

ARTÍCULOS ORIGINALES

Heparina no fraccionada y warfarina en la fase aguda del infarto cerebral aterotrombótico

Non fraccional heparin and warfarin in the acute phase of the atherotrombotic cerebral

Dr. Carlos Miguel Sarduy Ramos ; Dr. Eugenio Mario de Zayas Alba ; Dra. Lupita Armas Soto ; Dra. Judit Rodríguez Pérez

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domemech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Con el propósito de evaluar los resultados del tratamiento con heparina sódica y warfarina en la fase aguda del infarto cerebral aterotrombótico, se diseñó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto y de fase II en 60 pacientes que ingresaron con este diagnóstico en la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM) del Hospital Provincial Manuel Ascunce Domenech desde enero hasta diciembre del año 2001. Del total de la muestra 30 pacientes recibieron tratamiento anticoagulante (grupo en estudio) y los 30 restantes recibieron el tratamiento convencional (grupo control). Se encontró un predominio de pacientes con edades comprendidas entre 60 y más años, con antecedentes de hipertensión arterial, tabaquismo, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus como los más frecuentes. El grado de discapacidad al año mejoró en el grupo que recibió anticoagulante (70, 1 % de los casos tenían grados I y II según la escala de Rankin modificada) en comparación con el grupo control. La principal complicación en ambos grupos de tratamiento fue la neumonía nosocomial (80 %).

DeCS: INFARTO CEREBRAL/terapia; ENFERMEDAD AGUDA; HEPARINA/uso terapéutico; WARFARINA/uso terapéutico.

ABSTRACT

With the aim of evaluating the results of treatment with sodium heparin and warfarin in the acute phase controlled, randomized, open and phase II essay in 60 patients who were admitted with this diagnosis in the Intermediate Care Unit (ICU) of Manuel Ascunce Domenech Provincial Hospital from January to December, 2001, was designed. Out of the total of sample, 30 patients received anticoagulant treatment (study group) and the remaining 30 received conventional (control groups). It was found a prevalence of patients with ages from 60 and over. The antecedents of arterial hypertension smoking ischemic cardiopathy cardiopathy and diabetes mellitus were most frequent. The level of disability in a year improved in the group that received anticoagulant (70.1 % of cases had level I and II according to Kankin's scale modified) compared to control group. The main complication in both groups of treatment was the nosocomial pneumonia (80 %)

DeCS: CEREBRAL INFARCTION/therapy; ACUTE DISEASE; HEPARIN/therapeutic use/ WARFARIN/ therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, apenas se dispone de tratamientos específicos que hayan demostrado eficacia en la isquemia cerebral.^{1, 2} Por ello, aunque muchos de los pacientes que sufren un infarto cerebral sobreviven, un gran número presenta secuelas que les incapacita para la vida diaria y les hacen demandantes de cuidados o de institucionalización.³

A pesar de la eficiencia de las medidas de prevención, la isquemia cerebral tiene una elevada incidencia en los países desarrollados, aunque las mejoras realizadas en los programas de tratamiento de pacientes con infarto cerebral, fundamentalmente en cuanto a cuidados generales, control de complicaciones y rehabilitación, han conducido a un importante descenso en la mortalidad por esta enfermedad.^{2, 3}

La experiencia con agentes anticoagulantes en la prevención de nuevos eventos vasculares cerebrales en pacientes que han sufrido un ataque isquémico transitorio (ATI) déficit neurológico isquémico reversible (DNIR) o infarto establecido es muy limitada. La mayoría se llevó a cabo hace más de 30 años cuando todavía no se disponía de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral como técnica diagnóstica.^{4,5}

En la actualidad está bien establecido y es comúnmente aceptado que los pacientes con enfermedad valvular reumática cardiaca en fibrilación auricular (FA) deben ser sometidos a anticoagulación a largo plazo con dicumarínicos a dosis plenas. De esta forma se estima que se reduce el riesgo de infarto cerebral isquémico (ICI) agudo de origen cardioembólico entre un 30 - 40 %.⁶

En la práctica sin embargo; surgen problemas derivados de riesgo de hemorragia cerebral y a otros niveles secundarios al tratamiento.^{1, 2, 7} Tampoco se ha definido la dosis mínima eficaz, el riesgo relativo hemorrágico de la misma, ni el tipo clínico o angiográfico con más probabilidades de respuesta y menos efectos secundarios.^{2, 8}

