

# Hemorragias intracraneales de carácter evitable asociadas a anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular

García Luque A.<sup>1</sup>, Torello Iserte J.<sup>2</sup>, Castillo Ferrando JR.<sup>2</sup>

*Sanid. mil. 2011; 67 (4): 354-360; ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Introducción y objetivo.** El aumento de la prescripción de anticoagulantes orales ha provocado un aumento de hemorragias intracraneales, la reacción adversa más grave asociada a este grupo farmacológico. El objetivo del estudio es evaluar el carácter evitable de hemorragias intracraneales asociada a anticoagulantes orales que causan ingreso hospitalario en pacientes con fibrilación auricular. **Método.** Supervisión de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (01/01/03 al 31/03/07) con hemorragia intracraneal y fibrilación auricular; considerando hemorragia intracraneal asociada a anticoagulantes orales aquellas con una relación  $\geq$  posible al aplicar el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia. Para valorar el carácter evitable de la hemorragia intracraneal se ha estudiado la relación beneficio/riesgo del uso de anticoagulantes orales. **Resultados.** Al menos 20/57 (35,1%) hemorragias intracraneales asociadas a anticoagulantes orales pudieron ser potencialmente evitables, de las cuales en 7/20 (35%) el desenlace fue mortal, presentando secuelas 8/13 (61,5%) de los supervivientes. El fármaco sospechoso de interaccionar con anticoagulantes orales referenciado con mayor frecuencia fue el omeprazol, 11/57 (19%), a pesar de estar documentada esta interacción como altamente probable en la bibliografía y en los protocolos del Hospital. **Conclusiones.** La relación beneficio/riesgo del uso de anticoagulantes orales, el control estricto del Índice Normalizado Internacional, junto con las posibles interacciones medicamentosas deben ser evaluadas de forma individualizada y periódicamente para minimizar el riesgo de hemorragia intracraneal, que en un porcentaje elevado de casos es una reacción adversa potencialmente evitable y mortal.

**PALABRAS CLAVE:** Anticoagulantes, Hemorragia intracraneal, Fibrilación auricular.

## Avoidable intracranial hemorrhages associated with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.

### SUMMARY

**Introduction and objectives:** The increase in oral anticoagulants prescription has caused an increase in intracranial hemorrhages, the most adverse reaction to this pharmacological group. The objective of this study is to evaluate the avoidability of the intracranial hemorrhages associated with oral anticoagulants that require hospitalization of patients with atrial fibrillation. **Methods:** Survey of the medical histories of the patients who were hospitalized in the University Hospital «Virgen del Rocío» (from 01/01/03 to 03/31/07) with intracranial hemorrhages and atrial fibrillation, considering as intracranial hemorrhages associated with oral anticoagulants those with a probable relationship applying the causality algorithm of the Spanish Pharmacological Surveillance System. In order to evaluate the avoidability of the intracranial hemorrhage the risk/benefit ratio of the use of oral anticoagulants has been studied. **Results:** At least 20 out of 57 (35.1%) intracranial hemorrhages associated with oral anticoagulants were potentially avoidable, in 7 cases out of those 20 (35 %) death was the outcome, and in 8 out of the remaining 13 (61.5%) the survivors suffered after-effects. Omeprazole was the drug more frequently involved in interactions with oral anticoagulants in 11 out of 57 cases (19%) although this interaction is categorized as highly probable in the bibliography and the protocols of the Hospital. **Conclusions:** The risk / benefit ratio of oral anticoagulants, the strict control of the International Normalized Ratio and the possible drug interactions, must be assessed individually and regularly to minimize the risk of intracranial hemorrhage that is often a potentially avoidable lethal adverse event.

**KEY WORDS:** Anticoagulants, Intracranial hemorrhages, Atrial fibrillation.

## INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica, la que genera mayor número de consultas a los servicios de urgencias y más días de ingreso hospitalario (incluidas las arritmias ventriculares)<sup>1,2</sup>.

La prevalencia de la FA aumenta con la edad; en el estudio PREV-ICTUS, desarrollado en España, con diseño transversal de base poblacional entre los sujetos con edad superior o igual a 60 años (n=7108 individuos, edad media de 71,9 $\pm$ 7,1 años; 53% mujeres), la prevalencia de FA fue de 8,5% (IC 95%: 7,9-9,2%), incrementándose del 4,2% en individuos de edad entre 60-64 años al 16,5% en aquellos de edad superior o igual a 85 años<sup>3</sup>.

El 15% de accidentes cerebrovasculares (ACV) tienen su origen en embolismo cardiaco, debiéndose el 45% de éstos a FA. El riesgo de embolismo cerebral en estos pacientes también aumenta con la edad, calculándose en un 23,5 por 100 pacientes y año entre los mayores de 80 años<sup>1,2,4,5-8</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>2</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Dirección para correspondencia:** Amelia García Luque. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España.

