

Colección

# Acontecimientos Terapéuticos

Serie

# Aterotrombosis



Helen Frankenthaler. «El otro lado de la luna», acrílico sobre papel, 79,4 cm x 162,6 cm, 1995.

## **Beneficios de Clopidogrel Asociado con Acido Acetil Salicílico en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST**

Canadian Cardiovascular Collaboration Project Office, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton General Hospital, Hamilton, Canadá. *Pág. 3*

## **Comparación entre Clopidogrel y Acido Acetil Salicílico en Pacientes con Distintas Manifestaciones de Enfermedad Aterosclerótica**

Clinical Trials Methodology Group, Hamilton Civic Hospitals Research Centre, Hamilton, Canadá; Sanofi Winthrop, CAPRIE Study Organisation, Steering Committee y otros centros participantes. *Pág. 4*

## **Clopidogrel Agregado al Acido Acetil Salicílico Aumenta la Permeabilidad de la Arteria Relacionada con el Infarto**

TIMI Study Group, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU. y otros centros participantes. *Pág. 6*

## **Eficacia del Clopidogrel Administrado Antes de la Angioplastia en Pacientes con Infarto del Miocardio**

The Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU. *Pág. 7*

## **La Terapia Antiplaquetaria Doble Después de la Intervención Coronaria Percutánea**

Division of Cardiology, University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU. *Pág. 9*



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Beneficios de Clopidogrel Asociado con Acido Acetil Salicílico en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation

de los autores

Yusuf S, Zhao F, Mehta S y colaboradores

integrantes del

Canadian Cardiovascular Collaboration Project Office, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton General Hospital, Hamilton, Canadá

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

The New England Journal of Medicine

345(7):494-502, Ago 2001

### **Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal y de evento cerebrovascular como parámetro principal de análisis.**

#### Introducción

Los síndromes coronarios agudos son habitualmente consecuencia de la ruptura de la placa de ateroma. El ácido acetil salicílico (AAS) y la heparina reducen el riesgo de muerte cardiovascular, de nuevos infartos y de isquemia recurrente. No obstante, el riesgo de estos eventos a corto y largo plazo sigue siendo alto. La administración intravenosa de los bloqueadores del receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa también disminuye la incidencia de eventos tempranos, especialmente en individuos que fueron tratados con procedimientos invasivos. Aun así, a largo plazo, esta forma de terapia puede no ser beneficiosa e incluso podría incrementar el riesgo de mortalidad. Del mismo modo, el tratamiento con heparina de bajo peso molecular por más de 1 semana no parece ser protector.

La ticlopidina y el clopidogrel son agentes antiplaquetarios que inhiben la agregación de plaquetas inducida por difosfato de adenosina; ambos fármacos reducen los eventos isquémicos. La combinación de uno de ellos con AAS –que bloquea la producción de tromboxanos– podría asociarse con beneficio adicional. No obstante, el papel de la terapia con AAS y agentes antiplaquetarios en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares aún no se conoce. El objetivo del estudio *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) fue comparar la terapia de clopidogrel más AAS (CI + AAS) y el tratamiento exclusivo con aspirina (Asp) en sujetos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

#### Métodos

El estudio, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, incluyó pacientes que habían sido internados en las 24 horas siguientes al inicio de los síntomas. Estos individuos debían presentar cambios electrocardiográficos o aumento del nivel sérico de enzimas o marcadores cardíacos. Los criterios de exclusión fueron, entre otros, sujetos con contraindicaciones para el tratamiento antitrombótico o antiplaquetario, individuos con alto riesgo de sangrado o con insuficiencia cardíaca grave medicados con anticoagulantes por vía oral, y pacientes sometidos a revascularización en los 3 meses anteriores al estudio.

Los pacientes asignados a CI + AAS recibieron una dosis inicial de clopidogrel de 300 mg por vía oral seguida de 75 mg por día durante 3 a 12 meses; todos los participantes recibieron AAS en dosis de 75 mg a 325 mg por día. El primer parámetro principal de evaluación fue la combinación de muerte por causa cardiovas-

cular, infarto del miocardio no fatal o evento cerebrovascular (ECV), en tanto que el segundo fue isquemia refractaria. Los parámetros secundarios de evaluación fueron isquemia grave, insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización.

#### Resultados

El primer parámetro principal se observó en 582 de los 6 259 pacientes del grupo CI + AAS (9.3%) y en 719 de los 6 303 asignados al grupo AAS (11.4%, riesgo relativo [RR] 0.80,  $p < 0.001$ ). La incidencia del segundo parámetro de evaluación también fue mayor en el grupo AAS (18.8% versus 16.5%; RR de 0.86;  $p < 0.001$ ). La frecuencia de cada una de las posibles complicaciones que integraron estos puntos de evaluación también tendió a ser inferior en el grupo CI + AAS, pero la diferencia más importante entre ambos grupos se reflejó en los casos de infarto del miocardio.

Un porcentaje significativamente más bajo de pacientes tratados con CI + AAS presentaron isquemia grave (2.8% y 3.8% en el grupo placebo, RR de 0.74) o angina recurrente (20.9 y 22.9%, RR: 0.91;  $p = 0.01$ ). Asimismo, una cantidad inferior de pacientes asignados a ambos fármacos debieron ser sometidos a procedimientos de revascularización; pero la diferencia fue casi enteramente atribuible al índice de procedimientos durante el período inicial de hospitalización. Hubo evidencia radiológica de insuficiencia cardíaca en menos pacientes asignados a CI + AAS respecto de los tratados sólo con aspirina.

