no es inhibida por los ACOs y opera con niveles plasmáticos de vitamina K muy altos. Lo anterior explica porque los pacientes con suplementos de esta vitamina (ejemplo: nutrición parenteral), se hacen “refractarios” a los ACOs.

Farmacocinética

Su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo, y explica porque son capaces de traspasar la barrera placentaria. El acenocumarol tiene una vida media de 9 horas y la warfarina tiene una de 36 horas. En el plasma circulan unidos a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar a los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados.

Los residuos se eliminan por vía renal.

Los numerosos fármacos interactúan con los ACOs, alterando su absorción o su metabolismo hepático; retardando el metabolismo: AMIODARONA, FENILBUTAZONA, METRONIDAZOL, COTRIMOXAZOL, CIMETIDINA, OMEPRAZOL; aceleran el metabolismo: FENOBARBITAL, CARBAMAZEPINA, RIFAMPICINA, GRISEOFULVINA. Otros fármacos interactúan con la farmacodinamia de los ACO, potenciando su efecto anticoagulante: AINES; ANTIBIÓTICOS AMPLIO ESPECTRO, TIROXINA (aumenta el catabolismo de los factores de coagulación).

Las enfermedades también pueden modificar la respuesta a los ACO: en la pancreatitis crónica y el síndrome de malabsorción se reduce la absorción de vitK desde los alimentos; la fiebre y el Hipertiroidismo aumentan el catabolismo de los factores de coagulación; en el daño hepático crónico la síntesis de factores de coagulación esta disminuida.

Control de terapia

Al igual que con la HNF se pueden determinar los niveles plasmáticos del fármaco, pero se ha vuelto común controlar la terapia con un test funcional como el tiempo de protrombina, en lugar de utilizar las difíciles técnicas de cuantificación de niveles plasmáticos.

El TP tiene la ventaja de evaluar el funcionamiento de 3 de los 4 factores inhibidos [VII, X, PROTROMBINA] de forma precisa, sin embargo tiene la desventaja de arrojar resultados variables dependiendo de ciertos factores técnicos. Por lo anterior cada laboratorio debe realizar una corrección de estos factores al momento de informar el TP de un paciente en tratamiento con ACO. El resultado de esta corrección se expresa como un valor de IRN (internacional normalized ratio), que corresponde al TP corregido.

El nivel de INR terapéutico para la mayoría de las enfermedades que requieren tratamiento anticoagulante, es entre 2.0 y 3.0. Las excepciones son el Síndrome antifosfolípidos, o las válvulas cardíacas protésicas mecánicas.

Reacciones adversas

Pueden provocar alopecia y malformaciones congénitas.

Una de las reacciones adversas más temida son llamada necrosis cutánea por ACOs. Esta complicación ocurre habitualmente de 3 a 8 días de uso. Se explica por el efecto que tiene el uso de altas dosis de carga (2 a 3 tabletas al día) al iniciar la terapia sobre las proteínas anticoagulantes vitamina K-dependientes, que tienen una menor vida media que los factores de la coagulación. Lo anterior provoca un estado de hipercoagulabilidad paradójico con trombosis de los vasos pequeños y necrosis cutánea por isquemia.

Para evitar esta reacción adversa se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de ACO (una tableta al día) e imbricar con heparina. Así, al inducir el estado hipercoagulante

paradójico, éste será de menor magnitud y el paciente estará anticoagulado por un mecanismo diferente con la heparina.

Otra complicación del tratamiento con ACOs es el sangrado. Esta reacción adversa se relaciona tanto con el efecto anticoagulante alcanzado, como con factores “predisponentes” del paciente. Así se ha logrado determinar que con un INR superior a 5, la posibilidad de sangrado aumenta de forma drástica. Por otro lado, una hemorragia con un INR inferior a 3 se debe generalmente a una lesión estructural sangrante no diagnosticada (úlceras pépticas, cáncer gástrico o del colon, cáncer vesical, bronquiectasias, cáncer bronquial, etc).

Necrosis cutánea asociada al uso de Warfarina

La necrosis cutánea es una complicación rara del tratamiento con cumarínicos. Desde que fue identificado por primera vez por Verhagen en 1952, aproximadamente 200 casos de necrosis cutánea se han reportado en todo el mundo, pero sólo 73 han sido reportados en la literatura. Un escenario clínico de dolor y petequias progresa a equimosis con la formación de ampollas, necrosis y gangrena manifestada con mayor frecuencia en el tejido adiposo de mujeres de mediana edad. La necrosis suele aparecer dentro de los 3 a 6 días de iniciada la terapia con warfarina. Se estima que se produce del 0.01% de 1% de los pacientes que toman los derivados cumarínicos.

Exposición previa a la warfarina sódica, no se ha demostrado que cause predisposición para el desarrollo de necrosis. El mayor riesgo se observa en mujeres obesas alrededor de 50 años de edad. La necrosis tiende a ocurrir en el tejido adiposo, principalmente en los muslos, las mamas y los glúteos. Las lesiones en las manos, pies, nariz y el pene se han reportado. El inicio suele presentarse por dolor asociado con hemorragia petequeal, que se continúa con equimosis de color rojizo-azul o azul-negro bien delimitada y de contorno irregular y puede ser circunscrito a un halo eritematoso en 48 horas, dando lugar a bullas hemorrágicas y gangrena, extendiéndose profundamente en el tejido adiposo subcutáneo. Histológicamente, las lesiones cutáneas consisten en infartos por trombos de fibrina y plaquetas en capilares dérmicos.

La causa de la necrosis de piel y sus predilección por el tejido adiposo es un misterio. Los efectos anticoagulantes de la warfarina se producen como consecuencia de la interrupción en la interconversión cíclica de la vitamina K, específicamente por la

inhibición de las enzimas de la vitamina K reductasa y la vitamina K epóxido reductasa. Esta interrupción impide la producción de la forma reducida de la vitamina K (vitamina KH₂). Esta forma, permite que los factores de coagulación II, VII, IX y X se unan al calcio y se activen. Debido a que la vida media del factor VII y la proteína C son similares (aproximadamente 6 a 7 horas) y considerablemente menor que la los factores de IX y X, la posibilidad de la actividad procoagulante existe en las primeras 24 - 48 horas de tratamiento con warfarina). Una teoría prominente sugiere que una alta carga de warfarina sódica, en el rango de 10 mg o más, rápidamente puede agotar a los anticoagulantes K dependientes y provocar trombosis intravascular con la consecuente necrosis cutánea independiente del tiempo de protrombina. Esta teoría podría explicar el aparente aumento del riesgo de necrosis en pacientes con deficiencia de proteína C congénita o adquirida. Afortunadamente, las lesiones de la piel siguen siendo localizadas. La suspensión de la warfarina, no ha demostrado que altere el curso o la recurrencia de la enfermedad. La intervención quirúrgica es necesaria en más del 50% de los casos. El tejido necrótico puede ser debridado con colocación de un injerto cutáneo y rara vez amputación.

Hay informes de aparición tardía de necrosis que ocurre después de 15 días a 3 años de tratamiento con warfarina. Las posibles causas de la aparición tardía de necrosis cutánea inducida por warfarina incluyen inadvertida interrupción y reanudación de la warfarina, una disminución repentina de la función sintética del hígado, e interacciones entre medicamentos. Tres informes documentados sobre la necrosis de la piel inducida por warfarina en asociación con el síndrome antifosfolípido. Los pacientes con deficiencia de proteína C heterocigótica tienen un mayor riesgo y la terapia de reemplazo con la proteína C parece bloquear la progresión de las lesiones y ayuda en la curación. Puesto que existe la posibilidad de recurrencia de la necrosis de la piel inducida por warfarina se recomienda uso de heparina de bajo peso molecular como tratamiento para esta condición.

MARCO TEORICO

USOS CLÍNICOS DE LOS ANTICOAGULANTES EN DIVERSAS ENFERMEDADES NO NEUROLÓGICAS

La terapia anticoagulante es ampliamente utilizada en la práctica médica, el tratamiento de diversos padecimientos no neurológicos amerita el uso de anticoagulantes. Ejemplo de tales padecimientos son afecciones cardiovasculares, como los síndromes coronarios agudos, arritmias del tipo de la fibrilación auricular o flutter auricular, estados protrombóticos como el síndrome antifosfolípido, lupus y los diferentes tipos de vasculitis, procedimientos ortopédicos como colocación de prótesis de cadera, de rodilla, pacientes que se someten a procedimientos ginecológicos y urológicos con factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda (TVP), enfermos postrados por periodo prolongado, entre otros.

Terapia anticoagulante en los Síndromes Coronarios Agudos (SICAS)

Los síndromes coronarios agudos (SICAS) comprenden la angina inestable (con elevación del segmento ST y sin elevación del mismo) y el infarto al miocardio en evolución, ambos comparten un sustrato anatómico común, causado por una reducción primaria aguda o subaguda del flujo sanguíneo que nutre al miocardio, que compromete el aporte de oxígeno. Esta reducción de nutrientes se ocasiona por disrupción de una placa de aterosclerosis, que se asocia con trombosis, inflamación, vasoconstricción y

microembolización. Las manifestaciones van de angina inestable a infarto agudo al miocardio dependiendo de la extensión y duración de la obstrucción.

La mayoría de los SICAS son causados por trombosis intracoronaria añadida sobre una placa de aterosclerosis ulcerada o lesionada. Las plaquetas se adhieren a las proteínas subendoteliales expuestas en sitios de disrupción de la placa, y se activan, liberan sustancias vasoactivas y procoagulantes, lo que resulta en agregación plaquetaria. La magnitud del proceso trombótico es modulado por diferentes elementos que determinan la trombogenicidad de la placa y de la sangre circulante. El factor tisular, se encuentra en el centro lipídico de la placa e inicia el proceso de coagulación, desencadenando la formación de fibrina. La trombina es un potente agonista de plaquetas que recluta plaquetas adicionales en el sitio de lesión vascular, también convierte fibrinógeno en fibrina, lo que sirve para estabilizar la placa.

