

Manejo hematológico del accidente cerebrovascular hemorrágico

Hematologic management of hemorrhagic cerebrovascular accident

Pombo G

Sanatorio Mater Dei.

gpombo58@hotmail.com



SIMPOSIO SIMULTÁNEO B
SIMPOSIO
DE NEUROLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 167-176
Septiembre 2018

Palabras claves: accidente cerebrovascular hemorrágico, drogas antitrombóticas, antídotos.

Keywords: hemorrhagic cerebrovascular accident, antithrombotics drugs, antidotes.

Introducción

El sangrado intracraneal (HIC) es una de las complicaciones hemorrágicas más trascendentes debido a su elevada morbimortalidad. Representa un 10-15 % de todos los accidentes vasculares cerebrales (ACV) ^(1,2). Datos estadísticos reportan una incidencia de 24.6 por 100.000 personas/año, con una mortalidad cercana al 40% dentro del mes, la mitad de ellas se muere dentro de las primeras 48 horas, y de hasta un 55% al año ⁽³⁻⁵⁾. La independencia física al año oscila en el 12-26% ⁽⁶⁻⁹⁾. En un estudio de 3448 pacientes, el 34% eran octogenarios.

De los pacientes con HIC, los anticoagulados representan el 10-20%, siendo ésta un motivo de consulta, no despreciable, al área de emergencia. Dicha

población tiene 7-10 veces más riesgo de HIC que los no anticoagulados ⁽²⁾. Es así que la incidencia de este tipo de manifestación hemorrágica en los que reciben tratamiento anticoagulante (ACO) es 0.6-1%/año. En ensayos clínicos con anti-vitamina K (aVK) y en poblaciones seleccionadas, es de 0,2%/año ⁽¹⁾. Es muy probable que en el mundo real sea mayor, pues son más añosos los que reciben ACO y, a la vez, son también más frágiles y pasibles de padecer comorbilidades. La mortalidad hospitalaria es de aproximadamente un 40% que los no anticoagulados: 25-29%, y una incapacidad mayor del 60% al año ⁽⁶⁻⁹⁾. Del total de muertes en los pacientes anticoagulados, el 60-90% ocurren por HIC ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Un

análisis de 141.000 pacientes con HIC, 14% recibía ACO [10% aVK, 3.5% nuevos anticoagulantes orales directos (NATs)]. La población bajo tratamiento anticoagulante fue más añosa, con mayor prevalencia de accidente cerebrovascular previo y fibrilación auricular (FAu). La mortalidad intrahospitalaria fue mayor para los anticoagulados (aVK 32%, NATs 26%) que para los no anticoagulados (22.5%)⁽¹³⁾.

Respecto de los nuevos antitrombóticos directos, se ha reportado, en ensayos clínicos, una incidencia de HIC 50% menor que con aVK⁽⁷⁾. Connolly y cols, en un meta-análisis, reporta que los aVK aumentan el riesgo de hematoma subdural aproximadamente 3 veces más que los antiagregantes plaquetarios (AAP) (monoterapia) y que anti Xa directos.

La experiencia con éstos últimos y el riesgo de HIC en el mundo real es menos conocida. Sin embargo, en un trabajo reciente, la estadística no parece ser muy diferente a la publicada en los ensayos de clínicos⁽¹⁴⁾.

Es de hacer notar que la hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante relacionado con la HIC espontánea, sobre todo en la localización profunda, duplicando a la lobar⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Clasificación de los sangrados

Las HIC pueden presentarse, acorde a su localización, a nivel intraparenquimatoso (lobar o profunda), subaracnoidea o bien como un hematoma epidural. A la vez pueden manifestarse como aisladas o combinadas. Respecto de su etiología, podrán ser: espontáneas (80-85%) o secundarias. Dentro de la primeras, de origen vasculopático (hipertensivo) o por angiopatía amiloide (AAC). Las secundarias pueden obedecer a traumatismos, malformaciones vasculares, malformaciones vasculares, embólica venosa, intratumoral, alteración de coagulación o drogas^(18,19).

Las intraparenquimatosas con afectación lobar se originan a nivel cortico-subcorticales de los lóbulos frontales, parieto temporal u occipital. Son las más representativas en los que reciben tratamiento anticoagulante y, a la vez, se relacionan con la AAC. Desde el punto de vista clínico suelen ser las más sintomáticas al ingreso, las de mayor volumen, las más proclives a extenderse (subaracnoidea o subdural), y las de mayor tasa de recurrencia (15 y 22% al año y 2 años, respectivamente)⁽²⁰⁻²²⁾.

La variedad intraparenquimatosas profunda asienta en ganglios basales, tálamo, cápsula interna, cerebe-

lo y tronco cerebral. Su génesis reside en la lipohialinosis de la arterias perforantes profundas, y se las relaciona con la HTA⁽¹⁹⁾. La tasa de recurrencia es de 2 y 4% al año y 2 años respectivamente⁽²⁰⁻²²⁾.