Recibido: 28 de junio de 2010

Aceptado: 20 de octubre de 2011

## Hemorragias intracraneales de carácter evitable asociadas a anticoagulantes orales en pacientes...

La FA es la causa más común de prescripción de anticoagulantes orales (ACO), habiendo aumentado su consumo en las últimas décadas al existir un consenso por parte de la comunidad científica en su recomendación como profilaxis de fenómenos tromboembólicos, sobre todo entre los pacientes con factores de riesgo (FR) adicionales (tromboembolia previa, estenosis mitral, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fallo cardiaco, disfunción ventrículo izquierdo, edad  $\geq 75$  años), debido a que la FA, asociada o no a patología valvular, es la primera causa de embolismo, con una incidencia media de 6-8 por 100 enfermos y año<sup>3-11</sup>.

En profilaxis primaria, un reciente metaanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados (ECA),  $n=9598$  pacientes, en el que se comparó la eficacia de la anticoagulación oral versus el tratamiento antiplaquetario, mostró que los ACO reducen en un tercio el riesgo de ACV en pacientes con FA no valvular y sin ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos en comparación con los antiplaquetarios solos. Los antiplaquetarios reducen en un 20% los ACV en los pacientes con FA en comparación con ningún tratamiento, ofreciendo una opción terapéutica menos efectiva pero válida en los pacientes que no se consideren elegibles para el tratamiento con ACO<sup>12</sup>.

En profilaxis secundaria, Saxena R et al realizaron un metaanálisis con 2 ECA,  $n=1371$  pacientes, para comparar la eficacia de los ACO versus tratamiento antiplaquetario en pacientes con FA y con ACV o AIT previos, obteniendo que la anticoagulación oral era más eficaz que la terapia antiplaquetaria de forma estadísticamente significativa para prevenir todos los eventos vasculares (OR=0,67 IC 95%: 0,5 a 0,9) y para el ACV en recidiva (OR=0,49 IC 95%: 0,33-0,72)<sup>13</sup>.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan ACO para los pacientes con FA y un alto riesgo de ACV; y AAS para aquellos con un riesgo bajo o para aquellos que no pueden recibir ACO<sup>9,14,15</sup>. Se han desarrollado y validado programas de estratificación del riesgo de ACV para pacientes con FA que permiten una clasificación fiable del riesgo<sup>12</sup>.

Sin embargo, la terapia con ACO no está exenta de riesgos. Varios estudios muestran una frecuencia de hemorragia grave asociada a warfarina de hasta 10-16%, siendo la HIC la reacción adversa medicamentosa (RAM) más grave asociada al uso de ACO, con una mortalidad del 31% y una evolución a muerte o discapacidad grave en el 76% de los casos<sup>9, 16-19</sup>.

Además, la HIC asociada a ACO (HICAA) es la RAM grave infranotificada con mayor frecuencia<sup>20</sup>, y entre los FR de HICAA se cita la edad avanzada, la hipertensión arterial, la intensidad de la anticoagulación, la isquemia cerebral y el uso de ACO junto a antiagregantes plaquetarios<sup>21,22</sup>. Por otro lado, existen pocos estudios publicados sobre HICAA, no encontrando ninguno sobre el carácter evitable de esta RAM en FA, a pesar de la gravedad de esta patología y de que entre los pacientes de mayor edad, no sólo es más prevalente la FA y los FR adicionales a embolismo sistémico sino también el desarrollo de HICAA.

El objetivo del estudio es valorar el carácter evitable de las HICAA que causan ingreso hospitalario en pacientes con FA, en función de la relación beneficio/riesgo individualizada de cada paciente (adecuación a GPC, existencia de contraindicaciones y/o precauciones del uso de ACO, Índice Normalizado Internacional (INR) $>3$  al ingreso y sospecha de interacción farmacológica).

### MÉTODO

Estudio observacional, de base poblacional referido a un área hospitalaria, realizado mediante validación retrospectiva de todos los casos registrados como HIC durante el periodo 01/01/2003 y el 31/03/07.

A partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) se han identificado las historias clínicas con los siguientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) al alta: HIC (432.9 y 430) y FANR (427.3 y 427.31).

El CMBD es una base de datos sanitaria que contiene información homogénea (administrativa, clínica, demográfica) sobre todos los ingresos que se producen en los hospitales del sistema público de salud. Las variables de carácter médico (diagnóstico principal, otros diagnósticos, procedimientos quirúrgico-obstétricos y otros procedimientos diagnósticos-terapéuticos) son las que tienen mayor interés para ser utilizadas como instrumento en la evaluación de la actividad médica y todas ellas se clasifican según el CIE-9.

