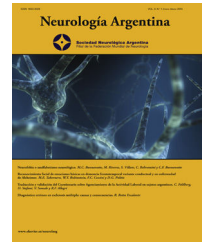




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Hemorragia intracraneal asociada a tratamiento antiplaquetario dual con ticagrelor



Julieta Quiroga Narváez^{a,*}, Anibal Chertcoff^b, Fatima Pantiú^c, Luciana León Cejas^d, Pablo Bonardo^e, Claudia Uribe Roca^e, Manuel Fernández Pardal^f y Ricardo Reisin^g

^a Médica neuróloga, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Residente de segundo año, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Residente de tercer año, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^d Médica de staff, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^e Médico de staff, encargado de internación y residencia de Neurología, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^f Exjefe de Servicio, médico consultor de Servicio, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^g Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2016

Aceptado el 6 de diciembre de 2016

On-line el 2 de febrero de 2017

Palabras clave:

Sangrado intracraneal

Síndrome coronario agudo

Ticagrelor

R E S U M E N

Ticagrelor es un nuevo y potente antagonista del receptor plaquetario P2Y12 que produce una potente y rápida inhibición de la agregación plaquetaria cuando se compara con clopidogrel. Ticagrelor es usado junto con aspirina en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA). Los sangrados están descriptos dentro de los efectos adversos y, a pesar de que la hemorragia intracraneana es infrecuente, cuando esta se presenta puede ser fatal. Describiremos 2 casos clínicos de pacientes femeninas sin antecedentes personales relevantes ingresadas a nuestro hospital debido a SCA. Ambas pacientes recibieron ticagrelor y aspirina siguiendo las guías actuales para el tratamiento del SCA con sangrado intracraneal como complicación posterior al procedimiento. Otras causas asociadas al sangrado fueron descartadas. Los médicos generalistas y especialistas deberían conocer este efecto adverso fatal que puede presentarse con este tipo de medicamento.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intracranial hemorrhage associated to dual antiplatelet treatment with ticagrelor

A B S T R A C T

Ticagrelor is a new and potent P2Y12 receptor antagonist that produces a faster and stronger inhibition of platelet aggregation when compared with clopidogrel. Ticagrelor is used with

Keywords:

Intracranial hemorrhage

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julietaquiroganarvaez@gmail.com (J. Quiroga Narváez).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.12.001>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Acute coronary syndrome
Ticagrelor

aspirin in the setting of an acute coronary syndrome. Though bleeding is the most frequent adverse effect, brain hemorrhage is uncommon, but can be fatal. We describe the cases of two female patients without relevant medical history admitted to our hospital due to acute coronary syndrome. Both patients received ticagrelor plus aspirin according to the ACS guidelines, and developed a large cerebral hemorrhage afterwards. Other causes associated with bleeding were dismissed. Clinicians should be aware of this significant adverse event with this drug class.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Ticagrelor es un antagonista plaquetario reversible del receptor P2Y₁₂ usado en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) junto a aspirina posterior a la colocación percutánea de stent. El sangrado es el efecto adverso más frecuente. Sin embargo, los sangrados intracraneanos no son comunes, pero cuando se presentan pueden ser fatales¹.

Casos clínicos

Presentaremos a 2 pacientes con hematomas intracraneanos en el contexto de uso de antiagregación dual.

Primer paciente: mujer de 80 años de edad sin antecedentes patológicos previos; fue ingresada a nuestro hospital debido a SCA. Su laboratorio de ingreso era: hemoglobina: 12 g/dl, glóbulos blancos: 12.000/mm³, plaquetas: 210.000/mm³, RIN: 1,1, KPTT: 66 s, con función renal y hepática normal. No tomaba ningún medicamento previamente. La paciente recibió ticagrelor y aspirina de acuerdo con las guías de manejo de SCA. Ocho horas luego del procedimiento de revascularización coronaria, la paciente presenta síndrome confusional asociado a agitación y síntomas de hipertensión intracraneana con posterior coma.

Se realizó una tomografía computarizada (TC) de cerebro que mostraba un extenso hematoma fronto-parieto-temporal izquierdo (fig. 1A). Siete días después, falleció.

Segundo paciente: mujer de 71 años de edad consultó a nuestro hospital debido a SCA. Se procedió a procedimiento de revascularización percutánea con colocación de stent, siguiendo el protocolo se administró ticagrelor junto a aspirina. En horas posteriores, evolucionó con afasia, hemiparesia derecha y hemianopsia ipsolateral.

Se realizó una TC de cerebro que mostraba un hematoma parietooccipital izquierdo con «efecto hematocrito»² (fig. 1B). Sus parámetros de coagulación fueron: plaquetas 192.000/mm³, RIN: 1,0, KPTT: 29 s, con función hepática y renal normal. Durante el seguimiento, el foco motor mejoró pero persistió el defecto visual con leve afasia.

Comentario

El estudio PLATO es un ensayo aleatorizado y controlado que compara ticagrelor y clopidogrel para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA¹.