El estudio SMASH-U propuso una clasificación etiológica de las HIC, reportando que las lesiones estructurales, cavernomas y malformaciones arteriovenosas representaban el 5%, siendo pequeñas, de escaso volumen, mejor pronóstico, con una mortalidad a 3 meses del 4%, mientras que un 14% se presentaron en los pacientes bajo ACO. Éstas eran lesiones grandes, de peor pronóstico, con una mortalidad del 54%⁽²³⁾.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con una HIC, en la tomografía realizada a tres o menos horas del inicio del cuadro, presentan una expansión mayor al 30% en las imágenes posteriores. Es así que la expansión del hematoma tiene un valor predictivo del deterioro clínico y de la morbimortalidad, sobre todo en la población de pacientes bajo ACO⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Reportes más recientes en población de 500 pacientes con HIC, bajo ACO (aVK y NATs) resultan en una mortalidad a 90 días del 30%, similar para ambos tipos de ACO, en la cual sólo el 20% recibía NATs⁽²⁸⁾.

Un estudio utilizando acenocumarol (AC), retrospectivo (base de datos), el tiempo en rango terapéutico después de los 6 meses del ingreso fue del 100 %, luego de los 6 meses fue 80%. Se lo comparó con los estudios clásicos en FAu con los NATs (Relly, ROCKET, ARISTOTLE, ENGAGE), los cuales utilizaron warfarina (W) en la rama de aVK. En el "mundo real", los resultados obtenidos muestran, respecto a HIC, que dabigatrán (DB) 150 mg y 110 mg, rivaroxabán (RV), apixabán (AP) y edoxabán (EX) presentan una disminución significativa de HIC (vs AC)⁽¹⁴⁾, datos similares al análisis publicado por Eikelboom en 2016, respecto de la evaluación de los eventos hemorrágicos en dichos estudios comparados con W⁽²⁹⁾.

En un análisis de subgrupos acorde para un CHADS2 mayor o igual a 3, sólo el AP mostró una disminución significativa de HIC, comparada con AC⁽¹⁴⁾.

Signos tales como manchas (*spots*), o sea el contraste dentro del hematoma, y más aun si son múltiples, han sido descriptos por angio TC o TC con contraste, como predictores del riesgo de expansión^(30,31).

Tratamiento de la HIC en pacientes bajo ACO

Los sangrados intracraniales representan una emergencia médica debido a su evolutividad temprana, presentando una elevada morbimortalidad. Por lo tanto, debe establecerse un diagnóstico y un tratamiento precoz. Requiere un manejo multidisciplinario, desde el emergentólogo que es quien, en la mayoría de la veces, recibe al paciente y quien debe iniciar el algoritmo diagnóstico y terapéutico, con la participación del intensivista, del neurólogo/neurocirujano y del hematólogo. En el contexto de los pacientes que reciben ACO, debe conocerse la droga que recibe (aVK o NATs) con el objeto de guiar la conducta de reversión. La mayoría de las HIC ocurren con RIN en rangos terapéuticos.

La reversión debe realizarse rápidamente, independiente del tamaño del hematoma, localización e indicación de la anticoagulación. Diversos reportes hacen referencia a la importancia de obtener reversiones rápidas y efectivas de anticoagulación (RIN < 1.5), dentro de las primeras 2-4 horas de la admisión, lo cual incidiría en la mortalidad y discapacidad posterior. En un estudio observacional en 314 pacientes con warfarina que requirieron reversión urgente, el tiempo medio para revertir el RIN a < 1.5 fue de 11.8 horas con plasma fresco congelado (PFC), y de 5.7 horas con concentrados complejo protrombínico de 4 factores (CCP-4F), ($p < 0.0001$). La población de HIC fue 29% con PFC y 21% con CCP⁽³²⁾.

En el caso de los aVK, se debe administrar vitamina K (VK) 10 mg EV lento diluido. Su eficacia para lograr un RIN < 1.5 puede demorar hasta 24 horas. Se indica a los fines de mantener revertido el efecto de los aVK a un plazo mayor. Trabajos retrospectivos, con la sola administración de VK vs PFC o CCP, reportan hasta un 50% de expansión del hematoma⁽³³⁾. A pesar del retardo en el comienzo de acción, la VK ocasiona una reversión sostenida y durable de la actividad anticoagulante, siendo recomendada en conjunción con otros agentes reversores (Figura 1). Los CCP son preferibles al PFC. Si bien éste último está más fácilmente disponible y es de bajo costo, se requieren grandes volúmenes (10-15 mg/kg), logrando efectos neutralizantes más tardíos y parciales. A la vez, tienen el riesgo de TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) y sobrecarga de volumen, sobre todo en la población añosa. Respecto de los CCP, se prefieren los de 4 factores, si

bien no hay recomendación firme en lo que hace a la dosis a emplear (ajustada al peso corporal: 25-50 U/kg vs fijas: 1000 U). La misma puede variar en función del RIN a la admisión: RIN 2-4: 25 UI/kg, 4-6: 35 UI/kg, > 6: 50 UI/kg⁽³⁴⁻³⁸⁾, así como características individuales del paciente, como ser: alto riesgo tromboembólico (TE) o factores de riesgo vascular. Son más costosos y, al parecer, no acarrear mayor riesgo trombótico (1.6-1.8%)^(29,39,40), respecto del PFC. Su administración es rápida y en pequeños volúmenes, logrando un efecto reversor más eficaz en las primeras horas.