### Criterios de inclusión

Pacientes en tratamiento con ACO que ingresaron por HIC (documentada por tomografía axial computarizada), con cualquier tipo

**Tabla 1.** Actitud terapéutica según guía de práctica clínica de consenso ACC/AHA/ESC en pacientes con fibrilación auricular no reumática

Factores de riesgo	$\geq 75$ años	65 a 75 años	$< 65$ años
<b>Riesgo alto</b>			
- Tromboembolia previa (ACV, AIT, embolia sistémica)	ACO, INR 2.5 (2.0-3.0)	ACO, INR 2.5 (2.0-3.0)	ACO, INR 2.5 (2.0-3.0)
<b>Riesgo moderado*</b>			
- HTA, DM, fallo cardiaco, disfunción VI	$\geq 1$ FR: - ACO, INR 2.5 (2.0-3.0)  - Alternativa: AAS 81-325 mg/día	$> 1$ FR: - ACO, INR 2.5 (2.0-3.0)  - Alternativa: AAS 81-325 mg/día	$> 1$ FR: - ACO, INR 2.5 (2.0-3.0)  - Alternativa: AAS 81-325 mg/día
<b>Bajo riesgo o contraindicación ACO</b>			
-No inclusión en grupos anteriores	AAS 81-325 mg/día	AAS 81-325 mg/día	AAS 81-325 mg/día

\* Otro FR moderado es la edad igual o mayor de 75 años; AAS: ácido acetil salicílico; ACC: American Collage of Cardiology; ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; AHA: American Heart Association; AIT: accidente isquémico transitorio; ESC: European Society of Cardiology; FR: factor de riesgo; INR: índice normalizado internacional; VI: ventrículo izquierdo.

de FA, datos que se obtuvieron de la revisión sistemática de las historias clínicas<sup>23</sup>.

Se fijó el día índice y un periodo ventana de exposición de 7 días para el uso de ACO<sup>23-26</sup>.

### Criterios de exclusión

Infarto hemorrágico, definido como hemorragia difusa o parcheada en un infarto cerebral definido (el que ocurre en las dos primeras semanas del diagnóstico de ACV)<sup>27</sup>.

### Criterios para la evaluación de HICAA de carácter evitable

Se ha considerado:

- La adaptación a la GPC de consenso de las Sociedades Europeas y Americanas de Cardiología sobre la recomendación de prescribir ACO en pacientes con FA (15). Ver tabla 1.

- La existencia de contraindicaciones y/o precauciones para el uso de ACO (según ficha técnica y bibliografía)<sup>28,29</sup>.

De los dos ACO comercializados en España, sólo la warfarina tiene ficha técnica, no disponiendo de ella el acenocumarol, que es el ACO que más frecuentemente se prescribe en nuestro país<sup>30</sup>.

- Valores de INR >3 al ingreso.

Sospecha de interacción farmacológica con ACO, según la revisión sistemática de Holbrook *et al*<sup>31</sup>. Estos autores clasifican las interacciones en: I (altamente probable), II (probable), III (posible), IV (altamente improbable). Ver tabla 2.

### La relación de causalidad entre ACO e HIC

Se ha establecido con el algoritmo de Karch-Lasagna modificado, que es el utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia. Valora la secuencia temporal, el conocimiento previo existente de la RAM, el efecto retirada, el efecto reexposición y la posible existencia de otras causas etiológicas alternativas. Con la aplicación del algoritmo se obtuvo una puntuación que permitió clasificar la relación entre ACO y HIC como improbable, condicional, posible, probable y definida<sup>32</sup>. En la tabla 3 se muestra este algoritmo con su puntuación. Se consideró HICAA cuando al aplicar el algoritmo la relación resultó  $\geq$  posible.

### Población de referencia

La población objeto del estudio fueron los pacientes con FANR que ingresaron en los hospitales universitarios Virgen del Rocío desde el 1 de enero de 2003 al 31 de marzo de 2007 por un episodio de HIC estando en tratamiento con ACO.

