

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**



**Máster en investigación en Neurociencias**

**CURSO 2022/2023**

**Hemorragia intracerebral en pacientes anticoagulados:  
incidencia, evolución clínica y pronóstico**

**Sara Alberdi Torres**

**Tutores:**

**Lorena Benavente Fernández**

**Sergio Calleja Puerta**

**Oviedo, julio 2023**

## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVOS .....	5
MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
Registro de datos .....	5
Datos poblacionales .....	7
Análisis estadístico .....	7
RESULTADOS .....	8
1. Descripción de pacientes de la muestra del HUCA .....	8
2. Descripción de los pacientes anticoagulados de Asturias .....	10
3. Volumen del hematoma y rango de INR en AVK .....	10
4. Evolución clínica .....	13
5. Estimación de la incidencia .....	15
DISCUSIÓN .....	17
LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	20
CONCLUSIONES .....	20
BIBLIOGRAFÍA .....	21
ANEXO 1 .....	24
ANEXO 2 .....	25
ANEXO 3 .....	26
ANEXO 4 .....	26
ANEXO 5 .....	27

## RESUMEN

El ictus es una patología de gran frecuencia y repercusión funcional. Entre los ictus hemorrágicos destacan por su gravedad los asociados a tratamientos anticoagulantes. A los tradicionales fármacos AVK, se han unido en los últimos años los ACOD, que los han ido sustituyendo. Nuestro estudio explora la incidencia y evolución de las hemorragias intracerebrales en pacientes anticoagulados, comprobando cómo son más graves que en ausencia de anticoagulación y estudiando las diferencias entre pacientes que recibían AVK y aquellos tratados con ACOD. La tendencia observada es a una mayor incidencia de hemorragias entre los tratados con AVK, pero con mejor pronóstico.

## ABSTRACT

Stroke is a pathology of great frequency and functional repercussions. Among hemorrhagic strokes, those associated with anticoagulant treatments stand out for their seriousness. In recent years, traditional AVK drugs have been replaced by ACODs. Our study explores the incidence and evolution of intracerebral hemorrhages in anticoagulated patients, showing how they are more severe than in the absence of anticoagulation and studying the differences between patients receiving AVK and those treated with ACOD. The trend observed was a higher incidence of hemorrhage among those treated with AVK, but with a better prognosis.

## INTRODUCCIÓN

El ictus es un síndrome clínico de origen vascular, caracterizado por signos de alteración global o focal de las funciones cerebrales de rápida evolución, que perduran más de 24 horas o provocan la muerte. Habitualmente, las personas que experimentan esta patología, desarrollan secuelas sensitivas, cognitivas y/o motoras que dificultan las tareas de la vida diaria y condicionan diferentes grados de dependencia (1). Los ictus constituyen la primera y segunda causa de morbilidad en mujeres y hombres en España (2) y la primera causa de dependencia.

Los ictus pueden ser de tipo isquémico o hemorrágico (3,4), según se produzcan por la obstrucción de una arteria o la rotura de un vaso sanguíneo, respectivamente. Los hemorrágicos suponen en torno al 20%, siendo las más frecuentes las hemorragias intracerebrales (HIC) (15%) y el resto, principalmente, hemorragias subaracnoideas (3). Clásicamente, las HIC se dividen en primarias y secundarias atendiendo al mecanismo que las causa, siendo las primeras las más frecuentes (78-88%) y asociadas a la arteriopatía hipertensiva o angiopatía amiloide (5). Las secundarias son principalmente consecuencia de malformaciones vasculares, tumores o coagulopatías, entre otras (6). Las HIC presentan mayor mortalidad que los ictus isquémicos y constituyen una de las principales causas de discapacidad grave (5).

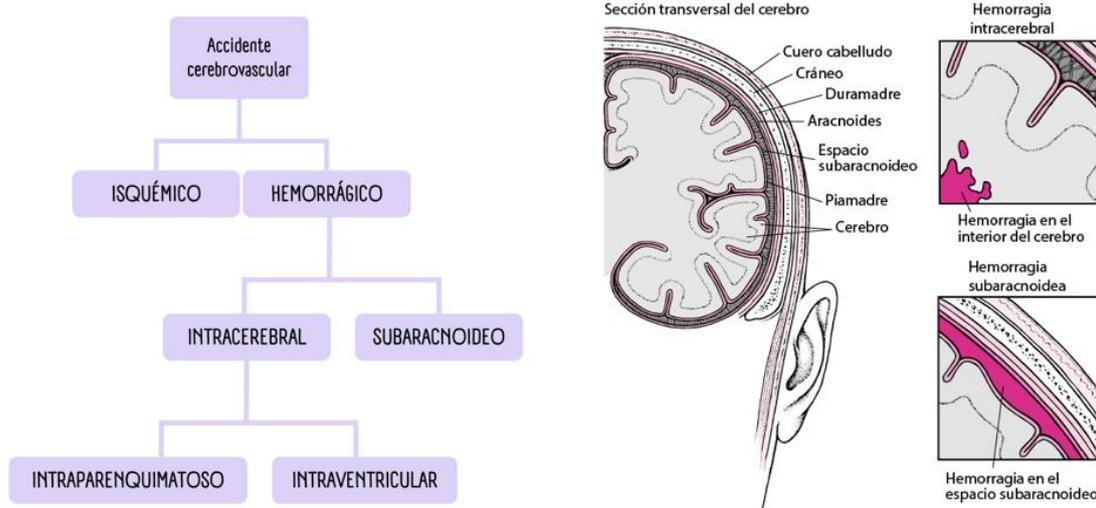


Imagen 1: A la izquierda, esquema básico de los tipos de ictus (elaboración propia). A la derecha, ubicación de los tipos de ictus hemorrágicos más frecuentes (7).

Aproximadamente un 25% de los ictus isquémicos se deben a un origen cardioembólico, siendo la fibrilación auricular no valvular (FANV) la causa más frecuente (2). El tratamiento anticoagulante minimiza el riesgo de cardioembolismo en los portadores de esta cardiopatía, que es a su vez una de las más frecuentes (8), con una prevalencia en la población general del 0,7%, pero que aumenta con la edad.

Los anticoagulantes son fármacos que disminuyen la formación de fibrina inhibiendo la generación de trombina (9). Durante muchos años, los únicos anticoagulantes disponibles eran los antagonistas de la vitamina K (AVK), que demostraron ser capaces de reducir el riesgo de ictus de origen cardioembólico hasta en un 70% y el riesgo de muerte en un 30% (10), actuando directamente en los hepatocitos a través de la inhibición de la activación de la vitamina K. Los más utilizados son la warfarina y el acenocumarol, ambos administrados de forma oral (9). Estos fármacos han constituido la base del tratamiento anticoagulante desde los años 50 hasta hace poco (11), si bien presentan un estrecho margen terapéutico, múltiples interacciones con otros fármacos y alimentos y plantean la necesidad de un seguimiento regular y comportan riesgos de sangrado (12,13). Esto supone su monitorización frecuente a través del índice INR (11,14), factor que indica cuánto tarda en coagularse la sangre, y que debe tener un valor entre 2 y 3 para optimizar su balance beneficio/riesgo (15).

En un intento de superar las limitaciones de los AVK, buscando un efecto más predecible y estable, surgen los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs): el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán), y los inhibidores del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) (12).

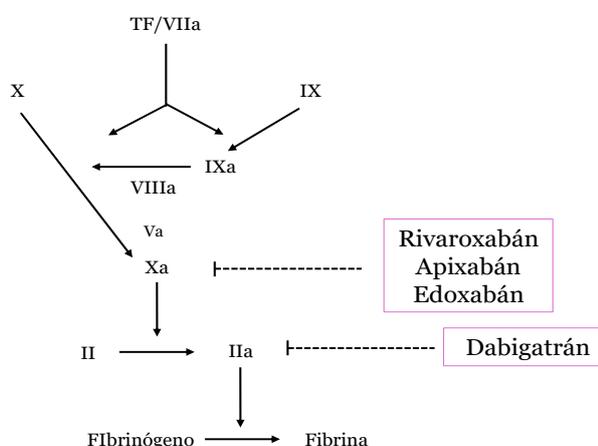


Imagen 2: Vía de actuación de los nuevos anticoagulantes orales (14).

