



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

TÍTULO DEL TRABAJO

**RIESGO DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO EN PACIENTES BAJO
TRATAMIENTO CON ANTICOAGULACIÓN ORAL CON ANTAGONISTAS DE VITAMINA K
QUE ACUDEN A LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS DEL INSTITUTO NACIONAL
DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ" EN EL PERIODO DE 2005-2015.**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:
PAMELA RAMÍREZ RANGEL

TUTOR
HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016



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. JUAN VERDEJO PARIS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

E. en C.C. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO
SUB - JEFE DEL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

PAMELA RAMÍREZ RANGEL
MÉDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “DR IGNACIO CHÁVEZ”

ÍNDICE

Resumen	4
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Objetivos	13
Hipótesis	15
Metodología	16
Plan de análisis estadístico	18
Resultados	20
Discusión	26
Conclusiones	28
Consideraciones éticas	29
Bibliografía	30

RESUMEN

ANTECEDENTES: En los países industrializados la población en terapia anticoagulante oral con antagonista de vitamina K alcanza cifras de más de 5.000/millón de habitantes. Las principales indicaciones a nivel mundial para dicho tratamiento son fibrilación auricular, prótesis cardiacas y enfermedad trombotromoembólica (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar). La mayor complicación de la terapia anticoagulante es el sangrado. La hemorragia intracraneal relacionada a la terapia anticoagulante ha sido asociada con un peor resultado y pronóstico que la hemorragia intracraneal espontánea. De las 10 000 personas que fallecen por evento vascular cerebral hemorrágico relacionada a uso de terapia anticoagulante en Estados Unidos, un tercio fallece, un tercio quedan discapacitados y únicamente un tercio, presentarán recuperación. Los pacientes con un INR supraterapéutico (>4) o bien, por debajo de metas (<2), tienen mayor riesgo de hemorragia intracraneal espontánea en el primer caso , y de evento vascular cerebral isquémico, en el segundo caso. No obstante, en México, no contamos con información ni estudios que muestren el riesgo ni la incidencia de complicaciones vasculares en pacientes que reciben terapia anticoagulante oral . El objetivo principal de esta tesis es conocer el riesgo de eventos vascular cerebral hemorrágico relacionado con comorbilidades, en pacientes tratados con anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K, así como la morbilidad de los pacientes que presentan este tipo de complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS: El tipo de diseño del estudio es observacional, analítico y descriptivo, retrospectivo y transversal, basado en revisión de expedientes. De los 15 213 expedientes de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios de Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez del periodo de enero 2005 a junio de 2015, 1 996 tenían tratamiento a su llegada con uso oral de antagonistas de vitamina K . Se realizó una revisión de tales pacientes. Los criterios de inclusión fueron: mayor de 18 años , uso de anticoagulantes orales antagonistas de vitamina K así como tener diagnóstico de ingreso evento vascular cerebral hemorrágico . Los criterios de exclusión fueron no tener contar con las variables demográficas completas en el expediente y no contar con INR a su llegada a urgencias. Se excluyeron 32 pacientes por uso de nuevos anticoagulantes orales (antagonistas de factor II y Xa). También se excluyeron 432 pacientes por ausencia de diversos datos en el expediente. En total, se estudiaron a **1514** pacientes.

RESULTADOS: De un total de 1514 pacientes que recibieron antagonistas con vitamina K que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios , el 75% (101 pacientes) lo hicieron con diagnóstico de EVC isquémico y 25% (34 pacientes) con diagnóstico de EVC hemorrágico. Las comorbilidades presentadas en orden de frecuencia , fueron: fibrilación auricular 79% (p <0.05), hipertensión arterial 64.7%, diabetes mellitus 26.5% y evento vascular cerebral previo 17.6% (p<0.05). A decir de las enfermedades cardiacas subyacentes son las siguientes: enfermedades valvulares 67.9%, miocardiopatías 11.8%, angina crónica estable 7.9% y enfermedades cardiopulmonares 5.9%. En cuanto a los valores de INR al ingreso, la media registrada en nuestros pacientes fue de 3.8.

CONCLUSIÓN: La presencia de fibrilación auricular y evento vascular cerebral previo, en pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina K , son más frecuente en los pacientes que presentaron evento vascular cerebral hemorrágico. Dentro de las patologías cardiacas, la angina crónica estable, las enfermedades valvulares previas, enfermedades cardiopulmonares y miocardiopatías en pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina K , se presentan con más frecuencia que en los pacientes que no presentaron dicha complicación. La mortalidad en pacientes anticoagulados con evento vascular hemorrágico es mayor que la de aquellos pacientes que no presentaron dicha complicación.

MARCO TEÓRICO

Los antagonistas de vitamina K son una clase de anticoagulantes que representan uno de los principales fármacos usados en medicina cardiovascular; del 1-1.5% de la población en Estados Unidos está bajo tratamiento anticoagulante ¹ con antagonistas de vitamina K, ascendiendo hasta un 3% a nivel mundial.

Los antagonistas de vitamina K están representados por la warfarina, acenocumarina y fenprocumón los cuales difieren por su vida media en plasma. Los antagonistas de vitamina K actúan en el hígado a través de la inhibición de la carboxilación gamma de los residuos de glutamato en las regiones N terminales de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (factor II, VII, IX y X) ².

Los pacientes candidatos a ese tipo de tratamiento son varios. A continuación, contemplaremos las patologías que implican mayor cantidad de enfermos con las actuaciones recomendadas en los consensos establecidos³.

. Arritmias cardíacas: Es la indicación más frecuente, y dentro de ellas, la que tiene mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial es la fibrilación auricular. Se estimaba en el 0,8 % de la población general⁴ y 4.000 pacientes con FA mayores de 65 años por millón de habitantes. Estudios más detallados por estratos de edad han establecido que entre los 60-70 años de edad, la prevalencia de FA es del 5 %, y en edades comprendidas entre 70-90 años se alcanza el 14 % siendo de más del 22 % en mayores de 90 años⁵.

. Prótesis cardíacas: En nuestro hospital se tratan actualmente 1500 portadores de este implante y cada año se incorporan 250-300 nuevos. A tenor de esta cifra, en el conjunto del país al menos deben de ser atendidos 80.000 pacientes/año.

. Enfermedad tromboembólica: La trombosis venosa profunda (TVP) es una patología con importante morbilidad y con una incidencia de 50/100.000 habitantes con un 5 % de mortalidad y con secuelas posflebíticas del 5 %⁶. La prevalencia del tromboembolismo pulmonar, estimando que sólo se diagnostican la mitad de los posibles, puede ser de 50/100.000 habitantes y como causa de muerte en 10/100.000 habitantes.

La complicación más importante y significativa de la anticoagulación oral es la hemorragia intracraneana. A nivel mundial, los eventos vasculares hemorrágicos espontáneos oscilan del 10-20 por cada 100 000 personas /año. La incidencia de la hemorragia intracraneal relacionada al uso de anticoagulantes orales puede ser de 7-10 veces mayor que en pacientes que no requieren dicho tratamiento^{7,8,9}.

La hemorragia intracraneal espontánea relacionada al uso de anticoagulantes orales abarca el 70% de todas las hemorragias intracraneales relacionadas a anticoagulantes, siendo el resto hemorragias subdurales ¹⁰.

La hemorragia intracraneal espontánea da cuenta del 8-15% de los eventos vasculares cerebrales y la hemorragia intracraneal espontánea relacionada a uso de anticoagulantes orales representa el 10-12% de todos los casos de hemorragia evento vascular hemorrágico espontáneo. De esta forma, se estima que la hemorragia intracraneal espontánea relacionada a anticoagulante oral se presenta de 2-9 por 100 000 habitantes /año.

En este grupo, la presencia de anticoagulación, otorga un peor pronóstico con un claro aumento en la mortalidad, de tal suerte que casi el 50% morirá en los siguientes 30 días a la presentación ¹¹. De los pacientes que presentan un evento vascular cerebral hemorrágico como complicación, un tercio de pacientes fallece, un tercio permanecen con discapacidad permanente y únicamente el 30% de los paciente, se recuperan; de tal forma que sólo el 21 % de los pacientes que tuvieron un evento vascular cerebra hemorrágico, será independientes a los 6 meses para realizar las actividades básicas de la vida diaria ¹².

El riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) está directamente relacionado con la intensidad de la anticoagulación oral , sin embargo la mayoría de las HIC en pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina K se presenta con INR dentro de rangos terapéuticos convencionales, según la literatura mundial ¹⁴.

Existen varios factores de riesgo para presentar un evento vascular cerebral hemorrágico en pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K. A continuación se enumeran:

1.1 Antagonistas de vitamina K

El incremento en el riesgo de sangrado mayor en pacientes tratados con antagonistas de vitamina K (AVK) comparado con grupos de control, es bajo, en pacientes bien controlados. En un análisis de 5 estudios con warfarina en fibrilación auricular la tasa anual de sangrado mayor fue de 1% en los pacientes controles VS 1.3% en pacientes tratados con warfarina. La tasa anual de hemorragia intracraneal fue de 0.1% en controles y 0.5% en pacientes tratados con warfarina ⁶.

No obstante, algunos autores como Go y colaboradores ⁷ siguieron una corte de 11 526 pacientes con fibrilación auricular del sistema de salud de California del Norte y encontraron que el riesgo de sangrado mayor era similar en los grupos de pacientes con y sin anticoagulación oral, con una incidencia de 0.23% en los no anticoagulados y de 0.46% en los pacientes con AVK.

1.2 Intensidad del efecto anticoagulante

Estudios aleatorizados controlados que incluyen pacientes con trombosis venosa profunda, prótesis cardiacas mecánicas, eventos vasculares isquémicos, fibrilación auricular y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con tromboembolismo previo han reportado una relación entre el INR meta y el riesgo de sangrado ^{8,9}. La frecuencia de sagrado mayor en pacientes asignados a warfarina con INR de 2-3 fue menor que la mitad, que en pacientes con INR terapéutico >3. En un estudio de casos y controles, el riesgo de hemorragia intracraneal se duplica por cada incremento de aproximadamente 1 de INR ¹⁰.

De tal forma , que la intensidad de la efecto anticoagulante es probablemente el factor de riesgo más importante para la hemorragia intracraneal, independientemente de la indicación de para la terapia anticoagulante, con un riesgo que se incrementa dramáticamente con un INR >4.0-5.0 ^{11,12}. Por otro lado, el rango de prolongación de INR parece ser predictor en la progresión del hematoma posterior a la admisión hospitalaria, el resultado funcional y la morbilidad ¹³.

1.3 Características del paciente

El riesgo de sangrado mayor, que incluye a la hemorragia intracraneal, está relacionado con algunos factores dependientes del paciente. Se ha postulado a la edad como un factor de riesgo independiente para sangrado mayor.

En una revisión sistemática de estudios, Hutten y colaboradores encintraron una tendencia hacia el sangrado don veces incrementada en los pacientes ancianos ¹⁴. Pengo y

colaboradores, en un análisis multivariado sugieren que la edad mayor a 75 años es la única variable independiente relacionada al sangrado primario, es decir, no relacionada a lesiones orgánicas (RR 6.6; 95% IC, p = 0.032) ¹⁵.

Esto se refleja claramente en el incremento importante de la incidencia de HIC en ACO ya que los pacientes mayores de 80 años, cambiaron de 2.5% de la población en 1988 al 45.9% en 1999 ¹⁵.

El sexo femenino, en algunas series, no se ha encontrado como un factor de riesgo independiente para sangrado mayor ¹⁶, no obstante las mujeres parecen tener más sangrados menores que los hombres.

Los investigadores reportan una asociación entre otras comorbilidades y sangrado durante la terapia con anticoagulante oral con warfarina, estas incluyen hipertensión, enfermedad cerebrovascular ¹⁷, evento vascular cerebral isquémico, enfermedades cardíacas o enfermedad hepática ¹⁸. Varios estudios también han identificado la malignidad como un predictor significativo de sangrado mayor.

Los factores farmacocinéticos también influyen en el riesgo de sangrado durante la terapia anticoagulantes; en particular algunos polimorfismos para enzimas involucradas en el metabolismo de AVK tales como el citocromo p 450 (CYP2C9 *2 y *3) y la subunidad 1 del complejo reductasa epóxido de la enzima de vitamina K, ambas identificadas en pacientes que requieren pequeñas dosis de VKA para alcanzar rangos terapéuticos en pacientes que son lentos metabolizadores de antagonistas de vitamina K ¹⁹. En pacientes con bajo requerimiento de heparina (menos de 1.5 mg/día) el riesgo relativo de tener una o dos variantes de CYP2C9 fue de 6.21 (IC 95%, 2.48-15.6) y ellos también tienen un mayor sangrado que los pacientes controles ²⁰.

Los polimorfismos de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa fueron evaluados en una cohorte de pacientes consecutivos quienes tuvieron dispositivos de asistencia ventricular implantados y quienes fueron tratados con aspirina y fenprocumón ²¹. Los pacientes con genotipo A1A1 desarrollaron más complicaciones de sangrado que aquellos con genotipo A2A3 (39% vs 0%, p = 0.021) a pesar de que no existieran diferencias en el INR, pruebas de agregación plaquetaria y dosis de anticoagulante ²¹.

TABLA 1.
FACTORES DE RIESGO PARA SANGRADO EN PACIENTES CON ACO

Edad avanzada
Enfermedad renal o hepática severa
Trombocitopenia severa
Historia de sangrado previo
Anemia
Demencia
Riesgo de caída
Polimorfismo CYP2C9*2 y *3
Genotipo plaquetario de glicoproteína IIb/IIIa A1A1
Evento vascular cerebral previo
Sangrado de tubo digestivo previo

Ahora bien, aunado a los factores de riesgo, también se han identificado claramente algunos factores desencadenantes de HIC en pacientes que a pesar de estar en rangos adecuados de INR, presenta hemorragia cerebral, ya que en algunos estudios se muestra que sólo el 6-10% de pacientes bajo tratamiento con antagonistas de vitamina K se encuentran excesivamente anticoagulados ²². Dichos factores son la hipertensión descontrolada, el trauma craneoencefálico, la ruptura de aneurismas intracraneales desconocidos o una malformación arterio venosa, leucoaraiosis, microangiopatía amiloide, tumores cerebrales metastáticos o primarios y metastáticos, así como in INR no monitorizado ²³.

**TABLA 2.
FACTORES DESCENDENANTES DE
HIC EN ACO ADECUADA**

Hipertensión arterial descontrolada
Trauma craneal
Ruptura de un aneurisma intracraneal o de una malformación arterio-venosa
Leucoaraiosis
Microangiopatía amiloide
Tumores craneales primarios o metastáticos
Incremento en INR
Microsangrados cerebrales

Se conoce que los microsangrados cerebrales son un indicativo de microangiopatía que predispone al sangrado y es un factor de riesgo potencial para hemorragia intracraneala ²⁴.

Por otro lado la mortalidad en pacientes con hemorragia intracraneal relacionada a anticoagulante oral es elevada, oscila de un 12-60% y casi el doble cuando se compara con pacientes no anticoagulados ²⁵.

Sin embargo, el volumen del hematoma y el menor nivel de conciencia medida por la escala de coma de Glasgow, no así el INR, son los mayores determinantes del pobre resultado en los pacientes con hemorragia intracraneal asociada a anticoagulantes orales ²⁶.

Los sangrados intracraneales relacionados con anticoagulantes orales están asociados a un mayor volumen del hematoma inicial, más expansión de la hemorragia y una mayor mortalidad que la hemorragia intracraneal espontánea ²⁷. Modelos animales con hemorragia intracraneal demuestran que el volumen del hematoma incrementa drásticamente entre las dos y 24 horas, haciéndolo aún más con un incremento en los valores de INR ²⁸. Aunque el crecimiento del hematoma parece no ser significativamente diferente comparado con los pacientes no anticoagulados hasta un INR menor de 3, y si en cambio, es mayor cuando esta cifra de INR es mayor de 3²⁹.