Tanto los anticoagulantes como los antiagregantes plaquetarios han demostrado su eficacia en la prevención de la isquemia cerebral de origen embólico o aterotrombótico, existen indicaciones precisas para su utilización con este fin.⁶

En base a la eficacia de su acción antitrombótica y a su utilidad en el tratamiento de la isquemia miocárdica se planteó la utilización de estas sustancias en la fase aguda del infarto cerebral (trombótico o embólico) como el tratamiento lógico para evitar la progresión de la oclusión arterial y consecuentemente de la lesión causada por la isquemia. Sin embargo, aunque en un número considerable de casos se aplicó tratamiento antitrombótico durante la fase aguda de esta enfermedad, por el momento no existe ninguna evidencia clara de su utilidad en cuanto a reducción de la mortalidad y mejoría de la evolución de estos pacientes.⁹

Dado que la patogenia del ictus isquémico es muy semejante a la del infarto agudo del miocardio y en la mayoría de los casos se debe a procesos tromboembólicos o aterotrombóticos, se está estudiando la posibilidad de utilizar tratamiento fibrinolítico o anticoagulante. Aunque todavía faltan muchos pasos por dar antes de que se generalicen estos tratamientos, los resultados de estos ensayos clínicos abren una puerta de esperanza al tratamiento de esta enfermedad que supone una de las principales causas de muerte y discapacidad en nuestra sociedad.¹⁰

En los últimos años se han completado varios ensayos clínicos sobre la administración de anticoagulantes en pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) aguda presumiblemente no cardioembólicos.¹¹ Las complicaciones de la anticoagulación son actualmente bien conocidas, y todos los resultados de la literatura sugieren que ellas no son despreciables. Por el contrario, las ventajas cerebrovasculares de estos tratamientos todavía no están bien definidas, y la anticoagulación debe ser motivo de más estudios controlados. Mientras se esperan los resultados de los estudios controlados en curso, las indicaciones de anticoagulación eventual deben ser ponderadas individualmente según las características propias del paciente.¹²

Nuestro trabajo tiene como razón investigativa, evaluar si los resultados del tratamiento con heparina sódica y warfarina en la fase aguda del infarto cerebral aterotrombótico mejoran el grado de discapacidad al año en los pacientes tratados.

MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico fase II controlado, aleatorizado y abierto en 60 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de infarto cerebral aterotrombótico agudo en la unidad de cuidados intermedios (UCIM) del Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech", durante los meses de enero a diciembre del año 2001. Los que cumplieron con los criterios de inclusión definidos para el estudio y emitieron su consentimiento de participación por escrito, se incluyeron en el ensayo. Del total de la muestra 30 pacientes recibieron tratamiento anticoagulante (grupo de estudio) y los 30 restantes recibieron el tratamiento convencional (grupo control).

Las razones para aplicar el tratamiento anticoagulante están recogidas en:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de cualquier edad, sexo y raza.
2. ECV isquémica aguda cuya tomografía al ingreso muestra ausencia de zonas hiperdensas.
3. Consentimiento informado del familiar.
4. Que tenga 48 horas o menos de evolución de la enfermedad cerebrovascular.

Criterios de exclusión:

1. Estado grave de coma.
2. Antecedente de enfermedad cerebrovascular hemorrágico.

3. Antecedentes de ECV o trauma de cráneo.
4. Defectos neurológicos aislados tales como: ataxia, pérdida de la sensibilidad, disartria o debilidad muscular mínima.
5. Sospecha de enfermedades inflamatorias vasculares como causas de infarto cerebral isquémico actual (lupus y otras colagenosis).
6. Presencia de signos neurológicos que empeoren con rapidez.
7. Cirugía reciente (menos de 14 días) excepto en los pacientes de cirugía intracraneal u oftálmica, con los que el plazo será no menos de tres meses.
8. Antecedentes de sangramientos o trastornos de la coagulación.
9. Tratamiento previo con Estreptoquinasa en los seis meses anteriores o antecedentes de alergia conocida.
10. Sangramiento digestivo o urinario en las cuatro semanas.
11. Tratamiento con drogas anticoagulantes orales con un tiempo de protrombina más de 15 segundos.
12. Uso de Heparina en las 48 h previas o un tiempo de coagulación prolongado.
13. Forma de instalación del cuadro con convulsiones.
14. Embarazo, lactancia y puerperio.

Tratamiento del grupo de estudio.