Los ensayos que condujeron a la autorización de estos fármacos fueron diseñados para demostrar su “no inferioridad” con respecto a la warfarina (8,16–21). En este contexto cumplieron con los objetivos de eficacia y seguridad, si bien cada uno con particularidades en el diseño y tipo de pacientes incluidos que contribuyeron a cierto debate acerca de la validez de los resultados. Desde entonces, se han ido publicando diferentes registros de práctica clínica de distintas sociedades médicas que han ido posicionando a los ACOD como primera opción para la prevención del ictus en pacientes con FANV. En contraposición, el informe de Posicionamiento Terapéutico del Ministerio de Sanidad mantiene la consideración de los AVK como primera opción terapéutica, salvo en una serie de supuestos muy concretos. En definitiva, persisten algunas dudas relativas a la solidez de la evidencia en términos de seguridad y eficacia de estos fármacos en relación con los AVK, y más en concreto, en relación con las características de las hemorragias cerebrales en los pacientes que los reciben (13,18).

## OBJETIVOS

1. Determinación de las características y evolución de las HIC espontáneas comparadas con las asociadas a anticoagulación.
2. Comparación de las características y evolución de las HIC asociadas a AVK con las secundarias a ACOD.
3. Estimación de la incidencia de HIC asociada a la toma de anticoagulantes ACOD y AVK en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Registro de datos

Estudio observacional descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes ingresados en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) que fueron diagnosticados y atendidos por ictus hemorrágico a lo largo de todo el año 2022.

Los datos del estudio fueron recogidos a partir de las historias clínicas electrónicas (HCE) de los pacientes participantes. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias.

Para la selección de la muestra de estudio se obtuvo el total de registros de pacientes atendidos por accidente cerebrovascular en el HUCA a lo largo del año 2022 y se procedió de acuerdo con el siguiente esquema. La muestra definitiva del trabajo la constituyeron las hemorragias intraparenquimatosas espontáneas no anticoaguladas y las que se encontraban asociadas a la toma de AVK y ACOD.

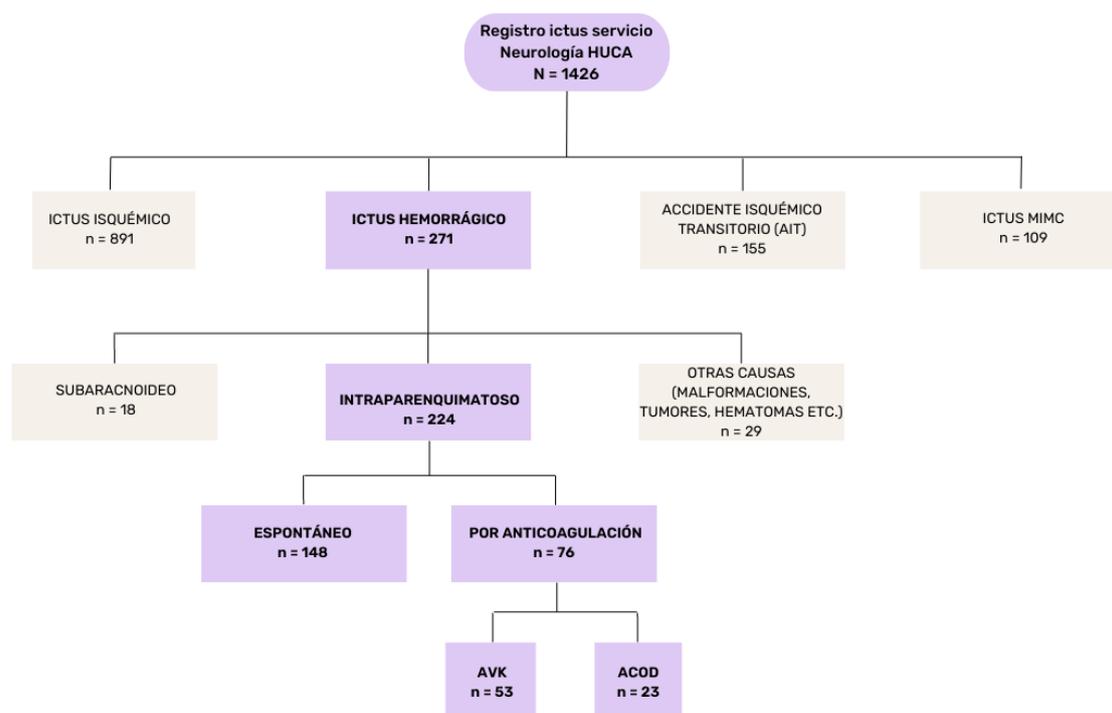


Imagen 3: esquema representativo de la metodología de selección de los datos del estudio.

A través de la revisión de las HCE se recogieron las siguientes variables de interés:

- Edad.
- Sexo.
- Toma de medicación anticoagulante y tipo (ACOD o AVK).
- INR en el momento de la HIC para la toma de AVK.
- Medidas y volumen de la HIC diagnosticada por neuroimagen al ingreso según la fórmula del elipsoide ( $A \times B \times C / 2$ ) en los ejes anteroposterior, transversal y craneocaudal.
- Evolución del paciente a los 3 y 6 meses: escala Rankin modificada (mRs) para medir el grado de independencia de los pacientes (ver Anexo 1).
- Mortalidad.

### **Datos poblacionales**

Por otro lado, fueron obtenidos de la base de datos del Servicio de Coordinación de Farmacia del Servicio de Salud del Principado de Asturias los datos desglosados por edad y sexo de la proporción de pacientes anticoagulados con cada modalidad terapéutica en el año 2022 en toda la Comunidad.

### **Análisis estadístico**

Primeramente, se realiza un análisis descriptivo de la muestra, detallando el número absoluto y porcentajes de los pacientes con hemorragia espontánea y los que están bajo tratamiento anticoagulante, distinguiendo estos entre los AVK y ACOD. Se describen también mediante porcentajes las variables cualitativas y mediante la media y desviación estándar, o mediana y rango las cuantitativas.

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio comparativo utilizando la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas teniendo en cuenta las 4 poblaciones de interés: HIC espontánea vs. HIC por anticoagulación y, por otro lado, HIC con ACOD vs. HIC con AVK. Para aquellos casos donde las frecuencias esperadas eran inferiores a 5 se empleó la corrección de continuidad de Yates y, una vez obtenido el valor del estadístico, se calcularon los grados de libertad. Se asumió un valor  $\alpha = 0,05$  y con la obtención del valor Chi crítico mediante la tabla para valores de Chi cuadrado crítico (ver Anexo 2) y el cálculo del p-valor se determinó si el resultado era estadísticamente significativo contrastándolo con el valor de  $\alpha$  asumido.

En el caso de las variables cuantitativas, se evaluó la normalidad de la distribución con una prueba de Kolmogorov-Smirnov y la homocedasticidad con una prueba de Levene o de Barlett, según el caso. Tras verificar si cumplían los supuestos, se llevó a cabo una prueba Z o una prueba t de Welch, para ver si había diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones de estudio, bien para comparar las características clínicas de las HIC o para asegurar que las características demográficas no influyeran en las comparaciones. Además, en el caso de la variable volumen de la hemorragia, también se evaluó si existían diferencias entre los pacientes anticoagulados con AVK en función del valor de INR al ingreso y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar el grado de asociación entre el INR y el volumen de hemorragia. Para todas las pruebas se empleó el programa Microsoft Excel, asumiendo un valor  $\alpha = 0,05$ .

## RESULTADOS

### 1. Descripción de pacientes de la muestra del HUCA

La muestra definitiva de estudio consta de 254 pacientes que sufrieron HIC, de los cuales el 65,9% presentan un origen espontáneo y el 34,1% se relaciona con la toma de anticoagulantes, correspondiéndose un 69,7% con la toma de AVK y un 30,3% con ACOD. En las tablas que se muestran a continuación se describen las características demográficas de los diferentes subgrupos de la muestra.

