

# Warfarina y hemorragia cerebral

Ovidio A. García-Villarreal

Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Zambrano-Hellion. Monterrey, Nuevo León, México.

La posibilidad de stroke en pacientes con fibrilación auricular no-valvular es de 5 veces mayor, y hasta 17 veces mayor con fibrilación auricular valvular comparados con la población en general. El uso de anticoagulación oral con warfarina reduce hasta 6 veces la posibilidad de stroke. Los niveles recomendados de INR para un manejo adecuado en la fibrilación auricular son de 2.0 a 3.9. La posibilidad de stroke con INR < 2.0 es de 18% anual (OR = 1.9). La posibilidad de hemorragia intracranial con INR > 4.5 es de 9.4% anual. La hemorragia intracranial es más frecuente bajo la forma de hemorragia intracerebral (70%), y el resto son hemorragias subdurales principalmente. La hemorragia intracerebral tiene una mortalidad temprana absoluta de 60%, mientras que para la hemorragia subdural es de 15-20%. Esta última es más susceptible de tratamiento quirúrgico y reversión de la anticoagulación. La terapia con antiagregantes plaquetarios reduce sólo en un 20% la posibilidad de stroke en la fibrilación auricular no valvular.

**Palabras clave:** Anticoagulación oral; Fibrilación auricular; Hemorragia intracranial; Prótesis valvular cardiaca.

The possibility of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation is 5 times higher, and up to 17 times higher with valvular atrial fibrillation compared to the general population. Warfarin therapy reduces up to 6 times the possibility of stroke. Recommended INR levels for proper AF management are between 2.0 and 3.9. The possibility of stroke with INR <2.0 is 18% per year (OR = 1.9). The possibility of intracranial hemorrhage with INR > 4.5 is 9.4% per year. Intracranial hemorrhage is more frequent as intracerebral hemorrhage (70%), and the rest are mainly subdural hemorrhages. Intracerebral hemorrhage has an absolute early mortality of 60%, while for subdural hemorrhage is 15-20%. This last one is more amenable to surgical treatment and reversal of anticoagulation. Antiplatelet therapy reduces the possibility of stroke in non-valvular atrial fibrillation by only 20%.

**Key words:** Oral anticoagulation; Atrial fibrillation; Intracranial hemorrhage; Heart valve prosthesis.

(*Cir Card Mex* 2017; 2(2): 60-62)

© 2017 por la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardiaca, A.C



Debido a que no existen registros oficiales acerca de cuántos pacientes reciben prótesis valvulares en México, ni cuántos pacientes presentan fibrilación auricular persistente de larga evolución postoperatoria, es imposible saber cuántos pacientes en cirugía cardiaca están en riesgo debido al uso crónico de warfarina.

Derivado de observaciones personales, aproximadamente el 10% de los pacientes adultos que llegan a cirugía cardiaca presentan fibrilación auricular de más de un año de evolución. En cuanto a los pacientes con enfermedad valvular mitral, el 48% de aquellos que van a cirugía presentan FA de larga evolución. Cuando el rubro es reumático, ésta se eleva hasta 83%. Las guías clínicas actuales para el tratamiento de la FA recomiendan con indicación IIa, nivel de evidencia A, el tratamiento conjunto de la FA durante cualquier cirugía de corazón abierto en derivación cardiopulmonar [1]. Es de destacar que en México sólo menos del 1% de estos pacientes son sometidos a cirugía de maze.

Por otra parte, el número relativamente bajo de reparación valvular, así como del uso limitado de las bioprótesis en

México, han ido aumentando paulatinamente la cantidad de pacientes operados de cirugía cardiaca, los cuales tienen necesidad de un tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales tipo anti-vitamina K (warfarina ó acenocumarina, más frecuentemente warfarina) [2].

Por todo lo anterior, es necesario conocer los riesgos inherentes al uso prolongado de warfarina. Debido a que actualmente los NOACs no están plenamente aceptados como anticoagulantes orales de primera línea para los casos con prótesis valvulares mecánicas ó biológicas ni para casos de FA valvular (aun siendo tratados mediante reparación valvular mitral), en este estudio no consideraremos la relación entre NOACs y efectos colaterales ó complicaciones por su uso.

## FIBRILACIÓN AURICULAR Y STROKE

La FA es la arritmia más común en el mundo, y su frecuencia aumenta conforme aumenta la edad de la población en general. La complicación más frecuente y temida de la FA es el stroke, siendo incapacitante o mortal en un número importante de pacientes. Los pacientes con FA no-valvular tienen hasta 5 veces más probabilidad de desarrollar stroke, y hasta 17 veces cuando la FA es de origen valvular [3]. De todos los strokes, entre el 15% y 20% son producidos por FA. En general, la intensidad del stroke producido por FA es mayor que aquellos no relacionados con FA.