Hemorragia intracraneal
Reversión efecto antitrombótico

Anti-vitamina K
Vitamina K 10 mg EV
CCP-4F 50 UI/kg (vs PFC)

Inhibidores directos de trombina:
dabigatrán
Lavado gástrico (dentro de las 2 hs)
(opción hemodiálisis)
Idarucizumab
Opcion FEIBA o CCP-4F

Inhibidores directos Xa:
rivaroxabán - apixabán - edoxabán
Andexanet α
CCP-4F

Antiagregantes plaquetarios
¿Concentrados de plaquetas?
¿Desmopresina?

Figura 1. Modalidades terapéuticas para reversión del sangrado intracerebral

El empleo de FEIBA (*factor eight inhibitor bypass activity*), evaluado en forma retrospectiva en 84 pacientes con HIC que recibían ACO, fue comparado con PFC: FEIBA (dosis media 20 U/kg), con o sin PFC en 34 pacientes, mientras que PFC solo en 50 pacientes. El tiempo medio para obtener un RIN < 1.5 fue más temprano con FEIBA (0.5 horas vs 10 horas con PFC, $p < 0.001$). Se observaron eventos trombóticos durante la internación en 12% (FEIBA) vs 8% (PFC), con $p 0.56$ ⁽⁴¹⁾, sin embargo el empleo de éstos para neutralizar el efecto de aVK es más costoso y no exento de complicaciones tromboembólicas.

El factor VII activo recombinante (rVIIa) no tiene indicación formal en esta situación crítica^(1,36,42-48).

Como conclusión, en pacientes con HIC en ACO con aVK, utilizar VK EV, asociada a CCP-4F, siendo esta modalidad la terapia de remplazo estándar en el paciente que recibe aVK con sangrado que amenaza la vida⁽¹⁾.

Respecto de los NATs, es importante conocer características farmacocinéticas de los mismos, fundamentalmente vida media, unión a proteínas y vías de excreción. En la práctica, tener presente droga y dosis de la misma, la función renal, así como el tiempo transcurrido desde de la última dosis recibida. Con vías de excreción normales, al cabo de 2 vidas medias biológicas queda un 25% de la droga circulante, y al cabo de 3, un 15%. La excreción del DB y el RV son fundamentalmente por vía renal, mientras que el AP lo es por vía fecal. El DB tiene una unión pobre a proteínas, por lo cual el lavado gástrico temprano (carbón activado 50 gr), antes de las 2 horas de la ingesta, puede tener alguna utilidad, pero en estos pacientes neurológicos el estado de conciencia así como la deglución deben hallarse intactos, pues si no existe el riesgo de aspiración pulmonar, en cuyo caso deberá realizarse sólo si el paciente esta intubado.

Las pruebas de coagulación clásicas no son representativas del efecto anticoagulante, así como tampoco de los niveles circulantes de las drogas, excepto el tiempo de trombina (diluida) y el test de ecarin, para el DB, las cuales, de ser normales, prácticamente permiten descartar niveles plasmáticos significativos del DB.

Si la función renal es normal, si han transcurrido 3-5 vidas medias desde la última toma y el paciente no recibe ninguna de las pocas drogas que pueden interferir con la medicación en cuestión, no hace falta reversión específica.

En nuestro medio sólo existe antídoto para los anti-trombóticos directos (DB): el idarucizumab (IDA), anticuerpo monoclonal con una afinidad 350 veces mayor que la trombina, carece de actividad biológica intrínseca sobre el sistema de coagulación. Produce una reversión completa, inmediata (dentro de las 4 horas) y sostenida, siendo eliminada a las 12 horas de administrada. Un fenómeno de rebote del DB puede presentarse a 12-24 horas, por reentrada del espacio extravascular, pudiendo requerir una segunda dosis de IDA, dependiendo de la situación

clínica del paciente. La dosis recomendada de IDA es de 5 gramos (2 viales de 2,5 gr), EV en 5-10 minutos (estudio REVERSE AD)⁽⁴⁹⁾. El deterioro de la función renal no altera la eficacia del anticuerpo, no requiriendo ajuste de dosis en tal situación.

La VK carece de utilidad para su neutralización. Los estudios realizados con CCP-4, fueron en animales e individuos voluntarios sanos, con pocos datos en humanos como para emitir una recomendación. El empleo de CCPa (FEIBA), a dosis de 50 U/kg, puede ser de utilidad si no se dispone de IDA, o si ha recibido otro inhibidor directo de trombina (IDT) y ha transcurrido menos de 3-5 vidas medias, sin evidencia de insuficiencia renal^(46-48,50).

Los inhibidores directos del Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) también cuentan con un agente reversor, el andexanet alfa, aún no disponible en nuestro medio, Se trata de una proteína recombinante, factor Xa "tramposo" modificado, que no posee el dominio Gla, careciendo de actividad catalítica intrínseca. También tiene un efecto neutralizador de los inhibidores indirectos del Xa -heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux-. Se administra en una dosis de 400 mg EV en 15-30 minutos, seguido de una infusión continua de 480 mg durante 2 horas, para evitar rebote de la actividad antiXa⁽⁵¹⁾. Un tercer antídoto es el ciraparantag. Se trata de una pequeña molécula catiónica, sintética, soluble en agua, (compuesto de Darginina), con amplia actividad contra varios anticoagulantes: heparina, HBPM, NATs. El mecanismo de acción es poco conocido. Se administra por vía EV en una dosis de 100-300 mg en bolo^(52,53).