	<b>HIC ESPONTÁNEA</b> N = 147	<b>HIC POR</b> <b>ANTICOAGULACIÓN</b> N = 76	<b>P-valor</b>
<b>Edad (media ± DS)</b>	71,2 ± 12,1	79,3 ± 8,8	<0,05
<b>Sexo</b> <b>(% Hombres)</b>	53,7%	51,3%	0,73

Tabla 1: Características demográficas de la población de estudio diferenciando entre pacientes con HIC espontánea e HIC por anticoagulación.

	<b>AVK</b> N = 53	<b>ACOD</b> N = 23	<b>P-valor</b>
<b>Edad (media ± DS)</b>	79,5 ± 8,3	78,7 ± 18,7	0,73
<b>Sexo</b> <b>(% Hombres)</b>	47,2%	60,9%	0,27

Tabla 2: Características demográficas de la población de estudio diferenciando entre pacientes anticoagulados con ACOD y AVK.

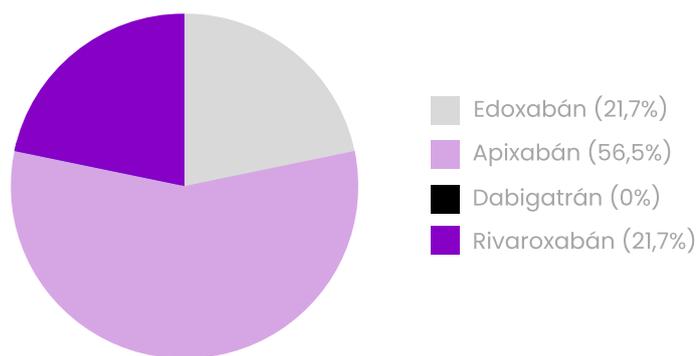
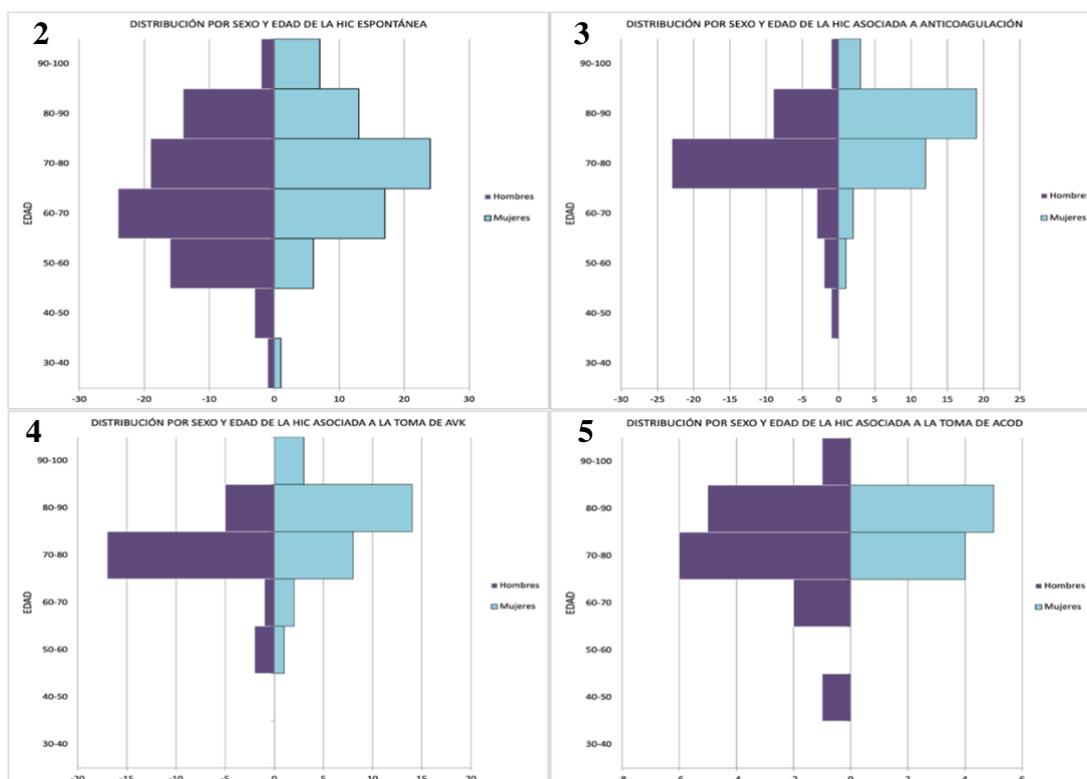


Gráfico 1: Distribución de ACODs de los pacientes que sufrieron HIC.

A continuación, se representa la distribución por edad y sexo de la HIC espontánea y la asociada a anticoagulación, y se diferencia entre AVK y ACOD. Las HIC acontecen a edades más juveniles en hombres que en mujeres y esa diferencia se hace más notable en los pacientes anticoagulados. Además, dentro de estos últimos, el patrón está condicionado por las HIC asociadas a la toma de AVK y no por ACOD, donde la distribución se asemeja más al de las HIC espontáneas.



Gráficos 2, 3, 4 y 5: En el gráfico 2 se muestra la distribución por sexo y edad de la HIC espontánea en la población de estudio, diferenciando ambos sexos; en el 3 la HIC asociada a anticoagulación; en los gráficos 4 y 5 la asociada a AVK y ACOD, respectivamente.

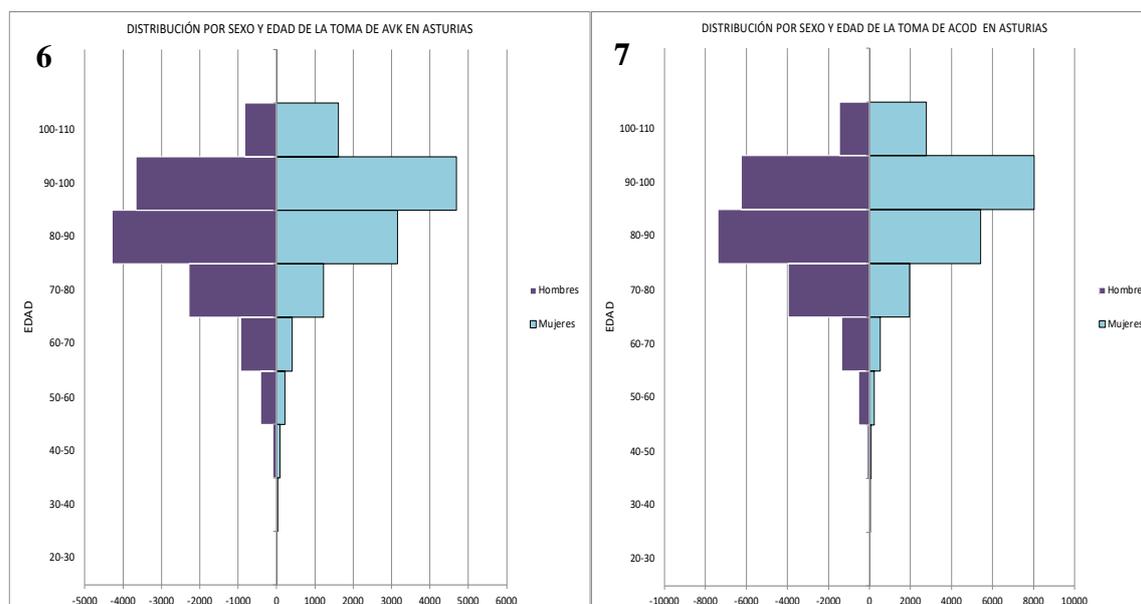
## 2. Descripción de los pacientes anticoagulados de Asturias

En Asturias, durante el año 2022, se registraron 40.166 personas que tomaban anticoagulantes, donde el 40,3% tomaba ACOD y el 59,7% restante, AVK.