Grandes avances se han hecho en el manejo de la enfermedad debido a que la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos se ha clarificado en años recientes. La terapia antitrombótica y antiplaquetaria, en conjunto con intervención coronaria percutánea temprana, se han convertido en el manejo central de los pacientes con síndromes coronarios agudos. [1]

Los anticoagulantes son efectivos en la reducción de la incidencia de eventos isquémicos mayores en pacientes con síndrome coronario agudo. El principal efecto adverso asociado a su uso es la hemorragia. [2]

Terapia anticoagulante en la fibrilación auricular

La terapia anticoagulante en las enfermedades cardiovasculares se utiliza también en los padecimientos que predisponen a la estasis sanguínea y que de no ser tratada, pudiera llegar a ocasionar un infarto, estos trastornos son aquellos asociados a un defecto en la movilidad de la pared del corazón, por ejemplo las arritmias del tipo de la fibrilación auricular. La fibrilación auricular es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por actividad eléctrica auricular desorganizada y deterioro progresivo de la actividad electromecánica auricular. Las manifestaciones electrocardiográficas de la fibrilación auricular incluyen ausencia de ondas P del ritmo sinusal, oscilaciones rápidas (ondas [f] fibrilatorias) que varían en amplitud, frecuencia y forma, y una respuesta ventricular irregular. [3]

Este padecimiento predispone a la movilidad inadecuada de la sangre dentro del circuito cardiaco, lo que puede desencadenar la formación de coágulos intracavitarios, que al desprenderse pueden ocasionar un evento isquémico en diferentes partes del cuerpo, si el coágulo se impacta en la circulación coronaria, ocasiona un infarto agudo al miocardio, puede depositarse en las arterias que irrigan el cerebro y ocasionar un evento vascular cerebral de tipo isquémico.

Es por esto que se usa la terapia anticoagulante, diversos estudios controlados aleatorizados han comprobado la eficacia de dicha intervención en la prevención de eventos isquémicos ocasionados por trombos cardiacos

El ensayo clínico “The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation” fue un ensayo clínico no cegado, controlado, aleatorizado, para probar la eficacia del uso de la warfarina a dosis bajas en la prevención de infarto y mortalidad con un grupo de 212 pacientes utilizando warfarina a dosis bajas (INR 1.5-2.7) contra grupo control de 208 pacientes, 46 de los cuales tomaban aspirina en diferentes dosis. El estudio incluyó 420 pacientes con fibrilación auricular de origen no reumático y los siguió por 2.2 años en promedio. La incidencia de infarto ocurrió en 0.41%/año en el grupo de pacientes que usaba warfarina (2 de 212 pacientes) comparada con 2.98%/año en el grupo control (13 de 208 pacientes). Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo (RRR) de 0.14 (95% IC 0.04-0.49, $p=0.0022$). Las tasas de mortalidad fueron de 2.25%/año en el grupo de pacientes con warfarina y 5.97% en el grupo control para una incidencia de 0.38% (95% IC 1.7-0.82, $p=0.005$). La frecuencia de eventos de hemorragia fatal que llevaron a hospitalización o transfusión no fue significativamente diferente entre los grupos. La frecuencia de hemorragia menor en el grupo de los pacientes usando warfarina fue 18% (38 de 212 pacientes) comparada con 10% (21 de 208 pacientes) en el grupo control. Los autores concluyen que el uso a largo plazo de dosis bajas de warfarina (INR 1.5-2.7) es altamente efectiva en la prevención de infarto en pacientes con fibrilación auricular de origen no reumático y puede ser utilizada con seguridad. [4]

Existen dos tipos de tratamiento para la fibrilación auricular: cardioversión y tratamiento con medicamentos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal, o medicamentos para controlar la frecuencia cardíaca pero que permiten que la fibrilación auricular persista. En ambos tipos de tratamiento se recomienda la utilización de terapia anticoagulante. El ensayo clínico “The Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation” (CAFA) fue un ensayo a

doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular de origen no reumático que duró 34 meses para medir la eficacia y la seguridad de la warfarina (INR 2-3). El resultado primario fue la medición de evento vascular cerebral no lacunar, embolismo en otro sitio no neurológico y hemorragia fatal o hemorragia intracerebral. La tasa anual de eventos fue de 3.5% en pacientes tratados con warfarina contra 5.2% en el grupo placebo (RRR 37%, 95% IC -63.5% a 75.5% p=0.17). Los autores concluyen que los resultados obtenidos en CAFA fueron similares y consistentes con los ensayos previamente realizados, sustentan el uso de warfarina en pacientes con fibrilación auricular no reumática para la prevención de tromboembolismo sistémico.[5]

La terapia anticoagulante es usada también después de procedimientos de reemplazo valvular. Los pacientes con válvulas mecánicas requieren anticoagulación oral para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos.

Un meta-análisis realizado por Cannegieter *et al*,[6] estudió el riesgo de tromboembolismo en pacientes con válvulas mecánicas cardíacas. Este estudio incluyó a 13,088 pacientes estudiados por 53,647 años/persona. La incidencia de trombosis valvular fue 1.7% por año (en ausencia de anticoagulación) y la incidencia de embolismo mayor (muerte, déficit neurológico o isquemia periférica) fue 4% por año. Estos riesgos están influenciados por la posición y el tipo de válvula mecánica; las válvulas mitrales tienen un riesgo 5 veces mayor en el riesgo de trombosis valvular y 1.5 veces más riesgo en el riesgo de embolismo mayor comparado con el riesgo de las válvulas aórticas.

La terapia anticoagulante reduce el riesgo de trombosis valvular a 0.2%, la warfarina lo reduce a 1% por año. En un reporte de casos de 1,608 pacientes anticoagulados seguidos por 6,475 años/persona en Holanda, la frecuencia total de eventos tromboembólicos fue de 0.5% por año con válvulas aórticas, 0.9% por año con válvulas mitrales y 1.2% por año para pacientes con ambas válvulas. [7]

Terapia anticoagulante en Estados Protrombóticos

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden multisistémico y autoinmune que se caracteriza por trombosis y abortos de repetición, se asocia con la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Estos anticuerpos están dirigidos contra antígenos de proteínas que se unen a fosfolípidos aniónicos como la β_2 glicoproteína I (β_2 GPI) y la trombina. La trombosis es la manifestación principal de estos pacientes, pero el espectro

de síntomas y signos se ha ampliado y otras complicaciones como trombocitopenia, síndromes neurológicos no trombóticos, livedo reticularis, úlceras de la piel, anemia hemolítica, hipertensión pulmonar, anormalidades de las válvulas cardiacas y aterosclerosis se han relacionado también a la presencia de estos anticuerpos.

El SAF fue descrito primero en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que tenían exámenes positivos para anticoagulante lúpico, sin embargo el síndrome antifosfolípido puede ocurrir en otros trastornos autoinmunes o de manera aislada como síndrome primario. El SAF es actualmente reconocido como la causa más común de hipercoagulabilidad adquirida en la población general y es la causa de aborto tratable más importante. Los anticuerpos antifosfolípido se detectan en hasta 40% de los pacientes con LES y afectan la morbilidad de la enfermedad ya que están asociados con trombosis recurrente, pérdida del embarazo, trombocitopenia, mayor gravedad de la nefritis lúpica y peores resultados en el trasplante de riñón.

Los criterios para el diagnóstico de SAF incluyen la presencia de datos clínicos y de laboratorio. Los pacientes deben tener trombosis (arterial o venosa) y/o morbilidad durante el embarazo. Los criterios de laboratorio incluyen la presencia de anticoagulante lúpico (ACL) en plasma con títulos medios a altos de las isoformas IgG o IgM anticardiolipina y/o IgG o IgM anti β_2 GPI, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.

Las metas del tratamiento en pacientes con SAF con anticuerpos antifosfolípido positivos de manera persistente son la profilaxis primaria en el tratamiento de trombosis aguda y secundaria en la prevención del desarrollo de trombos futuros. Los pacientes comúnmente se presentan con una trombosis aguda como primer síntoma, y el tratamiento del evento trombótico agudo es similar al que se da a la población en general en situación de trombosis; consiste en terapia farmacológica y medidas generales para disminuir los factores de riesgo (sedentarismo, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales). [8]

Los pacientes con trombosis venosa son tratados inicialmente con heparina (usualmente heparina de bajo peso molecular) seguido de coumadina. Estudios retrospectivos han reportado que la recurrencia de trombosis es alta y varía entre 22-69% y más de 70% de pacientes con trombosis venosa y 90% con trombos arteriales recurren. Si la circulación

arterial está afectada, los pacientes están expuestos a ataques isquémicos transitorios e infarto, por lo que los pacientes deben permanecer en tratamiento anticoagulante de por vida, sin embargo la duración y la intensidad del mismo es cuestionable. Actualmente se acepta que es adecuado utilizar un INR entre 2 y 3 para trombosis venosa y un INR de 3 para eventos arteriales. Si la trombosis recurre, el INR tiene que incrementarse de 3 a 4, sin embargo el riesgo de sangrado tiene que ser continuamente monitorizado. Un estudio prospectivo demostró que el riesgo de hemorragia severa en pacientes tomando warfarina es 0.25% por año y se incrementa de manera importante cuando el INR pasa de 4. [9]

Otro uso de la terapia anticoagulante son los procedimientos de cirugía general, ortopédica, ginecológica, neurológica, urológica, entre otros, ya que en este tipo de pacientes, el riesgo absoluto para desarrollar tromboembolismo venoso oscila entre 15% y 60% si no se recibe trombopprofilaxis. La heparina no fraccionada administrada de manera parenteral, heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux son medicamentos disponibles para profilaxis de trombosis venosa profunda. Los antagonistas de la vitamina K son los únicos anticoagulantes de posología oral disponibles y son utilizados ampliamente en los Estados Unidos para la trombopprofilaxis en la cirugía de reemplazo de cadera, sin embargo se ha visto que tienen efectos adversos importantes por lo que se ha limitado su uso en el periodo postoperatorio [10]

La terapia anticoagulante es el pilar en la prevención de pacientes con riesgo de condiciones tromboembólicas. Las guías de “The American College of Chest Physicians” [11] y “The International Consensus Statement 2006” [12] recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada y fondaparinux en conjunto con terapia de compresión neumática intermitente para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en la mayoría de los escenarios quirúrgicos.

