

## Efectos del tratamiento antiagregante tras una hemorragia intracerebral (RESTART): Estudio aleatorizado y abierto

Elvira García Cobos, Hospital del Henares, Coslada, Madrid.

**PALABRAS CLAVE:** antiagregante, hemorragia, ictus, tratamiento.

**KEYWORDS:** *antiplatelet, haemorrhage, stroke, therapy.*

**Especialidades:** Medicina Intensiva, Neurología, Urgencias, Varios.

*Enlace revista original:* [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30840-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30840-2/fulltext)

### ABSTRACT

El tratamiento antiagregante reduce el riesgo de eventos isquémicos importantes para las personas con enfermedad arterial oclusiva, aunque podría aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral recurrente en pacientes que sobreviven a una hemorragia intracerebral,

Con este estudio se evaluó el riesgo absoluto y relativo de presentación hemorragia intracerebral recurrente y de eventos isquémicos en pacientes con y sin tratamiento antiagregante tras la presentación de una hemorragia intracerebral.

Se observó un aumento no significativo muy modesto en el riesgo de hemorragia intracerebral recurrente en pacientes sin tratamiento antiagregante. El riesgo de presentación de hemorragia intracerebral recurrente es probablemente demasiado pequeño para exceder los beneficios establecidos del tratamiento antiagregante para la prevención secundaria de eventos isquémicos.

Antiplatelet therapy reduces the risk of major vascular events for people with occlusive vascular disease, although it might increase the risk of intracranial haemorrhage in patients surviving intracerebral haemorrhage, but whether antiplatelet therapy can be used safely is unclear. This study aimed to estimate the relative and absolute effects of antiplatelet therapy on recurrent intracerebral haemorrhage and whether this risk might exceed any reduction of occlusive vascular events. In this study starting antiplatelet therapy might have reduced the risk of recurrent symptomatic intracerebral haemorrhage. These results exclude all but a very modest increase in the risk of recurrent intracerebral haemorrhage with antiplatelet therapy for patients on antithrombotic therapy for the prevention of occlusive vascular disease when they developed intracerebral haemorrhage. The risk of recurrent intracerebral haemorrhage is probably too small to exceed the established benefits of antiplatelet therapy for secondary prevention 1.

### ARTÍCULO

El tratamiento antiagregante reduce el riesgo de eventos isquémicos importantes para las personas con enfermedad arterial oclusiva, aunque podría aumentar el riesgo de hemorragia

intracraneal. Los pacientes que sobreviven a una hemorragia intracerebral tienen riesgo de eventos vasculares hemorrágicos e isquémicos, pero no está claro si el tratamiento antiagregante se puede usar de forma segura. Este estudio pretende estimar el riesgo relativo y absoluto del tratamiento antiagregante en la presentación de hemorragia intracerebral recurrente y si este riesgo podría exceder la reducción de eventos vasculares isquémicos.

El ensayo REstart o STop (RESTART) fue prospectivo, aleatorizado, abierto, ciego, y de grupos paralelos y se llevó a cabo en 122 hospitales en el Reino Unido. Se reclutaron adultos ( $\geq 18$  años) que tomaban tratamiento antitrombótico (antiagregante o anticoagulante) para la prevención de la enfermedad vascular oclusiva cuando desarrollaron hemorragia intracerebral, interrumpieron la terapia antitrombótica y sobrevivieron durante 24 h. Se realizó una asignación aleatoria computerizada que incorporó un algoritmo de minimización (1:1) para comenzar o evitar el tratamiento antiagregante. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante hasta 5 años.

El objetivo primario fue la presentación de hemorragia intracerebral sintomática recurrente probada radiográfica o patológicamente. Los objetivos secundarios fueron la suma de todos los eventos hemorrágicos mayores y por otro lado la suma de todos los eventos isquémicos mayores. Los eventos hemorrágicos mayores incluyeron hemorragia intracerebral sintomática recurrente (objetivo primario), otras formas de hemorragia intracraneal sintomática espontánea o traumática y hemorragia extracraneal sintomática importante en cualquier localización (que requiere transfusión o tratamiento endoscópico o cirugía, o tiene resultado de muerte dentro de los 30 días siguientes al episodio). Eventos isquémicos mayores fueron el ictus isquémico, el infarto de miocardio, el infarto mesentérico, la oclusión arterial periférica, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y carotídea, coronaria, o procedimientos de revascularización arterial periférica.

Se consideró también un objetivo secundario la suma de todas las hemorragias mayores y eventos isquémicos mayores y por otro lado la suma de todos los eventos vasculares graves definidos como: infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal [isquémico o hemorrágico] o muerte por causa vascular.