Ante la falta de dichos agentes reversores, se puede utilizar CCP 50 U/kg, similar a su empleo para neutralizar aVK. Grandhi reporta 18 pacientes con HIC recibiendo RV y AP, siendo utilizados CCP-4 para su reversión, con resultados promisorios⁽⁵⁴⁾. Tao y cols, en 43 pacientes bajo RV y AP sometidos a procedimientos invasivos de urgencia y/o sangrado, evaluaron la seguridad TE a 14 días tras la administración de CCP-4F en dosis de 25-50 UI/kg, con sólo 1 evento TE reportado (2.1%)⁽⁵⁵⁾. Schulman reportó 66 pacientes con sangrado mayor tratados con CCP (2000 UI), que recibían RV (56%) o AP (44%). La efectividad fue valorada como buena en el 65%, moderada en 20%, y pobre/nula en 15%. Para los 36 pacientes con HIC, los rangos fueron 67, 17 y 17%, respectivamente⁽⁵⁶⁾.

Recurrencia-reinicio de anticoagulación

Luego de presentar una HIC, se abre el interrogante: ¿se debe reiniciar la anticoagulación?. Si es sí, ¿cuándo y con qué? No hay estudios prospectivos respecto del beneficio del reinicio de la anticoagulación posterior a una HIC. Tampoco hay índices pronósticos que evalúen riesgo de recurrencia de las hemorragias. El HAS-BLED y otros índices de sangrado se han implementado para evaluar riesgo de sangrados mayores, y no específicamente HIC y menos aun la recurrencia de ésta. Después de una HIC pocos pacientes reinician anticoagulación. Por lo tanto, la decisión pasa por un análisis individual del riesgo/beneficio de reinstaurar dicha terapia. Los pacientes que han presentado una hemorragia lobar, así como las relacionadas a AAC, poseen una tasa elevada de recurrencia.

Tiempo de reinicio

De los que reinician ACO post HIC, el mayor número son por otras causas y no por FAU. Muchos de ellos, en esta población, lo hacen con AAP.

Limitaciones en la literatura disponible resultan en la no discriminación de la localización ni tamaño de las lesiones hemorrágicas cerebrales, los cuales, al parecer, tiene diferentes tasas de recurrencia. Se incluyen dentro de un mismo estudio situaciones de diferente riesgo TE. La mayoría son estudios retrospectivos, observacionales. Muchos de los pacientes también son perdidos de seguimiento⁽¹⁸⁾.

Estabilizado el sangrado, el tiempo de reinicio varía en un amplio rango, 3 días a 30 semanas, basados en estudios retrospectivos^(57,58). Los pacientes de alto riesgo de recurrencia TE, por ejemplo portadores de prótesis valvulares mecánicas (PVM), tal vez tengan que reiniciarlos más precozmente, que aquéllos con FAU o tromboembolismo venoso (TEV) de bajo riesgo.

Dos estudios han propuesto rangos diferentes de tiempo para reiniciar el ACO. Así Maajed A, en su serie retrospectiva de 234 pacientes bajo aVK que presentaron HIC, sugiere una reinstauración del mismo dentro de un lapso de 10 a 30 semanas, reportando que las hemorragias subdurales poseen más riesgo de recurrencia de sangrado, sobre todo si son lobares^(57,59).

Mientras que Pennlert J, en el registro sueco de pacientes con FAU, recomienda reiniciar en 7-8 semanas. Sólo el 8-14% de los pacientes post HIC se re-anticoagularon⁽⁶⁰⁾.

El estudio germano, retrospectivo, multicéntrico, valoró reinicio de aVK en HIC espontánea en 172 (24 %) de 719 pacientes. El tiempo medio al reinicio fue 31 días. El estudio incluyó pacientes con PVM y FAU. El grupo que reinició presentó menos eventos isquémicos (5.2% vs 15% vs no re-ACO), sin incremento significativo de las manifestaciones hemorrágicas. El subgrupo con FAU que reinició ACO, presentó disminución de la mortalidad a largo plazo (HR 0.25; 95.5 IC, 0.125-0.53; $p < .001$)⁽⁴⁵⁾. Un estudio no sistemático de reinicio de ACO en pacientes con HIC sugieren hacerlo después de 7-14 días en pacientes con localizaciones profundas y alto riesgo de eventos TE (FAU no valvular con $CHA_2DS_2 \geq 4$ o PVM) y, más tardíamente, después de 4 semanas, en otras poblaciones de pacientes⁽⁶¹⁾. En un análisis retrospectivo-cohorte, 267 pacientes reiniciaron aVK luego de primer HIC. El 30% de la población eran portadores de VPM, y 45% tenían FAU. La recurrencia de HIC fue de 7.5% (2.56%/año), con una mortalidad de 0.4%/año. El 30% de las HIC recurrentes fueron post-traumáticas⁽⁶²⁾.

