

Analisis Critico: Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH).

Referencia: Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. Baharoglu, M Irem et al. The Lancet , Volume 387 , Issue 10038 , 2605 - 2613

Diseño

Del diseño podemos mencionar que se trató de un estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, en 60 hospitales de Países Bajos, RU y Francia. Recluto pacientes adultos con diagnóstico de hematoma intracerebral (HIC) de 6 hs o menos de evolución, que hayan estado tratados con antiagregantes por al menos 7 días previos al inicio del cuadro, un score de Glasgow de 8 o más y con un valor de capacidad funcional valorado por la escala de Rankin modificada (mRS) previo al evento de 0 (asintomático) o 1 (sin déficit significativo). La infusión de plaquetas se realizó en las primeras 6 hs de inicio de los síntomas, y dentro de los 90 minutos posteriores a realizarse las imágenes (tomografía o resonancia magnética). El objetivo primario fue la diferencia en la capacidad funcional a los 3 meses valorada por mRS. Los objetivos secundarios fueron supervivencia a 3 meses, pobre pronóstico evolutivo definido por mRS 4-6, y 3-6. Se valoró el crecimiento medio absoluto del hematoma en mililitros a las 24 hs. Se excluyeron aquellos pacientes con hematoma subdural/epidural, presencia de aneurisma o MAV, indicación de tratamiento quirúrgico en las 24 hs iniciales de ingreso, sangre intraventricular (mayor a la atribuible a sedimentación en cuernos posteriores de VL), reacciones adversas a transfusiones de plaquetas previas, antecedentes de uso de antagonistas de Vitamina K (si RIN >1.3) o coagulopatía, trombocitopenia (<100.000 cel), pronóstico de muerte inminente o déficit neurológico previo severo. Aquellos pacientes que recibían inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), como aspirina, con o sin inhibidores de la recaptación de adenosina (dipiridamol) recibieron 1 concentrado de plaquetas. Aquellos recibiendo un inhibidor del receptor de adenosín- difosfato (ADP), clopidogrel, con o sin otro antiagregante, recibieron 2 concentrados de plaquetas. La neuroimagen de control se realizó a las 24 hs de inclusión al protocolo (± 3 hs) empleando el mismo método utilizado para el diagnóstico.

Resultados

Al estudio ingresaron 191 pacientes (97 aleatorizados a tratamiento estándar con transfusión de plaquetas, y 93 a tratamiento estándar sin transfusión de plaquetas). Las características basales estaban equilibradas entre ambos grupos.

Con respecto al objetivo primario, el grupo con transfusión de plaquetas presentó un *odds ratio* para muerte o dependencia a 3 meses mayor que el grupo con tratamiento estándar sin transfusiones (sin ajustar OR 1.84, 95%, CI 1.10-3.08, $p=0.02$; ajustado OR 2.05, 95%, CI 1.18-3.56, $p=0.014$).

En el grupo con transfusión un mayor número de participantes tuvo una peor evolución a 3 meses definido por mRS 4-6. La supervivencia y evolución definida por mRS 3-6 a 3 meses no fue diferente entre ambos grupos. El crecimiento de la hemorragia intracerebral a 24 hs tampoco mostró diferencias. La distribución de mRS fue similar en aquellos pacientes que recibieron plaquetas en las primeras 3 hs con aquellos que las recibieron entre las 3 y 6 hs.

El 40% de los pacientes que recibieron plaquetas presentaron efectos adversos serios, y 28% en el grupo con tratamiento estándar. Los efectos adversos más serios fueron crecimiento de la HIC, infecciones urinarias y pulmonares. Un paciente presentó una reacción menor a la transfusión.

24 pacientes (25%) en el grupo con transfusión fallecieron en el hospital, en tanto que en el grupo sin transfusión fallecieron 15 (16%).

La peor evolución de los pacientes que recibieron plaquetas no cambió cuando se ajustaron los resultados a volumen basal del hematoma (OR 1.9, 95%, CI 1.08-3.36, $p=0.0268$) o cuando se excluyó a los 36 pacientes que presentaron al menos 1 de los criterios de exclusión (OR 2.22, 95%, CI 1.20-4.09, $p=0.0108$).

Conclusión de los Autores

Con estos resultados, los autores de este estudio concluyen que la transfusión de plaquetas es inferior al tratamiento estándar en pacientes con hemorragia intracerebral que recibieron tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios. Debido a esto, la transfusión de plaquetas no puede ser recomendada como tratamiento estándar en pacientes con hemorragia intracerebral.