Recientemente se ha propuesto el uso de la terapia anticoagulante en el control bioquímico de los pacientes con cáncer de próstata. Los anticoagulantes incluyendo la warfarina, se han asociado a mejoría en el control bioquímico del cáncer de próstata localizado en hombres tratados con radioterapia según un estudio retrospectivo en 662 hombres.

El beneficio potencial es mayor en pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo. El beneficio que se vio en hombres tomando anticoagulantes y recibiendo terapia de radiación parece resultar de una interacción entre la radiación y los medicamentos.

A 4 años, el control bioquímico o la ausencia de recaídas medidas bioquímicamente mediante el antígeno prostático específico fue mejor en el grupo de pacientes recibiendo radio terapia y tomando anticoagulantes que en el grupo que no recibía anticoagulantes (91% el primero y 78% el segundo respectivamente p=0.0002) [13]

USOS CLÍNICOS DE LOS ANTICOAGULANTES EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Uso de anticoagulantes en la prevención primaria del Evento Vascular Cerebral¹

Los pacientes con prótesis mecánica valvular con o sin fibrilación auricular requieren anticoagulación con un objetivo que depende del tipo y posición de la válvula y de la presencia de otros factores de riesgo. La fibrilación auricular esta asociada con un aumento de 3 a 4 veces el riesgo de EVC.²

Estudios clínicos aleatorizados han demostrado la importancia de terapias antitrombóticas para reducir el riesgo de EVC en pacientes con fibrilación auricular. La warfarina reduce el riesgo ≈45% comparado con la aspirina.³

En 2001 se publicaron las guías de la ACC/AHA/ESC donde se recomienda anticoagulación para pacientes mayores de 60 años con historia de hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria y falla cardiaca. Se ha propuesto y validado el esquema CHADS₂ (acrónimo de falla cardiaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes y EVC previo, todos por sus siglas en inglés). Esta puntuación deriva de predictores independientes de EVC en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se le otorga 1 punto a la falla cardiaca congestiva, hipertensión, edad >75 años y diabetes y 2 puntos a un EVC previo.⁴

CHADS₂	Riesgo	Tasa de EVC	Recomendaciones de tratamiento
0	Leve	1.0% / año	Aspirina (75-325 mg/ día)

1	Leve-Moderado	1.5% / año	Warfarina INR 2-3 / Aspirina (75-325 mg/día)
2	Moderado	2.5% / año	Warfarina INR 2-3
3	Alto	5% / año	Warfarina INR 2-3
>4	Muy alto	>7% / año	

El umbral de riesgo absoluto máximo donde un paciente requiere anticoagulación está influenciado importantemente por el riesgo estimado de sangrado si el paciente estuviera anticoagulado, preferencias del paciente y acceso a monitorización adecuada de la anticoagulación. El primer paso antes de anticoagular un paciente debe ser estratificar el riesgo que tiene de sangrado. La mayoría de los pacientes con Fibrilación Auricular menores de 75 años sin EVC o TIA previa y sin otras comorbilidades tienen un bajo riesgo de sangrado.⁴

Se debe anticoagular a los pacientes con fibrilación auricular que tienen enfermedad valvular. Se recomienda terapia antitrombótica con aspirina o warfarina para prevención de EVC en pacientes con fibrilación auricular no valvular de acuerdo con el riesgo que tienen de EVC, sangrado, preferencias del paciente y acceso a monitorización. Se recomienda warfarina para pacientes con alto riesgo de EVC (INR 2.0-3.0) y que no tengan contraindicaciones a la terapia con anticoagulantes orales.¹

Además de la fibrilación atrial, hay varias condiciones cardiovasculares que se han asociado con un aumento del riesgo de EVC. Está indicado recetar warfarina a pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST y disfunción del ventrículo izquierdo con alteraciones regionales del movimiento. La warfarina puede ser considerada en pacientes con disfunción severa del ventrículo izquierdo con o sin insuficiencia cardíaca.

Anticoagulación en el manejo del Ataque Isquémico Transitorio (AIT)

Un ataque isquémico transitorio se ha definido clásicamente como un déficit neurológico que dura menos de 24 horas atribuido a isquemia cerebral focal o retiniana. Se ha

propuesto una nueva definición que la define como un episodio breve de disfunción neurológica que dura menos de 1 hora atribuido a isquemia cerebral focal o retiniana sin evidencia de infarto en la imagen.⁵

Estudios recientes han demostrado que el riesgo de evento vascular cerebral después de un ataque isquémico transitorio es muy alto, sobre todo en los primeros días. Por eso el manejo adecuado de la TIA es importante.⁶⁻⁸

En pacientes con un ataque isquémico transitorio de origen cardioembólico y que tienen fibrilación auricular paroxística (valvular o no valvular) se recomienda anticoagulación oral con un INR entre 2 y 3. Para los pacientes en los que esta está contraindicada la anticoagulación oral, se prefiere usar aspirina.⁹

La anticoagulación oral no debe ser usada en pacientes que editan en ritmo sinusal a menos de que estén en un alto riesgo de embolismo cardíaco debido a fibrilación auricular o flutter auricular paroxístico, prótesis valvular mecánica, estenosis mitral, miocardiopatía dilatada (fracción de eyección < 20%) o coágulo intracardiaco o infarto agudo al miocardio reciente.⁹

Después de un ataque isquémico transitorio no cardioembólico no se recomienda anticoagulación oral porque no hay evidencia documentada de un beneficio comparado con terapia antiplaquetario con un INR entre 2.0 y 3.0 y si aumenta el riesgo de hemorragia cerebral cuando el INR está por arriba de 3.0.⁹

Anticoagulación en el tratamiento temprano de pacientes con Evento Vascular Cerebral

Los médicos han utilizado anticoagulantes para tratar pacientes con un EVC isquémico agudo por más de 50 años. Estos medicamentos se siguen utilizando hoy en día a pesar de que su utilidad en casos de emergencia está a discusión. No hay acuerdo en cuanto a que agente es mejor, la vía de administración, el uso o no de bolo como dosis inicial, el nivel de anticoagulación y la duración del tratamiento.¹⁰

En el pasado, paneles de la AHA han concluido que los datos sobre la utilidad de la heparina en el manejo agudo del EVC son dudosos o negativos. Además de las dudas que existen sobre su efectividad, existen preocupaciones sobre la seguridad de la

heparina ya que la anticoagulación urgente puede llevar a hemorragia intracraneal hemorrágica.

Los anticoagulantes frecuentemente son prescritos a pacientes con un EVC reciente como un esfuerzo para prevenir la recurrencia temprana del EVC. El *Cerebral Embolism Study Group* estimó que el riesgo de recurrencia es $\approx 12\%$ en pacientes sin tratamiento con EVC embólico.¹¹⁻¹²

Los resultados de estudios clínicos recientes muestran que la administración temprana de heparina o heparina de bajo peso molecular/ danaparoid esta asociado con un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas. El riesgo parece no estar afectado por el uso de bolo en la dosis de inicio o la ruta de administración (subcutánea o IV). La monitorización de los niveles de anticoagulación y ajuste de las dosis en respuesta a estos niveles probablemente aumenta la seguridad del tratamiento.¹⁰

Datos actuales indican que la administración temprana de HBPM o heparina no disminuye el riesgo de recurrencia temprana de EVC incluso en pacientes con EVC cardioembolico. Los datos no son suficientes para determinar si la anticoagulación es efectiva en pacientes con alto riesgo como pacientes con trombosis intracardiaca o trombosis intraarterial.¹⁰

Anticoagulación en la prevención secundaria del Evento Vascular Cerebral

El embolismo cerebral cardiogénico producido por múltiples condiciones es responsable de 20% de los EVC isquémicos. En la mitad de los casos hay una historia de fibrilación auricular no valvular, 25% de los casos asociado a enfermedad valvular y en la tercera parte trombos murales en el ventrículo izquierdo. El 60% de los émbolos del ventrículo izquierdo esta asociado con infarto agudo. Los trombos intracavitarios ocurren en la tercera parte de los pacientes con infarto al miocardio en las primeras dos semanas después del infarto.¹⁴⁻¹⁵

En general los pacientes con enfermedad cardiaca e infarto cerebral tienen un gran riesgo de recurrencia de EVC. El mecanismo por el que ocurre no esta completamente elucidado por lo que la elección entre inhibidores plaquetarios y anticoagulantes puede ser difícil. Los pacientes que ya han tenido un EVC y que tienen una fuente de alto riesgo de

embolismo cardiaco deben ser tratados por lo general con anticoagulantes para prevenir la recurrencia.