El estudio danés valoró riesgo de accidente cerebrovascular recurrente junto a mortalidad en 1752 pacientes con FAU que reiniciaron ACO post-HIC, aVK en 65%, aVK + AAP en 33%, con tiempo de reinicio de 34 días y un seguimiento a 1 año. El punto final combinado (accidente cerebrovascular/embolismo sistémico + mortalidad) fue 13.6%/año (vs 27.3%/año en no anticoagulados), con un HR 0.55; 95 % IC, 0.39-0.78⁽⁶³⁾.

Un comité de expertos valoró en pacientes con HIC & ACO, la reversión aguda y el posterior reinicio de la misma en distintos escenarios clínicos. En pacientes de alto riesgo TE y con su evento hemorrágico estabilizado, se sugiere reinicio entre 3-10 días⁽⁵⁸⁾. Otras revisiones de 492 pacientes también recomiendan ese compás de espera de 72 horas post sangrado⁽⁶⁴⁾.

En un meta-análisis de 12 estudios de cohorte, observacionales, incluyendo 3431 pacientes con HIC, 38% reiniciaron ACO, mayormente se trataba de PVM. No se observó que ocasionara aumento de la mortalidad a largo plazo (RR "pooled" 0.60, 95% IC 0.3-1.19), así como incremento de la recurrencia hemorrágica cerebral (RR 1.14, 95% IC, 0.72-1.80; $p = 0.57$). Pero sí, en forma significativa, el reinicio de ACO disminuyó los eventos TE (RR 0.31; 95% IC 0.23-0.42m, $p > .001$). En el subgrupo de

pacientes con FAU, este reinicio de ACO se asoció a menor mortalidad a largo plazo (RR 0.27, 95% IC 0.20-0.37, p < .001)⁽⁶⁵⁾.

En la decisión de cuál anticoagulante emplear al

momento del reinicio, considerar comienzo de acción de los distintas drogas. Es así que los NATs lo harán más tempranamente (0.5-4 horas), mientras que los aVK mas tarde (36-72 horas)⁽⁶⁶⁾.