**Tabla 2.** Interacciones (potenciación) clínicamente significativas con warfarina y niveles de evidencia.

Nivel de Causalidad	Fármacos Antiinteciosos	Fármacos Cardiovasculares	Fármacos analgésicos, antiinflamatorios e inmunológicos	Fármacos que actúan en el SNC
<b>POTENCIACIÓN</b>				
I (Altamente probable)	Ciprofloxacino Cotrimoxazol Eritromicina Fluconazol Isoniazida (600 mg/día) Metronidazol Miconazol oral gel Miconazol vaginal Voriconazol	Amiodarona Clofibrato Diltiazem Fenofibrato Propafenona Propranolol Sulfinpirazona (bifásico, con inhibición posterior)	Fenilbutazona Piroxicam	Alcohol (si enfermedad hepática concomitante) Citalopram Entacapona Sertralina
II (Probable)	Amoxicilina/clavulánico Azitromicina Claritromicina Itraconazol Levofloxacino Ritonavir Tetracilina	AAS Fluvastatina Quinidina Ropinirol Simvastatina	Acetaminofen AAS	Disulfiran Hidrato de cloral Fluvoxamina Fenitoina (bifásico, con inhibición posterior)
III (Posible)	Amoxicilina Amoxicilina/tranexámico Cloranfenicol Gatifloxacina* Miconazol tópico gel Nalidíxico ácido Norfloxacino Ofloxacino Saquinavir Terbinafina	Tirotoxicosis inducida por amiodarona Disopiramida Gemfibrozilo Metolazona**	Celecoxib Leflunomida Propoxifeno Rofecoxib Sulindac Tolmetin*** Salicilatos tópicos	Felbamato
IV (Altamente improbable)	Cefamandol+ Cefazolin Sulfisoxazol	Bezafibrato Heparina	Levamisol Metilprednisolona Nabumetona	Fluoxetina/diazepam Quetiapina

\* Fluorquinolona de 4.ª generación, no comercializada en nuestro país; +Autorización anulada en España; \*\*Diurético, no autorizado en España; \*\*\*Antiinflamatorio no esteroideo, no autorizado en España.

Tomada de: Holbrook A, Pereira J, Labiris R, *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005;165:1095-106 (cita n.º 34).

**Tabla 3.** Puntuación del algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

<p><b>A. Secuencia temporal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compatible, +2</li> <li>- Compatible pero no coherente, +1</li> <li>- No información, 0</li> <li>- Incompatible, -1</li> <li>- RAM aparece al retirar fármaco, -2</li> </ul> <p><b>C. Efecto de la retirada del fármaco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La RAM mejora, +2</li> <li>- La RAM no mejora, -2</li> <li>- No se retira el fármaco y la RAM no mejora, +1</li> <li>- No se retira el fármaco y la RAM mejora, -2</li> <li>- No hay información, 0</li> <li>- RAM mortal o irreversible, 0</li> <li>- No se retira fármaco, RAM mejora por tolerancia, +1</li> <li>- No se retira fármaco, RAM mejora por tratamiento, +1</li> </ul> <p><b>E. Existencia de causas alternativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Explicación alternativa más verosímil, -3</li> <li>- Explicación alternativa igual o menos verosímil, -1</li> <li>- No hay información para establecerla, 0</li> <li>- Hay información suficiente para descartarla, +1</li> </ul> <p><b>G. Exploraciones Complementarias</b> (niveles séricos del fármaco, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc), +1</p>	<p><b>B. Conocimiento Previo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RAM bien conocida, +2</li> <li>- RAM conocida (referencias ocasionales), +1</li> <li>- RAM desconocida, 0</li> <li>- Información en contra de la relación, -1</li> </ul> <p><b>D. Reparición de la RAM tras reexposición al fármaco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positiva: aparece la RAM, +3</li> <li>- Negativa: no aparece la RAM, -1</li> <li>- No hay reexposición o información suficiente, 0</li> <li>- RAM mortal o irreversible, 0</li> <li>- Reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica, +1</li> <li>- Reacción previa similar con otro fármaco, +1</li> </ul> <p><b>F. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad, +1</b></p> <p><b>A+B+C+D+E+F+G=Relación de causalidad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMPROBABLE, ≤ 0</li> <li>- CONDICIONAL, 1-3</li> <li>- POSIBLE, 4-5</li> <li>- PROBABLE, 6-7</li> <li>- DEFINIDA, ≥ 8</li> </ul>
--	--

Estos hospitales son el centro de referencia de un Área Sanitaria denominada «Área Hospitalaria Virgen del Rocío», cuya población asignada como hospital de referencia provincial es de 959.888 habitantes. Por lo que teniendo en cuenta la población de referencia y el periodo de estudio, se dispuso de una base poblacional de 4.079.524 personas-año. A través de las historias clínicas se comprobó que los pacientes pertenecían al área hospitalaria antes señalada.

