

Analysis Critico: Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE Trial III)

Referencia: Published Online February 7, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30195-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30195-3)

Situación

Actualmente el manejo de los pacientes con hematomas intracerebrales está destinado a disminuir su expansión, y la intervención quirúrgica está indicada solo en un grupo selecto de pacientes, ya que en previos trials, la intervención quirúrgica de rutina no evidenció beneficios. El presente estudio intentará determinar si la cirugía mínimamente invasiva más alteplasa local para evacuación del hematoma es beneficiosa en este grupo de pacientes.

Diseño del estudio

- ✓ Randomizado, open label, controlado, ciego para resultados
- ✓ 78 Centros en Estados Unidos, Canadá, Europa, Australia y Asia.
- ✓ Criterios de Inclusión
 - Mayores de 18 años
 - Hemorragia Intracerebral Espontánea, no Traumática, Supratentorial
 - Hematoma mayor a 30 ml (medido por ABC/2)
 - GCS menor o igual a 14
 - NIHSS mayor o igual 6
 - Rankin M 0-1 previo al sangrado
 - Ausencia de expansión en tomografía de control (crecimiento menor a 5 ml a 6 hs.)
 - Síntomas menores a 24 horas de evolución
 - TAS menor a 180 mmHg dentro de las 6 horas previas a la randomización
- ✓ Criterios de Exclusión
 - Hemorragia Infratentorial
 - Hemorragia de Causa Vascular (Aneurisma, MAV, etc.)
 - Hemorragia Talámica con extensión a mesencéfalo
 - Plaquetopenia menor 100.000 / mm³
 - Uso de Apixaban, Dabigatran o Rivaroxaban
 - Válvula cardíaca mecánica
 - Presencia/Sospecha de hemorragia interna
 - RIN mayor 1.3 (resistente a la reversión)
- ✓ Una vez establecida la estabilidad del hematoma con dos tomografías distanciadas por 6 horas, se realizaba la randomización. Se podía repetir las imágenes hasta las 72 horas post inicio de los síntomas en busca de la estabilidad.
- ✓ Se realizó angiotomografía para descartar causa vascular
- ✓ Procedimiento
 - Bajo anestesia general, colocación de cánula rígida por agujero de trepano mediante guía imagenológica con objetivo de colocar en el eje más grande del hematoma
 - Aspiración con jeringa de 10 ml
 - Colocación de drenaje flexible dentro del hematoma residual guiado por imágenes, conectado posteriormente a bolsa de drenaje
 - Cierre del drenaje
 - Control Tomográfico para corroborar correcta colocación del drenaje
 - Luego de las 6 hs de la intervención se inicia infusión de alteplasa a dosis de 1 mg cada 8 horas, cierre de drenaje durante 1 hora y apertura posterior para drenaje por gravedad. Se repetía el procedimiento cada 8 horas hasta cumplir criterios de finalización.
 - Criterios de Finalización
 - 9 Dosis de Alteplasa
 - Hematoma menor a 15 ml
 - Evidencia de Sangrado Sintomático
- ✓ Objetivos
 - Primario: Buen grado funcional, definido por Rankin M 0-3 al año
 - Secundarios
 - GOSE al año
 - Mortalidad por todas las causas al año
 - Remoción de Coágulo (volumen del coágulo al final del tratamiento)
 - Lugar de disposición del paciente al año
 - Resultado funcional a 180 días

- Día de Internación y Días de UCI

Resultados

- ✓ Se randomizaron 506 pacientes entre diciembre 2013 y Agosto 2017.
- ✓ 255 pacientes a Intervención vs 251 Control
- ✓ De la tabla 1 se destaca
 - Edad promedio 62 en ambos grupos
 - 96% de pacientes hipertensos
 - Uso de anticoagulantes 10% - 4 % intervención vs control
 - Uso de antiplaquetarios 27% - 31% intervención vs control
 - 70 % menos de 13 de Glasgow
 - 25 % menos de 9 de Glasgow
 - NIHSS promedio de 19 en ambos grupos
 - Volumen del Hematoma 42.7 vs 41.5 intervención vs control
 - Mayoría de localización profunda, 65% intervención vs 58 % control
 - Tiempo desde síntomas a primera TC 2.2 hs vs 1.9 hs
 - Tiempo desde síntomas hasta estabilidad en TC 36 hs en ambos grupos
- ✓ Con respecto a los tratamientos se destaca
 - Tiempo desde síntomas hasta randomización 47 vs 46 hs, intervención vs control
 - Volumen del hematoma al finalizar el tratamiento 12.5 ml (intervención) vs 43.7 ml (control) estadísticamente significativo
 - 58% en rama intervención lograron el objetivo de volumen de hematoma menor a 15 ml, versus 1% en grupo control, siendo estadísticamente significativo.
 - 4 pacientes requirieron craneotomía o craniectomía en grupo intervención versus 17 en grupo control, secundario deterioro clínico
- ✓ Resultado primario, se observó buen resultado en 44% vs 42 % en grupo intervención versus control, sin diferencias estadísticas, aun luego del ajuste por variables
- ✓ Tampoco se observó diferencias en GOSE 4-8 al año, 39% vs 36 %, intervención versus control
- ✓ Se observó diferencias significativas para la mortalidad por todas las causas al año, siendo 18.4% versus 27.3 % intervención versus control.
- ✓ Se observó que los pacientes que lograron el objetivo de llegar a menos de 15 ml en rama intervención tuvieron mejores resultados funcionales según Rankin al año. Estos datos no fueron ajustados por lo que se debe tomar con precaución (aclaración de los autores)
- ✓ Se observaron más sangrados asintomáticos dentro de las 72 hs post ultima dosis en el grupo intervención.
- ✓ No se observaron cambios en el resultado primario en el análisis de subgrupos.