También está bien demostrado que los pacientes bajo tratamiento con antagonistas de vitamina K continúan sangrando más y por más tiempo comparado con los pacientes con hemorragia intracraneal no relacionada a antagonistas de vitamina K ³⁰. Aproximadamente el 50% de los pacientes con hemorragia intracraneal espontánea relacionada a antagonistas de vitamina K presenta una expansión de volumen secundaria comparada con el 17% de los pacientes con hemorragia cerebral no anticoagulados ²⁵.

El factor tiempo también representa una variable muy importante en el pronóstico de los pacientes con sangrado intracraneal espontáneo relacionado a antagonistas de vitamina K , pues deberían de ser tratados como una emergencia médica e iniciarse la reverse de la anticoagulación lo más pronto posible.

Ahora bien, existen cuando menos 6 estudios que relacionan el riesgo de sangrado intracraneal espontáneo con el momento de inicio de la terapia anticoagulante ^{31, 32, 33, 34, 35, 36}. En uno de estos estudios, la frecuencia de hemorragia intracraneal relacionada a antagonistas de vitamina K disminuyó del 3% en el primer mes a 0.8% durante el resto del primer año de terapia anticoagulante , hasta 0.3% después de ese año. Es posible que varios pacientes estén propensos al sangrado por varias razones, discontinúen la terapia anticoagulante en la etapa temprana del tratamiento, y entonces, aquellos que permanezcan con la terapia, se perciba que la toleran mejor.

MODELOS PREDICTORES DE SANGRADO

Se han desarrollado varios modelos para estimar el riesgo de sangrado mayor en pacientes con anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K. Estos modelos están basados en la identificación de los factores de riesgo independientes para el sangrado relacionado a antagonistas de vitamina K como lo son: edad mayor 65 años, historia de evento vascular cerebral y niveles elevados de anticoagulación ^{37, 38, 39}. Tales reglas de predicción pueden ser útiles en la práctica clínica debido a que a pesar de que el estimado del riesgo de sangrado relacionado a la anticoagulación durante la hospitalización es razonable, puede no serlo durante la terapia a largo plazo en el paciente ambulatorio.

Tres modelos predictores han sido validados en pacientes externos tratados con warfarina. Beyth y colaboradores identificaron cuatro factores de riesgo independiente: edad más de 65 años, historia de sangrado gastrointestinal, historia de evento vascular cerebral y una o más de cuatro comorbilidades específicas, dando como resultado una incidencia acumulada de sangrado mayor (incluido el intracraneal) de 53% en 48 meses para pacientes de alto riesgo (tres o cuatro factores), 12% en mediano riesgo (uno o dos factores) y 3% en bajo riesgo (sin factores de riesgo) ⁴⁰.

Kuijter y colaboradores desarrollaron otro sistema de predicción basado en edad, sexo y antecedentes de malignidad. Los pacientes se clasificaban en bajo, mediano y alto riesgo, con un riesgo de sangrado de 1, 4 y 7% respectivamente ⁴¹.

Gage y colaboradores ⁴² desarrollaron una escala de riesgo que es quizá la más utilizada, HEMORR2AGUES en analogía al riesgo de evento vascular cerebral CHADS2 para pacientes con fibrilación auricular en donde se agregan 2 puntos por presencia de sangrado previo, 1 por enfermedad hepática o renal, abuso de alcohol, malignidad, edad mayor 75 años, función plaquetaria disminuida, hipertensión descontrolada, anemia, factores genéticos, riesgo de caída y evento vascular cerebral previo. La tasa de sangrado que requiere hospitalización por cada 100 pacientes año con uso de warfarina fue de 1.9 para 0 puntos, 2.5 para 1 punto, 5.3 para 2 puntos, 8.4 para 3 puntos, 10.4 para 4 puntos y 12.3 para 5 puntos o más.

REVERTIR EL EFECTO ANTICOAGULANTE

Ahora bien, específicamente en cuándo al manejo para revertir el efecto anticoagulante , no existe un consenso claro, ni una recomendación que exceda el nivel de opinión de experto que coincida en un punto diferente a revertir de inmediato el efecto anticoagulante con un INR menor de 1.4.

No obstante , el cómo llegar a él no está definido . Esto lo podemos observar en el artículo publicado por Mega y colaboradores, en la revista Mayo Clinic en el 2007, donde se cuestionó a siete expertos tres preguntas : ¿Cómo puede revertirse de mejor manera la anticoagulación?, ¿cuándo debe reinstaurarse la anticoagulación en un paciente portador de una válvula protésica ? y ¿cuándo la terapia con warfarina debe ser reiniciada para el manejo de fibrilación auricular?. Los siete expertos respondieron de forma diversa, lo cual deja en manifiesto que no hay una guía clara para el manejo.

El principio que debe quedar claro es que la HIC asociada a warfarina debe corregirse inmediatamente . Aún en pequeños hematomas, en pacientes que se han sometido a ACO, puede esperarse como ya se mencionó que el hematoma crezca 24-48 horas posteriores, particularmente si INR es mayor de 3. Dado que no hay estudios clínicos aleatorizados que muestren los resultados en cuanto a manejo, el tratamiento en estos pacientes varía ampliamente ⁴³.

La administración de vitamina K es el primer punto de cualquier estrategia de reversión de efecto de warfarina. Su inicio de acción es de 2-6 horas, frecuentemente 12-24 horas. El efecto es más rápido cuando la vía de administración es IV, sin embargo las reacciones anafilácticas relacionadas a dicha vía han limitado su uso (3 por cada 10 000 dosis). Dada la vida media corta del resto de medidas para revertir la ACO por cumarínicos, la vitamina K debe administrarse en todos los pacientes con el fin de evitar el rebote en la coagulopatía, inducir la producción de síntesis hepática de novo de factores de coagulación dependientes de vitamina K y de lograr la estabilización de la reversa de la anticoagulación. La dosis es de 10-20 mg de vitamina K.

El plasma fresco congelado es el agente más utilizado. En EU el 60% del plasma fresco congelado es usado para revertir anticoagulación oral por AVK. Contiene todos los factores de coagulación, sin embargo los niveles de factores dependientes de vitamina K por unidad aún no están estandarizados por lo que pueden variar ampliamente . La dosis varía de 15-30 ml /kg peso. Como efectos adversos pueden presentarse reacciones alérgicas, sobrecarga circulatoria y daño pulmonar agudo por trasfusión ⁴⁴.

El concentrado de complejo protromínico, es un término genérico utilizado para varios productos que son derivados del plasma y contiene F II, VII, IX, X en diferentes concentraciones. Hay varios meta análisis, uno de Leissenber en 2010 publicado en Stroke con 406 pacientes donde determinó la superioridad del CCP frente PFC en cuando a velocidad de reversión de la sobreanticoagulación, sin embargo otro estudio 2001 de Sial y colaboradores con 151 pacientes no encontró diferencia en mortalidad a los 90 días. Las mayores preocupaciones son el riesgo de trombosis (1%) y coagulación intravascular diseminada. La dosis no está bien definida. 20 ⁴⁵ .

El factor VII recombinante activado, se ha evaluado en estudios aleatorizados que han mostrado su beneficio en reducir el crecimiento del hematoma en fase aguda de HIC asociada a anticoagulantes orales ⁴⁶. Sin embargo su uso de rutina no está recomendado.

Las indicaciones de cirugía son las siguientes :

- Presencia de hemorragia cerebelosa + deterioro progresivo del estado de conciencia.
- Evidencia imagenológica de compresión a nivel del tallo encefálico.
- Hidrocefalia por obstrucción al drenaje ventricular (extensión intraventricular).
- Hemorragia con volúmenes > 30ml a < 1cm de la superficie, valorar craneotomía descompresiva (*IIBB*).

REINICIO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL CON ANTAGONISTAS DE VITAMINA K

Una vez que se dio manejo al paciente y que se encuentra fuera de la ventana de riesgo para expansión del hematoma, la siguiente pregunta es ¿cuándo reasumir la anticoagulación oral?. Existe controversia considerable respecto a ello, sin un consenso claro. En definitiva la decisión de si o no anticoagular a un paciente reside en ponderar el riesgo de tromboembolismo si se retira el ACO o bien el riesgo de hemorragia recurrente con el ACO.