Se utilizó la Heparina sódica por vía parenteral endovenosa, se administró 2000 ud = 0,4 ml una sola vez y se continuó con infusión a razón de 800 ud/h, la dilución se administró a una velocidad de 21 ml/h o 7 gotas por minuto. El contenido de cada bulbo se disolvió en 5 ml de agua para inyección. A la solución preparada para la infusión no se agregó ninguna otra sustancia. Se siguió al paciente con tiempo de coagulación cada 8 h, si tarda más de 25 minutos se cierra y se espera el próximo control para continuar la infusión. Se administró una dosis de carga 10 mg = 5 tabletas de Warfarina a las 9:00 p.m. y se ajustó según el tiempo de Protrombina con disminución de la dosis luego de dos días consecutivos con tiempo de Protrombina en rango terapéutico (alcanzando tres- cinco días) retirando la Heparina en infusión y se mantiene la Warfarina durante un año.

Tratamiento del grupo control.

Se utilizó la Aspirina (ASA) tabletas de 500 mg, dosis utilizada 250 mg diarios. El seguimiento en ambos grupos se hizo en una consulta especializada y los períodos evaluativos fueron los siguientes: siete, 15 días y mensualmente hasta el año después de la aplicación del anticoagulante.

Análisis estadísticos

Se estudió la distribución de frecuencias y prevalencia de cada una de las variables. Para ello se confeccionó una encuesta con las variables objeto de estudio que se llenaron con los datos de la historia clínica y el modelo de recolección y luego se procesaron en una Microcomputadora IBM compatible mediante el paquete de programas estadísticos Microstad. Los métodos empleados fueron: estadística descriptiva, distribución de frecuencia, ji cuadrado y test de hipótesis de proporciones.

RESULTADOS

La edad de los pacientes fluctuó entre 39 y 85 años y el grupo más representado fue el de 60-69 años para un 31,7 %. Los de menor frecuencia fueron los menores de 50 años, la mayor frecuencia predominó en el sexo femenino (56,7 %) (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los pacientes según la edad y el sexo

Edad	Masculinos		Femeninos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
< 50 años	1	1,7	2	3,3	3	5
50 – 59 años	4	6,7	4	6,7	8	13,4
60 – 69 años	8	13,4	11	18,3	19	31,7
70 – 79 años	11	18,3	7	11,7	18	30
≥ 80 años	2	3,3	10	16,7	12	20
Total	26	43,4	34	56,7	60	100

Fuente: Encuesta.

Los principales antecedentes patógenos personales fueron la hipertensión arterial (65 %) y el tabaquismo (58,3 %) en estos pacientes con infarto cerebral isquémico agudo. (Tabla 2)

Tabla 2. Antecedentes relacionados con el infarto cerebral aterotrombótico

Antecedentes	Casos		Control		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hipertensión arterial	21	70	18	60	39	65
Diabetes mellitus	7	23,3	7	23,3	14	23,3
Cardiopatía isquémica	12	40	13	43,3	25	41,7
Tabaquismo	17	56,7	18	60	35	58,3

Fuente: Encuesta

Al analizar el grado de discapacidad al ingreso según la escala Rankin modificada la frecuencia mayor fue en el grado III, IV y V para ambos grupos del estudio. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de los pacientes según la escala de Rankin al ingreso

Grado	Casos		Control		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
I	2	6,7	2	6,7	4	6,7
II	3	10	3	10	6	10
III	9	30	9	30	18	30
IV	9	30	11	36,7	20	33,3
V	7	23,3	5	16,7	12	20
Total	30	100	30	100	60	100

Fuente: Encuesta.

Al año del tratamiento predominaron los grados II y III de discapacidad, pero al analizar ambos grupos por separado, el que recibió tratamiento anticoagulante la frecuencia fue grado I y II, mientras que el grupo control fue III y IV.

Tabla 4. Distribución de los pacientes según la escala de Rankin al año

Grado	Casos		Control		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
I	7	29,2	2	10,5	9	20,9
II	10	41,7	3	15,8	13	30,2
III	5	20,8	6	31,6	11	25,6
IV	2	8,3	7	36,8	9	20,9
V	0	0	1	5,3	1	2,3
Total	24	100	19	100	43	100

Fuente: Encuesta.