El menor índice de eventos del primer parámetro principal de evaluación en el grupo CI + AAS se observó tanto tempranamente –dentro de los 30 primeros días posteriores a la aleatorización (RR: 0.79)– como en forma tardía –entre los 30 días y la finalización del estudio (RR: 0.82)–. El análisis posterior reveló que la ventaja del clopidogrel fue evidente desde las primeras horas luego de la aleatorización. El índice de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, evento cerebrovascular e isquemia grave o refractaria en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento con el antiplaquetario fue significativamente más bajo (1.4%) en comparación con los que sólo recibieron AAS (2.1%) (RR: 0.66). El análisis por subgrupos reveló que el beneficio del clopidogrel fue evidente entre los individuos que recibían diversos fármacos; entre ellos, medicamentos hipolipemiantes, beta bloqueantes, heparina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se constató una tendencia a mayor beneficio entre los pacientes sometidos previamente a revascularización (RR: 0.56).

El sangrado mayor fue más frecuente en el grupo CI + AAS que en el grupo AAS (3.7% y 2.7%, respectivamente; RR: 1.38); 135 pacientes (2.2%) presentaron sangrado grave potencialmente fatal; esta cifra fue de 112 pacientes 1.8% en el grupo AAS (RR: 1.21). Sin embargo, no hubo exceso de hemorragia fatal, de sangrado que requiriera intervención quirúrgica o de ECV hemorrágico. La mayoría de las hemorragias fueron gastrointestinales y en las localizaciones de punciones arteriales. La cantidad de pacientes que requirieron 2 o más unidades de sangre fue mayor en el grupo CI + AAS (2.8% versus 2.2%). También lo fue la incidencia de sangrado, fue mayor tanto en forma temprana (dentro de los primeros 30 días) como tardía (más de 30 días después de la aleatorización). En general, no se detectó exceso significativo de sangrado en los pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria con injerto. El riesgo de sangrado menor también fue más común en los pacientes que recibieron clopidogrel. La incidencia de trombocitopenia o neutropenia fue similar en ambos grupos.

El 46.2% de los pacientes del grupo CI + AAS y el 45.4% de los del grupo AAS interrumpieron temporalmente el tratamiento, principalmente debido a que requirieron procedimientos de revascularización u otras intervenciones. El 21.1% y 18.8% de los pacientes, respectivamente, abandonaron el tratamiento en forma prematura y permanente.

## Discusión

El estudio demuestra que la adición de clopidogrel a la terapia con AAS es beneficioso en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El tratamiento con el agente antiplaquetario reduce sustancialmente el riesgo de infarto del miocardio, de isquemia recurrente y favorece la reducción de la frecuencia de ECV y de muerte cardiovascular. Menos pacientes asignados a CI + AAS recibieron un agente trombolítico o un inhibidor de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa. Los beneficios fueron adicionales a los que se observan con la terapia con AAS sola.

Por cada 1 000 pacientes tratados que recibieron clopidogrel, 6 necesitarán transfusión, señalan los autores. Sin embargo, este fenómeno no parece reflejarse en mayor frecuencia de ECV, de necesidad de intervención quirúrgica o de uso de agentes inotrópicos. Asimismo, el exceso de hemorragia que se comprobó fue semejante al registrado en otros estudios en los que se administró tratamiento sólo con AAS, e inferior al hallado en la mayoría de los trabajos en los que se evaluó a los inhibidores de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa.

En conclusión, afirman los especialistas, clopidogrel disminuye sustancialmente la frecuencia de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal o ECV y la frecuencia de eventos isquémicos. En combinación con AAS se acompaña de mayor riesgo de sangrado no fatal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

# Comparación entre Clopidogrel y Acido Acetil Salicílico en Pacientes con Distintas Manifestaciones de Enfermedad Aterosclerótica

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo*

## **A Randomised, Blinded, Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)**

*de los autores*

**Gent M, Beaumont D, Blanchard J y colaboradores**

*integrantes del*

Clinical Trials Methodology Group, Hamilton Civic Hospitals Research Centre, Hamilton, Canadá; Sanofi Winthrop, CAPRIE Study Organisation, Steering Committee y otros centros participantes

*El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por*  
**Lancet**

348(9038):1329-1339, Nov 1996

***Clopidogrel es al menos tan seguro como la dosis de 325 mg/día de ácido acetil salicílico y más seguro que la ticlopidina. Debido a su relación eficacia/seguridad favorable, este nuevo agente antiplaquetario es efectivo para el tratamiento de la enfermedad aterotrombótica.***

## Introducción

En un metaanálisis de 142 estudios que contó con más de 73 000 pacientes de alto riesgo se demostró claramente que los medicamentos antiplaquetarios reducen la incidencia de evento cerebrovascular (ECV) isquémico, infarto del miocardio (IAM) y muerte de origen vascular. Se ha comunicado que la reducción del riesgo relativo (RRR) para el criterio principal compuesto de ECV, IAM o muerte vascular es del

25% con AAS y del 33% con ticlopidina. Sin embargo, ambos medicamentos tienen graves efectos adversos potenciales.

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario que bloquea la activación plaquetaria por el difosfato de adenosina (ADP) mediante la inhibición selectiva e irreversible de la unión de este agonista a su receptor plaquetario, lo que interfiere en la activación dependiente de ADP del complejo GPIIb-IIIa.