No hay ningún estudio o puntaje que estime de forma precisa el riesgo de nueva hemorragia intracraneal en sobrevivientes de un evento vascular hemorrágico asociada a warfarina. Se estima que la recurrencia de HIC es del 2-4%, el cual parece estar en función de la vasculopatía subyacente ⁴⁷.

A decir del riesgo hemorrágico el tromboembolismo se presenta en 4.5 de los pacientes con FA y de 1.8 pacientes año a 2.4 pacientes año en válvula mecánica. En el caso partículas de las válvulas protésicas hay otros factores relacionados al riesgo elevado de trombosis además de la localización como lo son el tipo de válvula siendo mayo para las de jaula bola y el tiempo de la cirugía pues los procesos trombóticos se presentan el 20% en el primeros 3 meses ⁴⁸.

ANÁLISIS DE RIESGO BENEFICIO PARA REASUMIR ACO DESPÚES DE UNA HIC		
FACTORES QUE INCREMENTAN RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO		FACTORES QUE INCREMENTAN RIESGO DE HIC
RIESGO ALTO	RIESGO MODERADAMENTE ALTO	
Prótesis valvulares mecánicas <ul style="list-style-type: none"> • Posición mitral • FA más: falla cardiaca congestiva, estenosis mitral severa o previo evento embólico • Colocación en los 3 meses recientes 	Prótesis valvular mecánica aórtica FA sin EVC previo con CHADS2 o CHA2DS2VASc >=1 Eventos isquémicos previos (cerebral, coronario o sistémico)	HIC localización lobar Angiopatía amiloide cerebral Edad más 65 años Etnicidad asiática Hipertensión descontrolada Diátesis hemorrágica Microsangrados cerebrales vistos en IRM
FA con EVC previo TVP proximal o EP		

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemorragia intracraneal espontánea es la forma con mayor mortalidad de los eventos vasculares cerebrales, con una mortalidad que oscila del 30-55%, incrementando hasta 67% en pacientes que reciben anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K. A su vez, la mayor complicación de el uso de antagonistas de vitamina K es precisamente la hemorragia intracraneal espontánea.

En el mundo, desde hace más de 60 años se han utilizado antagonistas de vitamina K como anticoagulantes orales en la prevención o tratamiento de eventos tromboembólicos de diversa índole ⁴⁹. Según las normas nacionales, las guías internacionales y las recomendaciones de experto, el uso de antagonistas con vitamina K abarca una amplia gama de patologías pero centrados en el aspecto cardiovascular, la mayor indicación de anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K es la fibrilación auricular ³.

Si bien la indicación de anticoagulación oral es clara en estos pacientes, se han desarrollado escalas preeditoras de sangrado mayor (*vide supra*), como es el HASBLEED en pacientes que tienen indicación de anticoagulación por fibrilación auricular. Ello derivado de la necesidad de preveer que pacientes desarrollarán la complicación más temida, el sangrado.

El reconocimiento temprano de pacientes con alto riesgo de morbilidad o mortalidad constituye un punto esencial en el tratamiento de estos pacientes, para así evitar mayores complicaciones, disminuir los tiempos de estancia hospitalaria y los costos hospitalarios.

Dada la ausencia de información acerca de las características demográficas de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico relacionado al uso de anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K en nuestro país, es necesario sentar las bases con dicha información para que de ahí se deriven más tesis que investiguen las particularidades de nuestra población.

En la búsqueda bibliográfica de esta tesis, no se encontró una referencia nacional con cifras claras de las complicaciones vasculares cerebrales del uso de antagonistas con vitamina K, a pesar de que, como ya se mencionó, los pacientes con uso de anticoagulantes orales tienen un riesgo de hasta 7 veces mayor ⁴⁹ de sufrir una hemorragia intracraneal espontánea, con las implicaciones sociales y económicas que de ello se derivan.

De tal suerte pues, que resulta de vital importancia determinar las características demográficas, los factores relacionados y la mortalidad en lo pacientes que acuden a urgencias el Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez" con uso de antagonistas de vitamina K y que presentan como complicación mayor un evento vascular hemorrágico, con la finalidad de en un futuro próximo se pueda realizar un modelo de riesgo en este tipo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Esta tesis proporciona una estadística de los factores de riesgo observados en pacientes con uso de anticoagulante oral del tipo de antagonistas de vitamina K que presentaron un evento vascular hemorrágico.

Cobra especial importancia dada la ausencia de información que existe en nuestro país respecto a datos epidemiológicos de las complicaciones derivadas del uso de antagonistas de vitamina K, así como la nula información acerca de las características demográficas de los pacientes que presentan hemorragia intracraneal asociada al uso de anticoagulantes orales.

Es además una obra relevante, pues está derivado de la información procedente del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, que es un centro de referencia nacional e incluso a nivel Latinoamérica, lo cual permitirá tener una clara idea de lo que ocurre en nuestro país.

Por otro lado, una vez sentadas las bases de datos de paciente anticoagulados en nuestro Instituto que acuden a urgencias, se podrá realizar en ulteriores investigaciones para realizar un modelo de regresión logística, una escala de riesgo adaptada a la población mexicana que en conjunto con los factores de riesgo aquí presentados, permitan al personal de salud identificar los pacientes de riesgo elevado para presentar un sangrado mayor del tipo vascular cerebral , y cuales otros tienen un riesgo más elevado de mortalidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el riesgo de evento vascular cerebral hemorrágico en pacientes en tratamiento con anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K que acudieron a urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” de enero 2005 a enero 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Recabar información demográfica de todos los pacientes que acuden a urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” de enero 2005 a enero 2015.
2. Determinar de la información recolectada, cuáles son los pacientes que estaban en tratamiento con anticoagulantes orales del tipo de vitamina K.
3. Establecer de los pacientes que recibían tratamiento con anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K , quiénes presentaron una complicación mayor del tipo de evento vascular cerebral hemorrágico.
4. Correlacionar las variables de edad, género e índice de masa corporal como determinante de riesgo de evento vascular cerebral hemorrágico en pacientes con uso de antagonistas de vitamina K.
5. Correlacionar las variables de INR como determinante de riesgo de evento vascular cerebral hemorrágico.
6. Correlacionar las variables de comorbilidades previas como diabetes mellitus, fibrilación auricular, hipertensión arterial sistémica, evento vascular cerebral previo, infarto del miocardio en más de un mes previo, cardiomiopatías, enfermedades del pericardio y tumores , a la presencia de un evento vascular cerebral tipo hemorrágico.
7. Determinar la mortalidad como complicación en los pacientes que acudieron por eventos vascular hemorrágico relacionado al uso de anticoagulantes orales del tipo de antagonistas de vitamina K .

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

No existe relación entre la anticoagulación oral con antagonista de vitamina K con el desarrollo de evento vascular hemorrágico.

HIPÓTESIS ALTERNA

Existe relación entre la anticoagulación oral con antagonista de vitamina K con el desarrollo de evento vascular hemorrágico.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: Observacional
- Diseño: Analítico y descriptivo
- Direccionalidad: Retrospectivo
- Fuente de obtención de datos: Expedientes médicos
- Temporalidad: Transversal

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Pacientes bajo tratamiento con anticoagulación oral a base de antagonistas de vitamina K que acudieron a la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.
- Evento vascular cerebral hemorrágico como motivo de ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Pacientes que no cuenten con I.N.R. a su ingreso hospitalario.
- Pacientes anticoagulados con cualquier otro fármaco distinto a los antagonistas de vitamina K.
- Pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico.

RECOLLECCIÓN DE DATOS

Se analizaron 15213 expedientes de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios de Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez de enero del 2005 a enero del 2015. De estos, 1997 usaban anticoagulantes orales al ingreso a la unidad de cuidados coronarios.

De este total se excluyeron a 32 pacientes por uso de nuevos anticoagulantes orales , así como otros por no contar con un expediente clínico completo o bien por ausencia de INR a su ingreso. De tal suerte, continuamos con **1514** pacientes para nuestro estudio.

