



Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Sr. Editor:

He leído con sumo interés el editorial sobre las repercusiones clínicas del estudio CURE^{1,2}. Creo que se trata de una

excelente descripción del estudio y de los interrogantes que plantea, pero quisiera hacer algunas puntualizaciones al artículo.

En primer lugar, llama la atención el manejo extremadamente conservador de los pacientes incluidos en el estudio, lo que podría tener influencia en los beneficios observados. A pesar de que un tercio de los pacientes son catalogados como de alto riesgo y otro tercio de riesgo intermedio, solamente un 21,8% se somete a revascularización durante el ingreso (13,8% con angioplastia y 8% con cirugía). Ignoro si con un manejo de los pacientes de riesgo más acorde con las recomendaciones actuales³ (uso de antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa y revascularización) el beneficio observado hubiera sido el mismo.

En segundo lugar, la conveniencia de mantener el tratamiento de forma prolongada, como parece entreverse en algunas de las opiniones del autor, está por aclarar. En el grupo de bajo riesgo es necesario conocer datos más precisos sobre la relación coste/eficacia: hay que tratar a 62 pacientes para evitar un evento, y es un tratamiento costoso con cierto riesgo hemorrágico. Por otro lado, los resultados del estudio PCI-CURE⁴, obtenidos en esta misma población, demuestran que el beneficio obtenido en los pacientes sometidos a revascularización percutánea se consigue en el período pre-angioplastia y en los 30 días postangioplastia. Pasados estos 30 días no hay diferencias significativas en la presencia de mortalidad cardiovascular e infarto de miocardio (3,6% en el grupo placebo y 3,1% en el grupo clopidogrel). Por tanto, en estos pacientes un tratamiento previo a la intervención y en los 30 días posteriores podría ser suficiente.

En tercer lugar, me llama la atención el tono del artículo para ser un editorial de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. A modo de ejemplo transcribo literalmente el siguiente párrafo: «La conclusión final del CURE es que el clopidogrel reduce significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, beneficio que compensa con creces el exceso de sangrado.» Los propios autores del estudio expresan estas conclusiones: «El agente antiagregante plaquetario clopidogrel ejerce efectos beneficiosos en los pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Sin embargo, en los tratados con clopidogrel aumenta el riesgo de hemorragias importantes.»

Por último quisiera expresar la conveniencia de que los autores de los artículos con algún tipo de implicación comercial indiquen las relaciones que puedan tener o haber tenido con la industria farmacéutica que comercializa esos productos.

Jesús Berjón Reyero

Servicio de Cardiología. Hospital de Navarra.
Pamplona.

BIBLIOGRAFÍA

- Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators (CURE). *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Valentín V. Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST. Repercusiones clínicas del estudio CURE. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1127-34.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, 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* 2000;36:970-1062.
- Metha SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.

Respuesta

Sr. Editor:

He leído con interés la carta del Dr. Berjón con motivo de mi editorial «Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST. Repercusiones clínicas del estudio CURE»¹. Agradezco sus interesantes comentarios, aunque discrepo de algunas de sus reflexiones y desearía realizar ciertas puntualizaciones.

Como ya se comenta en la discusión del artículo original² y de mi editorial, el ensayo no recomendaba una actitud intervencionista precoz, cuya eficacia clínica no estaba demostrada en el momento del diseño de la investigación ni durante su posterior desarrollo, política que podría haber conducido a una inmediata interrupción de la medicación de estudio y a la utilización de tienopiridinas en una elevada proporción de enfermos. No obstante, si tras la inclusión del paciente el médico consideraba indicada una coronariografía y la necesidad de revascularización, la medicación a estudio se suspendía de forma temporal y se entraba en una fase de régimen abierto de ticlopidina o clopidogrel. De hecho, en el transcurso del ensayo un 21,2% de los pacientes fueron sometidos a angioplastia y un 16,5% a cirugía cardíaca. Como también se indica en el editorial, sólo muy recientemente se ha demostrado la eficacia clínica de la angioplastia precoz en asociación con los antagonistas de la Gp IIb/IIIa en los pacientes de alto riesgo³. Intentar una cuantificación exacta del beneficio del clopidogrel combinado con el intervencionismo precoz y los bloqueadores de la Gp IIb/IIIa sería cuanto menos un análisis especulativo con los datos actuales. No obstante, hay claras evidencias indirectas que indican su utilidad en este contexto. En primer lugar, la simple combinación de aspirina y clopidogrel, con independencia del tratamiento coadyuvante administrado, con o sin intervencionismo, reduce en un 27% el riesgo relativo de muerte, infarto o accidente cerebrovascular en el grupo de alto riesgo ($p < 0,004$)⁴, lo que representa una disminución de 38 eventos mayores por cada 1.000 pacientes tratados. Por otra parte, en el 85% de los casos que fueron sometidos a angioplastia en el ensayo TACTICS⁵ también fue implantado un *stent* coronario, existiendo en tal circunstancia una indicación clase I de tratamiento con clopidogrel. Finalmente, también dentro del campo del intervencionismo precoz, la asociación de ticlopidina al abciximab ha demostrado una reducción significativa de la necesidad de revascularización al año en el estudio EPISTENT⁵, mientras que los tratados previamente con clopidogrel evolucionaron significativa-

mente mejor a los 30 días, tanto en los casos que recibieron abciximab como tirofiban, en el ensayo TARGET⁶.