El estudio clínico CAPRIE (*Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly*) fue un estudio aleatorizado para evaluar el beneficio potencial del clopidogrel comparado con AAS en la reducción del riesgo de ECV isquémico, IAM o muerte por causa vascular en pacientes con ECV isquémico reciente, infarto del miocardio reciente o enfermedad arterial periférica.

### Material y métodos

Para ser incluidos, los pacientes debían tener diagnóstico de ECV isquémico, IAM o enfermedad arterial periférica aterosclerótica sintomática. Se suspendió la utilización de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios antes de la aleatorización y los pacientes no debían encontrarse en tratamiento trombolítico en las 48 horas previas. Los participantes recibieron tabletas que contenían 75 mg de clopidogrel más placebo o 325 mg de AAS más placebo. Luego de los primeros días del estudio, las visitas de seguimiento se realizaron mensualmente durante los primeros 4 meses, y luego cada 4 meses.

Los eventos vasculares no fatales fueron el ECV isquémico, IAM, hemorragia intracraneal primaria y amputación de los miembros inferiores. Las muertes fueron clasificadas como debidas a ECV isquémico, IAM, hemorragia, otras causas vasculares o causas no vasculares. La clasificación de ECV o IAM fatal se basó en la muerte producida dentro de los 28 días del inicio de los signos o síntomas o por los hallazgos de la autopsia. El análisis principal de la eficacia se basó en un grupo formado por el primer evento de ECV, IAM o muerte de causa vascular. Un segundo grupo para evaluar la evolución incluyó la amputación de miembros inferiores y la comparación con pacientes fallecidos por causas vasculares únicamente. Si bien el objetivo del estudio fue evaluar los eventos probablemente causados por enfermedad aterosclerótica, la hemorragia intracraneal y el sangrado fatal son eventos adversos posibles, por lo que fueron incluidos en una evaluación del beneficio neto en los grupos de ECV, IAM o muerte por cualquier causa. Un cuarto análisis secundario registró la mortalidad por todas las causas.

### Resultados

Fueron distribuidos aleatoriamente 19 185 pacientes; la duración promedio de seguimiento fue de 1.91 años. Durante el estudio se perdió el seguimiento de 22 pacientes del grupo de clopidogrel y 20 del grupo con AAS. El 21.3% de los pacientes tratados con clopidogrel y el 21.1% de los que recibieron AAS suspendieron el medicamento en estudio. La media de seguimiento durante el tratamiento evaluado fue de 1.63 años. La adhesión a la terapia fue similar entre los grupos.

No se observaron diferencias en las características iniciales entre los grupos. Se produjeron 2 800 eventos evaluados, de los cuales 1 669 fueron no fatales y 1 131 fatales; 1 171 pacientes del grupo de clopidogrel y 1 236 del grupo de AAS padecieron un evento, y 158 y 182 pacientes, respectivamente, presentaron más de un evento.

En cuanto al análisis principal de la eficacia, se observaron 939 eventos en el grupo con clopidogrel, con un promedio de 5.32% por año, y 1 021 en el grupo con aspirina, con un promedio de 5.83% por año. La RRR fue del 8.7% a favor del clopidogrel. En el análisis secundario, la RRR varió entre el 7% y 8% cuando la morbimortalidad fue predominantemente vascular, pero fue reducida con respecto a todas las causas de mortalidad.

Los antecedentes de eventos vasculares y los factores de riesgo vasculares mostraron una superposición en los 3 subgrupos clínicos. Por ejemplo, el 12% del subgrupo con ECV y el 8% de los que tenían arteriopatía periférica presentaban antecedentes de IAM. Se observó una tendencia similar en el resto de los subgrupos.

En el análisis basado en el primer grupo de eventos isquémicos (ECV, IAM o muerte de causa vascular), el ECV recurrente y las muertes por esta causa fueron más frecuentes dentro del subgrupo de ECV, y el IAM fatal y no fatal fueron más habituales dentro del subgrupo de

pacientes con IAM. Los pacientes con arteriopatía periférica tuvieron un riesgo aproximadamente similar de ECV e IAM.

En pacientes con ECV, la incidencia promedio de eventos vasculares por año fue del 7.15% en el grupo de clopidogrel y del 7.71% en el grupo con AAS, con una RRR del 7.3% a favor del clopidogrel. En pacientes con IAM, la frecuencia de eventos vasculares por año fue del 5.03% en el grupo clopidogrel y del 4.84% en el de AAS, con un incremento del riesgo del 3.7% asociado con el clopidogrel. En pacientes con arteriopatía periférica, la frecuencia anual de eventos vasculares en el grupo de clopidogrel fue de 3.71% y del 4.86% en el grupo con AAS, con una RRR del 23.8% a favor del clopidogrel.

Una prueba de heterogeneidad de esos 3 efectos del tratamiento fue estadísticamente significativa, lo que sugiere que el beneficio real puede no ser idéntico en estos 3 subgrupos clínicos. No hubo evidencias de ningún efecto adverso inusual en ningún grupo de tratamiento; no se observaron efectos adversos del clopidogrel a nivel hepático. La frecuencia de erupciones cutáneas y diarrea grave fueron más altas con clopidogrel que con AAS. Los pacientes tratados con AAS refirieron con mayor frecuencia molestia severa del tracto gastrointestinal superior y tuvieron mayor incidencia de hemorragia intracraneal y gastrointestinal. La incidencia de hemorragia intracraneal no fatal o la muerte por hemorragia también fue mayor en el grupo que recibió AAS.