<u>ASTURIAS</u>	AVK N = 23.989	ACOD N = 16.177
Edad (media ± DS)	77,3 ± 12,2	79,1 ± 10
Sexo % Hombres	52,3%	52,7%

Tabla 3: Características demográficas de la población de pacientes anticoagulados en Asturias con AVK y ACOD en el año 2022.

A continuación, se muestra la distribución por edad y sexo en la toma de AVK y ACOD en Asturias, donde se observa una distribución similar.



Gráficos 6 y 7: Distribución por edad y sexo de la toma de anticoagulantes en Asturias, AVK y ACOD respectivamente.

## 3. Volumen del hematoma y rango de INR en AVK.

Los volúmenes de las hemorragias son muy variados en ambas poblaciones, comprendiendo valores desde 0,004 mL hasta 289,8 mL. En los pacientes que sufrieron HIC bajo tratamiento anticoagulante hubo dos pacientes con dos focos de hemorragia

simultánea, mientras que en los que sufrieron HIC de forma espontánea esta circunstancia no se dio. En estos casos se ha considerado el volumen total como la suma.

Se obtuvieron los resultados del INR para los pacientes que tomaban AVK teniendo en cuenta que los valores deben situarse entre 2 y 3 para asegurar un buen control. Presumiendo su influencia en el volumen de ingreso, se estudió la relación entre ambos. Se obtuvo un valor de Pearson de 0,1, lo que indica una correlación positiva débil entre ambas variables. En los gráficos mostrados a continuación se representa la distribución del INR al ingreso de los pacientes anticoagulados con AVK y la correlación existente entre las variables.

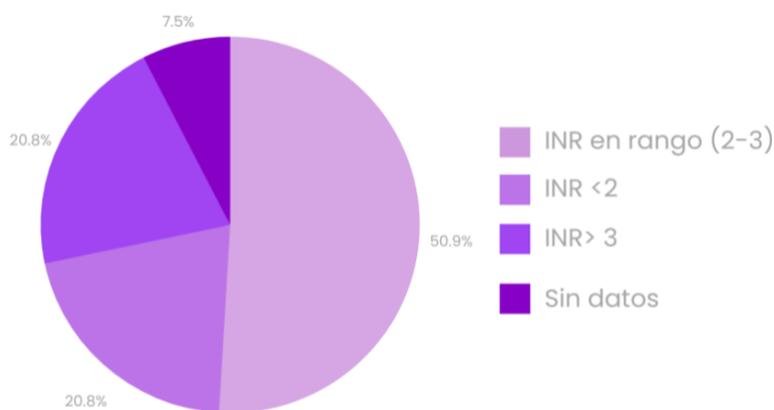


Gráfico 8: Distribución según el INR de ingreso de los pacientes anticoagulados con AVK.

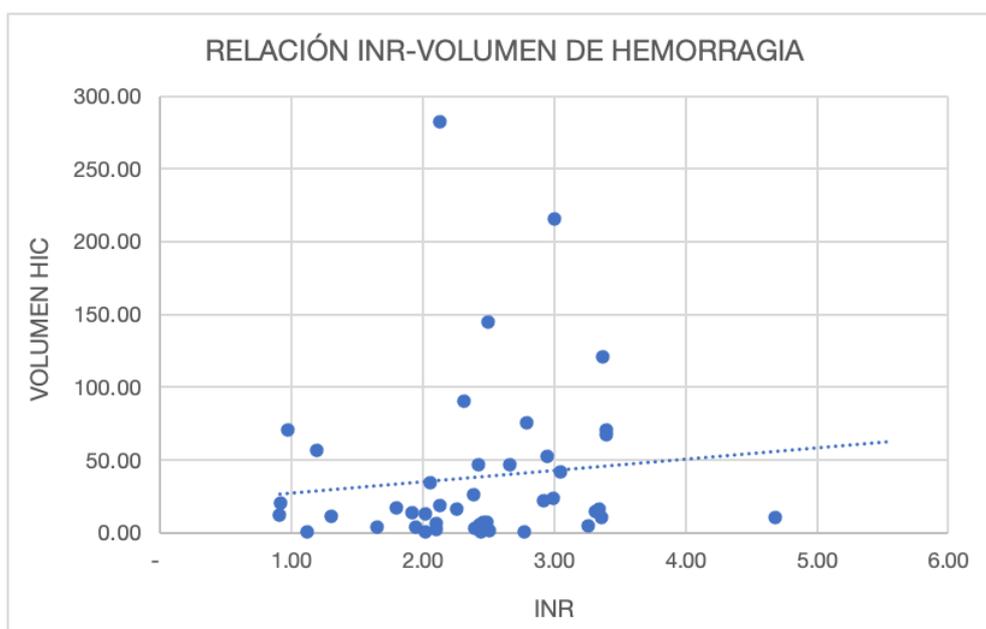


Gráfico 9: Correlación entre el volumen de hemorragia y el INR de los pacientes al ingreso.

En las siguientes tablas se describe la muestra y las características clínicas y radiológicas de pacientes con HIC espontánea y asociada a anticoagulación, y distinguiendo entre AVK y ACOD.

	HIC ESPONTÁNEA N = 147	HIC POR ANTICOAGULACIÓN N = 76	P-valor
<b>Volumen HIC (Media ± DS)</b>	$\mu = 40,9 \pm 50$ mL	$\mu = 39,1 \pm 52,4$ mL	0,8

Tabla 4: Características de las HIC espontáneas y asociadas a anticoagulación oral. Estudio univariante.

	AVK N = 53	ACOD N = 23	P-valor
<b>Volumen HIC (Media ± DS)</b>	$\mu = 36,3 \pm 55$ mL	$\mu = 45,3 \pm 46,7$ mL	0,5

Tabla 5: Características en términos de volumen de las HIC asociadas a AVK y ACOD.

	INR <2 N = 11	INR 2-3 N = 27	INR >3 N = 11
<b>Volumen HIC (Media ± DS)</b>	$\mu = 20,6 \pm 23,6$ mL	$\mu = 44,1 \pm 69,7$ mL	$\mu = 57,2 \pm 66,8$ mL

Tabla 6: Características en términos de volumen de las HIC asociadas a AVK según el INR de ingreso.

Asimismo, se comparó el tamaño de la hemorragia según el INR>3 al ingreso con el resto, obteniéndose un p-valor = 0,4. También se analizó la relación entre un INR>3 con la mortalidad y la evolución clínica tras 3 y 6 meses con la mRs (ver Anexo 3) sin obtener diferencias estadísticamente significativas.

#### 4. Evolución clínica

A continuación, se muestran las tablas donde se describe la evolución clínica de los pacientes en términos de mortalidad y dependencia funcional medida por la escala mRankin.

	<b>HIC ESPONTÁNEA N = 147</b>	<b>HIC POR ANTICOAGULACIÓN N = 76</b>	<b>P-valor</b>
<b>mRs 3 meses (mediana, rango)</b>	4 (0-6)	6 (1-6)	0,06
<b>mRs 6 meses (mediana, rango)</b>	4 (0-6)	6 (0-6)	0,03

Tabla 7: Evolución clínica en HIC espontánea y por anticoagulación.

	<b>AVK N = 53</b>	<b>ACOD N = 23</b>	<b>P-valor</b>
<b>mRs 3 meses (mediana y rango)</b>	6 (1-6)	6 (2-6)	0,8
<b>mRs 6 meses (mediana y rango)</b>	6 (0-6)	6 (2-6)	0,7

Tabla 8: Evolución clínica en HIC por ACOD y AVK.

		<b>HIC ESPONTÁNEA N = 147</b>	<b>HIC POR ANTICOAGULACIÓN N = 76</b>	<b>P-valor</b>
<b>Mortalidad</b>	<b>3 meses</b>	38,5%	55,3%	0,02
	<b>6 meses</b>	40,5%	56,6%	0,02

Tabla 9: Mortalidad asociada de las HIC espontáneas y secundarias a anticoagulación.