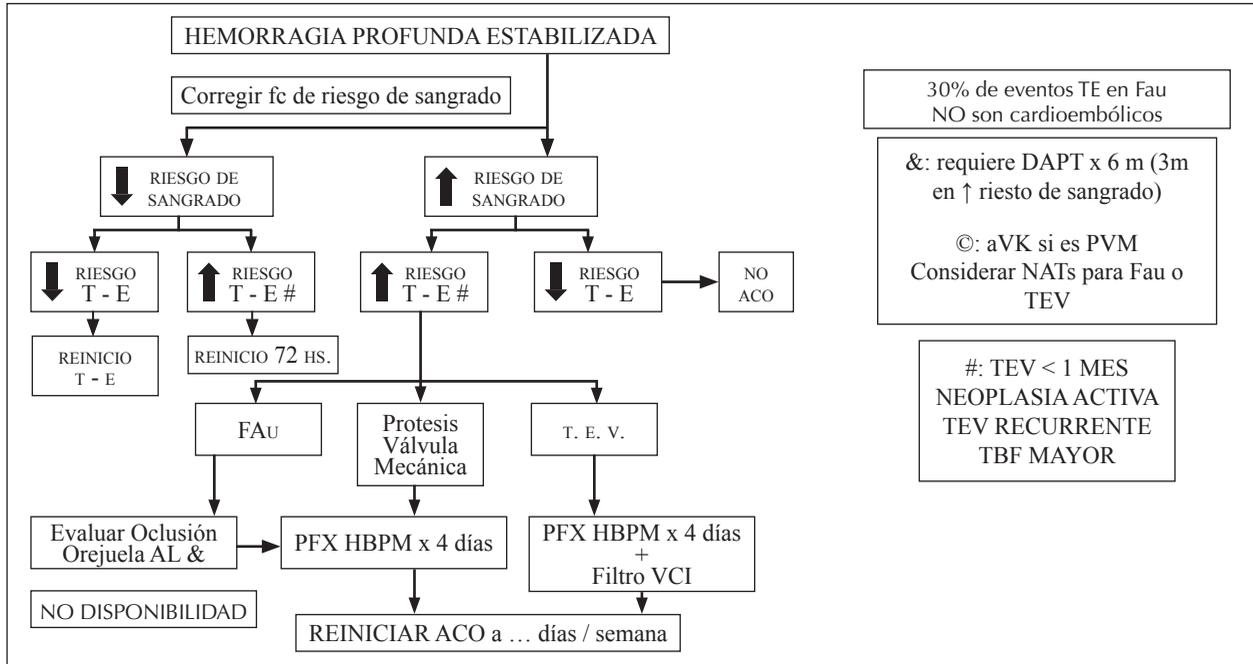


Figura 2. Conducta antitrombótica en hemorragia intracranial profunda

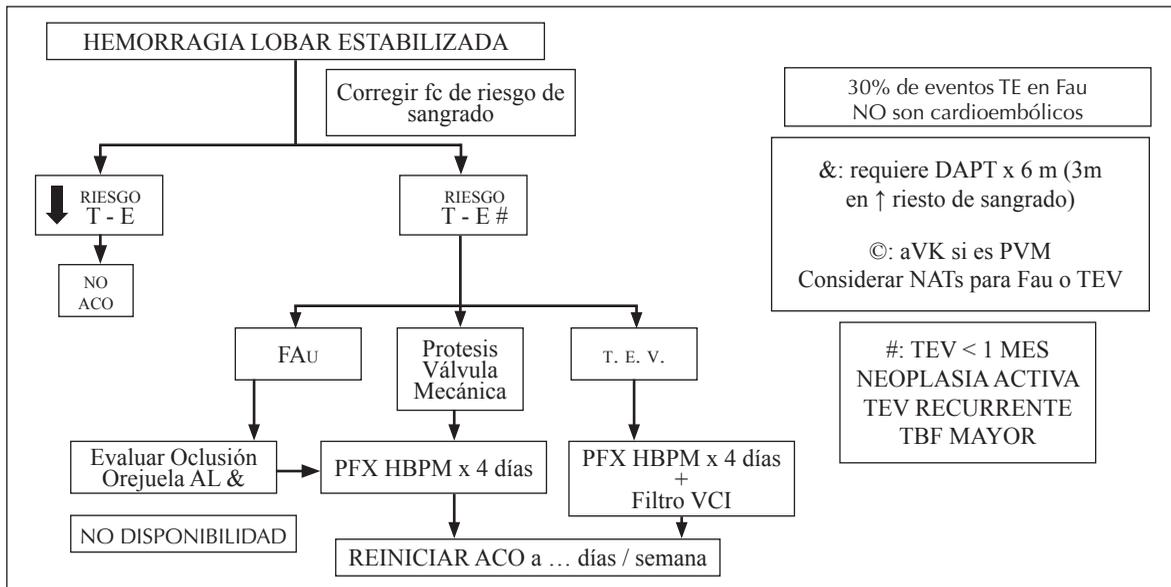


Figura 3. Conducta antitrombótica en hemorragia intracranial profunda

En resumen, al evaluar el reinicio de ACO en los pacientes con HIC deben tenerse presente las siguientes consideraciones: indicación de la anticoagulación, características del evento hemorrágico (espontáneo, lobar, sospecha de AAC, presencia de microsangrados, HTA e índice de fragilidad son ca-

racterísticas asociadas con el riesgo de recurrencia), el riesgo/beneficio de la reinstauración, así como el momento oportuno para hacerlo y cuál droga emplear. Recordar que este análisis de decisión debe tener un enfoque multidisciplinario, al cual también debe incorporarse la opinión del enfermo y/o fami-

liar responsable. Los pacientes de alto riesgo TE (sobretudo válvulas protésicas) tal vez requieran un inicio más temprano con aVK, y no con los NATs. En los otros grupos de alto riesgo -TEV, FAu- deberá plantearse la posibilidad de utilizar alguna terapia alternativa (ejemplo: ligadura de orejuela, filtro de vena cava inferior, según el caso, así como dosis ajustadas de HBPM), hasta que se defina si será posible, en un futuro más alejado, la reinstauración del ACO (**Figuras 2 y 3**)^(19,79).

Hemorragia intracraneal & antiagregantes plaquetarios

De los pacientes que son admitidos con HIC, aproximadamente un 10-30% recibe AAP, principalmente aspirina (AAS) o clopidogrel (CPG). El riesgo de HIC en los que reciben AAS es bajo (< 1%/año). Se ha reportado asociación de ellos con un mayor volumen del hematoma al ingreso, crecimiento del mismo y aumento de la mortalidad^(67,68).

Estudios en síndromes coronarios agudos, evaluando prasugrel (PSG) vs CPG (TRITON-TIMI 38) en 13400 pacientes, reportan un riesgo de HIC de 0.3% para cada una de las ramas⁽⁶⁹⁾. Mientras que otro, comparando ticagrelor (TCG) vs CPG (PLATO) en 18400 pacientes, hacen lo propio comunicando 0,2% y 0,1%, para ambas drogas respectivamente⁽⁷⁰⁾. Bakheet y cols, en un grupo de 3 ensayos clínicos (11500 pacientes con AAS & CPG y otro número similar con AAS sola), reportan un riesgo absoluto bajo de hematoma subdural (dual vs AAS sola), promedio 1.1/1000 pacientes/año. El mismo se ve incrementado con el esquema dual en el tratamiento crónico.

En la práctica cotidiana al recibir pacientes con estas características, HIC & AAP, parece razonable transfundir 1-2 concentrados plaquetarios de un dador único y en forma precoz (dentro de las 6 horas del comienzo de los síntomas)⁽⁷¹⁾. El objetivo reside en limitar el crecimiento del hematoma a fin de reducir mortalidad y dependencia. Sin embargo esta conducta tiene resultados contradictorios en los reportes de la literatura, incluso hasta con un impacto clínico perjudicial. Se ha evidenciado mejoría de la funcionalidad plaquetaria tras la administración de plaquetas, pero sin un correlato clínico acompañante.