Conclusión de los Autores

La cirugía mínimamente invasiva más alteplasa (MISTIE) es un procedimiento seguro. El procedimiento no se puede recomendar como tratamiento para mejorar los resultados funcionales para los pacientes con hematoma intracerebral.

Análisis Crítico

- ✓ Como puntos a favor, se destaca el diseño del estudio, con adecuado seguimiento al año y poca pérdida de datos. Por otra parte, al ser realizado en 78 centros de todo el mundo, le agrega el valor de la validez externa por presentar una población más heterogénea y diferentes cirujanos con distintos grados de entrenamiento. Como contrapartida, cabe destacar que los centros fueron en todos los casos de alto nivel y altos recursos, contrarrestando este posible beneficio de la validez externa.
- ✓ A pesar de que los criterios de inclusión y exclusión no parecen ser tan estrictos, solo una minoría de los pacientes con hematoma intracerebral fueron randomizados, ya que de 19942 pacientes elegibles, solo fueron randomizados 506 (2.5%). Además de esto, solo se pudieron reclutar 506 pacientes en 78 en casi 4 años, dando poco más de 1.5 pacientes por centro por año. Esto hace sospechar sobre la posible validez externa del procedimiento, al ser un procedimiento estudiado en una población muy seleccionada.
- ✓ Una de las explicaciones que encuentran los autores sobre la falta de diferencias entre los grupos, es el porcentaje de pacientes con buenos resultados en el grupo control, observando que más del 40% presentó buenos resultados neurológicos en pacientes con hematomas de moderado a alto volumen, asociado una baja mortalidad también. Esto se contradice con los resultados de los clásicos trials de hematoma intracerebral, por ejemplo, el conocido STICH que presentó paciente de similares características a las del MISTIE trial, pero encontró solo 26-24% de buenos resultados funcionales (utilizaron otra escala) y 36-37% de mortalidad.
- ✓ Estos datos favorables en ambos grupos hacen concluir a los investigadores que posiblemente los pacientes con hematomas intracerebrales deben ser tratados de forma agresiva a su inicio, evitando caer en la limitación terapéutica temprana y así no llegar a cumplir la conocida profecía autocumplida sobre la mortalidad elevada de los pacientes con hematoma intracerebral. Datos que sin duda son relevantes, pero que debemos tomar con precaución.

- ✓ Otros de los puntos llamativos es el tiempo que se tardó en iniciar el tratamiento. Si bien se consideraba que para ser randomizado el paciente debía tener una imagen de control con evidencia de ausencia de expansión del hematoma a las 6 hs, llama la atención que la estabilidad fue establecida recién a las 36 hs, esto llevo a que los pacientes iniciaron la terapéutica a las 46 hs del inicio de los síntomas. Se desconoce la causa de la demora en la evidencia de estabilidad del hematoma, siendo posiblemente la presencia de expansión o solo una demora por parte de los investigadores en realizar la tomografía de control para evidenciar la estabilidad. Esto sin duda puede haber modificado los resultados, ya que el potencial beneficio posiblemente se pierda si se demora el inicio del tratamiento más allá de las 24 hs. Algo que se puede observar en el análisis de subgrupo de los pacientes con inicio de tratamiento dentro de las 36 hs, que evidencian una tendencia a mejores resultados en el grupo intervención. Esto tiene que ser tomado también con precaución, ya que es solo una hipótesis personal.
- ✓ Por otra parte los resultados positivos evidenciados en pacientes donde se logró el objetivo de 15 ml de volumen de hematoma final (datos no corregidos por variables), ponen en manifiesto que menos del 60% llegaron a ese objetivo, por lo que debemos considerar que posiblemente en el resto de los casos el tratamiento no fue efectivo, poniendo en duda si la dosis de alteplasa es la correcta.

Conclusión

La cirugía mínimamente invasiva más alteplasa actualmente, no se recomienda como tratamiento estándar para el tratamiento del hematoma intracerebral espontáneo. Pero debe aprenderse de las lecciones del Mistie Trial, ya que existe la posibilidad de que en un subgrupo de pacientes (hematomas profundos) y con tratamientos precoces dentro de las 24 horas desde el inicio de los síntomas puedan beneficiarse. Esto es una hipótesis personal, por lo que actualmente esta intervención aunque ha demostrado ser segura, no es beneficiosa en la población general de los pacientes representados en este estudio. En nuestro centro hemos realizado en procedimiento en un número bajo de pacientes con buenos resultados y sin complicaciones, por lo que creemos que puede ser de utilidad en casos particulares en donde el hematoma genera compresión de estructuras nobles como la capsula interna y los síntomas son secundarios a la compresión y distorsión de estructuras y no a la lesión primaria por el hematoma.

Dr. Nicolás M Ciarrocchi
Coordinador Sección Neurointensivismo
www.nicolas.ciarrocchi@hiba.org.ar