En cuanto a las complicaciones principales de los pacientes tratados observamos con mayor frecuencia el coma (50 %) y la neumonía nosocomial (80 %) en ambos grupos. Al analizar por separado los pacientes tratados con anticoagulantes cinco tuvieron sangramientos en diferentes localizaciones a los cuales se les interrumpió el tratamiento, pero fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico. En el grupo control dos tuvieron trombosis venosa profunda y uno tuvo tromboembolismo pulmonar. Lo que nos hace llegar a la conclusión de que en los no tratados con anticoagulantes las complicaciones fueron de mayor gravedad que en los anticoagulados, en los cuales, las complicaciones fueron propias de estos medicamentos, pero no fueron tan severas pues se controlaron al retirar el fármaco. (Tabla 5)

Tabla 5. Complicaciones principales en los pacientes

Complicaciones	Casos		Control		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sangramiento digestivo alto	1	3,3	0	0	1	3,3
Epistaxis	1	3,3	0	0	1	3,3
Gingivorragia	1	3,3	0	0	1	3,3
Hematuria	1	3,3	0	0	1	3,3
Lesiones purpuro – hemorrágicas en la piel	1	3,3	0	0	1	3,3
Coma	7	23,3	8	26,7	15	50
Neumonía nosocomial	9	30	15	50	24	80
Trombosis venosa profunda	0	0	2	6,7	2	6,7
Tromboembolismo pulmonar	0	0	1	3,3	1	3,3

Fuente: Encuesta.

DISCUSIÓN

Como se expresó en el protocolo de la investigación, este trabajo constituye un ensayo clínico fase II con grupo control para demostrar la eficacia de la anticoagulación en el infarto cerebral aterotrombótico agudo comparado con otros estudios realizados sobre este tema, que han sido muy debatidos por diferentes investigadores y aún en nuestros días constituye una polémica.

La heparina se ha utilizado extensamente durante varias décadas en el tratamiento del infarto cerebral isquémico agudo con el objetivo de mejorar la evolución neurológica, detener el empeoramiento y evitar las recurrencias tempranas.^{2, 3, 13} En los últimos años se han completado varios ensayos clínicos sobre la administración de anticoagulantes en pacientes con infartos cerebrales presumiblemente no cardioembólicos.¹⁴

En nuestra investigación la frecuencia del infarto cerebral fue mayor entre las edades de 60 a 79 años seguido de los de más de 80 años y el sexo femenino fue el que con mayor frecuencia se presentó en este estudio. En el registro hospitalario Madrileño la edad fue 73 ± 12 años.¹⁵

En un estudio durante un período de cinco años, ¹⁶ la serie incluyó más hombres (1 923) y menos mujeres (1 611) a diferencia del nuestro que fue en un periodo más corto (un año). En cuanto a los antecedentes previos de los pacientes con infarto cerebral isquémico en nuestro estudio los de mayor frecuencia fueron la hipertensión arterial y el tabaquismo seguido de la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus. En el estudio de A. Dávalos, A. Molins el 47 % tenía hipertensión, 24 % tabaquismo, 20 % diabetes mellitus y 10 % cardiopatía isquémica. ¹⁷

Según la escala de Rankin el grado de discapacidad al ingreso en este trabajo tuvo la mayor frecuencia el grado III y IV seguido de grado V, ambos grupos se comportaron iguales, luego cuando evaluamos esta escala al año del tratamiento el mayor porcentaje disminuyó al grado II y III, en el grupo anticoagulado los más frecuentes fueron los grupos I - II y en el no anticoagulado los III y IV. Como resultado final la prevalencia al año fue el grado II de la escala de discapacidad. En el trabajo de Corredera y Castillo, los pacientes con infarto cerebral al ingreso según la escala de Rankin el mayor número de fallecidos presentó un Rankin IV y V al momento de la admisión y los otros un grado II-III y II-I. ¹⁸

Las complicaciones principales de los pacientes del estudio fueron con mayor incidencia en ambos grupos y sin relación con la anticoagulación, el coma y la neumonía nosocomial. En los casos tratados con anticoagulantes se presentaron reacciones adversas al tratamiento: hematuria, gingivorragia, sangramiento digestivo alto, epistaxis, lesiones purpurohemorrágicas en la piel, pero no llevaron al enfermo a un desenlace fatal, estas se resolvieron al suspender el tratamiento. En los pacientes no anticoagulados se presentaron otras complicaciones como el tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda. *Sandercock* publicó un metanálisis de 15 estudios aleatorizados con controles donde consideró incidencia de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y transformaciones hemorrágicas del infarto en los tratados con antiagregantes, mientras que los tratados con Heparina tuvieron una incidencia significativamente menor de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar. ¹⁴ En el estudio de Arboix y Masson, la mayor frecuencia de las complicaciones en la enfermedad cerebrovascular fueron debidas a neumonía y tromboembolismo pulmonar. ¹⁹