### Discusión

CAPRIE es el primer estudio sobre un medicamento con actividad antiagregante plaquetaria que incluyó pacientes de diversos subgrupos clínicos (ECV, IAM y arteriopatía periférica) en un mismo protocolo. En este estudio se detectó un efecto real del tratamiento en el grupo total de pacientes, pero no en cada uno de los 3 subgrupos clínicos. El análisis por intención de tratar mostró una RRR del 8.7%. Cuando el análisis de subgrupos correspondiente se llevó a cabo en forma separada para el ECV isquémico, IAM y arteriopatía periférica, la RRR fue de 7.3%, -3.7% y 23.8%, respectivamente.

Para una mejor interpretación de las diferencias halladas en el subgrupo de IAM, se llevó a cabo un análisis adicional. Cuando se incluyó en el análisis a los pacientes con ECV o arteriopatía periférica que tenían antecedentes de IAM, la RRR fue del 7.4% a favor del clopidogrel, que es compatible con el beneficio observado en el resto de la población incluida.

El sangrado, señalan los expertos, es una complicación del tratamiento antiplaquetario, que en este estudio fue más frecuente con AAS, con una mayor diferencia a nivel del sangrado gastrointestinal. En esta investigación no se observó un exceso de neutropenia en el grupo con clopidogrel. La proporción de pacientes con exantemas y diarrea tratados con clopidogrel fue más baja que con ticlopidina.

### Conclusiones

El clopidogrel se asocia con una RRR adicional del 8.7% sobre la reducción conocida del 25% con AAS. De este modo, en una población de pacientes con características similares a la incluida en el CAPRIE el AAS puede evitar, por cada 1 000 pacientes tratados durante un año, 19 eventos clínicos mayores y clopidogrel 24. Los resultados de esta investigación acerca de la eficacia corresponden con los aportados por trabajos previos con ticlopidina, e indican que las tienopiridinas producen mayor beneficio que el AAS en pacientes con enfermedad aterotrombótica, lo que confirma la importancia de la vía del ADP en comparación con la vía del tromboxano. Este beneficio se alcanzó sin la producción de un exceso de neutropenia, con un riesgo de hemorragia clínicamente importante menor que con 325 mg de AAS y sin otro efecto adverso de relevancia.

El clopidogrel es al menos tan seguro como dosis medias de AAS y más seguro que la ticlopidina. Debido a su relación eficacia/seguridad favorable, concluyen los autores, es un agente antiplaquetario efectivo para el tratamiento de la enfermedad aterotrombótica.

# Clopidogrel Agregado al Acido Acetil Salicílico Aumenta la Permeabilidad de la Arteria Relacionada con el Infarto

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

de los autores

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson MC y colaboradores

integrantes del

TIMI Study Group, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

**New England Journal of Medicine**

352(12):1179-1189, Mar 2005

### **El clopidogrel en el tratamiento de pacientes menores de 75 años con infarto de miocardio con elevación del segmento ST tratados con ácido acetil salicílico (AAS) y esquema fibrinolítico estándar mejoró las variables angiográficas y redujo los eventos isquémicos.**

#### Introducción

En una importante proporción de pacientes, los beneficios del tratamiento fibrinolítico en el infarto de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST no son óptimos debido a reperfusión inadecuada o a reoclusión de la arteria relacionada con el IAM. La falta de éxito inicial de la reperfusión es de aproximadamente el 20% y se asocia con duplicación del riesgo de mortalidad. En el 5% a 8% de los pacientes la arteria presenta reoclusión durante la hospitalización, lo que triplica la incidencia de mortalidad.

En el *Second International Study of Infarct Survival* (1988) el AAS redujo la probabilidad de muerte de causa vascular en un 23% y la de reinfarcto en un 46%; a su vez, disminuyó en un 22% el índice de reoclusión angiográfica respecto del placebo. Clopidogrel es un antagonista del receptor de ADP que bloquea el componente P2Y<sub>12</sub> de ese receptor, y que de este modo inhibe la activación y agregación de las plaquetas (Quinn MJ y colaboradores, *Circulation*, 1999). A la fecha, no hay evidencia sobre los beneficios de la terapia combinada de clopidogrel en pacientes con IAM con elevación del segmento ST que reciben tratamiento fibrinolítico estándar, incluido AAS.

#### Material y métodos

Entre el 10 de febrero de 2003 y el 31 de octubre de 2004 se registraron 3 491 pacientes de ambos géneros provenientes de 319 centros de 23 países, con edades comprendidas entre los 18 y 75 años, que debían presentar dolor isquémico en reposo dentro de las 12 horas de la aleatorización y de al menos 20 minutos de duración; elevación del ST de al menos 0.1 mV en por lo menos 2 derivaciones contiguas de los miembros, o al menos 0.2 mV en por lo menos 2 derivaciones contiguas precordiales, o nuevo bloqueo de la rama izquierda; y que habían sido asignados a tratamiento con un fibrinolítico, un anticoagulante (prescripción de un agente lítico de la fibrina) y AAS.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente, en relación de 1:1, en un modelo a doble ciego, para recibir clopidogrel (300 mg de carga y luego 75 mg/día) o placebo. Los participantes tomaron el medicamento en estudio hasta el día de la angiografía, o hasta el día 8 o el alta (lo que sucediera primero). Todos recibieron tratamiento fibrinolítico, AAS (la dosis recomendada fue de 150 mg a 325 mg en primer día, seguida de 75 a 162 mg/día) y, según el agente fibrinolítico utilizado, heparina durante 48 horas. La utilización de inhibidores de la GPIIb/IIIa se permitió sólo después de la angiografía coronaria.