### Análisis estadístico

Se ha realizado un estudio descriptivo; en el caso de variables continuas, cuando se compararon dos medias se utilizó la «prueba t de Student» y para más de dos medias el «análisis de varianza». Para comparar las proporciones, al analizar variables categóricas, se

**Tabla 4.** Contraindicaciones relativas y precauciones del uso de anticoagulantes.

Contraindicación relativa y/o precaución del uso de anticoagulantes orales	n/N	%
Edad ≥80 años	11/57	19,3
Hipertensión arterial no controlada	5/57	8,8
Insuficiencia renal	5/57	8,8
Antecedente de sangrado digestivo	5/57	8,8
Discrasia sanguínea	3/57	5,3
Consumo de alcohol crónico	3/57	5,3
Enfermedad hepática	3/57	5,3
Uso de ácido acetil salicílico	3/57	5,3
Aneurisma de Aorta	2/57	3,5

utilizó el estadígrafo «Chi» cuadrado, y, en su caso, la corrección por discontinuidad de Yates.

Todos los datos se procesaron mediante el paquete estadístico SPSS para Windows versión 13.0 y el programa EPIINFO 5.

### RESULTADOS

El estudio se desarrolló con un total de n=57 pacientes. De las 92 HIC que fueron causa de ingreso, 57 (62%) se consideraron asociadas a ACO.

La media de edad entre los pacientes en tratamiento con ACO fue de 73,5 años (IC 95%: 71,18 a 75,85), con un rango de edad de 46 a 88 años, siendo hombres 32/57 (56%).

La HICAA se localizó más frecuentemente a nivel lobar, 21/57 (36,8%), seguida por la localización cerebral profunda 12/57 (21%) y cerebelosa 8/57 (14%).

Respecto al tratamiento anticoagulante oral, 51/57 (89,5%) pacientes recibían acenocumarol y 6/57 (10,5%) warfarina.

Al estudiar el carácter evitable de la HIC, teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo individualizado, al menos 20/57 (35,1%) HICAA pudieron ser evitadas. De estas, 7/20 (35%) tuvieron un desenlace mortal.

En la tabla 4 se relacionan las contraindicaciones relativas al uso de ACO que presentaban los pacientes, 31/57 (54,4%) pacientes presentaban alguna contraindicación, siendo la edad ≥80 años la más frecuente. Ningún paciente presentó una contraindicación absoluta para el uso de este grupo farmacológico, aunque en alguno de ellos aparecía >1 contraindicación relativa.

Un INR > 3 al ingreso se presentaba en 16/57 (28,1%) pacientes, estando la mitad de ellos tomando algún fármaco con sospecha de interacción «altamente probable» o «probable».

**Tabla 5.** Interacciones farmacológicas potenciales con ACO.

Fármaco	n (%) respecto subcategoría	n (%) respecto a la n total
<i>Altamente probable</i>	19 pacientes	19/23 (82.61)
Omeprazol	11 (58.0)	11/23 (47.8)
Amiodarona	6 (31.6)	6/23 (26.1)
Fenofibrato	1 (5.3)	1/23 (4.3)
Diltiazem	2 (10.5)	2/23 (8.7)
<i>Probable</i>	6 pacientes	6/23 (26.1)
Simvastatina	5 (83.3)	5/23 (21.7)
AAS	3 (50)	3/23 (13.0)
<i>Posible</i>	1 paciente	1/23 (4.3)
Gembibrozilo	1 (100)	1/23 (4.3)
<i>Altamente improbable</i>	1 paciente	1/23 (4.3)
Heparina	1 (100)	1/23 (4.3)

Al estudiar la sospecha de interacción farmacológica, independientemente del INR al ingreso, 23/57 (35%) de los pacientes estaban recibiendo junto con el ACO, al menos un fármaco con posibilidad de interacción «altamente probable» o «probable» según la revisión de Holbrook A et al (34). Los fármacos involucrados por orden de frecuencia fueron omeprazol (n=11), amiodarona (n=6), simvastatina (n=5), AAS (n=3), diltiazem (n=2) y fenofibrato (n=1). Ver tabla 5.

Para caracterizar la población con sospecha de interacción medicamentosa potencial con ACO, clasificamos a los pacientes en tratamiento con ACO en dos grupos. Por un lado, los pacientes que presentaron una sospecha de interacción «altamente probable» (n=19) junto con los pacientes que presentaban una sospecha de interacción «probable» (n=4), y por otro lado aquellos que presentaban una interacción «altamente improbable» (n=1), una interacción «sin efecto clínico» (n=2) y los «no sospechosos de interacción» (n=31). No hubo diferencias significativas en variables como edad, sexo, existencia de otras causas de hemorragia o número de pacientes que ingresaron con INR>3 al comparar ambos grupos. Sin embargo, en el primer grupo la proporción de pacientes con INR>3 fue de 8/23 (34,8%) casos versus 6/34 (17,6%) en el segundo. En este último grupo no apareció ningún caso con INR>4 o INR>5, que si aparecían entre los que tomaban fármacos sospechosos de interacción (5

casos y 3 casos respectivamente). Tampoco hubo diferencias significativas al comparar el número de fármacos que los pacientes tomaban en su domicilio (6 fármacos versus 4 fármacos).