Un grupo de pacientes, en las primeras 48 h después del ictus fueron tratados con heparina y en ellos, los que presentaron una transformación hemorrágica del infarto fue más bajo que los del grupo placebo. ¹³ Las infecciones respiratorias bajas nosocomiales son la primera causa de muerte de estos pacientes con enfermedad cerebrovascular. ²⁰

A modo de conclusiones debe señalarse que predominaron los pacientes de 60 años o más con antecedentes de HTA, tabaquismo, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus. El grado de discapacidad al año mejoró en el grupo que recibió anticoagulante y la neumonía nosocomial fue la principal complicación de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díez – Tejedor E, Alonso de la Leciana M, Hachinski VC. Manejo del paciente con infarto cerebral en fase aguda. *Rev Neurol* 1996; 24:40-54.
2. Alonso de Leciana M, Díez – Tejedor E, Barreiro P, Hachinski VC. Tratamiento del infarto cerebral agudo. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 20 –8.
3. Muñoz – Torrero JJ, Moral TJ, Díez – Tejedor E. Tratamiento específico del infarto cerebral agudo. Presente y futuro. *Rev Neurol* 2000; 31:959-82.
4. Barsan WG; Brott TG; Olinger CP, Marker JR. Early treatment for acute ischemic stroke. *Ann Intern Med* 1979; 449 –50.
5. Pearce IMS; Gubbay SS; Walton IN. longterm anticoagulant therapy in transient cerebral ischemic attacks. *Lancet* 1965; 1: 6.
6. Bower S, Sanderwer P. Antiplatelet and anticoagulant therapy. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6:55-9.
7. Carlson SE, Aldrich MS, Greenberg HS, Topol EJ. Intracerebral hemorrhage complicating intravenous tissue plasminogen activator treatment. *Arch Neurol* 1988;45:1070 – 3.
8. Del Zoppo GI, the rt PA Acute Stroke Study Group. An open multicenter trial of recombinant tissue plasminogen activator in acute stroke A progress report. *Stroke* 1990;21(supl.4):174– 5.
9. Barnett HJM. Antithrombotic therapy in cerebral arterial disease. In: Barnett HJM, Mohr JP. Stein BM, Yatsu FM. *Stroke: pathophysiology diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone; 1999.p.929-41.
10. Kay R, Wong KS, Yu YI. The National Institute of Neurological Disorders and stroke. Fibrinolytic and anticoagulant therapy in acute ischemic stroke. *Farmacotherapy* 1996;13(3):29-32.
11. Sherman DG, Dyken MC, Gent M. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. *Hest* 1996;108(5):444-56.

12. Bogouslauský, Julien. Complicaciones intracraneanas de los tratamientos anticoagulantes: implicaciones en patología cerebrovascular isquémica. Rev Neurol 1999;18: 92-6.
13. Ameriso SF. Tratamiento de la enfermedad cerebrovascular con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Rev Neurol 1999;29(12):1250-85.
14. Sandercock P. Terapia antitrombótica. Rev Neurol 1999;29(11):1064-75.
15. Vivancos J, Del Ser T. Accidentes cerebrovasculares. Perfil epidemiológico descriptivo de los casos incluidos en un año. Rev Neurol 1997;42:95-8.
16. Jiménez MD, Vigil E. Análisis de pacientes consecutivos ingresados durante un periodo de 5 años y su relación con factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral. Rev Clin Esp. 1998;196:29-36.
17. Dávalos A, Molins A. Registro de ictus. Análisis de una amplia serie de pacientes. Rev Neurol 1999;29: 526-36.
18. Corredera E, Castillo J. Valor pronóstico y evolución de la tensión arterial durante la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular . Rev Neurol 1999;13:521-26.
19. Arboix A, Massons J. Mortalidad en la fase aguda de la Enfermedad cerebrovascular. Rev Neurol.1998;24: 40-54.
20. Estol CJ, Pessin MS. Anticoagulation is there still a role in atherothrombotic stroke: Stroke 2000; 21: 820 - 4.

Recibido: 27 de febrero de 2003

Aprobado: 1 de noviembre de 2003

Dr. Carlos Miguel Sarduy Ramos. Especialista de I grado Medicina Interna. Intensivista. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domemech. Camagüey, Cuba.