

## Resúmenes de artículos

# Eficacia y seguridad de la adición de clopidogrel a la aspirina en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

La adición de clopidogrel a la aspirina en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST reduce la incidencia combinada de muerte por causa vascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular el 2,1% y aumenta el riesgo de hemorragia grave el 1%.

**Artículo:** The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.

**Antecedentes:** el riesgo de episodios isquémicos, coronarios y cerebrales en los pacientes con enfermedad coronaria persiste a corto y largo plazo, a pesar del uso de aspirina, heparina o inhibidores de los receptores plaquetarios IIb-IIIa.

Los derivados tienopiridínicos, ticlopidina y clopidogrel, inhiben la agregación plaquetaria mediada por ADP, reduciendo los acontecimientos isquémicos. Combinando uno de estos fármacos con aspirina, que inhibe la agregación plaquetaria mediada por la vía del tromboxano A<sub>2</sub>, se podría conseguir un efecto aditivo beneficioso.

En los pacientes que han sido sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) e implantación de *stent*, el tratamiento a corto plazo con aspirina y un derivado tienopiridínico ha disminuido sustancialmente la tasa de infarto de miocardio. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia del uso de ambos antiagregantes plaquetarios a largo plazo en otros grupos con riesgo de isquemia cardiovascular.

**Objetivo:** comparación de la eficacia y seguridad de clopidogrel y aspirina frente a placebo y aspirina en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

**Diseño:** ensayo clínico con asignación aleatoria.

**Lugar:** 482 centros en 28 países.

**Período de estudio:** diciembre de 1998 a septiembre de 2000.

**Pacientes** (tabla 1 y fig. 1):

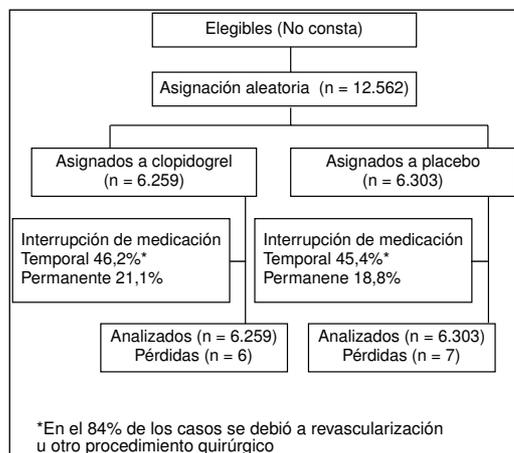
**Criterios de inclusión:** pacientes hospitalizados en las 24 h posteriores al comienzo de

Tabla 1. Características generales

	Grupo clopidogrel (n = 6.259)	Grupo placebo (n = 6.303)
Edad, años (media)	64	64
Varones (%)	61	62
Diagnóstico al ingreso (%):		
Angina inestable	75	75
Sospecha IAM	25	25
Antecedentes (%):		
HTA	60	58
Diabetes mellitus	22	23
Infarto agudo de miocardio	32	32
Revascularización coronaria	17	18
Alteraciones ECG (%)	93,7	93,9
Segmento ST		
Descenso > 1 mm	42,2	42,0
Elevación < 1 mm	3,2	3,2
Elevación transitoria		
> 2 mm	0,6	0,6
Inversión T > 2 mm	25,4	25,9
Otras	10,7	10,9
Otra medicación (%)		
Aspirina	66,6	65,6
Heparina/heparina fraccionada	72,3	73,1
IECAs	37,5	36,6
Bloqueadores beta	58,8	58,5
Antagonistas del calcio	28,5	28,1
Nitratos intravenosos	45,3	46,1

IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina.

Figura 1



síntomas compatibles con síndrome coronario agudo, sin elevación del segmento ST > 1 mm y que tuvieran: a) otros cambios electrocardiográficos compatibles con nueva isquemia, o b) elevación de las enzimas cardíacas o de las toponinas I o T  $\geq 2$  veces el límite alto de la normalidad en el momento de inclusión en el estudio.