Baharoglu y cols, en el estudio PATCH, en pacientes con HIC espontánea que recibían AAP, al menos no dentro de los 7 días de su ingreso, compara

transfusión de plaquetas (dentro de las 6 horas de la admisión) vs cuidados estándar, en 97 y 93 pacientes por rama. El índice de probabilidad para mortalidad o dependencia a 3 meses fue mayor para el grupo transfundido (relación de probabilidades común ajustada 2.05, 95% CI 1.18-3.56; p=0.0114). Este mismo grupo presentó un 42% de efectos adversos serios durante su internación (vs 29% para rama control), con una mortalidad intrahospitalaria del 29% y 17% respectivamente. Los autores recomiendan evitar la administración de plaquetas en los pacientes con HIC que reciben AAP^(38,72). Otras comunicaciones tampoco han evidenciado beneficio en esta población de pacientes⁽⁷³⁾.

El empleo de desmopresina (DDAVP) también es una conducta frecuente y, en menor escala, el uso de drogas inhibitoras de la fibrinólisis, careciéndose de estudios controlados y randomizados que avalen dicha terapia en este contexto.

Consideraciones

Al momento de tener que resolver sobre el futuro tratamiento antitrombótico a seguir después de un evento hemorrágico cerebral, tema sobre el que al momento actual se carece de consenso, se adjuntan algunos lineamientos⁽⁷⁸⁾, que no son para nada taxativos y están sujetos a modificación, según la mejor resolución del equipo multidisciplinario que asista al enfermo. A saber:

- posponer ACO si la HIC ocurrió en rango adecuado, HTA no controlada, sangrado cortical, microsangrados (> 10) múltiples o si requiere AAP dual.
- reiniciar ACO si HIC ocurrió con sobredosis de aVK, si fue traumático, si tuvo causa tratable, si estuvo localizado en ganglios de la base, si tiene lesiones leves en sustancia blanca, si se ha extraído un hematoma subdural o se clameó con éxito un aneurisma
- rotar a NATs post HIC (R: I Ib, E: B). Discutible también, hay reportes en los cuales las HIC relacionadas a estas nuevas drogas son de menor volumen, con menos riesgo de expansión y menor discapacidad posterior^(13,74-76).
- si se ha decidido reiniciar ACO, hacerlo después del mes (R: I Ib, E: B). Este periodo es variable y está en función de las características de cada paciente (si riesgo de TE alto, puede ser más pre-

coz: 1-2 semanas). Algunos también recomiendan una pre-fase con HBPM a baja dosis, previa al inicio de ACO⁽⁷⁷⁾.

- en pacientes con HIC profunda y riesgo TE alto, reiniciar AAP (sólo uno), después del mes.
- en pacientes con HIC lobar no es recomendable restaurar AAP.
- en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y stent liberador de drogas (DES), que presentaron HIC dentro de los 3 meses de AAP dual (AAS + CPG), reiniciarlo después del mes y continuarlo hasta la mínima duración recomendada.

Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Morgenstern LB y cols. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Accidente Cerebrovascular Association. *Accidente cerebrovascular*. 2010; 41:2108-2129.
2. Steiner T y cols. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage-part 1: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European accidente cerebrovascular initiative writing committee and the writing committee for the EUSI executive committee. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22:294-316.
3. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Accidente cerebrovascular*. 2009;40:394-399.
4. Fogelholm R y cols. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1534-1538.
5. Broderick JP. Y cols. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Accidente cerebrovascular*. 1993;24:987-993.
6. Van Asch CJJ y col. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:167-176.
7. Lansberg MG y col. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic accidente cerebrovascular: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e601S-e636S.
8. Liotta EM y col. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States. *J Accidente cerebrovascular Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1151-1155.
9. Fang MC y col. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 1007;120:700-705.
10. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Accidente cerebrovascular*. 2006;37:256-262.
11. Levine MN y cols. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3, Suppl):287S-310S.
12. Wallvik J y cols. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care*. 2007;25(2):123-128.
13. Inohara T y cols. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA*. 2018;319(5):463-473.
14. Esteve_Pastor MA y cols. Estimated absolute effects on efficacy and safety outcomes of using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in 'real-world' atrial fibrillation patients: A comparison with optimally acenocoumarol anticoagulated patients. *International Journal of Cardiology*. 2018; 254:125-131.
15. Zia E y cols. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Accidente cerebrovascular*. 2007;38(10):2681-5.
16. Martini SR, cols. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*. 2012;79(23):2275-82.
17. Jackson CA y cols. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(11):1244-52.
18. Rocha Ferreira da Siva I. Resumption of anticoagulation after Intracranial Hemorrhage. *Curr Treat Opinions Neurol*. 2017;19:39-59.
19. Becattini C. Resuming anticoagulant therapy after intracerebral bleeding. *Vasc Pharm*. 2016;84:15-24.
20. Viswanathan A y cols. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:206-209.
21. Poon MT y cols. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:660-667.
22. Eckman MH y cols. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Accidente cerebrovascular*. 2003;34:1710-6.
23. Meretoja A y cols. SMASH-U. A proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. Meretoja A. *Accidente cerebrovascular*. 2012;43:2592-2597.
24. patients with intracerebral hemorrhage. *Accidente cerebrovascular*. 1997;28:1-5.
25. Davis SM y cols. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1175-1181.26.
26. Cooper D y cols. Critical pathway management of accidente cerebrovascular and intracerebral hemorrhage: a survey of US hospitals. *Crit Pathw Cardiol*. 2007;6:18-23.