		AVK N = 53	ACOD N = 23	P-valor
Mortalidad	3 meses	57,7%	52,2%	0,7
	6 meses	58,5%	52,2%	0,6

Tabla 10: Mortalidad asociada a las HIC por toma de AVK y ACOD.

Los siguientes gráficos muestran la división y porcentajes de los pacientes en cada uno de los grados de la escala según la evolución clínica para la comparación de las 4 poblaciones.

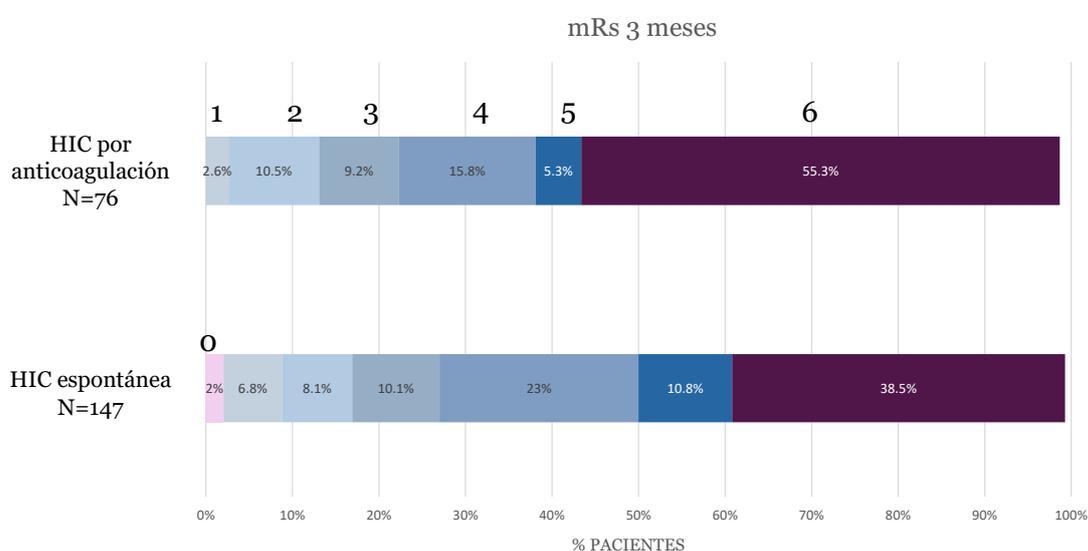


Gráfico 10: Evolución según mRs a 3 meses de los pacientes por HIC espontánea y secundaria a anticoagulación.

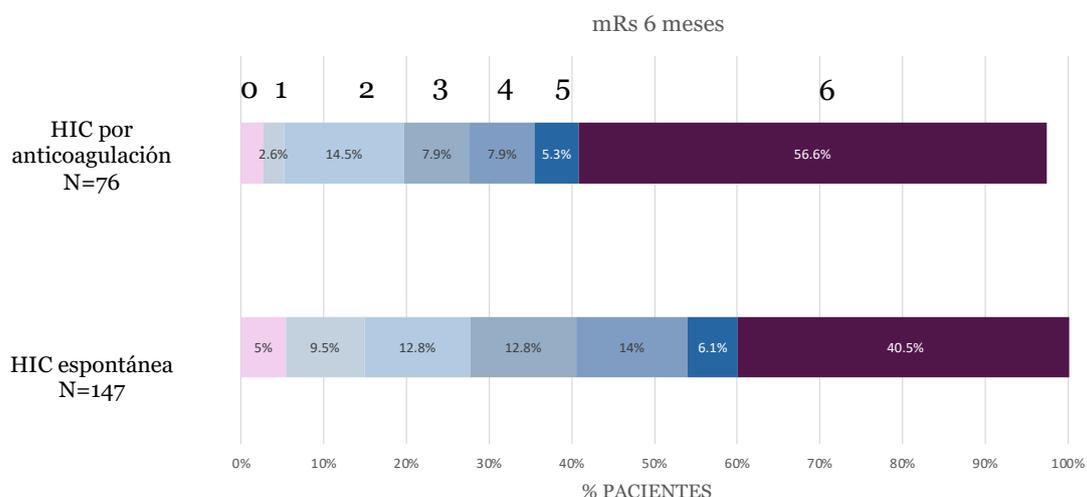


Gráfico 11: Evolución según mRs a 6 meses de pacientes por HIC espontánea y secundaria a anticoagulación.

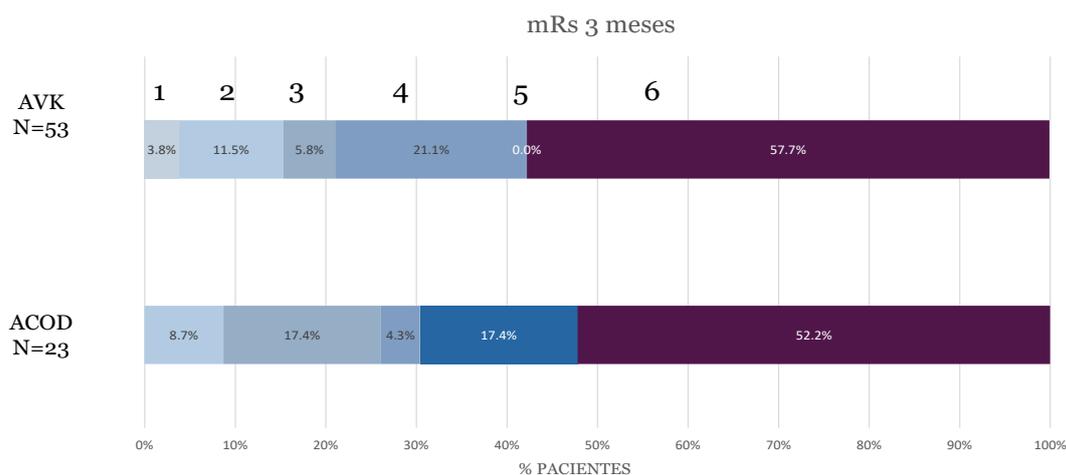


Gráfico 12: Evolución según mRs a 3 meses de los pacientes por HIC asociada a AVK y ACOD.

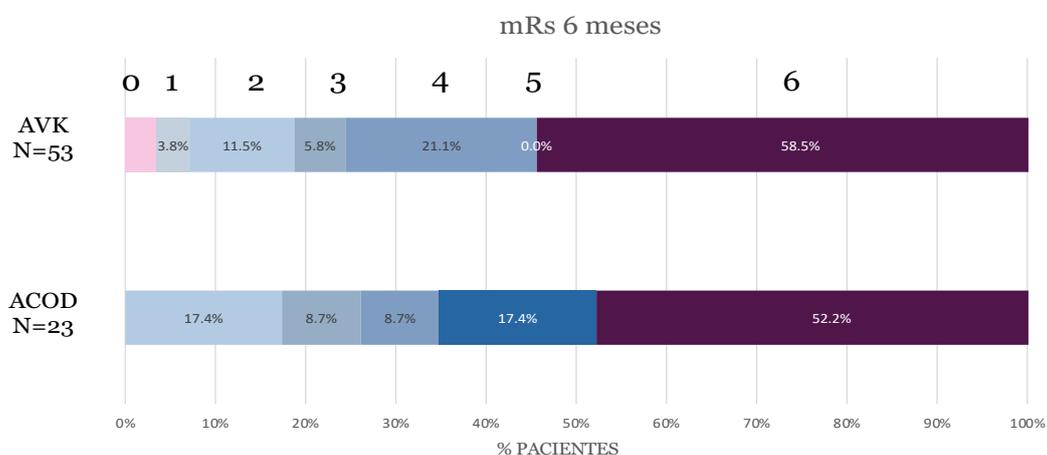


Gráfico 13: Evolución según mRs a 6 meses de los pacientes por HIC asociada a AVK y ACOD.

Atendiendo al grado de independencia funcional definida por mRs  $\leq 2$  a los 3 y 6 meses en las diferentes poblaciones de interés, no se obtienen diferencias significativas para ninguna de las comparaciones (ver Anexo 4).