La arteriografía se realizó entre las 48 y 192 horas de iniciada la administración del medicamento en estudio, con el objetivo de investigar la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto. En los casos de pacientes a los que se les colocó un *stent* se recomendó pasar a una administración abierta de clopidogrel.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el compuesto de oclusión de la arteria relacionada con el infarto en la angiografía, muerte por cualquier causa antes de la angiografía o IAM recurrente antes de ésta. Para los pacientes a los que no se les realizó angiografía, los criterios principales de valoración fueron muerte o IAM recurrente al día 8 o al alta hospitalaria (lo que sucediera primero). El criterio principal para establecer la seguridad fue la incidencia de sangrado mayor; otros puntos de valoración de la seguridad incluyeron la incidencia de hemorragia intracraneal o de sangrado menor.

#### Resultados

El promedio de edad de los participantes fue de 57 años; el 80.3% eran hombres, el 50.3% eran fumadores al momento del ingreso y el 9.1% tenía antecedentes de IAM. El 99.7% de los pacientes recibió tratamiento fibrinolítico; el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la administración del agente fibrinolítico fue de 2.7 horas. El 98.6% de los pacientes recibió AAS.

En total, el 98.9% de los pacientes recibió el medicamento en estudio. El tiempo promedio desde la administración del agente fibrinolítico hasta la administración del medicamento en estudio fue de 10 minutos. La incidencia de utilización de otros fármacos fue alta y similar en los 2 grupos. La angiografía se realizó en el 93.9% de los pacientes asignados a clopidogrel y en el 94.2% de los del grupo placebo, 84 horas promedio luego de la aleatorización. No hubo diferencia entre los grupos en la incidencia de angioplastia (ATC) o cirugía de revascularización coronaria. La incidencia de los criterios principales de valoración de eficacia preestablecidos fue del 21.7% en el grupo placebo y 15% en el grupo clopidogrel, lo que constituye una reducción absoluta del 6.7% y de la probabilidad del 36% a favor del tratamiento con este agente. Entre los componentes individuales de los criterios principales de valoración, el clopidogrel tuvo el mayor efecto sobre la disminución de la incidencia de oclusión de la arteria relacionada con el IAM (reducción del 18.4% al 11.7%, reducción de la probabilidad del 41%) y en la incidencia de IAM recurrente (del 3.6 al 2.5%, reducción de la probabilidad del 30%), pero no tuvo efecto significativo sobre la tasa de mortalidad por cualquier causa.

Clopidogrel mejoró todas las variables angiográficas, como flujo epicárdico óptimo, reperfusión miocárdica óptima, trombo intracoronario, severidad de la estenosis y diámetro luminal mínimo de la arteria relacionada con el infarto. El fármaco no tuvo efecto significativo sobre el promedio de resolución de la elevación del segmento del ST a los 180 minutos. En comparación con placebo, el clopidogrel se asoció con reducción del 21% en la probabilidad de requerir una angiografía temprana por indicaciones clínicas, y del 21% en el riesgo de revascularización de urgencia durante la hospitalización.

Al momento del registro de los principales criterios de valoración, el compuesto de incidencia de muerte, IAM recurrente o isquemia recurrente fue del 8.3% en el grupo con clopidogrel y del 9.3% en el de placebo. A los 30 días, el clopidogrel redujo la incidencia de esos criterios, de muerte de causa cardiovascular, IAM recurrente o isquemia recurrente con necesidad de revascularización de urgencia en un 20% (del 14.1% a 11.6%). En términos de criterios principales de valoración individuales, no se observó diferencia en la incidencia de muerte cardiovascular. En lo que se refiere a la seguridad, no se detectaron diferencias significativas en los principales criterios de valoración. No hubo incremento significativo del riesgo de sangrado mayor en ninguno de los subgrupos considerados. A los 30 días, no se observó diferencia significativa entre los grupos en la incidencia de sangrado mayor o menor.

### Discusión

En este estudio se observó que la adición de clopidogrel a la AAS y al tratamiento fibrinolítico en el contexto de un IAM con elevación del ST es beneficioso. El riesgo de oclusión de la arteria relacionada con el IAM o muerte o IAM recurrente al momento de la angiografía

se redujo en un 36%. Estos beneficios se observaron en todos los subgrupos analizados, incluidos los clasificados según el tipo de agente fibrinolítico utilizado o el tipo de heparina.

A los 30 días, el tratamiento con clopidogrel redujo en 20% la probabilidad del criterio de valoración compuesto de muerte de causa cardiovascular, IAM recurrente o isquemia recurrente con necesidad de revascularización de urgencia. No se observó incremento en la incidencia de hemorragia mayor o intracraneal.

El clopidogrel es un potente agente antiplaquetario que tiene efecto antitrombótico sinérgico cuando se lo combina con AAS. El beneficio observado con este agente en los pacientes incluidos en el análisis se mantuvo, independientemente del tipo de heparina administrada. No se detectaron beneficios en la supervivencia. Sin embargo, se observaron efectos beneficiosos en las variables angiográficas y en la reducción de los eventos isquémicos, todos ellos relacionados con la supervivencia a largo plazo luego del IAM. Los resultados, señalan los expertos, no deberían aplicarse a la población no incluida en la investigación; entre ellos, los pacientes que se presentaron transcurridas más de 12 horas del inicio de los síntomas, los mayores de 75 años y los que tenían cirugía de revascularización miocárdica.