Tanto la fibrilación auricular paroxística como la persistente son predictores importantes de EVC isquémico. Estudios clínicos muestran que la edad, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, diabetes y tromboembolismo previo son marcadores de alto riesgo para pacientes con fibrilación auricular para EVC isquémico.¹³

Varios ensayos clínicos han encontrado que la warfarina es mucho mas efectiva que el placebo en la prevención del EVC isquémico en pacientes con FA no valvular. La intensidad optima de la anticoagulación oral para la prevención del EVC es un INR entre 2.0 y 3.0. La evidencia que apoya a la aspirina es débil comparada con la que apoya a la warfarina. Por lo tanto, a menos de que exista una contraindicación importante, los pacientes que hayan tenido un EVC o una TIA reciente deben de recibir anticoagulación oral a largo plazo en lugar de terapia antiplaquetaria.¹⁶

Para los pacientes que han tenido un EVC isquémico o TIA causado por un infarto al miocardio agudo en los que se ha identificado un trombo intramural por ecocardiograma u otra forma de imagen cardiaca, la anticoagulación oral esta indicada con un INR entre 2.0 y 3.0 por lo menos 3 meses y un máximo de un año. El ácido acetilsalicílico debe ser usado en conjunto con anticoagulación oral para la enfermedad coronaria en dosis de 162 mg/día.¹³

Cuando la función del ventrículo izquierdo esta alterada, la disminución del volumen latido crea una condición de estasis adentro de la cavidad, lo que puede activar procesos de coagulación y aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos. Para los pacientes que tienen miocardiopatía dilatada y antecedente de EVC isquémico o TIA se recomienda warfarina (INR 2.0-3.0) o terapia antiplaquetaria para la prevención de eventos recurrentes.¹³

En pacientes con enfermedad valvular la terapia antitrombótica puede reducir, pero no eliminar, la posibilidad de embolismo sistémico y EVC. Se debe de poner en una balanza el riesgo de sangrado con el uso de anticoagulantes, con los beneficios en la disminución de la disminución de eventos tromboembólicos. Como la frecuencia de eventos trombóticos suele ser mayor que la de eventos hemorrágicos, la anticoagulación por lo

general se recomienda, sobre todo en pacientes con complicaciones como fibrilación auricular.

Cuando un paciente con historia previa de EVC o TIA y que tienen enfermedad valvular reumática con fibrilación auricular presente o no, se recomienda warfarina a largo plazo con un objetivo en el INR de 2.5 (rango entre 2.0-3.0). No se deben de agregar agentes antiplaquetarios para disminuir el riesgo adicional de sangrado. Cuando estos pacientes tienen embolismos recurrentes con todo y la warfarina, se recomienda agregar aspirina a una dosis de 81 mg/día.¹³

El prolapso de la válvula mitral es la forma más común de enfermedad valvular en adultos a nivel mundial. Aunque por lo general es inocua, en algunos casos es sintomática. A los pacientes con historia de EVC o TIA y que tienen esta enfermedad cardiaca se recomienda terapia antiplaquetaria.¹³

Existe una gran variedad de prótesis valvulares disponibles para uso clínico, de las cuales todas requieren profilaxis antitrombótica. La evidencia más convincente de esto viene de estudios donde se aleatorizaron a pacientes con prótesis valvulares a tratamiento con warfarina (en varias intensidades) y esquemas de tratamiento antiplaquetario con aspirina. Las complicaciones tromboembólicas ocurrieron en menor grado en el grupo asignado a la warfarina (RR 60% a 79%). La incidencia de sangrados fue mucho mayor en el grupo asignado a warfarina.

Las guías desarrolladas por la Sociedad Europea de Cardiología sugieren que la intensidad de la terapia anticoagulante este en proporción con el riesgo asociado a tipos específicos de prótesis valvulares. Así, para las válvulas de primera generación se recomienda un INR entre 3.0 y 4.5; para las de segunda generación entre 2.5 y 3.0.

Para pacientes con antecedente de EVC o TIA y que usan válvulas cardiacas mecánicas modernas se recomienda anticoagulación oral con un INR de 3.0 (rango de 2.5 a 3.5). A los pacientes que tienen un EVC isquémico o embolismo sistémico a pesar de usar tratamiento adecuado con anticoagulantes orales se recomienda aspirina de 75-100 mg/día además de los anticoagulantes orales manteniendo el INR en 3.0 (rango 2.5-3.0). Finalmente, para pacientes con antecedentes de EVC y con válvulas bioprostéticas sin ninguna otra posible fuente de embolismo se debe de considerar anticoagulación con warfarina con un INR entre 2.0 y 3.0.¹³

Estudios aleatorizados han evaluado el uso de anticoagulantes orales en EVC en pacientes con un evento no cardioembólico, incluyendo aquellos causados por ateroestenosis extracraneal o intracraneal, enfermedad de arteria pequeña e infartos criptogénicos. El estudio Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) fue detenido antes de tiempo porque los pacientes que fueron tratados intensamente con anticoagulación oral (INR 3.0 - 4.5) tuvieron mayor frecuencia de sangrados comparados con aspirina (30 mg/día) en 1316 pacientes. Este estudio se reformuló y continúa actualmente como el *European-Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial* (ESPRIT) donde se usa una dosis menor de warfarina (INR 2.0 – 3.0) contra aspirina (30 a 325 mg/día) o aspirina más dipiridamol de larga duración (200 mg BID). Otros estudios como el *Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study* (WARSS), compara la eficiencia de la warfarina (INR 1.4-2.8) en la prevención del EVC isquémico no cardioembólico. Este estudio aleatorizado, doble ciego multicéntrico no encontró diferencias entre los tratamientos en muerte y prevención de un EVC. Las tasas de sangrado no fueron diferentes entre ambos grupos (2.2% vs. 1.5%).¹⁷⁻¹⁹

En conclusión para pacientes con EVC isquémico no cardioembólico o TIA se recomienda el uso de agentes antiplaquetarios en lugar de anticoagulación oral para reducir el riesgo de recurrencia de EVC y otros eventos cardiovasculares. La aspirina (50-325 mg/día), la combinación de aspirina más dipiridamol de liberación prolongada, o clopidogrel son opciones aceptables para la terapia inicial.

DISTINTOS PROTOCOLOS DE INICIO DE LA ANTICOAGULACIÓN.

A pesar de que el efecto anticoagulante se observa a los 2-3 días de iniciar la ACO, el efecto antitrombótico no se produce hasta que no haya una reducción de los factores II y X (vida media de 40 y 60 horas respectivamente). Además en pacientes con deficiencia de proteína C y S se pueden producir fenómenos tromboticos paradójicos como necrosis cutánea y trombosis venosa periférica. Por ello, el protocolo rutinario es administrar simultáneamente HBPM o HNF con la acenocumarina en dosis de 1-2 mg/día hasta que disminuyan eficazmente los niveles de protrombina (factor II). Se suspende la heparina cuando se obtiene el INR deseado en dos determinaciones consecutivas continuando con el ACO.

Se ha cuestionado la necesidad e inclusive la seguridad de iniciar anticoagulación con heparina y anticoagulante oral en forma concomitante en pacientes con enfermedad neurológica y específicamente EVC cardioembólico. Esto por el riesgo de hemorragia intracerebral relacionada con la terapia dual. El objetivo de nuestro estudio es determinar cuál esquema de anticoagulación es mas seguro y efectivo en pacientes con infarto cerebral de origen cardioembólico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Disminuye el inicio directo de anticoagulación oral en pacientes con enfermedad vascular cerebral cardioembólica el riesgo de hemorragia intra y extracerebral respecto a la anticoagulación de puente con HBPM y HNF?

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE TRABAJO

El inicio directo de anticoagulación oral disminuye el riesgo de hemorragia intra y extracerebral respecto a la anticoagulación de puente con HBPM y HNF sin un aumento en la recurrencia de EVC.

HIPOTESIS ESTADISTICAS

- ***Hipotesis Nula***

El inicio directo de anticoagulación oral en pacientes con EVCc no disminuye el riesgo de hemorragia intra y extracerebral en por lo menos 5% respecto a la anticoagulación de puente.

- ***Hipotesis Alterna***

El inicio directo de anticoagulación oral en pacientes con EVCc disminuye el riesgo de hemorragia intra y extracerebral en por lo menos 5% respecto a la anticoagulación de puente sin un aumento en la recurrencia de EVC.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar si el inicio directo de anticoagulación oral en pacientes con EVCc disminuye el riesgo de eventos hemorrágicos respecto a la anticoagulación de puente.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si el inicio directo de anticoagulación oral en pacientes con EVC cardioembólico aumenta el riesgo de recurrencia de EVC respecto a la anticoagulación de puente.
- Determinar si el inicio directo de anticoagulación oral en pacientes con EVC cardioembólico aumenta el riesgo de eventos isquémicos tempranos paradójicos respecto a la anticoagulación de puente.
- Determinar la velocidad con que se llega a niveles terapéuticos de anticoagulante con los distintos esquemas de inicio de anticoagulación.
- Determinar si el inicio directo de anticoagulación oral en pacientes con EVC cardioembólico disminuye el riesgo de muerte respecto a la anticoagulación de puente.
- Determinar el tipo de hemorragia intracerebral que se produce con los distintos esquemas de anticoagulación.

PACIENTES Y METODOS

POBLACIÓN

Población blanco

Pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral de origen cardioembólico con indicación para anticoagulación oral como medida de prevención secundaria.

Población elegible

Pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral de origen cardioembólico con indicación para anticoagulación oral como medida de prevención secundaria que hayan acudido al servicio de urgencias o consulta externa del INNN entre los años 1989 – 2011.

Población de estudio

Población blanco: Pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral de origen cardioembólico con indicación para anticoagulación oral como medida de prevención secundaria que hayan acudido al servicio de urgencias o consulta externa del INNN y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión entre los años 1989 – 2011.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

De inclusión

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad de 16 a 85 años.
- Diagnóstico de infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria en quienes se haya demostrado un origen cardioembólico.

De exclusión

- Pacientes en los cuales no se haya encontrado en expediente clínico los datos a analizar.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio retrospectivo, transversal y Analítico.

MÉTODOLOGIA

- Pacientes de 16 a 80 años.
- Diagnóstico de IC o AIT de origen cardioembólico en la etapa subaguda, entre los años de 1989-2011.
- Se revisara en expediente clínico de pacientes encontrados en base de datos de la Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral del INNN entre los años de 1989-2011.
- Se recabará información respecto a datos demográficos, factores de riesgo, características del infarto, esquema de inicio de anti coagulación.
- Pacientes se agruparán en 3 grupos a valorar:
 1. Acenocumarina.
 2. HBPM + Acenocumarina.
 3. HNF + Acenocumarina.
- Desenlaces:
 1. Recurrencia de infarto cerebral.
 2. Presencia de complicaciones hemorrágicas intra y extracraneal con el uso de los distintos esquemas de anticoagulación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizó estadística descriptiva para el análisis univariado con mediana y dispersión (promedio y desviación estándar).