Entre el 22 de mayo de 2013 y el 31 de mayo de 2018, 537 participantes fueron reclutados con una mediana de 76 días (RIQ 29–146) después del inicio de la hemorragia intracerebral: se asignaron 268 para comenzar tratamiento antiagregante y 269 para evitarlo. Los participantes fueron seguidos durante una mediana de 2,0 años (RIQ [1,0– 3,0]). 12 (4%) de 268 participantes asignados al tratamiento antiagregante presentaron una recurrencia de hemorragia intracerebral en comparación con 23 (9%) de 268 participantes asignados a evitar el tratamiento antiagregante (cociente de riesgo ajustado 0,51 [IC 95% 0,25–1,03];  $p$  0,060). 18 (7%) participantes asignados al tratamiento antiagregante experimentaron eventos hemorrágicos mayores en comparación con 25 (9%) participantes asignados para evitar el tratamiento antiagregante (0,71 [0,39–1,30];  $p$  0,27). 39 [15%] participantes asignados al tratamiento antiagregante presentaron eventos vasculares oclusivos mayores en comparación con 38 [14%] asignados para evitar el tratamiento antiagregante (1,02 [0,65–1,60];  $p$  0,92).

Estos resultados mostraron un riesgo menor de hemorragia intracerebral espontánea recurrente (objetivo primario) para pacientes en tratamiento antiagregante en comparación con aquellos que no recibieron esta terapia, aunque este resultado no fue significativo ( $p$  0,06). El riesgo de presentación de eventos vasculares mayores hemorrágicos o isquémicos fue similar en ambos grupos. Cuando se consideraron sólo los eventos vasculares graves (infarto de

miocardio, ictus o muerte por causa vascular), se redujeron significativamente en el grupo del tratamiento antiagregante (HR ajustada 0,65 [IC 95% 0,44–0,95]; p 0,025).

## COMENTARIO

Hasta el 44% de los pacientes que presentan hemorragia intracerebral espontánea están tomando fármacos antitrombóticos 2, 3. Los médicos frecuentemente nos enfrentamos a la decisión de si reiniciar el tratamiento antiagregante y cuándo hacerlo debido a una percepción de un mayor riesgo hemorrágico 3. Los estudios existentes informan de una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos en pacientes con hemorragia intracerebral que comenzaron tratamiento antiagregante después del evento, sin un mayor riesgo de hemorragia intracerebral recurrente y sin peores resultados funcionales, aunque la clasificación de los eventos es frecuentemente confusa en estos trabajos, así como la indicación del tratamiento antitrombótico 4-6. También persiste la controversia en cuanto a si la hemorragia intracerebral recurrente o el ictus isquémico representan un mayor riesgo para el paciente 7.

En cuanto a las principales limitaciones del presente estudio está no haber logrado el tamaño muestral requerido de 720 sujetos con al menos 2 años de seguimiento. Por el contrario, los investigadores asignaron al azar a 537 sujetos y extendieron el seguimiento a 5 años, logrando 1064 personas-año de seguimiento. Pero la estabilización del riesgo de hemorragia cerebral en aquellos pacientes que superaron los dos años de seguimiento (243) es inferior a la estimada en estudios previos, lo que posiblemente refleja una falta de potencia, con bajas tasas de supervivencia en un seguimiento más largo o posiblemente problemas con la adherencia 7.

Por otro lado, podría existir un sesgo de selección causado por el fracaso de la detección (asignación al azar de sólo un paciente de cada 12 elegibles) Este punto parece especialmente importante por dos razones de exclusión: el 26% de los participantes elegibles no fueron asignados al tratamiento porque el médico no estaba seguro de si usar o no la terapia antiagregante y el 30% debido a otras razones. La asignación al azar se permitió en cualquier momento más allá de las 24 h después de la hemorragia intracerebral. Desafortunadamente, este estudio no proporciona resultados significativos acerca de la presentación de eventos en relación con inicio de tratamiento temprano o tardío. Si bien los resultados similares para el objetivo primario en pacientes con un inicio precoz con respecto a los de inicio tardío no sugieren que el riesgo sea mayor en los dos primeros meses 7.

No obstante, este ensayo, junto con estudios previos, avala la seguridad del inicio de la terapia antiagregante en pacientes seleccionados con antecedentes de hemorragia intracerebral, además los ictus isquémicos o infartos de miocardio posteriores parecen ser dos o tres veces más comunes que la hemorragia intracerebral recurrente. Por otro lado la terapia antiagregante es sólo uno de los múltiples factores que influyen en la hemorragia intracerebral recurrente, otros pueden ser: edad, hipertensión, angiopatía amiloide, microhemorragias cerebrales, origen étnico y alelos de apolipoproteína E, por lo que son necesarios futuros estudios con un diseño adecuado que incluyan el estudio de interacciones potencialmente importantes entre estos factores y el tratamiento antiagregante 6,7.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
3. Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral haemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 2643–48.
4. Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, et al. Use of antithrombotic therapy and longterm clinical outcome among patients surviving intracerebral haemorrhage. *Stroke* 2016; 47: 1837–43.
5. Teo KC, Lau GKK, Mak RHY, et al. Antiplatelet resumption after antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: a retrospective hospital-based study. *World Neurosurg* 2017; 106: 85–91.
6. Chen CJ, Ding D, Buell TJ, et al. Restarting antiplatelet therapy after spontaneous intracerebral haemorrhage: Functional outcomes. *Neurology* 2018; 91: e26–36.
7. Ziai WC, Tsiskaridze A. Restarting antiplatelet therapy after intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2019; 393: 2567-69.