### Conclusión

En pacientes de 75 años o menores con IAM con elevación del segmento ST y que reciben tratamiento fibrinolítico, AAS y (cuando corresponde) heparina según el peso corporal, clopidogrel ofrece una posibilidad efectiva, simple, económica y segura para mejorar la permeabilidad de la arteria relacionada con el IAM y reducir la incidencia de complicaciones isquémicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

## Eficacia del Clopidogrel Administrado Antes de la Angioplastia en Pacientes con Infarto del Miocardio

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo*

### **Effect of Clopidogrel Pretreatment before Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Fibrinolytics: The PCI-CLARITY Study**

*de los autores*

**Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM y colaboradores**

*integrantes del*

The Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

*El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por*

**JAMA**

294 10 1224-1232, Sep 2005

**En pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST el pretratamiento con clopidogrel reduce significativamente la incidencia de muerte cardiovascular y de complicaciones isquémicas, sin incremento significativo de la incidencia de hemorragia.**

### Introducción

La activación plaquetaria es un determinante importante de la trombosis coronaria espontánea debido a ruptura de la placa aterosclerótica y de las complicaciones trombóticas luego de la angioplastia transluminal coronaria (ATC) con colocación de *stent*.

Por tal motivo, el ácido acetil salicílico (AAS) es parte del tratamiento estandarizado en estos pacientes. El tratamiento antiagregante plaquetario doble luego de una ATC, con la combinación de un bloqueador del receptor P2Y<sub>12</sub> de difosfato de adenosina (ticlopidina o clopidogrel) y AAS, podría ser más efectivo para reducir la activación

plaquetaria y las complicaciones trombóticas e isquémicas. Sin embargo, no hay acuerdo respecto del momento más oportuno para el inicio del tratamiento con clopidogrel.

En el estudio *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28* (CLARITY-TIMI 28), los pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) tratados con fibrinolíticos fueron aleatorizados a recibir clopidogrel o placebo. Por protocolo, a todos los pacientes se les realizó una ATC entre 2 y 8 días luego del ingreso, por lo que este diseño permitió evaluar los efectos del pretratamiento con clopidogrel. En consecuencia, el *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) CLARITY, un subestudio del CLARITY-TIMI 28, evaluó la hipótesis de que en pacientes tratados con ATC luego del IMEST el pretratamiento con clopidogrel horas o días antes de la intervención es superior al tratamiento con clopidogrel iniciado en el momento de la ATC para prevenir eventos cardíacos importantes.

### Material y métodos

En el momento del ingreso, los pacientes a los que se les había efectuado ATC fueron distribuidos aleatoriamente para recibir clopidogrel o placebo. Fueron seleccionadas para la inclusión personas de ambos géneros, con edades entre los 18 y 75 años, las cuales debían presentar los siguientes criterios: inicio del dolor en reposo 12 horas o menos antes de la aleatorización y de al menos 20 minutos de duración; elevación del segmento ST de por lo menos 0.1 mV en al menos 2 derivaciones contiguas de los miembros, o de por lo menos 0.2 mV en al menos 2 derivaciones contiguas precordiales, o nuevo bloqueo de rama izquierda; y tratamiento planeado con un agente fibrinolítico, un anticoagulante y AAS.

Los pacientes fueron asignados a recibir clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguidos por 75 mg/día) o placebo. La dosis de carga se administró dentro de los 45 minutos del comienzo de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes fueron tratados con un agente fibrinolítico, AAS y, en algunos casos, con heparina durante 48 horas. A todos los pacientes se les realizó coronariografía. No se permitió la utilización de inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa antes de la arteriografía, salvo que estuviera clínicamente indicado; pero se la permitió luego de la arteriografía. El seguimiento se completó en los 1 862 pacientes de los 1 863 a los que se les efectuó ATC (99.9%).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el compuesto por muerte cardiovascular, IAM recurrente o evento cerebrovascular (ECV) desde la ATC hasta 30 días posteriores a la aleatorización. Los criterios secundarios de valoración incluyeron IAM recurrente o ECV antes de la ATC, y el compuesto por muerte cardiovascular, IAM recurrente o ECV desde el ingreso a los 30 días. El punto principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia mayor o menor desde la ATC a los 30 días posteriores a la aleatorización.

### Resultados

Se realizó ATC a 1 863 pacientes registrados en el estudio CLARITY-TIMI 28, de los cuales el 50.1% pertenecía al grupo clopidogrel y el 49.9% al placebo. No hubo diferencias en las características basales entre los grupos. El 99% recibió AAS y el 89% heparina. Antes de la ATC, la arteria relacionada con el IAM se encontraba permeable en el 86.9% de los pacientes asignados a pretratamiento con clopidogrel y en el 80.8% de los asignados a placebo. Luego de la ATC la arteria relacionada con el IAM se encontraba permeable en el 99% de los pacientes en ambos grupos. Aproximadamente un tercio de los pacientes recibió un inhibidor de la Gp IIb/IIIa al momento de la ATC; y en el 95% de los casos se colocó un *stent*.

El pretratamiento con clopidogrel redujo significativamente la incidencia de muerte cardiovascular, IAM recurrente o ECV desde la ATC hasta los 30 días luego de la aleatorización. Los beneficios del

pretratamiento con clopidogrel se observaron en todos los componentes del criterio principal compuesto de valoración y fueron independientes de la edad, género, presencia de diabetes, localización del IAM, o si la ATC había sido de urgencia o programada, y del tiempo desde la aleatorización y la ATC. Los beneficios observados también fueron independientes del tipo de heparina recibida. Antes de la ATC, el tratamiento con clopidogrel redujo significativamente la incidencia de IAM recurrente o ECV. Si se consideran en conjunto los eventos ocurridos antes y después de la ATC, el pretratamiento con clopidogrel redujo significativamente la incidencia de muerte cardiovascular, IAM recurrente o ECV durante los 30 días.