- Para el análisis bivariado de las variables cateogricas (incluyendo grupo de tratamiento vs frecuencia de hemorragia y recurrencia) se utilizó la chi cuadrada (Test Exacto de Fisher)
- Para comparación de promedios entre grupos se utilizó la prueba de T de Student.
- Para variables con distribución no normal se utilizó el equivalente no paramétrico de las pruebas.

RESULTADOS

Descripción de la Población de estudio

Un total de 121 expedientes clínico de pacientes encontrados en base de datos de la Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral del INNN recolectados entre los años de 1989-2011 se incluyeron en el estudio; las características basales se incluyen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características basales de pacientes con Infarto Cerebral Cardioembólico incluidos en el estudio	
Variables	N(%)
Genero	
Masculino	45 (38)
Femenino	75(62)
Edad	Media 67 Rango de 21 a 88 años

Del total de 45

pacientes,

correspondieron al sexo femenino y 75 al sexo masculino, con una media de edad de 67 años (21-88).

Tabla 2. Antecedentes Familiares en pacientes con Infarto Cerebral Cardioembólico incluidos en el estudio	
Variables	N (%)
Evento Vascul ar Cerebral	14 (11.6)
Cardiopatía isquémica	18 (14.9)

Dentro de los antecedentes familiares de los pacientes incluidos en el estudio, se obtuvo que el Evento Vascular Cerebral y la Cardiopatía Isquémica en familiares de primer grado, son los factores genéticos más importantes(**Tabla 3**).

Tabla 3. Antecedentes Personales no Patológicos con Infarto Cerebral Cardioembólico incluidos en el estudio	
Variables	N (%)
Tabaquismo	
Actual	13 (10.7)
Pasado	26 (21.5)
Alcoholismo asociado a EVC	1 (0.8)

Dentro de los antecedentes no patológicos, se encontró que el tabaquismo estuvo presente en los pacientes con EVC, incluso una vez suspendió este tuvo una asociación elevada (**Tabla 4**).

Tabla 4. Antecedentes Personales Patológicos en pacientes con Infarto Cerebral Cardioembólico incluidos en el estudio	
Variables	N (%)
HAS	50 (41.3)
DM2	17 (14)
Cardiopatía isquémica	7 (5.8)
Hipercolesterolemia	9 (7.4)
Hipertrigliceridemia	4 (3.3)
Valvulopatía	20 (16.5)
Fibrilación auricular Valvular	11 (9.1)
Fibrilación auricular No Valvular	12 (9.9)
Arritmia Cardíaca No Fibrilación Auricular	8 (6.6)

Vasculopatía periférica	5 (4.1)
Obesidad	11 (9.1)
Migraña	6 (5.0)
Tromboembolismo Pulmonar	2 (1.7)
Trombosis Venosa periférica	1 (.8)
Síndrome Antifosfolípido	4 (3.3)
Otras Patologías*	63 (52.1)

*Artritis reumatoide, Cardiopatía dilatada, Bloqueo Aurículo Ventricular con marcapaso, Bradicardia con marcapaso, Cardiopatía dilatada, Comunicación Interauricular, Síndrome de Noonan, Endocarditis Bacteriana, Estenosis Mitral con doble lesión mitral y secundaria a Fiebre Reumática, Hipotiroidismo, Hipertensión Arterial pulmonar, Dilatación Auricular, Insuficiencia Tricuspeida, Foramen Oval Permeable, Colocación de stent por Cardiopatía Isquémica, Insuficiencia Cardíaca, Poliquistosis Ovárica, Tuberculosis Pulmonar, Tetralogía de Fallot.

En los antecedentes personales patológicos se encuentra que el factor más importante para el desarrollo de EVC es la Hipertensión Arterial con un porcentaje del 41% respecto a otras patologías, que si bien se presentaron asociadas se reconoce esta como el marcador mas importante

La hipertensión es el principal factor de riesgo para isquemia cerebral. Predispone a cardiopatía (infarto de miocardio y en particular fibrilación Auricular). La hipertensión se asocia en un 77% de presentar un primer evento vascular cerebral, 69% para Infarto cardíaco y 74% de presentar insuficiencia cardíaca, con presión arterial mayor de 140/90 mm Hg ((National Heart, Lung and Blood Institute unpublished estimates from Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC], Cardiovascular Health Study, and Framingham Heart Studycohort and offspring studies).de Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades [ARIC].

Tabla 5. Antecedentes Personales de EVC previo en alguna localización con Infarto Cerebral Cardioembólico incluidos en el estudio	
Variables	N (%)
EVC carotideo Previo	5 (4.1)
EVC vertebro basilar Previo	1 (0.8)
Ataque isquémico Transitorio Previo	11(9.1)
EVC hemorrágico Previo	0

Hemorragia Subaracnoidea Previa	1 (0.8)
---------------------------------	---------

En los antecedentes personales de los pacientes con EVC cardioembólico, se encontró que la presencia de ataque isquémico transitorio (AIT) previo aumento el riesgo de desarrollar EVC cardiembólico.

Tabla 6.Mecanismo de isquemia en pacientes con Infarto Cerebral Cardioembólico incluidos en el estudio	
Variables	N (%)
Cardioembolismo	54 (44.6)
Válvula protésica mecánica	5 (4.1)
Estenosis mitral con FA	5 (4.1)
FA no aislada	6 (5)
FA crónica	1 (0.8)
Trombo auricular o en apéndice auricular	1 (0.8)
Síndrome de seno enfermo	2 (1.7)
Cardiomiopatía Dilatada	3 (2.5)
Endocarditis Infecciosa	1 (0.8)
Estenosis Mitral sin FA	3 (2.5)
Aneurisma septal Auricular	1 (0.8)
Foramen Oval Permeable	22 (18.2)
Fibrilación Auricular	1 (0.8)
Fibrilación Auricular Aislada	22 (18.2)
Valvulopatía Aórtica	2 (1.7)
Embolismo paradójico por CIA	4 (3.3)
Masa cardiaca no definida	1 (0.8)
Origen Cardíaco desconocido	1 (0.8)
Otro tipo de arritmia	2 (1.7)
Insuficiencia Mitral	1 (0.8)
	1 (0.8)

Engrosamiento de válvulas	
---------------------------	--

Dentro del agente causal que representa mayor importante para el EVC Cardioembólico destaca como mecanismo de lesión la fibrilación auricular encontrándose en el 18-2% de los pacientes analizados que desarrollaron el evento.

Tabla 7. Localización del Infarto Cerebral	
Variables	N (%)
Sin Localización	1 (0.8)
Lobar	
Frontal	5 (4.1)
Parietal	3 (2.5)
Temporal	2 (1.7)
Occipital	4 (3.3)
Insular/Opercular	1 (0.8)
Cápsula Interna/Corona Radiada	1 (0.8)
Fronto/Parietal	13 (10.7)
Fronto/Temporal	1 (0.8)
Temporal/Parietal	9 (7.4)
Parietal/Occipital	2 (1.7)
Fronto/Parieto/Temporal	5 (4.1)
Ganglios Basales/Cápsula Interna	4 (3.3)
Tallo cerebral	
Mesencéfalo	1 (0.8)
Puente	10 (8.3)
Bulbo	2 (1.7)
Cerebelo/Tallo	
Cerebelo	6 (5.0)
Cerebelo y Tallo	1 (0.8)

Supratentorial/Infratentorial	1 (0.8)
--------------------------------------	---------

Se observó que la localización presentada con mayor frecuencia en los pacientes fue la hemisférica, específicamente en 13 pacientes (10.7%), en la región fronto/parietal, (**Tabla 7**), esto correlacionando como territorio arterial de Arteria Cerebral Media Global y dentro de ella, en sus ramas superficiales, con un 15.7% respecto al resto de la circulación cerebral (**Tabla 8**).

Tabla 8. Territorio Arterial del Infarto Cerebral	
Variables	N (%)
Sin Localización	2 (1.7)
Arteria Carótida Interna	1 (0.8)
Arteria Cerebral Anterior	1 (0.8)
Arteria Cerebral Media Global	8 (6.6)
Arteria Cerebral Media Perforantes	14 (11.6)
Arteria Cerebral Media Superficial	19 (15.7)
Arteria Cerebral Posterior Global	1 (0.8)
Arteria Cerebral Posterior Perforantes	1 (0.8)
Tope de la Basilar	2 (1.7)
Arteria Basilar Perforantes	1 (0.8)
Arterias Cerebelosas	
Arteria Cerebelosa Superior (SUCA)	2 (1.7)
Arteria Cerebelosa Posteroinferior (PICA)	4 (3.3)
Arteria Vertebral	2 (1.7)
Infarto Venoso	1 (0.8)

Tabla 9. Tipo de Infarto Cerebral	
VARIABLES	N (%)
Lacunar	7 (5.7)
Cortical	19 (15.7)
Cortico/Subcortical	55 (45.4)
Limítrofe	1 (0.8)
Sustancia Blanca No Lacunar	4 (3.3)
Profundo Hemisférico	9 (7.4)
Profundo Cerebeloso	2 (1.7)
Tallo Cerebral	4 (3.3)
Profundo en Tallo y Cerebelo	3 (2.4)
Retiniano	0

Dentro del tipo de infarto observado en los pacientes se obtuvo que la localización por áreas fue el cortico subcortical presente en 55 (45.4%) de los pacientes siendo esto acorde con la literatura (**Tabla 9**).

Tabla 10. Número de Infartos Cerebrales	
VARIABLES	N (%)
Único	83 (68.6)
Múltiple	23 (18.4)
No identificado	15 (12.4)

Dentro de los pacientes con cardioembolismo, en nuestro estudio se observó que el infarto único se presentó con mayor frecuencia 83 (68.6%).

Variables	N (%)
ASPIRINA	47 (38.8)
CLOPIDOGREL	2 (1.7)
ANTICOAGULACION	63 (52.1)
CRANIECTOMIA	1 (0.8)

Dentro de los 121 pacientes incluidos, obteniendo información de expediente clínico, se obtuvo que la mayor parte de ellos se encontraron en tratamiento a base de anticoagulación, esto relacionado con el antecedente etiológico de enfermedad cardiovascular al primer evento isquémico.