## 5. Estimación de la incidencia

Con el objetivo de conseguir una estimación de la incidencia de HIC entre los pacientes anticoagulados de Asturias con AVK y ACOD, se extrapolaron los resultados obtenidos con los datos de anticoagulación de Asturias. De 40.166 personas anticoaguladas, 76 sufrieron HIC, determinando una incidencia global del 0,19% en Asturias para 2022. De 23989 anticoagulados con AVK se registraron 53 HIC (0,22%), y de los 16177 con ACOD hubo 23 HIC (0,14%). Al comparar la incidencia entre ambas poblaciones se obtuvo un p-valor = 0,07. También se determinó la incidencia por grupos

de edad y distinguiendo entre ambos anticoagulantes (ver Anexo 5), donde se ve que en los pacientes de menor edad la distribución es similar, mientras que las diferencias se acrecientan con la edad, como se muestra en el siguiente gráfico.

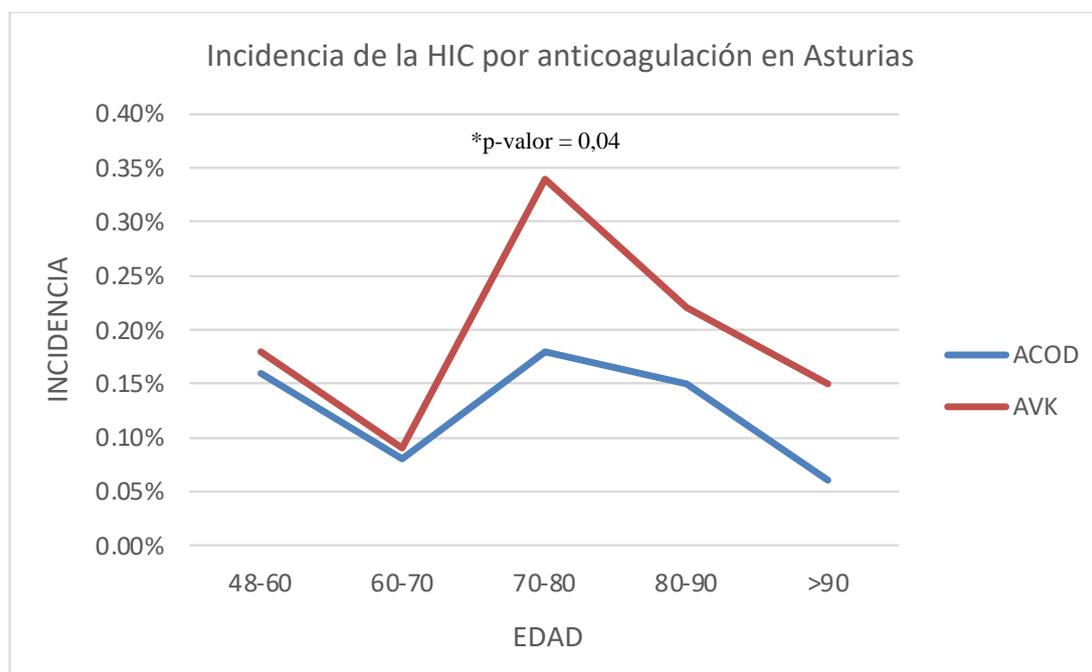


Gráfico 14: Incidencia de la HIC por anticoagulación en Asturias distinguiendo entre ACOD y AVK.

## DISCUSIÓN

Presentamos un estudio de base hospitalaria (con las ventajas e inconvenientes que ello comporta) sobre la repercusión del tratamiento anticoagulante previo en las características y pronóstico de las hemorragias cerebrales.

Nuestra muestra presenta características demográficas similares a las de otras muestras publicadas (22), con una edad de presentación de la hemorragia en pacientes anticoagulados significativamente superior a la de los pacientes con hemorragias espontáneas. Este hecho puede ser explicado tanto por la tendencia a que la fibrilación auricular (principal responsable de la instauración de la anticoagulación en nuestro medio) se presente con frecuencia creciente en edades avanzadas como a la mayor fragilidad (que conlleva mayor riesgo hemorrágico) de dichos pacientes (23). No existen, sin embargo, diferencias en cuanto a la edad de presentación de las hemorragias en función del tipo concreto de anticoagulante que los pacientes estén recibiendo, lo cual invita a considerar el efecto de los fármacos como un efecto de clase.

Las hemorragias intracerebrales acontecen a edades más juveniles en hombres que en mujeres y esa diferencia se hace más notable en los pacientes anticoagulados. Además, dentro de estos últimos, el patrón viene condicionado, principalmente, por las hemorragias asociadas a la toma de AVK y no por ACOD, donde la distribución se asemeja más al de las HIC espontáneas. Esta mayor precocidad en la presentación podría explicarse por la mayor coexistencia de otros factores de riesgo vascular en la población masculina, si bien nuestro estudio no está diseñado para poder verificar esta hipótesis.

Las características demográficas de la población anticoagulada no difieren significativamente con respecto a las de los pacientes con hemorragias ingresados en el HUCA. Únicamente llama la atención el hecho de que, en edades más juveniles, predominan los hombres anticoagulados sobre las mujeres, invirtiéndose la tendencia en edades avanzadas, lo que contribuye a explicar las diferencias en cuanto a la incidencia etaria de hemorragias comentada anteriormente. Se observa, no obstante, una tendencia, creciente con la edad de los pacientes, a la sobrerrepresentación de los pacientes anticoagulados con fármacos AVK entre los que finalmente sufren HIC, y si bien esta no llega al rango de significación estadística, sería recomendable ampliar este estudio con una muestra mayor con el fin de comprobar si este hecho se confirma finalmente. De ser así, se trataría de un hallazgo importante teniendo en cuenta que el porcentaje de pacientes

anticoagulados con ACOD en Asturias es inferior a la media española (AVK 35,5% vs ACOD 64,5%) y de otros estados europeos (24).

No hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre el volumen de la hemorragia en pacientes anticoagulados con AVK y aquellos que recibían ACOD. Si bien los datos muestran un volumen 10 mL superior de media en los pacientes con AVK, el escaso tamaño muestral impide determinar si dicha diferencia es fruto del azar. Lo mismo ocurre con la relación entre el volumen y el INR en el momento de la hemorragia: muestra una correlación positiva, pero no significativa estadísticamente. En el momento de la HIC, más de la mitad de los pacientes se encontraban fuera de rango, por lo que es mandatorio mejorar los mecanismos de control de mismo.

La evolución clínica es uno de los principales aspectos a considerar tras la HIC, ya que nos permite ver el grado de independencia del paciente y eso determinará su calidad de vida tras la patología. Los resultados obtenidos nos muestran diferencias ya conocidas entre la HIC espontánea y la HIC por anticoagulación (25), tanto en términos de evolución clínica como de mortalidad. Por otro lado, en el caso de AVK frente a ACOD no hay diferencias en términos de mortalidad, pero en relación al grado de independencia determinado por mRs, aunque nuevamente no logramos la potencia estadística necesaria a consecuencia del bajo número de datos, los resultados mostrados gráficamente permiten ver que las diferencias principales se dan en los grados más altos de la escala, que son aquellos que implican discapacidad de moderada a severa para el paciente, y esto ocurre tanto a los 3 como a los 6 meses (siendo más pronunciado en el primer caso), donde la proporción de pacientes es inferior en aquellos que tomaban AVK. De la misma forma, los grados más bajos de la escala, como el caso del 0, que traduce una situación independiente y sin ninguna secuela, solo se dan en los anticoagulados con AVK. Esta tendencia podría estar relacionada con el hecho de que los fármacos AVK cuentan con estrategias bien documentadas de reversión de su efecto (tales como la administración de complejo protrombínico), mientras que, en el caso de los ACOD, solamente el dabigatrán cuenta con un antídoto eficaz (el Idarucizumab), mientras que en el caso de las hemorragias asociadas a los inhibidores del factor X, se utiliza también el complejo protrombínico sin que exista una constancia sólida de su eficacia. También se ve que los resultados se tienden a ir equiparando con el tiempo, lo cual nos hace ver que 3 meses son pocos para considerar los efectos de una HIC, al contrario de lo que pasa con los ictus isquémicos.