No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de hemorragia mayor o menor, o la combinación de éstas, siguiente a la ATC entre los pacientes asignados al pretratamiento y los que no lo fueron. Lo mismo sucedió en los pacientes que recibieron inhibidores de la Gp IIb/IIIa.

### Discusión

Este estudio demuestra que, antes de la ATC, el pretratamiento con clopidogrel redujo significativamente, en un 46%, la probabilidad de muerte cardiovascular, IAM recurrente o ECV dentro de los 30 días posteriores a la ATC. Este beneficio se observó en pacientes con IMEST tratados con agentes fibrinolíticos en quienes se realizó ATC en promedio 3 días después, pero con un importante beneficio independientemente del tiempo desde el inicio del pretratamiento hasta la ATC. Los beneficios se observaron independientemente de la administración de inhibidores de la Gp IIb/IIIa o de una dosis de carga de clopidogrel en el momento de la ATC. A pesar del tratamiento antiplaquetario más intenso, no se observó una tasa significativa de hemorragia menor o mayor.

En este estudio que incluyó enfermos con IMEST se comprobó beneficio con el pretratamiento con clopidogrel en los pacientes que presentan mayor riesgo de eventos isquémicos tempranos recurrentes. Por este motivo, el clopidogrel parece ser un importante componente a tener en cuenta en pacientes con IMEST. Se evaluó un amplio espectro de tiempos de pretratamiento, desde menos de 6 horas hasta 8 días; en todos los casos se observó un importante beneficio del tratamiento previo. Si bien el efecto máximo sobre la inhibición de la agregación plaquetaria puede no producirse hasta 6 o más horas luego de una carga con 300 mg, algún grado de inhibición se puede medir ya a los 90 minutos. Los resultados sugieren que en el contexto de un síndrome coronario agudo con elevada activación plaquetaria y ATC que produce activación plaquetaria más intensa y más rápida, aun tiempos de pretratamiento relativamente breves con clopidogrel antes de la ATC pueden mejorar los resultados del procedimiento. También se observaron beneficios del pretratamiento independientemente de si la dosis de carga estándar se administró en el laboratorio de hemodinamia, y de la utilización de inhibidores de la Gp IIb/IIIa.

La importancia del PCI-CLARITY para la práctica clínica consiste en que por cada 100 pacientes a los que se les realiza una ATC, y en quienes se administra pretratamiento con clopidogrel, se podrían prevenir 2 IAM antes de la ATC y 2 muertes cardiovasculares, IAM o ECV luego de la ATC hasta los 30 días posteriores al procedimiento. En conjunto, se necesitaría un pretratamiento con clopidogrel en 23 pacientes para prevenir 1 muerte cardiovascular, IAM o ECV. Este beneficio se observa cuando se efectúa la comparación con la práctica actual, en la cual los pacientes reciben una dosis de carga de clopidogrel en el momento de la ATC y posteriormente una dosis de mantenimiento. De este modo, se pueden evitar 4 eventos cardiovasculares importantes sólo con la utilización de 1 a 3 dosis de clopidogrel antes de la ATC. Esta investigación, junto con los estudios PCI-CURE y CREDO, demuestra un beneficio claro y significativo del pretratamiento con clopidogrel en la ATC. La reducción significativa de los eventos cardiovasculares adversos sugiere que este tratamiento previo se debe iniciar tan rápido como sea posible.

En términos de seguridad, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de hemorragia mayor o menor. Esto, junto con la seguridad y eficacia del tratamiento con clopidogrel, aun en pacientes que finalmente serán revascularizados mediante cirugía, sugiere que, más que esperar por la angiografía, una estrategia empírica de pretratamiento con clopidogrel iniciada lo antes posible en pacientes con síndromes coronarios agudos producirá mayores beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares.

### Conclusiones

El tratamiento previo con clopidogrel en pacientes de alto riesgo con un IMEST en quienes se utilizaron fibrinolíticos reduce significativamente la incidencia de muerte cardiovascular y complicaciones isquémicas tanto antes como después de la ATC, sin incremento significativo de la incidencia de hemorragia mayor o menor. Esta información aporta mayor respaldo a la utilización temprana de clopidogrel en pacientes con un IMEST y extiende la estrategia del pretratamiento con este fármaco para pacientes que serán sometidos a ATC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

## La Terapia Antiplaquetaria Doble Después de la Intervención Coronaria Percutánea

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo*

### **Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial**

*de los autores*

**Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT**

*integrantes del*

Division of Cardiology, University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

*El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por*

**JAMA**

288(19):2411-2420, Nov 2002

***En pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, la terapia doble con ácido acetil salicílico (AAS) y clopidogrel por lo menos durante un año podría reducir significativamente eventos cardiovasculares graves.***

Si bien el ácido acetil salicílico (AAS) ha sido la base del tratamiento de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), las tienopiridinas ticlopidina y clopidogrel –su análogo introducido más recientemente– son las que en realidad hicieron posible el uso generalizado de *stents* intracoronarios mediante la prevención de serias complicaciones trombóticas luego de la ICP. La ticlopidina y clopidogrel son potentes inhibidores plaquetarios, relativamente nuevos, que se administran por vía oral y que alcanzan la biodisponibilidad máxima cuando se ingieren después de las comidas. Su acción antiplaquetaria es irreversible y persiste durante 7 a 10 días una vez concluido el tratamiento. Estas drogas son habitualmente administradas por 2 a 4 semanas luego del procedimiento. Estudios clínicos previos, no aleatorizados, han demostrado que tanto el pretratamiento con ticlopidina como con clopidogrel en pacientes sometidos a ICP puede proveer protección adicional para complicaciones trombóticas. Sin embargo, el tiempo óptimo de este pretratamiento y su duración no fueron estudiados en forma prospectiva.