En la tabla 6 se muestra las HICAA de posible carácter evitable, según los criterios comentados en el apartado de método.

Ante la presencia de una contraindicación relativa o la sospecha de interacción farmacológica pero sin un INR>3, se asumió que el beneficio de la toma de ACO era mayor que el riesgo, no contabilizándose como posible HICAA de carácter evitable.

Se observó que en 8 pacientes el uso de ACO no se adecuaban a la GPC de consenso: 7/10 (70%) en el grupo de bajo riesgo isquémico y 1/23 (4%) en el grupo de riesgo moderado. En el grupo de bajo riesgo isquémico, 3/10 (30%) de los pacientes recibían ACO por otras indicaciones distintas a la FA.

Un total de 16/57 (28,1%) pacientes presentaban un INR>3 (en la mitad de los casos existía sospecha de interacción farmacológica «altamente probable» o «probable»), siendo menos frecuente la aparición de un INR>3 en el grupo de alto riesgo isquémico (8,3%) versus a los grupos de moderado y bajo riesgo isquémico (43,5% y 40% respectivamente).

En 8/57 (14%) casos no existía adecuación a la GPC, n=1 paciente clasificado en el grupo de moderado riesgo isquémico recibía AAS junto al ACO, no figurando en la historia clínica ninguna causa que justificara esta asociación, como embolias previas a pesar de tratamiento ACO correcto, o imposibilidad de alcanzar un INR en rango con ACO. Los otros 7 pacientes (4 de ellos, además presentaban un INR>3) pertenecientes al grupo de bajo riesgo isquémico, tampoco deberían de haber recibido terapia con ACO en función de la GPC, al no tener FR adicionales a la FA ni otra indicación que justificara la terapia anticoagulante.

**DISCUSIÓN**

A pesar de que un estudio prospectivo sería el ideal para valorar el carácter evitable de las HICAA, debido a la baja incidencia de esta patología consideramos que el carácter retrospectivo está justificado, permitiendo reunir y supervisar todas las historias clínicas con HIC y FA.

**Tabla 6.** Hemorragia intracraneal asociada a anticoagulantes orales potencialmente evitables.

Clasificación de riesgo isquémico según GPC consenso ACC/AHA/ESC	Tratamiento recomendado por GPC consenso ACC/AHA/ESC	HICAA	Contraindicación relativa de ACO n/N (%)	INR > 3 n/N (%)	Sospecha de interacción con INR > 3 n/N (%)	No adecuación a GPC n/N (%)	HICAA potencialmente evitables n/N (%)
<i>Riesgo alto</i>	ACO,	24/57	13/24	2/24	2/24	0/24	2/24
- ACV isquémico o AIT previo	INR 2,5 (2,0-3,0)	(42,1)	(54,2)	(8,3)	(8,3)		(8,3)
- Embolia sistémica							
<i>Riesgo moderado</i>	≥1 FR	23/57	14/23	10/23	5/23	1/23	11/23
- HTA	ACO,	(40,3)	(60,9)	(43,5)	(21,7)	(4,3)	(47,8)
- DM	INR 2,5 (2,0-3,0)						
- Fallo cardíaco	Alternativa						
- Disfunción VI	AAS 81-325 mg/día						
- Edad ≥75 años							
<i>Bajo riesgo</i>	AAS 81-325 mg/día	10/57	4/10	4/10	1/10	7/10	7/10
- No inclusión en grupos anteriores		(17,6)	(40)	(40)	(10)	(70)	(70)

AAS: ácido acetil salicílico; ACC: American Collage of Cardiology; ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; AHA: American Heart Association; AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitas; ESC: European Society of Cardiology; FR: factor de riesgo; GPC: guía de práctica clínica; HICAA: hemorragia intracraneal asociada a anticoagulantes orales; HTA: hipertensión arterial; VI: ventrículo izquierdo.

## Hemorragias intracraneales de carácter evitable asociadas a anticoagulantes orales en pacientes...

La supervisión sistemática de las historias clínicas fue necesaria para validar los casos: necesidad de tomografía axial computarizada para diagnóstico de HIC, exposición a ACO, algoritmo de causalidad  $\geq$  posible, valoración del carácter evitable, entre otras variables.

En los estudios de farmacovigilancia es habitual tomar como punto de corte para establecer la relación causal, los potenciales casos que tras la aplicación del algoritmo quedan clasificados con la categoría de superior o igual a «posible» o «probleable». En nuestro estudio optamos por el punto de corte superior o igual a 'posible' porque sino hubieran quedado excluidos los casos de HICAA cuyo desenlace fue mortal o irreversible, a pesar de haberse descartado otras causas etiológicas. Ver puntuación del algoritmo en la tabla 3.