En ningún momento afirmo la necesidad de mantener un tratamiento prolongado con clopidogrel en los pacientes de bajo riesgo, sino que a expensas de los futuros estudios de coste/efectividad y de seguimiento a largo plazo que están realizándose, «...sería lógico mantener el clopidogrel a largo plazo en los pacientes con medio y alto riesgo, y sopesar el riesgo/beneficio en los de bajo riesgo». De todas maneras creo que no debe menospreciarse la reducción de 16 eventos mayores (muerte, infarto o accidente cerebrovascular) por cada 1.000 casos en el grupo de bajo riesgo (riesgo relativo, 0,71; $p < 0,04$)⁴, superior a la de 10 muertes o infartos obtenida con los antagonistas de la Gp IIb/IIIa en el conjunto de la población con síndrome coronario agudo –con independencia del riesgo– y fuera del intervencionismo (riesgo relativo, 0,91; $p = 0,015$)⁷.

En mi editorial tampoco hago mención a los resultados del estudio PCI-CURE⁸, pero estoy de acuerdo con el comentario del Dr. Berjón de que, pasados los 30 días postangioplastia, no se alcanza una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio (3,1% en el grupo del clopidogrel frente al 3,9% en el de placebo; riesgo relativo, 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,53-1,20). De todas maneras desearía efectuar una reflexión acerca de que se trata de una muestra parcial del conjunto del ensayo CURE, aproximadamente un 21% de la población, lo que podía comportar una falta de poder estadístico de la misma. Por otra parte, la tendencia es idéntica a la observada en los restantes subgrupos del estudio CURE, y si se analiza la curva de Kaplan-Meier de riesgo acumulativo (que se expone en la fig. 3)⁸, existe una continua separación de ambas curvas a lo largo del año a favor de clopidogrel, que es mucho más acentuada y persistente a partir de los 200 días.

Efectivamente, la conclusión final del ensayo CURE que se reproduce en mi editorial no es una traducción literal de la contenida en el artículo original, pero el convencimiento de que los beneficios de la combinación de aspirina y clopidogrel compensan con creces el exceso de hemorragia fue expresado como conclusión en la presentación pública de los resultados preliminares y en diversas ocasiones posteriores por los autores principales, la última de ellas en una reciente carta editorial⁴. En la misma, un análisis de riesgo/beneficio que incluye la incidencia de hemorragia en el objetivo inicial combinado de mortalidad, infarto e ictus evidencia un claro beneficio a favor de clopidogrel frente a placebo (riesgo relativo, 0,84; IC de 95%, 0,76-0,93; $p = 0,001$)⁴. Por otra parte, también es una opinión extendida que la transfusión de dos concentrados de hemáties (criterio de episodio de hemorragia mayor en el ensayo) no es clínicamente equivalente a una muerte, infarto o accidente cerebrovascular. Finalmente en la misma sintonía puede

considerarse la reciente propuesta de modificación de las guías de tratamiento en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST formulada por Braunwald⁹, que en el caso del clopidogrel consistiría en indicación clase I (nivel de evidencia A): a) en todos los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST durante 9 meses, y b) previamente y durante los 30 días siguientes de angioplastia; indicación clase I (nivel de evidencia B): durante los 9 meses siguientes de intervencionismo coronario percutáneo.

Vicent Valentín Segura

Unitat Coronària. Hospital Universitari Dr. Peset.
Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valentín V. Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST. Repercusiones clínicas del estudio CURE. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1127-34.
2. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators (CURE). 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.
3. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al, for the TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
4. Yusuf S, Mehta SR. Treatment of acute coronary syndromes [carta]. *N Engl J Med* 2002;346:207-8.
5. Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, Lincoff AM, Topol EJ. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in invasive cardiac events: data from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) Trial. *Circulation* 2001;103:1403-9.
6. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
7. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérout P, Van der Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *The Lancet* 2002;359:189-98.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
9. Braunwald E. Non-ST elevation ACS: the moving target of anti-thrombotic therapies. *Actas de la Plenary Session II: Evidence-Based Management of Acute Coronary Syndromes*; 2001, noviembre 12; Anaheim, California. American Heart Association, 2001.