Variables	N (%)
Rankin seguimiento al egreso	
Recuperación Completa (0)	10 (8.3)
Discapacidad no significativa (1)	24 (19.8)
Secuelas Leves (2)	26 (21.5)
Discapacidad moderada, camina sin ayuda (3)	14 (11.6)
Discapacidad moderada, camina con ayuda (4)	20 (16.5)
Secuelas Severas (5)	5 (4.1)
Muerte (6)	0
Rankin seguimiento 3 a 6 meses	
Recuperación Completa (0)	2 (1.7)
Discapacidad no significativa (1)	22 (18.2)

Secuelas Leves (2)	33 (27.3)
Discapacidad moderada, camina sin ayuda (3)	13 (10.5)
Discapacidad moderada, camina con ayuda (4)	18 (14.9)
Secuelas Severas (5)	6 (5)
Muerte (6)	1 (0.8)
Rankin seguimiento 6 a 18 meses	
Recuperación Completa (0)	5 (4.1)
Discapacidad no significativa (1)	21 (17.4)
Secuelas Leves (2)	24 (19.8)
Discapacidad moderada, camina sin ayuda (3)	12 (9.9)
Discapacidad moderada, camina con ayuda (4)	15 (12.4)
Secuelas Severas (5)	4 (3.3)
Muerte (6)	2 (1.7)
Rankin por Recurrencia	
Discapacidad no significativa (1)	2 (1.7)
Secuelas Leves (2)	3 (2.5)
Discapacidad moderada, camina sin ayuda (3)	1 (0.8)
Discapacidad moderada, camina con ayuda (4)	4 (3.3)
Secuelas Severas (5)	1 (0.8)

Revisando el expediente clínico de cada paciente, se obtuvieron las características clínicas al egreso con el grado de discapacidad medido por la escale de Rankin, destacando que la mayoría de los pacientes a su egreso presentaron un Rankin de 2 puntos, esto significa que tenían secuelas leves y no limitaban las actividades de su vida diaria. En seguimiento por la consulta externa, se observó que vistos 6 y 18 meses

posteriores al evento, las secuelas leves permanecieron sin mayor discapacidad neurológica.

Tabla 13. Grupo de Tratamiento en pacientes con Infarto Cerebral incluidos en el estudio	
Variables	N (%)
Ninguno	19 (15.7)
HBPM	20 (16.5)
HNF	6 (5.0)
Acenocumarina	68 (56.2)
Desconocido	8 (6.6)

De acuerdo a la asignación del tratamiento en cada paciente, se obtuvo que 68 (56.2%) de ellos fueron tratados con anticoagulación directa a base de acenocumarina, en 6 (5.0%), se inicio heparina no fraccionada, 20 (16.5) fueron tratados con heparina de bajo peso molecular y en 19 de ellos (15.7%) no se inicio ningún tipo de tratamiento. Dentro de los 121 expedientes revisados, en 8 (6.6%) se desconoció el tratamiento empleado mismos que no se incluyeron en el análisis estadístico.

RESULTADOS

VARIABLES DESENLACE

1. Riesgo de Eventos Adversos Hemorrágicos con distintos esquemas de tratamiento en pacientes con Infarto Cerebral Cardiembólico incluidos en el estudio.

Tabla 1. RIESGO DE EVENTOS HEMORRAGICOS		
Tratamiento Inicial		
	Tratamiento con Heparina	Tratamiento con Acenocumarina
NO	24 (19.8%)	58 (47.9%)
SI	1 (0.8%)	6 (5.0%)

Fisher's Exact Test .668

Figura 1.	Value	95% I.C.	
		Lower	Upper
Odds Ratio	2.483	.284	21.740

Tabla 2. RIESGO DE EVENTOS HEMORRAGICOS		
Hemorragia Sintomática		
	Tratamiento con Heparina	Tratamiento con Acenocumarina

NO	24 (23.2%)	57 (55.9%)
SI	1 (25%)	3 (75.9%)

Tabla 3. RIESGO DE EVENTOS HEMORRAGICOS		
Hemorragia Extracraneal		
	Tratamiento con Heparina	Tratamiento con Acenocumarina
NO	21 (21.4%)	56 (57.1%)
SI	1 (100%)	1 (100%)

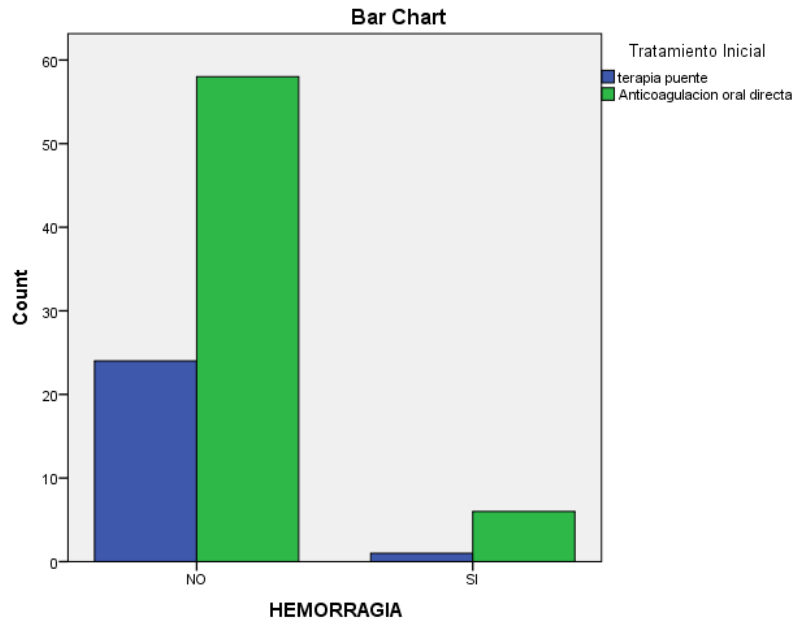
Del total de pacientes obtenidos, aquellos en los cuales se inició la terapia con heparina, 24 (19.8%), no desarrollaron eventos hemorrágicos; sin embargo 1 (0.8%) paciente si lo presentó (Tabla 1).

Del total de pacientes obtenidos, aquellos que iniciaron la terapia a base de acenocumarina, 58 (47.9%), no desarrollaron eventos hemorrágicos, sin embargo 6 (5.0%) pacientes si los presentaron. (Tabla 2)

De acuerdo a la localización de la hemorragia, los pacientes tratados con Heparinas la presentaron extracraneal la cual fue sintomática sin requerir de transfusión sanguínea y sin ser grave. Los pacientes tratados con acenocumarina y que desarrollaron hemorragia, 3 la presentaron sintomática y de ellos 1 paciente desarrollo sangrado de tubo digestivo que no requirió tratamiento transfusional y fue autolimitada. (Tabla 3).

El riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con Infarto Cerebral Cardioembólico respecto a la anticoagulación de puentes (heparina) tuvo una p 0.668 lo que significa que con ambos grupos de tratamiento, no hubo significancia estadística.

De acuerdo al Odds Ratio, se obtiene que existe 2.4 (0.28-21) más riesgo de desarrollar un evento hemorrágico con tratamiento a base de Acenocumarina respecto al inicio de anticoagulación de puentes (heparina). (Figura 1.)



2. Riesgo de Recurrencia con distintos esquemas de tratamiento en pacientes con Infarto Cerebral Cardiembólico incluidos en el estudio.

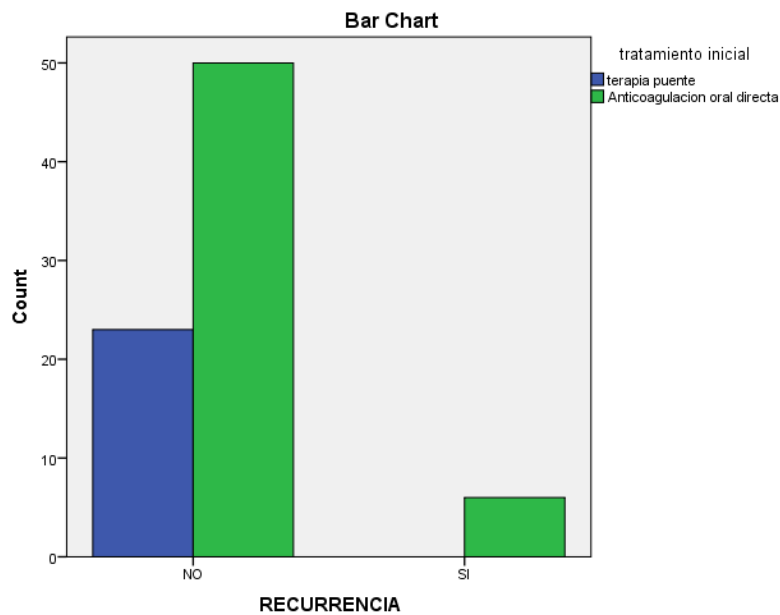
Tabla 4. RIESGO DE RECURRENCIA		
Tratamiento Inicial		
	Tratamiento con Heparina	Tratamiento con Acenocumarina
NO	23 (29.1%)	50 (63.3%)
SI	0	6 (7.6%)

Prueba Chi-Cuadrada

Figura 2.	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Fisher's Exact Test	.173	.117

Odds Ratio

Figura 3.	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort tratamiento inicial = Anticoagulacion oral directa	.685	.586	.800



Del total de pacientes obtenidos, aquellos en los cuales se inició la terapia con heparina, 23 (29.1%), no desarrollaron recurrencia de infarto (Tabla 4).

Del total de pacientes obtenidos, aquellos que iniciaron la terapia a base de acenocumarina, 50 (63.3%), no desarrollaron recurrencia, sin embargo 6 (7.6%) pacientes si la desarrollaron. (Tabla 4).