Universo

El universo fueron 15213 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” en el periodo de enero 2005 a enero 2015.

Población

La población a estudiarse fueron los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios bajo tratamiento con anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K , es decir 1514 pacientes.

Muestra

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

Donde:

n = El tamaño de la muestra que queremos calcular

N = Tamaño del universo : 15213

Z = Es la desviación del valor medio que aceptamos para lograr el nivel de confianza deseado. En función del nivel de confianza que busquemos, usaremos un valor determinado que viene dado por la forma que tiene la distribución de Gauss.

Nivel de confianza 95% -> Z=1,96

e = Es el margen de error máximo que admitimos : 5%

p = Es la proporción que esperamos encontrar.

Aplicando la fórmula encontramos que el tamaño de nuestra muestra para significancia estadística es de 375 pacientes .

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo por medio de paquete SPSS17. Para la estadística descriptiva:

- Variables cuantitativas.
 - a) Medidas de tendencia central: media, mediana, moda.
 - b) Medidas de dispersión: desviación estándar y rangos.
- Variables cualitativas.
 - a) Porcentajes, proporciones o tasas.

Para la estadística inferencial, variables categóricas que se presentaron como frecuencias y porcentajes, para su comparación se utilizó:

- CHI cuadrada (CHI^2).
- ANOVA

Los resultados fueron expresados como media + desviación estándar (DS) para variables continuas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. La diferencia entre los grupos fue examinada por significancia estadística a través del uso de t-student. La prueba de Levene se utilizó para examinar si las variaciones demográficas de los grupos comparados eran similares, con base en los resultados de esta prueba, las variaciones fueron empleadas para el cálculo de los valores de P. La Chi-cuadrada de Pearson con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher (cuando fue apropiado) se emplearon para comparar variables categóricas.

ANÁLISIS DE VARIABLES

Cuantitativas

- *INR*: El I.N.R. es el cociente (razón, fracción o quebrado) entre el tiempo de protrombina del paciente y un tiempo de protrombina control, y esa fracción elevada a un exponente (I.S.I.) (Índice de Sensibilidad Internacional), que puede ser igual o distinto para cada tromboplastina:

$$I.N.R = (T. \text{ de protrombina del paciente} / T. \text{ de protrombina control})^{I.S.I}$$

- *Edad*
- *Índice de masa corporal*: El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).

Cualitativas

- *Evento vascular cerebral isquémico*: Evento agudo generado a consecuencia de la disminución de flujo sanguíneo intracerebral, generalmente secundario a la oclusión parcial o total de un vaso sanguíneo.
- *Evento vascular cerebral hemorrágico*: Evento agudo generado a consecuencia de la ruptura de vasos sanguíneos intracerebrales con la formación de un hematoma en el parénquima cerebral.
- *Género*: Masculino o femenino

- *Fibrilación auricular previa*: Presencia de fibrilación auricular documentada en el expediente clínico previo al ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios.
- *Infarto del miocardio previo*: Presencia de infarto del miocardio con o sin elevación del ST en más de 30 días previos al ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios.
- *Diabetes mellitus*: Diagnóstico de diabetes mellitus, definida por dos determinaciones de glucosa en ayuno mayores de 126 g /dl o bien Hb1Ac mayor de 6.5%, documentado en el expediente, previo al último ingreso a Unidad de Cuidados Coronarios.
- *Evento vascular cerebral previo*: Presencia de uno o más eventos vasculares cerebrales documentados en el expediente, previo al ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios.
- *Hipertensión arterial previa*: Presencia de hipertensión arterial documentada en el expediente, previo al ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios.
- *Enfermedades valvulares previas*: Presencia de prótesis mitral, aórtica o tricuspídea metálica, independientemente de la marca, colocada previo al ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios.
- *Miocardiopatías*: Definida por la presencia de miocardiopatía dilatada de cualquier origen y con cualquier fracción de expulsión del ventrículo izquierdo previo al ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios.
- *Enfermedades cardiopulmonares*: Se definirán como la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonitis y enfermedades intersticiales.
- *Antagonistas de vitamina K*: son fármacos utilizados en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica . Tienen un mecanismo de acción que impide que la vitamina K realice su función de cofactor necesario para la activación de algunos factores de la coagulación (II, VII, IX y X). Los utilizados por los pacientes descritos en este estudio son wafarina y acenocumarol.

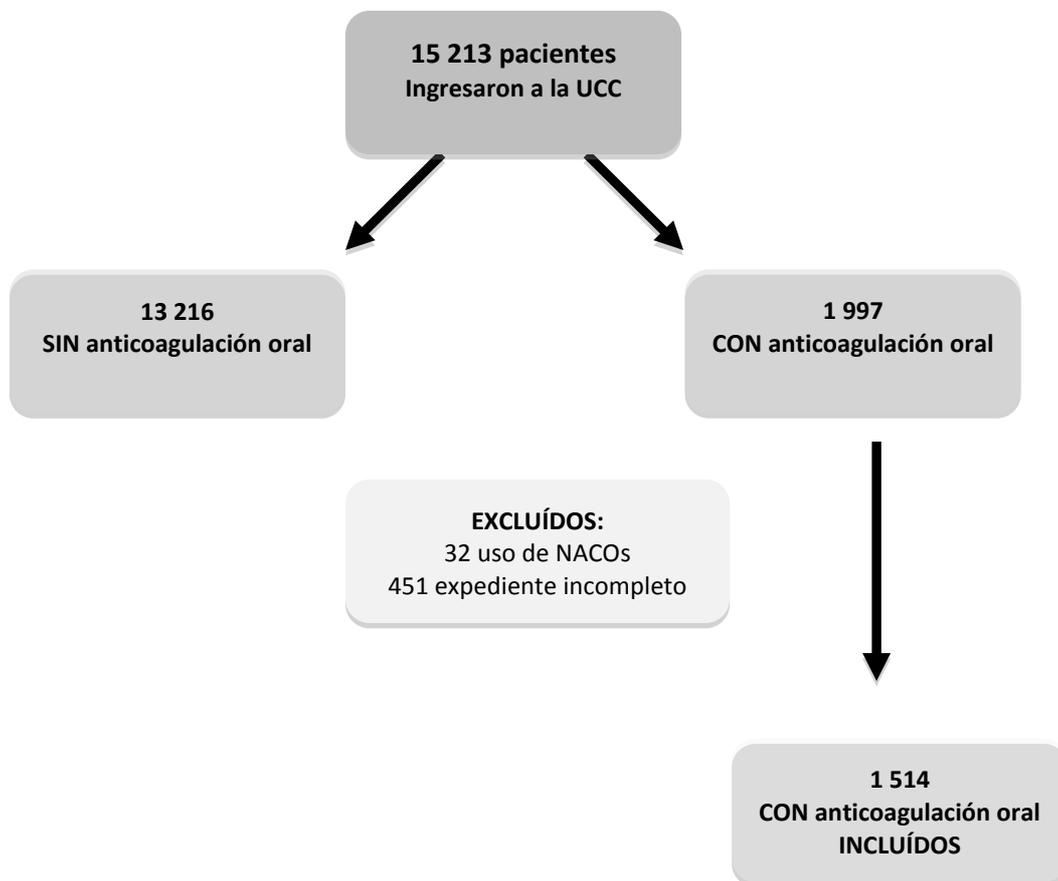
ORGANIZACIÓN

- Recursos humanos y materiales
Humanos: Dr. Mario Adrián Juárez Peñaloza
E. en C. C. Héctor González Pacheco.
- Materiales
Expedientes clínicos
Hojas de recolección de datos
Equipo de computación y papelería
Programa estadístico SPSS17.
- Presupuesto y financiamiento
Los recursos humanos y materiales, los costos de papelería, la elaboración de fotocopias e impresión de tesis se llevaron a cabo por los investigadores.
Los expedientes clínicos fueron proporcionados por el archivo clínico de la institución.
Para este estudio no se contó con el apoyo de ningún laboratorio u otro particular.

RESULTADOS

La población total estudiada que ingresó a la Unidad de Cuidados Coronarios de enero del 2005 a enero del 2015 fueron **15 213** de los cuales el 13.1% (1 997 pacientes) recibió tratamiento con anticoagulación oral y el 86.8% (13 216 pacientes) no recibió tratamiento con anticoagulantes.