Tras el análisis de los 3.000 primeros pacientes, fueron excluidos del estudio y del reclutamiento posterior un grupo de enfermos previamente incluido: enfermos con síntomas compatibles con síndrome coronario agudo, > 60 años, sin cambios ECG o sin elevación de las enzimas cardíacas.

#### Criterios de exclusión:

1. Contraindicación para trombólisis o tratamiento antiplaquetario.
2. Alto riesgo de sangrado o insuficiencia cardíaca severa.
3. Tratamiento anticoagulante oral.
4. Revascularización coronaria en los 3 meses previos o tratamiento con inhibidores de los receptores IIb-IIIa en los 3 días previos.

#### Intervenciones que se comparan:

**Grupo tratamiento:** clopidogrel, 300 mg diarios como dosis inicial y 75 mg diarios posteriormente, de 3 a 12 meses.

**Grupo control:** placebo.

En ambos grupos se administró aspirina (75-325 mg diarios).

**Asignación aleatoria:** sí. Oculta.

**Enmascaramiento:** los responsables de diagnosticar los desenlaces primarios y el

Tabla 2. Infarto no fatal o accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular

Grupo clopidogrel	582/6.259 (9,3 %)
Grupo placebo	719 /6.313 (11,4 %)
RR	0,82 (0,72-0,90)
RRR	18%(10-28)
RAR	2,1%(1,0-3,2)
NNT	47 (32-96)

Tabla 3. Otros desenlaces

	Grupo clopidogrel	Grupo placebo
Muerte por cualquier causa (%)	5,74 (5,18-6,35)	6,19 (5,61-6,82)
Muerte de causa cardiovascular (%)	5,08 (4,56-5,66)	5,47 (4,93-6,07)
Infarto (%)	5,18 (4,65-5,76)	6,65 (6,05-7,30)
Accidente cerebrovascular (%)	1,20 (0,95-1,51)	1,38 (1,11-1,71)

Tabla 4. Hemorragia grave

Grupo clopidogrel	231/6259 (3,7 %)
Grupo placebo	169 /6313 (2,7 %)
RR	1,38 (1,13-1,67)
IRR	38%(13-67)
IAR	1,0%(0,4-1,6)
NNP	99 (62-253)

Hemorragia de cualquier gravedad: grupo clopidogrel 8,52 %; grupo placebo 5,03 %.

sangrado grave desconocían el tratamiento asignado.

**Desenlace principal:** incidencia combinada de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular.

**Análisis por intención de tratar:** sí.

**Resultados principales:** se exponen en las tablas 2-4.

**Información sobre costes:** no consta.

**Financiación del estudio:** Sanofi-Synthelabo y Bristol-Myers Squibb.

**Conclusiones de los autores:** la adición de clopidogrel a la aspirina en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST reduce la incidencia combinada de IAM, ictus y muerte de causa cardiovascular. El beneficio de la adición de clopidogrel es apreciable ya en las primeras 24 horas y se mantiene hasta el final del estudio. Sin embargo, se asocia con mayores complicaciones hemorrágicas, siendo estadísticamente significativo también el incremento de incidencia de sangrado mayor.

**Conclusiones de los revisores:** las conclusiones de los autores están fundamentadas en los hallazgos del estudio. Los beneficios marginales obtenidos hacen difícil estimar la aplicabilidad de los resultados. Con posterioridad a este estudio se ha publicado un análisis coste-efectividad financiado por agencias independientes. Asumiendo diferentes escenarios, los autores concluyen que la administración de aspirina para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria es atractiva desde una perspectiva de coste-efectividad. El precio del clopidogrel hace que su administración sólo sea coste-efectiva en los pacientes a los que no se pueda administrar aspirina.

### Bibliografía

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman J, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kunzt KM, Hunink MG, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;346:1800-6.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.