En relación a la incidencia global, dado que el HUCA es el hospital de referencia para la atención y tratamiento de las HIC agudas en Asturias y según el protocolo de Hemorragias del Principado de Asturias, la mayoría de ellas, se derivan al servicio de Neurología (30), hemos considerado las HIC de ingreso en el hospital como las totales sobre la población. Nuestros datos reportan una incidencia de HIC asociada a AVK notablemente inferior a los ensayos de los estudios mencionados anteriormente, donde la incidencia se encuentra en torno al 0,5%, mientras que la que nosotros hemos encontrado ronda el 0,22%. Probablemente habría que ligar estas cifras al excelente control de los pacientes anticoagulados que históricamente se ha llevado a cabo en nuestra región. Es sabido, y se hizo explícito en los ensayos pivotaes de los ACOD, que los tiempos en rango terapéutico de los pacientes anticoagulados con AVK son muy variables de unos países a otros (21). Obviamente, el mejor o peor ajuste de estos tiempos condiciona, entre otros factores, el riesgo hemorrágico de los pacientes anticoagulados. Desgraciadamente, no disponemos de registros públicos que nos permitan conocer esta cifra en las distintas áreas sanitarias de nuestra región ni de nuestro país, por lo que no podemos verificar esta hipótesis.

Finalmente, cabe destacar que los resultados obtenidos en la comparativa de HIC espontánea frente a HIC en pacientes que tomaban anticoagulantes, coincide con la referida en la literatura, lo que apoya la validez interna del estudio en estos términos. Por otro lado, la comparación de ACOD frente a AVK ofrece datos contradictorios, pues si bien, por un lado, se observa una tendencia a una mayor incidencia de hemorragias en los pacientes anticoagulados con AVK, los datos relativos a la evolución clínica de los pacientes muestran la tendencia opuesta. Sería, por tanto, adecuado, corroborar estas hipótesis con muestras poblacionales mayores y con un adecuado control de todos los factores que pudieran influir o condicionar dicha evolución, como es el caso del INR o determinados factores de riesgo vascular, o la utilización de antídotos de la anticoagulación en el momento de producirse la hemorragia.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Pequeño tamaño muestral.
- Carencia de datos de resangrado u otras complicaciones sufridas en el curso de la evolución de las hemorragias.
- Carencia de información sobre el tratamiento médico aplicado a los pacientes:
  - Antídotos
  - Estrategias antiedema
  - Cirugías
- Falta información sobre factores de riesgo que podrían explicar alguno de los hallazgos:
  - Fragilidad y grado de dependencia de los pacientes.
  - Concurrencia de factores de riesgo que podrían aumentar el riesgo hemorrágico o condicionar la evolución clínica
    - HTA
    - Tabaquismo
    - Alcohol
    - Obesidad
    - Drogas que causan HTA

## CONCLUSIONES

- Las HIC en pacientes anticoagulados presentan peor evolución clínica y mayor mortalidad que las espontáneas.
- La edad de la HIC en pacientes anticoagulados es mayor que en las HIC espontáneas, aunque no difiere entre el tipo de anticoagulante.
- Se observa una tendencia, que no alcanza significación estadística, a un mayor riesgo hemorrágico en pacientes tratados con AVK, pero también un mejor pronóstico una vez que ocurre la hemorragia.
- La incidencia de HIC en pacientes anticoagulados con AVK es menor que la referida en la literatura, posiblemente por el buen control del INR que se realiza en Asturias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mansfield A, Inness EL, Mcilroy WE. Stroke. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:205-28.
2. Núñez AG. Prevención del ictus cardioembólico. *Neurología*. 1 de marzo de 2012;27:15-26.
3. Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
4. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. diciembre de 2021;134(12):1457-64.
5. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 10 de mayo de 2001;344(19):1450-60.
6. Escudero Augusto D, Marqués Álvarez L, Taboada Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva*. agosto de 2008;32(6):282-95.
7. Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Introducción a los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (derrames cerebrales o ictus hemorrágicos) - Enfermedades cerebrales, medulares y nerviosas. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/accidente-cerebrovascular-acv/introducci%C3%B3n-a-los-accidentes-cerebrovasculares-hemorr%C3%A1gicos-derrames-cerebrales-o-ictus-hemorr%C3%A1gicos>
8. Martínez-Rubio A, Guillaumet Gasa E, Casanovas Marbà N, Orús F, Guillamón Torán L. Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolia por fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 2012;12:25-30.
9. Moya Rodríguez RM, Montero Balosa MC. Anticoagulantes clásicos. *Farm Aten Primaria*. 1 de junio de 2012;10(2):50-4.
10. Pérez-Ortega I, Moniche-Álvarez F, Jiménez-Hernández MD, González-Marcos JR. Ictus cardioembólico por fibrilación auricular y nuevos criterios de anticoagulación: un reto terapéutico. *Rev Neurol*.
11. Díaz-Guzmán J, Freixa-Pamias R, García-Alegría J, Pérez Cabeza AI, Roldán-Rabadán I, Antolin-Fontes B, et al. Epidemiología del ictus cardioembólico y su asociación con la penetración de los ACOD en España: primer estudio poblacional 2005-

2018. *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2022;75(6):496-505.
12. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* julio de 2017;31(4):193-203.
13. Mahtani KR, Heneghan C. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *BMJ.* 28 de septiembre de 2016;354:i5187.
14. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 3 de enero de 2013;13:33-41.
15. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna.* julio de 2003;20(7):49-56.
16. López-Sendón J, Merino JL. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. *Rev Esp Cardiol.* 3 de enero de 2013;13:42-6.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 15 de septiembre de 2011;365(11):981-92.
18. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ.* 4 de julio de 2018;362:k2505.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 28 de noviembre de 2013;369(22):2093-104.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 8 de septiembre de 2011;365(10):883-91.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.
22. De Rosa L, Manara R, Vodret F, Kulyk C, Montano F, Pieroni A, et al. The “SALPARE study” of spontaneous intracerebral hemorrhage: part 1. *Neurol Res Pract.* 2 de febrero de 2023;5(1):5.

23. Shendre A, Parmar GM, Dillon C, Beasley TM, Limdi NA. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2018;38(6):588-96.

24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2019 [citado 8 de julio de 2023]. Utilización de medicamentos antitrombóticos en España. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-antitromboticos-en-espana/>

25. Wintzen AR, de Jonge H, Loeliger EA, Bots GT a. M. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: A population study. *Ann Neurol.* 1984;16(5):553-8.

## ANEXO 1

### ESCALA RANKIN

La escala Rankin se emplea para medir el grado de incapacidad o dependencia en las actividades de la vida diaria en personas que han sufrido un ictus o accidente cerebrovascular. Permite clasificar al paciente en los siguientes grados o estadios funcionales :

- Grado 0: asintomático, capacidad funcional normal.
- Grado 1: discapacidad muy leve. Presenta algunos síntomas, pero puede realizar sus tareas y actividades habituales sin limitaciones.
- Grado 2: discapacidad leve. Presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero es independiente para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Pueden valerse por sí mismos sin necesidad de ayuda.
- Grado 3: discapacidad moderada. Necesita asistencia para algunas de las actividades instrumentales, pero no para las ABVD. Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos.
- Grado 4: discapacidad moderadamente grave. Asistencia para ABVD, pero no cuidados de forma continua.
- Grado 5: discapacidad grave. Necesita cuidados durante las 24 horas del día.
- Grado 6: éxitus.