Análisis crítico

Al analizar los resultados expuestos, algunas observaciones que se hicieron al estudio fueron las siguientes:

- Se desconoce si se utilizó algún método de control de reversión de la antiagregación tras la transfusión de concentrados plaquetarios, por lo cual, pese a ser transfundidos, algunos pacientes pudieran no haber logrado una reversión la medicación previa. Sin embargo, esto podría no ser una debilidad importante del trabajo dada la baja resistencia a la aspirina reportada. En 2010 una revisión de las bases de datos de PubMed, EMBASE y Review Database incluyendo 33 trabajos mostró una resistencia a la aspirina en un 22.6% de la población como promedio, siendo los valores reportados desde 0% a 57% (L. Cañivano Petreñas. Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Farm Hosp. 2010;34(1):32–43).
- No se reporta el tiempo de almacenamiento de los concentrados de plaquetas previos a su utilización, lo cual pudiera dar lugar a que algunos pacientes recibieran plaquetas con tiempos de vida media muy reducidos y por tanto inefectivas para lograr revertir el efecto del tratamiento antiagregante.
- Un mayor número de pacientes con hematomas volumen >30 ml fue asignado al grupo con tratamiento con transfusión de concentrados plaquetarios (34% vs 21%).
- El tiempo de realización de la primera imagen de diagnóstico no se encuentra bien definido, ya que, si bien esta era realizada en las primeras 6 hs de inicio del cuadro (los pacientes eran reclutados antes de ese tiempo de evolución), y sabiendo que la expansión del hematoma es mayor en estas primeras 6 hs, una imagen tomada muy precozmente pudiera dar la idea de una mayor expansión a las 24 hs, cuando se la compara con una imagen tomada cercana a las 6 hs de inicio del cuadro, donde el mayor crecimiento del hematoma ya hubiese sucedido.
- Los resultados del estudio serían válidos solamente para pacientes que reciban tratamiento antiagregante previo con aspirina, y no para aquellos recibiendo clopidogrel, ya que solamente el 4% se encontraba en tratamiento con este último.
- El crecimiento de los hematomas a las 24 hs reportados en este estudio contrasta con los resultados observados en estudios previos. En 1997 Brott observó en pacientes con hemorragia intracerebral con un inicio del cuadro de <3 hs un crecimiento del hematoma >33% (38% de crecimiento promedio) del volumen inicial en 26% de los pacientes cuando comparó la tomografía de diagnóstico con una realizada una hora después, y en hasta el 38% de los pacientes cuando comparó la tomografía inicial con otra realizada en las siguientes 20 horas (Thomas Brott. Early Hemorrhage Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. Stroke 1997; 28: 1-5). Mayer en 2007 publica los resultados de la utilización de factor VII recombinante activado en HIC de <3 hs de evolución, y en la rama que utilizó placebo, el crecimiento del hematoma reportado a las 24 hs fue del 29% (Stephan A. Mayer. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. Stroke 2007;38[part 2]:763-767). Otros autores como Fujitsu (1990), Fuji y Tanaka (1998) y Kazui (1996) publicaron un crecimiento del hematoma en las primeras 6 hs del 21%, 17% y 29%, respectivamente. Estos resultados contrastan con los reportados en el PATCH, en el cual el crecimiento observado en 24 hs para el grupo que no recibió transfusión de plaquetas fue del 14.5%, y del 15.3% para el grupo que recibió transfusión de plaquetas.
- El crecimiento promedio del hematoma reportado en el PATCH era de 2.01 ml y 1.16 ml en el grupo con transfusión de plaquetas y en el grupo sin transfusión, respectivamente, siendo estos volúmenes difíciles de objetivar en la práctica. Por lo tanto, es probable que en la población del estudio el poco crecimiento del hematoma, sumado el escaso volumen inicial de mismo (13.1 ml y 8 ml, plaquetas vs conservador, respectivamente) no fuese suficiente para poner en evidencia un efecto beneficioso de revertir la antiagregación con transfusión de concentrados plaquetarios que busca como objetivo evitar el crecimiento del hematoma y con esto mejorar los resultados neurológicos.
- De los resultados del PATCH y estudios previos, podemos concluir que no deberíamos transfundir plaquetas de forma sistemática en pacientes con HIC y tratamiento con ácido acetilsalicílico previo. Sin embargo en aquellos casos en donde la evolución del cuadro es temprana (dentro de las 3 horas) podría ser útil el uso de las mismas ya que podrían presentar, teóricamente, un posible beneficio al evitar el

crecimiento de hematoma.

- Cabe resaltar que este estudio no cambia la indicación de transfundir plaquetas en pacientes con HIC y tratamiento previo con antiagregantes que requieran tratamiento quirúrgico.