El estudio demostró que ticagrelor fue superior a clopidogrel en relación con la prevención de muertes derivadas de infarto de miocardio, muerte de causas vasculares y no

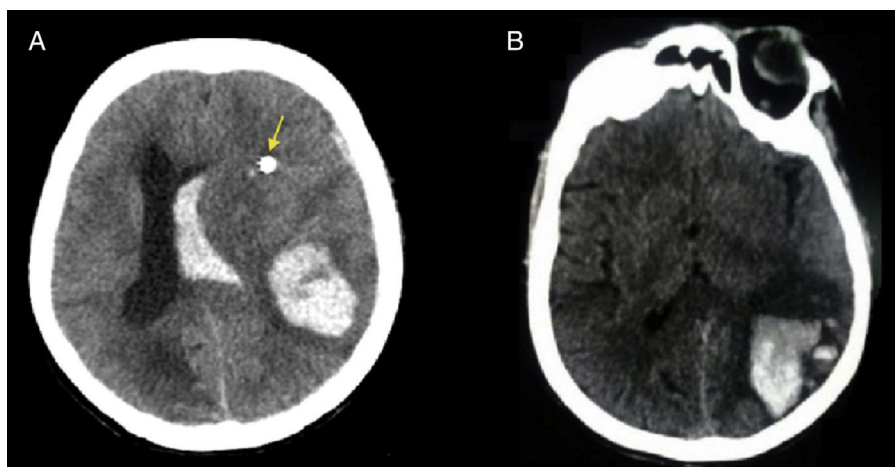


Figura 1 – A) TC axial que revela un hematoma parenquimatoso que se extiende en lóbulos frontal-temporal-parietal izquierdo y dentro del sistema ventricular homolateral. Signos de edema cerebral extenso; se observa desviación de la línea media (la flecha señala el catéter de monitorización de presión intracraneana). B) TC axial que revela un hematoma en los lóbulos parietal y occipital izquierdo con efecto hematocrito.

vasculares, pero fueron similares en incidencia de isquemia cerebral (1,5% vs. 1,3%, $p = 0,22$)¹. No hubo diferencias significativas en frecuencia de sangrados mayores en ambos grupos; sin embargo, ticagrelor se asoció a un incremento significativo en sangrados intracraneales fatales (11/0,1% vs. 1/0,01%, $p = 0,02$)¹.

Nuestra primera paciente tenía una ligera prolongación en el KPTT. Estos hallazgos pueden ser atribuidos a variaciones normales dentro de la población general y esto no ha sido relacionado con el incremento del riesgo de hemorragia, como ya fue descrito en publicaciones previamente³. Nuestra paciente no tenía historia previa de sangrado y el resto de los parámetros de coagulación eran normales.

La segunda paciente no presentaba anormalidades en su laboratorio. El «signo del hematocrito» encontrado en la TC de cerebro ha sido publicado en relación con tratamiento anti-coagulante y coagulopatías⁴.

Hay casos aislados en la literatura de complicaciones hemorrágicas asociadas a ticagrelor fuera del estudio PLATO: hemorragia gastrointestinal, sangrado espontáneo omental, sangrado intracraneal durante trombólisis por isquemia cerebral aguda, hematoma subdural espontáneo y hemorragia pulmonar⁵⁻¹⁰. No se han reportado casos de hematomas cerebrales en contexto de SCA.

Nuestras pacientes no tenían historia previa de sangrado y ellas no estaban tomando antiplaquetarios ni anticoagulantes previo a la admisión en nuestro hospital. Por lo tanto, el tratamiento antiplaquetario dual fue el mecanismo probable del hematoma cerebral.

En nuestro conocimiento, esta es la primera publicación de hemorragia intracraneal asociada a ticagrelor en el contexto de tratamiento del SCA fuera del ensayo PLATO.

Los médicos deberían estar advertidos de esta seria complicación neurológica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Dra. Julieta Quiroga Narváez: participación en adquisición de datos, análisis e interpretación de los mismos, borrador del artículo y revisión del contenido intelectual.

Dr. Anibal Chertcoff: participación en adquisición de datos.

Dra. Fátima Pantiú: participación en adquisición de datos.

Dra. Luciana León Cejas: participación en adquisición de datos y revisión crítica del contenido.

Dr. Pablo Bonardo: participación en concepción y diseño del estudio, interpretación de datos y revisión crítica del contenido.

Dra. Claudia Uribe Roca: participación en la revisión crítica del contenido.

Dr. Fernández Pardo Manuel: participación en la revisión crítica del contenido.

Dr. Ricardo Reisin: participación en la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con respecto a los datos contenidos en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
2. Sahni R, Weinberger J. Management of intracerebral hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:701-9.
3. Martin D, Beardsell I. Is routine coagulation testing necessary in patients presenting to the emergency department with chest pain? *Emerg Med J*. 2012;29:184e-187.
4. Gökçe E, Beyhan M, Acı B. Evaluation of oral anticoagulant-associated intracranial parenchymal hematomas using CT findings. *Clin Neuroradiol*. 2015;25:151-9.
5. Hauge J, Kragh R, Poulsen BK. Gastrointestinal bleeding after treatment with ticagrelor. *Ugeskr Laeger*. 2013;175:737-8.
6. Cheng VE, Opperman A, Natarajan, Haikerwal D, Pereira J. Spontaneous omental bleeding in the setting of dual anti-platelet therapy with ticagrelor. *Heart, Lung and Circ*. 2014;23:e115-7.
7. Whitmore TJ, O'Shea JP, Starac D, Edwards MG, Waterer GW. A case of pulmonary hemorrhage due to drug-induced pneumonitis secondary to ticagrelor therapy. *Chest*. 2014;145:639-41.
8. Lo KY, Bilby S, Sethi P, Campbell BC. Symptomatic intracerebral and systemic hemorrhage after stroke thrombolysis in patients taking ticagrelor. *Int J Stroke*. 2016;11. NP 71-2.
9. Pattanagere Sharma PM, Tekkatte Jagannatha A, Javali M, Hegde AV, Mahale R, Madhusudhan, et al. Spontaneous subdural hematoma and antiplatelet therapy: Does efficacy of ticagrelor come with added risk? *IHJ*. 2015;67:s30-5.
10. Yildirim F, Kara İ, Okuyan H, Abacı A, Turkoglu M, Aygencel G. Diffuse alveolar hemorrhage associated with low molecular weight heparin and dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Clin Respir J*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12455>