El riesgo de recurrencia en pacientes con Infarto Cerebral Cardioembólico respecto a la anticoagulación de puenteo (heparina) tuvo una p 0.117 lo que significa que con ambos grupos de tratamiento, no hubo significancia estadística. (Figura 2)

DISCUSIÓN.

Los resultados de estudios clínicos recientes muestran que la administración temprana de heparina está asociado con un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Datos actuales indican que la administración temprana de heparinas no disminuye el riesgo de recurrencia temprana de EVC incluso en pacientes con EVC cardioembólico. Los pacientes que ya han tenido un EVC y que tienen una fuente de alto riesgo de embolismo cardíaco deben ser tratados por lo general con anticoagulantes para prevenir la recurrencia.

En un estudio prospectivo publicado Archives of Neurology de el National Health of Institutes en septiembre del 2008, desarrolló un análisis de todos los pacientes admitidos en Centro Stroke con Evento Vascular Cerebral de origen Cardioembólico ingresados durante el periodo del 1 de abril de 2004 al el 30 de junio de 2006. Agrupo a los pacientes de acuerdo al inicio de tratamiento en 5 grupos: 1) sin tratamiento, 2) Aspirina, 3) Warfarina, 4) Heparina no fraccionada en fase aguda + Warfarina y 5) Heparina de bajo peso molecular + Warfarina. Las principales medidas de resultado fueron la transformación hemorrágica sintomática, progresión del EVC y alta puntuación en escala de Rankin.

De los resultados obtenidos, se encontró que aquellos pacientes en los cuales se inició anticoagulación con heparinas en la fase aguda seguido por anticoagulación oral, tuvieron mayor riesgo de sangrado en las primeras horas de iniciada la terapia respecto a aquellos pacientes que recibieron anticoagulación directa con warfarina, mayor deterioro neurológico y puntaje bajo en escala de Rankin.

La controversia respecto a este punto deja en claro que la anticoagulación oral directa puede iniciarse con seguridad poco después del evento agudo y que el uso de Heparinas en un inicio, aumenta el riesgo de sangrado.

De tal manera que este estudio se centra en clasificar, de manera retrospectiva pacientes que han presentado un evento isquémico cardioembólico y la necesidad de tratamiento anticoagulante, con la finalidad de crear hipótesis sobre la seguridad del inicio de la anticoagulación oral respecto a la anticoagulación inicial de puenteo (heparina + acenocumarina).

Teniendo en cuenta que dentro de las características de los pacientes, como se observan en párrafos anteriores así como los factores de riesgo que conllevan a desarrollar un evento isquémico agudo.

En el estudio realizado, se ha demostrado que la hipertensión, es un factor predictivo de EVC en pacientes con FA. La Historia familiar de Evento Vascular Cerebral (EVC) es un importante marcador de EVC confirmado por estudios epidemiológicos. En estos análisis tanto el antecedente materno como paterno se asoció con un riesgo de aproximadamente 3,0 veces mayor de EVC en los hijos. Esta heredabilidad sugiere una propensión genética de EVC, además de una combinación de factores ambientales [40].

Se describe de acuerdo a estudios epidemiológicos que el fumar es un riesgo importante para patologías arteriales tales como enfermedad coronaria y eventos vasculares periféricos. La mayoría de casos y controles, así como estudios de cohortes muestran que el tabaquismo eleva el riesgo tanto de EVC isquémico como hemorrágico, sin embargo la reducción del riesgo de EVC con el abandono del hábito persiste aún a largo plazo.[41].

Por otro lado, el impacto del consumo de alcohol sobre el riesgo de EVC, está relacionado con la cantidad de alcohol consumido, ya sea habitual el consumo diario o beber excesivamente, relacionándose con una mayor tasa de enfermedad cardiovascular. Es más frecuente en los grandes bebedores y contribuye a la hemoconcentración, lo que aumenta el hematocrito y la viscosidad sanguínea. Alteraciones del ritmo cardíaco, en particular FA, se produce con la intoxicación por alcohol,

Aunque la hipertensión aumenta la incidencia de EVC, el nivel de riesgo está claramente relacionado con las cifras tensionales, evidentemente aumentando con los niveles de presión arterial, sin embargo puede ocurrir con hipertensión leve (presión sistólica de 140 a 159 mm Hg). En el anciano, la hipertensión sistólica aislada, (≥ 160 / <90 mm Hg) es altamente prevalente, afectando aproximadamente al 25% de las personas mayores de 80 años. En el estudio Framingham, sujetos de edad avanzada (65 a 84 años) con hipertensión sistólica aislada tuvieron un alto riesgo de EVC, duplicado para los hombres y aumentó en 1,5 veces para las mujeres. Claramente, la duración en la elevación de la presión arterial contribuye al riesgo; su elevación durante los 10 años anteriores aumenta el riesgo relativo de EVC en 1,7 veces la desviación estándar por incremento en mujeres y por 1,9-veces por cada desviación estándar incremento en los hombres a los 60 años. Estos datos confirman la experiencia clínica, ante estudios epidemiológicos prospectivos, que niveles elevados de presión arterial y su implicación cardiaca tales como hipertrofia ventricular izquierda determinada por electrocardiografía o el aumento de la masa ventricular izquierda en ecocardiografía tienen un mayor riesgo de EVC cardioembólico. Esto queda sustentado en nuestro estudio al reflejar que aproximadamente el 50% de nuestros pacientes presentaron antecedentes personales de HAS.

Otro hallazgo importante fue la asociación de AIT con la presencia de EVC. Los pacientes con antecedentes de AIT tienen un riesgo elevado a corto y largo plazo de presentar EVC. El periodo de mayor riesgo está en el primer año, especialmente durante los 30 días tras el episodio agudo; se ha determinado un riesgo del 4,4% al 11,5% en el primer mes. El riesgo anual de presentar un infarto cerebral tras un AIT determinado en estudios comunitarios está entre el 2,4% y el 6,7% .

Tanto el EVC como el AIT generan un riesgo acumulativo a tres años del 25 % de ocurrencia de un nuevo EVC.

La serie de la Clínica Mayo que incluyó el estudio de 330 pacientes, demostró en un período de 25 años que el AIT es un factor de riesgo no sólo para EVC sino también para muerte, muchas de las cuales son de origen vascular: 11 % de riesgo a un año y 35% a 5 años, con tasas correspondientes de EVC de 14 % y 28% respectivamente.

El grupo de Courts y colaboradores evaluó 120 pacientes con AIT o EVC isquémico menor (NIHSS<3) con resonancia magnética por difusión (RM/DW) y angiografía por resonancia (RA). La frecuencia de EVC a los 90 días fue de 4.3 % si no había lesión a la MR/DW ni oclusión arterial, 10.8 % con lesión por MR/DW pero sin oclusión arterial y del 32.6% si había lesión por MR/DW y oclusión arterial.

Dentro de la patología cardíaca de mayor importancia en nuestros pacientes se obtuvo que la fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común. La literatura señala estudios epidemiológicos que esta afecta al 0,7% de la población general en los Estados Unidos (2,5 millones de personas). Su prevalencia aumenta con la edad, estando presente en aproximadamente el 5% de las personas de 65 años y en un 10% de 80 años. FA es igualmente recuente en hombres y en mujeres, la edad media de los individuos afectada es de unos 75 años.

La FA no valvular es responsable de alrededor del 16% (11% a 29%) de todos los EVC isquémicos, está presente en más de un tercio de los pacientes mayores de 70 años y es un reconocido factor de riesgo independiente de gran alcance para la isquémica. Aumenta el riesgo de EVC isquémico cinco veces (entre el 1% a 5% por año) en pacientes de edad avanzada (70 años) con FA no valvular, y proximadamente 18 veces en pacientes con AF.

La mayoría de los EVC embólicos en pacientes con FA causados por la embolización de los trombos se forman en el apéndice de la aurícula izquierda. La incidencia global de ictus isquémico entre las personas con AF es de aproximadamente 5% por año. La tasa de EVC isquémico varía ampliamente, sin embargo, se estima en 0,5% al año en pacientes jóvenes con "FA aislada" a 12% por año en aquellos con AIT.

La evaluación respesoa a la localización del EVC en nuestros pacientes revelo que en los 2/3 de ellos presentan el infarto en territorio de ACM.

Históricamente, muchos síndromes se consideran casi específicos para el embolismo. En cada uno de estos síndromes, el infarto es focal y distal en ramas arteriales en las cuales la placa de ateromal no era posible. Síndromes clínicos como la hemianopsia sin hemiparesia o alteraciones sensitivas, afasia de Wernicke, apraxia ideomotora, y la participación de territorios específicos (por ejemplo, la división de la ACM, la arteria

cerebral anterior, el cerebelo, y múltiples territorios) fueron más comúnmente asociado con la presencia de émbolos de origen cardíaco. De acuerdo a esto, no se han demostrado que alguno de estos síndromes pueda sugerir un hematoma, por tanto, la administración de la terapia anticoagulante en base de un análisis sindromático se establece selectivamente.

De acuerdo a estudios de terapia endovascular, se encontró que la mayoría de los émbolos ocluyen la ACM o sus ramas; en segundo lugar se considera la Arteria Basilar (AB) y sus ramas, y en tercer lugar la Arteria Cerebral Anterior (ACA). Los pacientes con alto riesgo de cardioembolismo presentan mayor probabilidades de tener infartos de gran tamaño.

Respecto al tratamiento inicial en pacientes con EVC cardioembólico, resalta señalar que nuestro estudio se presentó que en aquellos pacientes en los cuales se inicio la terapia anticoagulante oral inicial presentaron mayor riesgo de sangrado respecto a aquellos en los que se inicio terapia a base de heparinas, sin embargo con el análisis estadístico podemos determinar que no hubo diferencia significativa entre el uso de uno u otro tratamiento, es decir ,ambos tienen la probabilidad de presentar eventos hemorrágicos, lo que depende de otros factores que esto suceda.