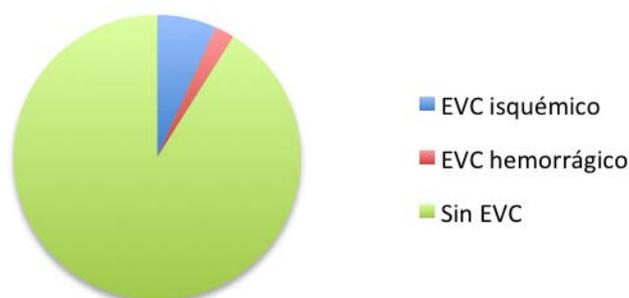
De los 1997 pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, se excluyeron a 32 por uso de nuevo anticoagulantes orales (antagonistas del factor Xa y II) . Por otro lado también se excluyeron a 451 por no contar con datos completos en el expediente (ausencia de INR al ingreso hospitalario o bien , sin datos concluyentes en los estudios de imagen para el diagnóstico del tipo de evento vascular cerebral), lo que dejó una **población de 1514**, con lo que cumplimos el criterio calculado de la muestra de nuestro estudio, que calculado fue de 375.



De la población que recibió tratamiento con anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K al ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios y no presentaron ningún tipo de evento vascular cerebral fueron 1379 que equivale al 90.6% y de los pacientes que si presentaron evento vascular cerebral ya sea hemorrágico o isquémico fueron 135 pacientes que equivale al 9.4% de la población.

Ahora bien, de los 1514 pacientes arriba descritos , el 2.2% (34 pacientes) presentaron un evento vascular cerebral hemorrágico mientras que el 6.7% (101 pacientes) presentaron evento vascular isquémico y el 91% de los pacientes no presentó ningún tipo de complicación vascular.

GRÁFICA 1.
Pacientes bajo ACO con AVK



ACO= anticoagulación oral
AVK= antagonistas de vitamina K
EVC= evento vascular cerebral

En el análisis descriptivo de la población, de los pacientes con evento vascular cerebral (isquémico o hemorrágico) presentaron una **media de 61.27 años** , con desviación estándar de 13.019 ($p=0.000$). Para el percentil 25 la edad fue de 51.00, para el percentil 50 la edad fue de 62.00 y para el percentil 75 la edad fue de 75.00

En el análisis descriptivo de la población, de los pacientes con evento vascular cerebral presentaron una **media de índice de masa corporal de 25.39** , con una desviación estándar de 15.019 ($p=0.000$). Para el percentil 25 el IMC fue de 22.39.00, para el percentil 50 la edad fue de 25.39 y para el percentil 75 la edad fue de 27.78.

En relación al género, los eventos vasculares cerebrales se presentaron en un **54.9% en mujeres**, con **significancia estadística** .

TABLA 1. EVC EN PACIENTES BAJO ACO CON AVK POR GÉNERO

GÉNERO	NO EVC	EVC
Hombres	45.1% ($p=0.01$)	31.3% ($p=0.01$)
Mujeres	54.9% ($p=0.01$)	68.8% ($p=0.01$)

Ahora bien , de los pacientes que presentaron un evento vascular cerebral hemorrágico fueron el 25.18% (34 pacientes) del total de los eventos vasculares cerebrales de nuestra población de estudio.

En el análisis del evento vascular cerebral de tipo hemorrágico se encontró un predominio de género de 16.29 % (22 pacientes) en mujeres , con *significancia estadística* .

TABLA 2. EVC HEMORRÁGICO E ISQUÉMICO, DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

GÉNERO	EVC ISQUÉMICO	EVC HEMORRÁGICO
Hombres	21.4% (p=0.010)	8.8% (p=0.010)
Mujeres	53.3% (p=0.010)	16.2% (p=0.010)

En el análisis descriptivo de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico se encontró una media de **INR de 3.82**, con una desviación estándar de 2.7 (p >0.05). Para el percentil 25 el INR fue de 2.0, para el percentil 50 el INR fue de 2.8 y para el percentil 75 fue de 6.4.

En el análisis descriptivo de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico se encontró una media de **edad de 68 años**, con una desviación estándar de 14.39 (p >0.05). Para el percentil 25 la edad fue de 57.50, para el percentil 50 la edad fue de 68 y para el percentil 75 fue de 71.75.

En el análisis descriptivo de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico se encontró una media de **IMC de 25.82**, con una desviación estándar de 4.69 (p >0.05). Para el percentil 25 el IMC fue de 26.45, para el percentil 50 el IMC fue de 24.56 y para el percentil 75 fue de 28.20.

DATOS DEMOGRÁFICOS

Con referencia a las comorbilidades previas en los pacientes con evento vascular cerebral tipo hemorrágico se documentó que el 70.58% (10 pacientes) presentaba previamente un ritmo de **fibrilación auricular**, con una significancia estadística (**P=0.022**).

GRÁFICO 2. PRESENCIA DE FA EN EVC HEMORRÁGICO



Con referencia a las comorbilidades previas en los pacientes con eventos vasculares cerebrales hemorrágicos se documentó que **26.47%** (9 pacientes) tenían **diabetes mellitus** , con una significancia estadística de $p>0.05$.

Por otra parte se documentó que **64.7%** (22 pacientes) tenían **hipertensión arterial sistémica**, con una significancia estadística $p>0.05$.

A decir de la presencia de **evento vascular cerebral previo** (isquémico o hemorrágico), encontramos que el **17.6%** (6 pacientes) tenían documentado dicho diagnóstico , con una significancia estadística $p>0.000$.

En cuanto al **infarto del miocardio** previo, se demostró que el **5.8%** (2 pacientes) habían tenido dicho diagnóstico previo al ingreso, con una significancia estadística de $p >0.05$.

TABLA 3. COMORBILIDADES EN PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO

COMORBILIDADES	SIN EVC	EVC ISQUÉMICO	EVC HEMORRÁGICO
Diabetes mellitus	22.2% ($P>0.05$)	12.9% ($P>0.05$)	26.5% ($P>0.05$)
Fibrilación auricular	68.0% ($P = 0.022$)	79.2% ($P=0.022$)	79.6% ($P=0.022$)
Hipertensión arterial sistémica	46.3% ($P>0.05$)	47.5% ($P>0.05$)	64.7% ($P>0.05$)
Evento vascular cerebral previo	14.3% ($P= 0.000$)	31.7% ($P= 0 .000$)	17.6% ($P= 0.000$)
Infarto del miocardio previo	14.8% ($P>0.05$)	6.9 % ($P>0.05$)	5.9 % ($P>0.05$)

EVC = Evento vascular cerebral

RELACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS CARDIACAS

A decir de la presencia de otras patologías cardiacas previas, se observó que los pacientes que presentaban evento vascular cerebral hemorrágico tenían angina crónica estable en un 2.9% (1 paciente) con una significancia estadística de $p=0.024$

Por otro lado, de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico, también se observó que el 67.3 % (23 pacientes) tenían también una lesión valvular previa, definida esta como se mencionó arriba , como una prótesis valvular ya sea en posición mitral, aórtica o tricuspídea de tipo mecánica , con una significancia estadística de $p =0.024$.

A decir de la presencia de problemas cardiopulmonares en pacientes que ingresaron con diagnóstico de evento vascular cerebral hemorrágico, un 5.9% (2 pacientes) presentaron dicha comorbilidad , con una significancia estadística de $p=0.024$

De los pacientes con evento vascular hemorrágico tuvieron miocardiopatía subyacente un 11.8% (4 pacientes) , con una diferencia estadística de $P=0.024$

Por otro lado, no existieron pacientes que presentaran evento vascular cerebral hemorrágico con un tumor cardiaco como comorbilidad ni con enfermedades del pericardio.