Al estudiar las interacciones farmacológicas con ACO, las limitaciones más importantes en cuanto a la interpretación de resultados fueron que: a) el clínico aun conociendo la interacción pudo optar por ajustar la dosis de dicumarínico al INR óptimo del paciente, con un control más exhaustivo de este parámetro. Sólo en 3/8 (37,5%) pacientes que ingresaron por HIC con sospecha de interacción «altamente probable» o «probable» y un INR mayor de 3,0 disponíamos de controles de INR previos, por lo que no se pudo valorar si existió un control más estrecho del INR en este grupo de pacientes; b) No todas las interacciones potenciales producen un aumento del INR, por ejemplo el uso de AAS aumenta el riesgo de sangrado pero no se refleja en un aumento del INR<sup>33</sup>. En nuestro estudio 3/57 (5,3%) pacientes estaban en tratamiento concomitante con AAS; c) debido a la laguna de información sobre medicamentos sin prescripción médica, productos de herboristería o productos nutricionales que el paciente podría estar tomando, no han sido analizados como variable, al no disponer de dicha información en la historia clínica.

El carácter retrospectivo del estudio tampoco permitió evaluar otros aspectos necesarios para valorar el carácter evitable, como el cumplimiento errático de la prescripción, automedicación del paciente, obtención de variables como peso del paciente (que en la mayoría de las historias clínicas no constaba), valores de INR previos al ingreso, entre otros.

Tanto la media de edad como la mortalidad de nuestro estudio fueron concordantes con los obtenidos en los escasos estudios publicados sobre HICAA, evolucionando a muerte o discapacidad grave un total de 41/57 (71,9%) pacientes<sup>16,19</sup>.

Respecto al valor del INR, la mayoría de las HIC ocurrieron con un INR en rango (71,9%), al igual que en otros estudios publicados; la propia ficha técnica de la warfarina señala esta posibilidad, aunque la intensidad de la anticoagulación se considera un factor de riesgo de hemorragia<sup>16,27,29,34-37</sup>.

Merece destacar que entre los pacientes que al alta de la HICAA reciben ACO (n=9) en 7 pacientes (77,9%) se le prescribió concomitantemente algún fármaco sospechoso de interactuar «altamente probable» o «probable» con los ACO, siendo los fármacos referenciados con mayor frecuencia el omeprazol (n=4), seguido de la amiodarona (n=2), diltiazem, (n=1) y simvastatina (n=1). Por ello, consideramos de interés la existencia y difusión de listas locales de fármacos sospechosos de interactuar con ACO frecuentemente.

El hecho de que el omeprazol haya sido el fármaco más frecuentemente asociado al uso de ACO, a pesar de estar documentada dicha interacción como 'altamente probable' (tabla 8), podría explicarse por ser el antiulceroso de elección en los contratos-programas de los Servicios Públicos de Salud, estando su prescripción asociada a cumplimientos de objetivos. Si bien su uso podría justificarse ajus-

tando la dosis de ACO mediante una monitorización más intensiva del INR, que como señalábamos con anterioridad, este extremo no ha podido estudiarse por el carácter retrospectivo del estudio.

Merece mención como entre los pacientes pertenecientes al grupo de «alto riesgo isquémico» fue menos frecuente la aparición de un INR fuera de rango, probablemente por un control más exhaustivo de este grupo de pacientes.

Respecto a la asociación de ACO y AAS, existe un metaanálisis que compara el riesgo de HIC entre esta asociación y el ACO sólo, obteniendo un RR de 5,4 (IC 95%: 1,2-4,8) y una NNT: 147 (IC 95%: 79-996). A pesar de no aumentar el riesgo de forma importante, no se aconseja su uso a no ser que se considere necesario<sup>38</sup>.

En 7/20 (35%) HICAA, el desenlace de la RAM potencialmente evitable fue mortal, y 8/13 (61,5%) de los supervivientes presentaron secuelas, lo cual pone de manifiesto la importancia de la prevención de esta patología.

Por último, señalar que varios autores consideran prematuro hacer extensiva la recomendación de que todos los pacientes de edad avanzada con FANR deban ser anticoagulados<sup>39,40</sup>.