Respecto al riesgo de recurrencia con los distintos esquemas de tratamiento se obtuvo que no hay diferencia con el uso de anticoagulación oral directa con respecto al uso de heparinas al inicio, es decir, ambas tiene probabilidades de presentar nuevo evento isquémico en los próximos meses y que depende del control de factores desencadenantes.

CONCLUSIONES

Se trata de un estudio retrospectivo, analizando expedientes de pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral de origen cardioembólico con indicación para anticoagulación oral como medida de prevención secundaria que hayan acudido al servicio de urgencias o consulta externa del INNN entre los años 1989 – 2011.

De acuerdo a ello, las variables desenlaces incluidas fueron la frecuencia de eventos hemorrágicos en los diferentes grupos de tratamiento en fase aguda así como la recurrencia del EVC con los esquemas de anticagulación.

Realizando el análisis de resultado se obtuvo que los pacientes en los cuales se inició la terapia con heparina mostraron menores eventos hemorrágicos respecto a aquellos en los cuales se inicio la terapia con acenocumarina directa. Consideramos que al tratarse de pacientes con seguimiento en la consulta externa, el monitoreo constante fue prácticamente irregular, lo cual condicionó fallas en el control terapéutico y por lo tanto mayor frecuencia de eventos hemorrágicos.

El análisis estadístico arrojó que existe 2.4 veces más riesgo de desarrollar un evento hemorrágico con el inicio de la anticoagulación oral directa respecto al uso heparinas como puenteo.

Analizando el evento desenlace que fue la recurrencia de EVC de acuerdo a distintos tipos de tratamiento se obtuvo que en aquellos pacientes en los cuales se inició la terapia con heparina al inició no desarrollaron recurrencia del infarto al menos en un periodo de 6 meses respecto a aquellos en los que se utilizo anticoagulación oral directa presentando, en este grupo recurrencia del EVC cardioembólico, sin embargo el análisis estadístico concluye que no hubo significancia para uno u otro tratamiento analizado.

Destaca señalar que el estudio presenta una limitación importante, al tratarse de un estudio retrospectivo, se encuentra insuficiente información en el expediente, no se logran controlar variables ya que no se interviene en estas y que de acuerdo a las variables desenlaces son afectadas por diversos factores tales como el tiempo en ajuste de anticoagulación y apego al tratamiento.

A partir de este estudio, valdría la pena la realización de estudios prospectivos aleatorizados en los cuales se obtenga información precisa de las variables que se desean obtener, con apego a ellas, logrando así una vigilancia estricta para desenlaces mas factibles.

Sin embargo, aún quedan puntos importantes por investigar en el campo de la anticoagulación en pacientes con EVC cardioembólico en fase aguda, tratándose específicamente en el inicio de la terapia, cuando indicarla, que esquema de tratamiento es el más adecuado individualizando a cada paciente y riesgos para cada uno de ellos.

REFERENCIAS

1. The Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on weight heparin in the treatment of patients with Antithrombotic Therapy. Chest 2001; 119: 1s-47s venous thrombo-embolism. N Engl J Med 1997;
2. The Fifth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference 8. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, on Antithrombotic Therapy. Chest 1998; 114: Page Y, Laaban JP et al: A comparison of low445s-523s molecular-weight heparin with un-fractionated
3. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott heparin for acute pulmonary embolism. N Engl Williams & Wilkins, 1998: 1793-818 J Med 1997; 337: 663-9
4. Hull R, Raskob G, Rosenbloom D, Panju A, 9. Klein W, Buchwald A, Hillis S, Monrad S, Brill-Edwards P et al: Heparin for 5 days as Sanz G et al: Comparison of

low-molecular compared with 10 days in the initial treatment of weight heparin with UFH acutely and with proximal venous thrombosis. N Engl J Med 1990; placebo for 6 weeks in the management of 322: 1260-4 unstable coronary artery disease- the fragmin in

5. Raschke R, Reilly B, Guidry J, Fontana J, unstable coronary artery disease study (FRIC). Srinivas S: The weight-based heparin Circulation 1997; 96: 61-8 nomogram compared with a "standard care" 10. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, Turpie A, nomogram. Ann Intern Med 1993; 119: 874-81 Fromell G et al: A comparison of low-molecular
6. Raschke R, Gollihare B, Peirce J: The weight heparin with un-fractionated heparin for effectiveness of implementing the weight-based unstable coronary artery disease: for the Efficacy heparin nomogram as a practice guideline. Arch and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Intern Med 1996; 156: 1645-9 Q-Wave Coronary Events Study Group (ESSENCE). N Engl J Med 1997; 337: 447-52 revista española de cardiología, mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos, 2006, Dabit Arzamendia; Xavier Freixaa; Maria Puiga; Magda Herasa , Rev Esp Cardiol. 2006;6(Supl H):2-10.
7. Goldstein, L., R. Adams, M. Alberts, L. Appel, L. Brass, C. Bushnell, A. Culebras, T. Degraha, P. Gorelick, and J. Guyton. "American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary Prevention of Ischemic Stroke: a Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Co-sponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group." American Journal of Ophthalmology 142.4 (2006): 716. Print.
8. Bonow, R., B. Carabello, A. Deleonjr, L. Edmundsjr, B. Fedderly, M. Freed, W. Gaasch, C. Mckay, R. Nishimura, and P. Ogara. "ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart DiseaseA Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart

- Disease)¹²." *Journal of the American College of Cardiology* 32.5 (1998): 1486-582. Print. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448
9. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); North American Society of Pacing and Electrophysiology. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology *Circulation*. 2001;104:2118 –2150.
 10. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347:1713–1716.
 11. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720–723.
 12. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attacks among US adults. *Neurology* 2003;60:1424 –1428.
 13. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency-department diagnosis of transient ischemic attack. *JAMA* 2000;284:2901–2906. Editorial Team: S. Claiborne Johnston, MD, PhD, Mai N. Nguyen-Huynh, MD, Miriam E. Schwarz, BS, Kate Fuller, MA, Christina E.

Williams, BA, MS, S. Andrew Josephson, MD, Expert Panel: Graeme J. Hankey, MBBS, MD, Robert G. Hart, MD, Steven R. Levine, MD, Jose Biller, MD, Robert D. Brown, Jr, MD, MPH, Ralph L. Sacco, MD, MS, L. JaapKappelle, MD, Peter J. Koudstaal, MD, JulienBogousslavsky, MD, Louis R. Caplan, MD, Jan van Gijn, MD, Ale Algra, MD, Peter M. Rothwell, MD, PhD, Harold P. Adams, MD, and Gregory W. Albers, MD National Stroke Association Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks. *Ann Neurol* 2006;60:301–313

14. Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL et al. Guidelines for the early Management of Adults with Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
15. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke*. 1984;15: 779 –789.
16. Cerebral Embolism Study Group. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med*. 1987;147:636–640.
17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37;577-617
18. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46:727–743.
19. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561–1564
20. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449–1457.
21. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin: the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol*. 1997;42:857–865.

22. Chimowitz MLM, Howlett-Smith H, et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial: final results. *Stroke*. 2004; 35:235.
23. Hankey GJ et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) Trial. *Stroke*. 2002;33:1723.
24. P. W. Serruys; P. Vranckx; K. Allikmets, Clinical Development of Bivalirudin (Angiox): Rationale for Thrombin-Specific Anticoagulation In Percutaneous Coronary Intervention and Acute Coronary Syndromes 2006;60(3):344-35; *International Journal of Clinical Practice*
25. Ganesan Karthikeyan; Shamir R Mehta; John W Eikelboom Fondaparinux in the Treatment of Acute Coronary Syndromes: Evidence from OASIS 5 and 6; *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2009; 7(3):241-249
26. The History of Atrial Fibrillation: The Last 100 Years, Eric N. Prystowsky, M.D. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(6):575-582. © 2008 Blackwell Publishing
27. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, et al, for the Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
28. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am CollCardiol* 1991;18:349-55.
29. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Bri't E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Circulation* 1994;89:635-41.
30. Daniel B McKenzie; Kelvin Wong; Timothy Edwards, The Management of Patients With Mechanical Heart Valves and Intracerebral Haemorrhage; 2008;15(3):145-148 *British Journal of Cardiology*
31. Alan M Seif; Yong Hwang; Silvia S Pierangeli Management of the Antiphospholipid Syndrome: New Approaches, *International Journal of Clinical Rheumatology* 2009;4(5):533-549.

32. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V *et al.*: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J. Thrombosis. Haemost.* 3, 848–853 (2005).
33. Geno Merli, MD, FACP, FHM; Alex C. Spyropoulos, MD, FACP, FCCP; Joseph A. Caprini, MD, MS, FACS; Use of Emerging Oral Anticoagulants in Clinical Practice: Translating Results from Clinical Trials to Orthopedic and General Surgical Patient Populations. 09/08/2009; *Annals of Surgery*. 2009;250(2):219-228. © 2009 Lippincott Williams & Wilkins
34. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(suppl 6):381S–453S
35. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum, *et al.* Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *IntAngiol*. 2006;25:101–161.
36. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 51st Annual Meeting: Abstract 2269. Presented November 2, 2009.
37. Sternberg ML, Pettyjohn FS. Warfarin sodium-induced skin necrosis. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 94-7.
38. Rose VL, Kawada HC, Williamson K, Hoppensteadt D, Walenga J, Fareed J. Protein C antigen deficiency and warfarin necrosis. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 653-5.
39. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin- induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998 Mar; 57: 233-7.
40. J.P. Mohr *et al.*, *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. *Epidemiology of Stroke*, 2011, 978-1-4160-5478-8, Elsevier Inc.

41. Appen RE, Wray SH, Cogan DG: Central retinal artery occlusion, *Am J Ophthalmol* 79:374–381, 1975.
42. Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, et al: Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events, *Stroke* 28:1314–1318, 1997.
43. Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP: Prognosis and prognostic factors of retinal infarction: A prospective cohort study, *BMJ* 302:499–504, 1991.
44. Babikian VL, Hyde C, Pochay V, et al: Clinical correlates of highintensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease, *Stroke* 25:1570–1573, 1994.