TABLA 4. PATOLOGÍAS CARDIACAS ASOCIADAS AL EVC HEMORRÁGICO

PATOLOGÍA CARDIACA	SIN EVC	EVC HEMORRÁGICO
Angina crónica estable	5.9% P=0.024	2.9 % P=0.24
Valvulares	57.0% P=0.24%	67.6 % P=0.04
Cardiopulmonares	4.1% P=0.024	5.9 %
Miocardiopatías	16.9% P=0.024	11.8 % P=0.024
Tumores cardiacos	0.6 % P=0.024	0% P=0.024
Enfermedades del pericardio	0.3 % P=0.024	0% P=0.024

EVC= evento vascular cerebral

En relación al evento de **mortalidad** en los pacientes con evento vascular cerebral relacionado a el uso de anticoagulantes orales del tipo de antagonistas de vitamina K fue de 44.11 (15 pacientes), con una significancia estadística de P=0.000.

TABLA 5. MORTALIDAD RELACIONADA AL EVC ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO

MORTALIDAD	SIN EVC	EVC ISQUÉMICO	EVC HEMORRÁGICO
	13.5% P=0.000	11.9% P=0.000	44.1% P =0.000

La población total de pacientes bajo tratamiento con anticoagulante oral del tipo de antagonista de vitamina K, que no presentaron evento vascular hemorrágico fue de fueron 1480.

Del total de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios, que no estaba con tratamiento anticoagulante de ningún tipo y que presentaron un evento vascular hemorrágico fueron 56.

Por otro lado , el total de pacientes que no estaban bajo tratamiento con antagonista de vitamina K y tampoco presentaron un evento vascular cerebral fue de 13 160.

Del total de pacientes sometidos a terapia con anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K, 34 presentaron como complicación un evento vascular cerebral hemorrágico y en 1480 de ellos, no se realizó dicho diagnóstico.

TABLA 6. RELACIÓN DE EVC EN PACIENTES CON Y SIN ACO CON AVK.

ACO / EVC	EVC HEMORRÁGICO	SIN EVC	TOTAL
ACO SI	34	1480	1514
ACO NO	56	13160	13216
TOTAL	90	14640	14730

El odds ratio calculado es de 5.81 con un IC 3.75 a 8.91, con una significancia de P=0.0000001.

DISCUSIÓN

De los 15 213 pacientes estudiados encontramos que el **13.1 %** de nuestra población se encontraba con **tratamiento a base de anticoagulante oral**, y de ellos el 98% lo hacían con antagonistas de vitamina K (ya sea warfarina o acenocumarol). Esto llama la atención, pues la estadística reportada a nivel mundial indica que hasta el 5% de la población ⁴⁹ se encuentra en manejo con anticoagulantes orales, variando desde el 1.5% en Estados Unidos, hasta el 5% en países de Europa como España ⁵⁰, sin existir una cifra previa aproximada en México. De tal suerte pues que el porcentaje de pacientes anticoagulados en nuestro Instituto supera esa cifra, seguramente porque el universo analizado consistió en pacientes que fueron ingresados a la unidad de cuidados coronarios, lo cual conlleva el sesgo de la búsqueda de atención médica.

Por otro lado, el porcentaje de pacientes en uso de **nuevos anticoagulantes orales** sólo es del **2%**, lo que parece menor a lo reportado en otros países como España en donde el uso de anticoagulantes orales de nueva generación se da en cerca del 9% de los casos o bien, Alemania donde superan el 22% ⁵⁰. La explicación puede deberse en primer lugar a barreras económicas y quizá administrativas. Valdría la pena, en posteriores análisis hacer una búsqueda intencionada de las motivaciones para la elección de una u otra clase de anticoagulantes orales (además de las contraindicaciones ya establecidas en cada clase).

A decir de los pacientes que presentaron un evento vascular cerebral hemorrágico asociado al uso de anticoagulantes orales, fue del 2.2% (34 pacientes). Llama la atención pues esta cifra es mayor que en la mayoría de los estudios retrospectivos que muestran que a pesar del que el riesgo de sangrado mayor en pacientes anticoagulados es mayor que en aquellos que no lo están, este no supera el 0.7% ¹⁰. Quizá valdría la pena, para resolver el porqué de este resultado, realizar un estudio en donde se analice la adherencia al tratamiento anticoagulante así como el INR promedio de nuestros pacientes, lo cual pueda mostrar que quizá el mayor porcentaje de estas complicaciones se deba al mal control de INR, o bien a la presencia de otros factores desencadenantes relacionados.

En el análisis de la población, no existió una diferencia estadísticamente significativa para la edad o el índice de masa corporal para el desarrollo de evento vascular isquémico, lo cual también difiere de la literatura, específicamente por la edad, ya que está bien establecido que en pacientes por arriba de 75 años, además de ser más frecuente la complicación de evento vascular hemorrágico relacionada a anticoagulación oral, tiene una mayor mortalidad ¹².

Muy importante mencionar que en relación al género, si existe una **mayor tendencia** a presentar complicaciones vasculares hemorrágicas en las **mujeres**, con una diferencia estadísticamente significativa. Ello, está ya descrito en algunos estudios ⁵¹, sin embargo no está reconocido como un factor de riesgo independiente para eventos mayores de sangrado relacionados con la anticoagulación oral (aunque si se ha demostrado que más sangrados menores que los hombres) ⁵².

A decir del INR en pacientes con evento vascular hemorrágico relacionado a anticoagulación oral, se encontró una media de 3.82, lo que confirma lo ya descrito desde 1982 por Hull quién fue el primero en describir la relación de mayores eventos de sangrado a mayor INR. Esto,

posteriormente fue confirmado en varias publicaciones que sugieren que un aumento de cada 1 por arriba de 3 en el valor de INR, duplica el riesgo de presentar un evento vascular hemorrágico ⁵³.

En cuanto a los datos demográficos, es importante destacar que un 70.58% de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico tenían documentada fibrilación auricular, con una significancia estadística de (P=0.022), lo cual puede explicarse por que la principal indicación para el tratamiento anticoagulante en México y el mundo es la presencia de fibrilación auricular ⁵⁵.

El resto de comorbilidades analizadas, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica e infarto agudo del miocardio (más de 30 días previo al ingreso) no tuvieron una significancia estadística relacionada con la aparición de complicaciones vasculares cerebrales hemorrágicas en pacientes con anticoagulación oral, lo cual corresponde a lo ya publicado por Luca Massotti en 2011 en donde los factores de riesgo de sangrado son la enfermedad renal, enfermedad hepática, trombocitopenia e historia de sangrado. Tampoco se corresponde con alguno de los detonantes descritos desde 2010 por Pedrazzi y colaboradores ⁵⁶, donde se mencionan la hipertensión descontrolada, aneurismas craneales, malformaciones arterio venosas o tumoraciones.

A diferencia de la edad y la diabetes mellitus, el antecedente de un **evento vascular cerebral previo** si tiene una relación estadísticamente significativa con la presencia de evento vascular cerebral hemorrágico relacionado al uso de anticoagulantes orales, quizá por la aparición de microangiopatía amiloide, edad avanzada, hipertensión persistentemente descontrolada o bien por que el evento vascular previo también fue desencadenado por el mal control del INR.

En relación con otras patologías cardiacas, ninguna de ellas pareció estar en relación significativa con la aparición de eventos vasculares cerebrales; es decir, ni la angina crónica estable, ni las enfermedades valvulares, ni las miocardiopatías o enfermedades del pericardio o tumorales, tienen relación directa con el riesgo de sangrado cerebral relacionado al uso de anticoagulantes orales.

En relación al evento de **mortalidad** en los pacientes con evento vascular cerebral relacionado al uso de anticoagulantes orales del tipo de antagonistas de vitamina K fue de 44.11 (15 pacientes), con una significancia estadística de P=0.000. Ello ya está bien descrito en varias series ^{28, 35, 46}, donde afirman que la hemorragia intracraneal será la causa de un 90% de las muertes relacionadas al uso de anticoagulante oral ⁸. Mitad de los pacientes con hemorragia intracraneal espontánea morirán a los 30 días, y el resultado fatal aumentará dependiendo del grado de prolongación del INR.

CONCLUSIONES

El presente trabajo de investigación acepta la hipótesis alterna como válida ya que en la discusión previamente comentada hemos determinado asociación entre el evento vascular hemorrágico relacionado con el uso de anticoagulantes orales, con un aumento en la mortalidad, estadísticamente significativo.