ANEXO 2

**TABLA 3-Distribución Chi Cuadrado  $\chi^2$**

P = Probabilidad de encontrar un valor mayor o igual que el chi cuadrado tabulado, v = Grados de Libertad

v/p	0,001	0,0025	0,005	0,01	0,025	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
1	10,8274	9,1404	7,8794	6,6349	5,0239	3,8415	2,7055	2,0722	1,6424	1,3233	1,0742	0,8735	0,7083	0,5707	0,4549
2	13,8150	11,9827	10,5965	9,2104	7,3778	5,9915	4,6052	3,7942	3,2189	2,7726	2,4079	2,0996	1,8326	1,5970	1,3863
3	16,2660	14,3202	12,8381	11,3449	9,3484	7,8147	6,2514	5,3170	4,6416	4,1083	3,6649	3,2831	2,9462	2,6430	2,3660
4	18,4662	16,4238	14,8602	13,2767	11,1433	9,4877	7,7794	6,7449	5,9886	5,3853	4,8784	4,4377	4,0446	3,6871	3,3567
5	20,5147	18,3854	16,7496	15,0863	12,8325	11,0705	9,2363	8,1152	7,2893	6,6257	6,0644	5,5731	5,1319	4,7278	4,3515
6	22,4575	20,2491	18,5475	16,8119	14,4494	12,5916	10,6446	9,4461	8,5581	7,8408	7,2311	6,6948	6,2108	5,7652	5,3481
7	24,3213	22,0402	20,2777	18,4753	16,0128	14,0671	12,0170	10,7479	9,8032	9,0371	8,3834	7,8061	7,2832	6,8000	6,3458
8	26,1239	23,7742	21,9549	20,0902	17,5345	15,5073	13,3616	12,0271	11,0301	10,2189	9,5245	8,9094	8,3505	7,8325	7,3441
9	27,8767	25,4625	23,5893	21,6660	19,0228	16,9190	14,6837	13,2880	12,2421	11,3887	10,6564	10,0060	9,4136	8,8632	8,3428
10	29,5879	27,1119	25,1881	23,2093	20,4832	18,3070	15,9872	14,5339	13,4420	12,5489	11,7807	11,0971	10,4732	9,8922	9,3418
11	31,2635	28,7291	26,7569	24,7250	21,9200	19,6752	17,2750	15,7671	14,6314	13,7007	12,8987	12,1836	11,5298	10,9199	10,3410
12	32,9092	30,3182	28,2997	26,2170	23,3367	21,0261	18,5493	16,9893	15,8120	14,8454	14,0111	13,2661	12,5838	11,9463	11,3403
13	34,5274	31,8830	29,8193	27,6882	24,7356	22,3620	19,8119	18,2020	16,9848	15,9839	15,1187	14,3451	13,6356	12,9717	12,3398
14	36,1239	33,4262	31,3194	29,1412	26,1189	23,6848	21,0641	19,4062	18,1508	17,1169	16,2221	15,4209	14,6853	13,9961	13,3393
15	37,6978	34,9494	32,8015	30,5780	27,4884	24,9958	22,3071	20,6030	19,3107	18,2451	17,3217	16,4940	15,7332	15,0197	14,3389
16	39,2518	36,4555	34,2671	31,9999	28,8453	26,2962	23,5418	21,7931	20,4651	19,3689	18,4179	17,5646	16,7795	16,0425	15,3385
17	40,7911	37,9462	35,7184	33,4087	30,1910	27,5871	24,7690	22,9770	21,6146	20,4887	19,5110	18,6330	17,8244	17,0646	16,3382
18	42,3119	39,4220	37,1564	34,8052	31,5264	28,8693	25,9894	24,1555	22,7595	21,6049	20,6014	19,6993	18,8679	18,0860	17,3379
19	43,8194	40,8847	38,5821	36,1908	32,8523	30,1435	27,2036	25,3289	23,9004	22,7178	21,6891	20,7638	19,9102	19,1069	18,3376
20	45,3142	42,3358	39,9969	37,5663	34,1696	31,4104	28,4120	26,4976	25,0375	23,8277	22,7745	21,8265	20,9514	20,1272	19,3374
21	46,7963	43,7749	41,4009	38,9322	35,4789	32,6706	29,6151	27,6620	26,1711	24,9348	23,8578	22,8876	21,9915	21,1470	20,3372
22	48,2676	45,2041	42,7957	40,2894	36,7807	33,9245	30,8133	28,8224	27,3015	26,0393	24,9390	23,9473	23,0307	22,1663	21,3370
23	49,7276	46,6231	44,1814	41,6383	38,0756	35,1725	32,0069	29,9792	28,4288	27,1413	26,0184	25,0055	24,0689	23,1852	22,3369
24	51,1790	48,0336	45,5584	42,9798	39,3641	36,4150	33,1962	31,1325	29,5533	28,2412	27,0960	26,0625	25,1064	24,2037	23,3367
25	52,6187	49,4351	46,9280	44,3140	40,6465	37,6525	34,3816	32,2825	30,6752	29,3388	28,1719	27,1183	26,1430	25,2218	24,3366
26	54,0511	50,8291	48,2898	45,6416	41,9231	38,8851	35,5632	33,4295	31,7946	30,4346	29,2463	28,1730	27,1789	26,2395	25,3365
27	55,4751	52,2152	49,6450	46,9628	43,1945	40,1133	36,7412	34,5736	32,9117	31,5284	30,3193	29,2266	28,2141	27,2569	26,3363
28	56,8918	53,5939	50,9936	48,2782	44,4608	41,3372	37,9159	35,7150	34,0266	32,6205	31,3909	30,2791	29,2486	28,2740	27,3362
29	58,3006	54,9662	52,3355	49,5878	45,7223	42,5569	39,0875	36,8558	35,1394	33,7109	32,4612	31,3308	30,2825	29,2908	28,3361

ANEXO 3

	INR>3		INR<3		P-valor
<b>mRs 3 meses</b>	$\leq 2$ N = 3	$> 2$ N = 7	$\leq 2$ N = 8	$> 2$ N = 35	0,4
<b>mRs 6 meses</b>	$\leq 2$ N = 2	$> 2$ N = 10	$\leq 2$ N = 8	$> 2$ N = 29	0,5
<b>Mortalidad 3 meses</b>	60%		45%		0,4
<b>Mortalidad 6 meses</b>	60%		45%		0,4

Tabla 11: Características de evolución clínica de los pacientes anticoagulados con AVK según si INR sea superior o inferior a 3.

ANEXO 4

	HIC ESPONTÁNEA N=147		HIC POR ANTICOAGULACIÓN N = 76		P-valor
<b>mRs 3 meses</b>	$\leq 2$ N = 25	$> 2$ N = 122	$\leq 2$ N = 10	$> 2$ N = 65	0,5
<b>mRs 6 meses</b>	$\leq 2$ N = 39	$> 2$ N = 108	$\leq 2$ N = 15	$> 2$ N = 61	0,2

Tabla 12: Características de evolución clínica desglosadas en HIC espontánea e HIC por anticoagulación.

	HIC POR ACOD N = 23		HIC POR AVK N = 56		P-valor
<b>mRs 3 meses</b>	$\leq 2$ N = 6	$> 2$ N = 17	$\leq 2$ N = 11	$> 2$ N = 41	0,2
<b>mRs 6 meses</b>	$\leq 2$ N = 6	$> 2$ N = 17	$\leq 2$ N = 15	$> 2$ N = 38	0,8

Tabla 13: Características de evolución clínica desglosadas en HIC por ACOD y por AVK.

**ANEXO 5**

<b>INCIDENCIA</b>		<b>GLOBAL</b>	<b>AVK</b>	<b>ACOD</b>
<b>Edad</b>	(48-60)	0,18%	0,18%	0,16%
	(61-70)	0,08%	0,09%	0,08%
	(71-80)	0,27%	0,34%	0,18%
	(81-90)	0,19%	0,22%	0,15%
	>90	0,09%	0,15%	0,06%
<b>Sexo</b>	Hombres	0,13%	0,2%	0,16%
	Mujeres	0,19%	0,25%	0,12%

Tabla 14: Estimación de la incidencia de HIC por toma de anticoagulantes a nivel global y distinguiendo entre ACOD y AVK en la población de Asturias.