El estudio clínico *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation* (CREDO) evaluó los beneficios del tratamiento a largo plazo (12 meses) con clopidogrel agregado a AAS en pacientes sometidos a ICP y los beneficios del pretratamiento con una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel administrada entre 3 a 24 horas antes de la intervención.

### Diseño

CREDO, fue un estudio controlado, aleatorizado, efectuado a doble ciego, reunió a 99 centros de los EE.UU. y Canadá. Entre junio de 1999 y abril de 2001, 2 116 pacientes a los que se había indicado ICP fueron asignados aleatoriamente a recibir 300 mg de clopidogrel y 325 mg AAS como dosis de carga (n = 1 053), o placebo y AAS en dosis de 325 mg entre 3 a 24 horas antes de la ICP (n = 1 063). Todos los pacientes sometidos a ICP con colocación de *stent* fueron tratados (más allá de la aleatorización) con 75 mg de clopidogrel por 28 días. Desde el día 28 hasta el año, los pacientes asignados a pretratamiento continuaron con una dosis diaria de clopidogrel; mientras que aquellos asignados a placebo continuaron con éste. El 20% del total de los pacientes fue tratado concomitantemente con un inhibidor de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa (primariamente abciximab).

### Resultados

Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos. Entre los pacientes sometidos a ICP y pretratados con una dosis de carga de clopidogrel hubo una reducción no significativa, del 18.5%, en el parámetro principal combinado de muerte, infarto del miocardio (IAM) o necesidad de revascularización urgente. Los pacientes en quienes se comenzó con la administración del medicamento de estudio al menos 6 horas antes del procedimiento

tuvieron una reducción relativa del 38.6% en el parámetro combinado ( $p = 0.051$ ). Sin embargo, se observó falta de beneficio cuando el pretratamiento se inició menos de 6 horas antes del procedimiento.

El 45% de los pacientes incluidos en el protocolo recibió tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa. Se registraron beneficios en pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa y doble terapia antiplaquetaria, con una reducción de eventos del 30% (7.3% de los pacientes pretratados y 10.3% de los que no recibieron pretratamiento, pero sí GP IIb/IIIa;  $p = 0.12$ ). No hubo incremento significativo de las tasas de sangrado mayor o menor en los pacientes asignados a clopidogrel.

El 63% de los pacientes del grupo con clopidogrel y el 61% de los individuos con placebo completaron el protocolo de 1 año. Hubo un 26.9% de reducción en el parámetro principal combinado (muerte, IAM y evento cerebrovascular) en los pacientes asignados a clopidogrel ( $p = 0.02$ ). Un beneficio similar se observó en los componentes individuales del parámetro principal, aun cuando no alcanzó significancia estadística. La hemorragia menor tuvo un incremento no significativo en pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa y clopidogrel en el seguimiento a 28 días (2.8% de los pretratados y 1% de aquellos sin pretratamiento;  $p = 0.08$ ).

Al año, se observó una tendencia hacia el incremento de complicaciones hemorrágicas mayores en pacientes tratados con clopidogrel; la mayoría de ellas afectaron a pacientes sometidos a cirugía de puente coronario.

## Conclusiones

El estudio CREDO, comentan los autores, el primer estudio clínico aleatorizado para evaluar el inicio y duración óptimos de

la terapia antiplaquetaria en pacientes sometidos a ICP, mostró que la doble terapia con AAS y clopidogrel por al menos 1 año, en comparación con un régimen de 4 semanas, reduce significativamente, tanto en el aspecto clínico como estadístico, los eventos isquémicos y trombóticos mayores. Los datos sugieren que la administración de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel antes de las 6 horas previas al procedimiento puede tener efecto beneficioso. Sin embargo, la administración de la dosis de carga antes de las 3 horas previas al procedimiento no fue significativamente mejor que su administración sin dosis de carga inmediatamente después de la intervención.

## Comentario

El presente estudio, señalan los autores, aporta datos objetivos importantes sobre los posibles beneficios de la terapia antiplaquetaria prolongada e intensiva en pacientes sometidos a ICP. A partir de estos resultados, y de los publicados recientemente en el estudio *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events* (CURE), parece necesario prolongar la duración de la terapia antiplaquetaria doble al menos por 1 año después de la ICP. El estudio CREDO también señala que la administración de 300 mg de dosis de carga de clopidogrel antes del procedimiento (> 6 horas) podría tener efectos beneficiosos, y que no hay beneficio cuando la dosis de carga se administra al menos 3 horas antes del procedimiento. Además, los resultados del estudio sugieren que el uso concomitante de inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes ya tratados con terapia antiplaquetaria doble podría ser beneficioso y no se asocia con incremento significativo de complicaciones hemorrágicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica  
(SIIC)**  
Rafael Bernal Castro  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
admedit@siicsalud.com  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Sanofi-Aventis México. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales y no necesariamente reflejan el punto de vista del patrocinador. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. La producción editorial del contenido científico de AT fue realizada en la República Argentina, en agosto de 2006.