La fibrilación auricular en pacientes tratados con anticoagulante oral del tipo de antagonistas de vitamina K se correlaciona con el riesgo de presentar eventos vascular cerebral hemorrágico.

El antecedente de evento vascular cerebral previo en pacientes tratados con anticoagulante oral del tipo de antagonistas de vitamina K se correlaciona con el riesgo de presentar eventos vascular cerebral hemorrágico.

Las pacientes de género femenino que se encontraban en tratamiento con anticoagulante oral del tipo de antagonistas de vitamina K, tienen más riesgo de presentar como complicación un evento vascular cerebral hemorrágico, que los hombres bajo el mismo tratamiento.

La presencia de otras patologías cardíacas subyacentes como angina crónica estable, enfermedades valvulares previas, enfermedades cardiopulmonares y miocardiopatías, fue más frecuente en el grupo de pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral con antagonista de vitamina K, que desarrollaron un evento vascular cerebral hemorrágico.

Esta tesis se realizó con la intención de conocer la demografía y variables relacionadas entre evento vascular cerebral hemorrágico relacionado con anticoagulación con antagonistas de vitamina K, pero servirá como base para el desarrollo de un estudio para buscar un modelo de regresión logística.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó de forma observacional y retrospectiva, sin interferir en el manejo médico de los pacientes. No existe ningún conflicto de interés. Por lo anterior no representa ningún riesgo para el paciente o el investigador.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es la n de su población, debido a que no todos los pacientes contaban con expediente clínico completo o tiempos de coagulación a su ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salamat A1, Seaton J, Watson HG. Impact of introducing guidelines on anticoagulant reversal. *Transfus Med*. 2005 Apr;15(2):99-105.
2. Heart Disease and Stroke Statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 43: 347-359
3. Spontaneous intracerebral hemorrhage in Mexico, results from RENAMEVASC, 2011., *Rev Neur*, Vol. 53, N° 12, 705-712.
4. Kannel WD, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
5. Hill JD, Mottram EM, Killen PD. Study of the prevalence of atrial fibrillation in general practice over 65 years of age. *J R Coll Gen Pract* 2010; 37: 172-173.
6. Lake FR, Call MG, Cullenk J. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust NZ J Med* 2009; 19: 321-326.
7. Weimae C, Weber C et al. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. A cost illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15; 29-36
8. Broderick JP, Brott T. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 1992; 12: 35-42
9. Robert G. Hart, MD; Bradley S. Boop, MD; David C. Anderson, MD. Oral Anticoagulants and Intracranial Hemorrhage Facts and Hypotheses. *Stroke*. 1995; 26: 1471-1477doi: 10.1161/01.STR.26.8.1471
10. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patient with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2015; 155: 469-473.
11. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence of atrial fibrillation and association of atrial fibrillation with prior and new thromboembolic stroke in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 521-523.
12. Matsuo S, Nakamura Y, Kimoshita M. Warfarin reduces silent cerebral infarction in elderly patients with atrial fibrillation. *Coron Artery Dis* 2008; 9: 223-226.
13. Meiedema I, Luicjhu GJ, De Keyser. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta analysis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2012; 85: 537-40.

14. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 2009; 318: 1162-1173.
15. Rosendaal FR, Nurmohamed MT, Büller HR. Low molecular weight heparin in the prophylaxis of venous thrombosis: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 129-135.
16. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2016; 156:409 – 416
17. Barth H, Stein H, Fritsch G, et al. The intracerebral hemorrhage under anticoagulant treatment and thrombolytic therapy [in German]. *Hamostaseologie* 1996; 16:68 –73 .
18. Aithal GP, Day CP, Kesteven P, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 2014; 353:717–719.
19. Hummers-Pradier E, Hess S, Adham IM, et al. Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:213–219 .
20. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin – related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009; 72; 171-6.
21. Filibotte JJ, Hagan O ´Donnell, Greenberg SM. Warfarin hematoma expansion and outcome of intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2004; 63: 1059-64.
22. Baldi G , Altomonte F, Altomonte M et al. Intracranial haemorrhage in patients on antithrombotics: clinical presentation and determinants of outcome in a prospective multicentric study in Italian emergency departments. *Cerebrovas Dis* 2006; 283-93
23. Fuentes López T, Martín Auriolas E, Salgado Ordóñez F, Sánchez Silvestre A, Martos Crespo F, González Correa JA. Evaluación del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular crónica. *Aten Primaria* 1998; 22: 172-175
24. Sjöblom L. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke*. 2001; 32: 2567 - 2574.
25. Mendelow AD. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage. *Lancet* 2015; 365
26. Cuchiara B, Messe S, Sansing L, for CHANT Investigators.. hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015; 39: 2293-6.
27. Goldstein et al. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage?. *Cleveland Clinic Journal* . 2010.
28. Forch G, Arai et al. Experimental model of warfarin associated intracerebral hemorrhage . *Stroke*. 2008; 39: 339-48.

29. Frich.Schji, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhages: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physycyan* 2010; 54; 1138-9
30. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 2014; 348:423– 428 .
31. Fihn SD, McDonell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. *Ann Intern Med* 2013; 118:511–520 .
32. Barth H, Stein H, Fritsch G, et al. The intracerebral hemorrhage under anticoagulant treatment and thrombo- lytic therapy [in German]. *Hamostaseologie* 2012; 16:68 –73.
33. Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144 –152
34. Landefeld S, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrom- bin time and important remediable lesions. *Am J Med* 2005; 87:153–159
35. Landefeld CS, McGuire E, Rosenblatt MW. A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 2014; 89:569 –578
36. Roos J, van Joost HE. The cause of bleeding during anticoagulant treatment. *Acta Med Scand* 1965; 178:129– 131.
37. Siguret V, Esquirol C, Debray M, et al. Excess antivitamin K in elderly hospitalised patients aged over 70: a one-year prospective survey [in French]. *Presse Med* 2003; 32:972– 977 .
38. Torn M, Algra A, Rosendaal FR, et al. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology* 2001; 57:1933–1939
39. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpa- tients treated with warfarin. *Am J Med* 2008; 105:91– 99.
40. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2012; 159:457– 460 .
41. 42Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the Na- tional Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713–719 .
42. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage, 2010, *Stroke*, Vol. 41, páginas 2108-2129 .
43. Reardon M, Camm AJ. Atrial fibrillation in the elderly. *Clin Cardiol* 2006; 19: 765-775.

44. Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:739 –746 .
45. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2007; 28: 2382-2389.
46. Deplanque D, Corea F, Arquizan C, Parnetti L, Mas JL, Gallai V, Leys D. Stroke and atrial fibrillation: is stroke prevention treatment appropriate beforehand? *Heart* 2010; 82: 563-569.
47. Stanford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 156: 2537-2541.
48. Fuentes López T, Martín Aurióles E, Salgado Ordóñez F, Sánchez Silvestre A, Martos Crespo F, González Correa JA. Evaluación del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular crónica. *Aten Primaria* 1998; 22: 172-175.
49. Arboix A, García Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol* 2009; 71: 33-42.
50. Peltonen M, Stermayr B, Asplund K. Time trends in long-term survival after stroke: the Northern Sweden multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease (MONICA) study, 1985-1994. *Stroke* 1998; 29: 1358-1365.
51. Stegmayr B, Vinogradova T, Malyutina S, Peltonen M, Nikitin Y, Asplund K. Widening gap of stroke between east and west. Eight-year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden. *Stroke* 2015; 31: 2-8.
52. Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant associated brain hemorrhage and general management principles, 2014, *Neur Nort Am Clin*, Vol. 26, N° 6, páginas 963-985.
53. Schulman S1, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN; American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 257S-298S.
54. Atrial fibrillation Investigators. Risk factor for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: análisis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2005; 154: 1449-1457
55. Go AS, Hylek EM, Chang Y et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2033: 290: 2685-2692.
56. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin. *Leissinger CA.* Role of prothrombin complex concentrates in reversing intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology.* 2009; 145: 24-33.