En un estudio por Dulli y cols. [4], de 1.061 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, 216 (20,3%) tenían FA. La frecuencia de postración en cama fue del 41,2% en los pacientes con FA, en comparación con el 23,7% en los pacientes sin FA ( $p < 0,0005$ ). Otras medidas de la gravedad clínica del accidente cerebrovascular mostraron diferencias similares. La OR para el estado postrado en la cama después del accidente cerebrovascular isquémico por FA fue 2.23 (IC del 95% = 1,87-2,59,  $p < 0,0005$ ). El stroke asociado con la FA suele ser más severo que el stroke debido a otras etiologías, y este aumento de la gravedad es independiente de la edad avanzada y otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

### HEMORRAGIA INTRACRANEAL Y WARFARINA

El uso de warfarina en pacientes con FA reduce el riesgo de stroke 6 veces. Es decir, tiene una reducción absoluta de 60% comparada con 20% con terapia antiagregante plaquetaria [5]. Sin embargo, la hemorragia intracranial (HIC) es la complicación más temida debido al uso de warfarina. La incidencia de la hemorragia intracerebral espontánea sucede en 10-20/cien mil personas. Aumenta hasta 7-10 veces en pacientes con el uso warfarina, y hasta 1.8% anual en pacientes con warfarina propensos a stroke [6]. De todas las hemorragias intracraniales, 70% son intracerebrales, y hasta 60% son fatales [7]. A su vez, las HIC están asociada en 37% a hipertensión arterial sistémica, 41% a enfermedad cerebrovascular, y el 12% al uso prolongado de warfarina [8].

### INR y HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Las intensidades convencionales de anticoagulación (INR de 2.5 a 4.5) aumentan el riesgo de HIC 7- a 10 veces [6]. Los valores recomendables terapéuticos del INR para las patologías más frecuentes varían entre 2.0 y 3.5 [9,10], siendo una constante para lograr un buen efecto antitrombótico un INR  $\geq 2.0$ . De hecho, INR  $< 2.0$  presenta un OR de 1.9 para stroke con un inherente riesgo de mortalidad a 30 días HR 3.4. Cuando se maneja INR entre 1.9 -1.5, la tasa de mortalidad por reingreso es de 18% vs 15%, respectivamente para ambos valores de INR. Considerando un stroke como "mayor" utilizando una escala de Rankin modificada [11] como accidente cerebrovascular grave con deterioro neurológico residual que impide una vida independiente o accidente cerebrovascular grave que resulta en muerte en el hospital o dependencia total después del alta hospitalaria (escala  $\geq 5$ ), pacientes con INR  $< 2.0$  presentan OR = 1.9 vs INR  $\geq 2.0$  con OR = 1.0 ( $p=0.03$ ). Otros determinantes importantes son la edad por década en años (OR = 1.5,  $p < 0.0019$ ), falla cardíaca (OR = 1.6,  $p = 0.009$ ), y la ausencia de aspirina y warfarina (OR = 2.2,  $p < 0.04$ ) [12]. La mortalidad a 30 días después de un stroke en pacientes con FA fue mejor en el grupo con tratamiento a base de warfarina e INR  $\geq 2.0$ , comparados con los grupos con INR  $< 2.0$ , aspirina o sin tratamiento anticoagulante/antitrombótico [12]. En un estudio por Currie y cols. [13], la supervivencia se incrementó en los pacientes tratados con warfarina, y esto se relacionó con la proporción de tiempo que pasaron dentro del rango de INR deseable (2.0-3.0). Se encontró que el tratamiento con warfarina estaba asociado con un menor riesgo de eventos isquémicos y tromboembólicos y un aumento en los episodios hemorrágicos. A pesar

de que se ha dicho que la intensidad de la anticoagulación no está directamente relacionada a la posibilidad de sangrado intracranial, Hylek y cols [12] han demostrado que cuando el INR es entre 4.0-4.5, la posibilidad de HIC aumenta hasta 2.7% anual, y con INR  $> 4.5$  es 9.4% anual. De especial importancia es que un INR entre 2.0 - 3.0 presenta una incidencia para HIC de 0.3 - 0.5%, INR entre 3.0 - 3.5 con 0.6%, y para INR entre 3.5 - 3.9 es de 0.4% anual [12]. Singer y cols. [14] demostraron que no hay evidencia de menor riesgo de HIC en los niveles de INR  $< 2.0$ . De tal manera que queda claro que el mayor beneficio en el tratamiento con warfarina es con un INR de 2.0 - 3.9 [15].

### OTROS RUBROS DE LA HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Existen dos formas principales de presentación de la hemorragia intracerebral asociada a la warfarina. Los que se presentan con déficit neurológicos de evolución rápida que pasan al estupor y coma con una alta mortalidad, y aquellos (50%) que evolucionan durante 6 a 24 horas, con posibilidad de tratamiento de reversión urgente del nivel de anticoagulación.