27. Leira R y cols. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63(3):461-7.
28. Wilson D y cols. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017;88:1693-700.
29. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J of Med*. 2016;129:S33-S40.
30. Huynh TJ y cols. Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: analysis from the PRE-DICT study. *Accidente cerebrovascular*. 2013; 44:972-977.
31. Delgado Almandoz JE y cols. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Accidente cerebrovascular*. 2010; 41:54-60.
32. Hickey M y cols. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013; 128:360-364.
33. Huttner HB y cols. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Accidente cerebrovascular*. *J Cereb Circ*. 2006;37:1465-70.
34. Goldstein JN y cols. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077-87.
35. Sarode R y cols. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43.
36. Milling TJ Jr y cols. Thromboembolic events after vitamin K antagonist reversal with 4-factor prothrombin complex concentrate: exploratory analyses of two randomized, plasma-controlled studies. *Ann Emerg Med*. 2016;67(1):96-105.e5.
37. Steiner T y cols. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomized trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):566-73.
38. Alerhand S. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin N Am*. 2017;35: 825-845.
39. Dentali F y cols. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106 (3):429-438.
40. Tomkvist M y cols. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thrombosis Research*. 2018;162:22-31.
41. Yin EB y cols. Safety and Effectiveness of Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) and Fresh Frozen Plasma in Oral Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Neurocrit Care*. 2017;27:51-59.
42. Brody DL y cols. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;2:263-7.
43. Ilyas C y cols. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth*. 2008;20:276-9.
44. Fredriksson K y cols. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Accidente cerebrovascular*. *J Cereb Circ*. 1992;23:972-7.
45. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313:824-36.
46. Frontera JA y cols. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24:6-46.
47. Dowlatshahi D y cols. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Accidente cerebrovascular*. *J Cereb Circ*. 2012;43:1812-7.
48. Schulman S. Bleeding Complications and Management on anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43:886-892.
49. 49. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-520.
50. 50. Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-51.
51. 51. major bleeding associated with factor Xa inhibitors. ANNE-XA-4 Trial. *NEJM*. 2016;375:1131-41.
52. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health and Risk Management*. 2017;13 287-292.
53. 53. the anticoagulant effect of edoxaban. *NEJM*. 2014;371(22):2141-2.
54. Grandhi R y cols. Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate as an Antidote for Intracranial Bleeding in Patients Taking Direct Factor Xa Inhibitors. *World Neurosurg*. 2015;84(6):1956-61.
55. Tao J y cols. Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. *Journal of Intensive Care*. 2018; 6:34.
56. Schulman S. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018;118:842-851.
57. Majeed A y cols. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Accidente cerebrovascular*. 2010;41(12):2860-2866.
58. Aguilar MI y cols. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:82-92.
59. Eckman MH y cols. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Accidente cerebrovascular*. 2003;34(7):1710-1716.

60. Pennlert J y cols. Optimal timing of anticoagulant treatment following intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Accidente cerebrovascular*. 2017;48(2):314-320.
61. Hofmeijer J y cols. Antithrombotic treatment and intracerebral haemorrhage: between Scylla and Charybdis. *Pract Neurol*. 2015; 15:250-6.
62. Haemorrhage in patients Restarting Oral Anticoagulant Therapy. *Neurology*. 2014;82:1020-6.
63. Nielsen PB y cols. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent accidente cerebrovascular, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2015; 132:517-25.
64. Hawryluk GW y cols. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:1500-8.
65. Zhou Z y cols. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8:1-6.
66. Ment J. Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent accidente cerebrovascular in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11:317-32.
67. Camps-Renom P y cols. Does prior antiplatelet therapy influence hematoma volume and hematoma growth following intracerebral hemorrhage? Results from a prospective study and a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):302-8.
68. Thompson BB y cols. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 2010;75(15):1333-42.
69. Wiviott SD y cols. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
70. Wallentin L y cols. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
71. Hemphill JC y cols. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. American Heart Association/American Accidente cerebrovascular Association. *Accidente cerebrovascular*. 2015;46:2032-2060.
72. Baharoglu MI y cols. Platelet transfusion versus standard care after acute accidente cerebrovascular due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomized, openlabel, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605-13.
73. Armone GD y cols. Impact of Platelet Transfusion on Intracerebral Hemorrhage in Patients on Antiplatelet Therapy-An Analysis Based on Intracerebral Hemorrhage Score. *World Neurosurg*. 2018 Mar;111:e895-e904.
74. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.
75. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B et al. Management of anti-thrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455-62.
76. Hagii J y cols. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment: comparison with those during warfarin. *Accidente cerebrovascular*. 2014;45(9):2805-7.
77. Orken DN y cols. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist*. 2009;15(6):329-31.
78. Gimbel ME y cols. A practical guide on how to handle patients with bleeding events while on oral antithrombotic treatment. *Neth Heart J*. 2018;26:341-351.
79. Scott M. Reintroduction of anticoagulant therapy after intracranial haemorrhage: if and when?. *Blood Rev*. 2018;32:256-63.