En resumen, al menos una tercera parte de las HICAA (RAM grave y en un alto porcentaje de casos mortal) fueron potencialmente evitables en nuestro estudio. Por ello, consideramos necesaria una evaluación individualizada y periódica de los pacientes con FANR en tratamiento con ACO, en función de: adherencia a GPC, contraindicaciones/precauciones del uso de ACO, control estricto del INR y/o presencia de interacción farmacológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez L, Ricoy E. Fibrilación auricular. Guías Clínicas 2004; n° 4. Disponible en: [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)
2. Economides E, Singh BN. Antithrombotic therapies for stroke prevention in atrial fibrillation. *Minerva Cardioangiol* 2004;52:125-39.
3. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterra JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:616-24.
4. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
5. Durán C, Rodríguez C, Tato F, Alonso N, Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna* 2003;20:377-84.
6. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *CHEST* 2001;119:194S-206S.
7. Altirriba J, Ballester M, Vila F, Sant E, Mourello M, Solórzano Y, et al. Anticoagulación oral. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. *Protocolos* 1/2004. Disponible en: [www.doyma.es](http://www.doyma.es)
8. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-9.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antithrombotic therapy. Edinburgh: SIGN 1999;154:1449-57. Disponible en: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
10. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspectiva (1992 to 2002). *Stroke* 2006;37:1996-74.
11. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez F et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:810-20.
12. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Anticoagulantes orales versus tratamiento antiplaquetario para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular y sin antecedentes de accidente cerebrovascular ni accidente isquémico transitorio (Revisión Cochrane traducida) En: La Bibliote-

- ca Cochrane Plus, 2007. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
13. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulantes versus tratamiento antiplaquetario para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no reumática y antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
  14. Singer D, Albers G, Daleln J, Go A, Halperin J, Manning W. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429-56.
  15. Fuster V, Rydén L, Cannom D, Curtis A, Ellengogen K, Halperin J, et al. ACC/AHA/ESC. Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:1329-64.
  16. Cantalapiedra A, Gutierrez O, Tortosa JI, Yañez M, Dueñas M, Fernández E, et al. Oral anticoagulant treatment: risk factors involved in 500 intracranial hemorrhages. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:113-20.
  17. Aguilar MI, Hart R. Anticoagulantes orales para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no-valvular y sin antecedentes de accidente cerebrovascular o accidentes isquémicos transitorios (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
  18. Rodríguez-Campello A, Roquer J, Gomis M, Munteis E, Ois A, Herráiz J. Hemorragia cerebral en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. *Rev Neurol* 2005;40:19-22.
  19. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault KE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007;120:700-5.
  20. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:483-7.
  21. Hart R, Tonarelli S, Pearce L. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy. *Stroke* 2005;36:1588-93.
  22. Sam C, Massaro JM, D'agostino RB, Levy D, Lambert JW, Wolf PA, et al. Warfarin and aspirin use and the predictors of major bleeding complications in atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;94:947-51.
  23. Thrift A, McNeil J, Forbes A, Donnan G. Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: case-control study. *BMJ* 1999;318:759-64.
  24. Sedano MC, Flórez J. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson SA, 2003;803-4.
  25. Majerus PW, Tollegesen D. Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. En: Hardman J, Limbird L, Goodman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw Hill, 2002;1535-44.
  26. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Catálogo de Medicamentos 2007. Madrid, 2007;563-615.
  27. Brophy MT, Zinder KE, Gaehe S, Ives C, Gagnon D, Fiore LD. Anticoagulant use for atrial fibrillation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1151-6.
  28. García-Lizana FR, Sarría-Santamera, Gol-Freixa J. Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica: ¿cuándo indicarla? *Aten Primaria* 2004;34:374-8.
  29. Ficha técnica del Aldocumarâ, 2001. Disponible en: [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)
  30. Interacciones del acenocumarol con importancia clínica. *Boletín Terapéutico Andaluz* nº 1, 2004. Disponible en: [www.easp.es/cadime](http://www.easp.es/cadime)
  31. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M, et al. Systematic Overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106.
  32. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de codificación (diciembre 1994). Versión 3ª.
  33. Jönsson A, Spigset O, Jacobsson I, Hägg S. Cerebral haemorrhage induced by warfarin-the influence of drug-drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:309-15.
  34. Fang M, Chang Y, Hylek E, Rosand J, Greenberg S, Go A et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52.
  35. Kucher N, Castellanos LR, Quiroz R, Koo S, Fanikos J, Goldhaber SZ. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. *Am J Cardiol* 2004;94:403-6.
  36. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela BM, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. The increasing burden of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:623.
  37. Steiner T, Rosana J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. Current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006;37:256-62.
  38. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cardiovascular diseases* 1999;9:215-7.
  39. Szucs TD, Bramkamp M. Pharmacoeconomics of anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a review. *J Thromb Haemost* 2006;4:1180-5.
  40. Norman A, Desbiens, MD. Deciding on anticoagulating the oldest old with atrial fibrillation: insights from cost-effectiveness analysis. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:863-9.