Además de la hemorragia intracerebral, los hematomas subdurales son menos frecuentes. Aunque son potencialmente mortales, es importante su reconocimiento dado que son susceptibles de tratamiento quirúrgico. La warfarina aumenta el riesgo de hematoma subdural de 4 a 15 veces [16,17]. Está relacionada con la intensidad de la anticoagulación [17,18], edad avanzada del paciente [18], y posiblemente con atrofia cerebral. Al contrario de la hemorragia intracerebral, el hematoma subdural no parece estar relacionado con la hipertensión arterial sistémica. Con INR de 3.0, la tasa de aparición de hematoma subdural es de aproximadamente 0.2% anual [16]. Son bilaterales en el 20% de las series, y la mortalidad es de 13 - 20%. Son susceptibles de drenaje quirúrgico, así como de tratamiento dirigido a revertir los efectos prolongados de la anticoagulación oral [7].

Finalmente, el riesgo de HIC por warfarina tiene que ser visto desde el punto de vista de riesgo absoluto, más que relativo. Las condiciones generales del paciente, comorbilidades asociadas, interacción de drogas o alcohol, etc que potencialmente pueden aumentar el riesgo de sangrado mayor incluyendo a la HIC se encuentran mejor reflejadas mediante la escala de HAS-BLED, la cual ha sido desarrollada para examinar el riesgo de sangrado mayor a 1 año en pacientes con fibrilación auricular. Se desarrolló en 2010 sobre la base de 3,978 pacientes en la Euro Heart Survey.[19] Aunque no es específico para determinar la probabilidad de HIC, éste forma parte de la constatación de posibilidades dentro de la categoría de sangrado mayor (HIC, hospitalización, descenso de la hemoglobina  $> 2$  g/dL y/o transfusión). La probabilidad de sangrado mayor con un HAS-BLED de 3, es de 3.7% anual.

En resumen, la posibilidad de stroke en pacientes con FA no-valvular es de 5 veces mayor, y hasta 17 veces mayor con FA valvular comparados con la población en general. El uso de anticoagulación oral con warfarina reduce hasta 6 veces la posibilidad de stroke. Los niveles recomendados de INR para

un manejo adecuado en la FA son de 2.0 a 3.9. La posibilidad de stroke con INR < 2.0 es de 18% anual (OR = 1.9). La posibilidad de HIC con INR > 4.5 es de 9.4% anual. La HIC es más frecuente bajo la forma de hemorragia intracerebral (70%), y el resto son hemorragias subdurales principalmente. La hemorragia intracerebral tiene una mortalidad temprana absoluta de 60%, mientras que para la hemorragia subdural es de 15-20%. Esta última es más susceptible de tratamiento quirúrgico y reversión de la anticoagulación. La terapia con antiagregantes plaquetarios reduce sólo en un 20% la posibilidad de stroke en la FA no valvular.

Todo lo anterior lo debe tener en cuenta el cirujano cardiovascular y el cardiólogo al momento de decidir un tratamien-

to quirúrgico relacionado con cirugía valvular y/o fibrilación auricular. Una parte muy importante de los pacientes operados de cirugía cardiaca en México sometidos a tratamiento con warfarina no poseen un adecuado control del INR ni del TTR, incrementándose la posibilidad tanto de stroke como de hemorragia intracranial. En mi experiencia, en casi la mitad de estos pacientes podría haber sido escogido algún procedimiento valvular (reparación o bioprótesis) o cirugía de maze que eviten el uso crónico de warfarina en el postoperatorio.

**FINANCIAMIENTO:** ninguno.

**DECLARACIONES:** El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

#### REFERENCIAS

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
2. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e576S-e600S
3. García-Villarreal OA, Heredia-Delgado JA. Left atrial appendage in rheumatic mitral valve disease: The main source of emboli in atrial fibrillation. *Arch Cardiol Mex* 2016 Dec 13. pii: S1405-9940(16)30112-4. doi: 10.1016/j.acmx.2016.11.007.
4. Dulli DA, Stanko H, Levine L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-123.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients who have atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
6. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral Hemorrhage Associated With Oral Anticoagulant Therapy. Current Practices and Unresolved Questions. *Stroke* 2006;37:256-262.
7. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471-1477.
8. Nilsson OG, Lindgren A, Stahl N, Brandt L, Saveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:601-607.
9. Wigle P, Hein B, Bloomfield M, Tubb M, Doherty M. Updated Guidelines on Outpatient Anticoagulation. *Am Fam Physician* 2013;87:556-566.
10. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schönemann HJ; for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2) (Suppl):7S-47S.
11. Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988;19:1497-1500.
12. Hylek MD, Go AS, Chang Y, et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Eng J Med* 2003; 349:1019-1026.
13. Currie CJ, Jones M, Goodfellow J, et al. Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvular atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart* 2006;92:196-200.
14. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. Should Patient Characteristics Influence Target Anticoagulation Intensity for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation? The ATRIA Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:297-304.
15. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
16. Mattle H, Kohler S, Huber P, Rohner M, Steinsiepe KF. Anticoagulation related intracranial extracerebral hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:829-837.
17. Wintzen AR, Tijssen JGP. Subdural hematoma and oral anticoagulant therapy. *Arch Neurol* 1982;39:69-72.
18. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
19. Lip G.Y.H., Frison L., Halperin JL, Lane CD: Comparative validation of a Novel Risk Score for predicting Bleeding Risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.