

Indicaciones de tratamiento con clopidogrel en las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST

Sr. Editor:

Ante todo, felicitar a los autores de la Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)¹, por la enorme tarea y dificultad que conlleva una puesta al día de este tipo y con la ingrata certeza de que nunca alcanzará un pleno consenso. A este respecto, desearía realizar algunas puntualizaciones sobre el apartado del tratamiento antiagregante plaquetario, concretamente en la utilización del clopidogrel.

En primer lugar, se establece una indicación de clase I para el clopidogrel en enfermos con SCASEST de intermedio y de bajo riesgo, mientras en los de alto riesgo debe valorarse la relación riesgo-beneficio cuando reciben tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, ya que los efectos de la asociación son desconocidos en la actualidad. Paradójicamente, esta indefinición contrasta con la realidad de que el mayor beneficio del clopidogrel en términos absolutos se obtiene en el grupo de alto riesgo^{2,3}, según la clasificación de riesgo TIMI, con una reducción del riesgo absoluto (RA) de muerte, infarto o ictus del 4,8% (placebo, 20,7% frente a clopidogrel, 15,9%; $p = 0,003$), con independencia de cualquier otro tipo de tratamiento coadyuvante, mientras que en los de bajo e intermedio la disminución del RA, aunque significativa, es inferior en ambos, del 1,5%. El análisis inicial de todos los subgrupos es consistente en el artículo original del CURE⁴, y por lo que respecta al riesgo, no existe ningún fundamento para afirmar en la actual guía, como los resultados posteriores más elaborados evidencian^{2,3}, que los grupos que obtuvieron mayor beneficio fueron los pacientes de medio y bajo riesgo.

Aunque no existe ningún estudio prospectivo dirigido primariamente a valorar el beneficio/riesgo de la asociación del clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, tampoco se puede aseverar tajantemente que los efectos de esta combinación sean desconocidos. En los pacientes del ensayo TARGET⁵ que recibieron tratamiento previo (2-6 h antes de la revascularización percutánea) con 300 mg de clopidogrel, se evidenció una reducción significativa de la incidencia de muerte, infarto o revascularización urgente a los 30 días, tanto en el grupo del tirofiban (7,2 frente a 12,5%; $p < 0,001$) como en el del abciximab (5,8 frente a 8,3%; $p = 0,026$). Asimismo, en el estudio EPISTENT⁶ el tratamiento previo con ticlopidina en los pacientes que fueron tratados con abciximab disminuyó la necesidad de revascularización al año (RR = 0,62; $p = 0,01$). Por lo que respecta a la seguridad de la asociación en el ensayo PCI-CURE⁷, el clopidogrel no incrementó la incidencia de hemorragia mayor en los pacientes que recibieron un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa: el 2,2% en el grupo del clopidogrel frente al 2,2%

en el del placebo. Del mismo modo, en el anteriormente mencionado EPISTENT⁶, la proporción de hemorragia fue idéntica con la asociación de abciximab y ticlopidina: del 1,5%, frente al 1,5% sólo con abciximab. En otros estudios, la combinación de clopidogrel o ticlopidina con diversos antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa tampoco incrementa el promedio de hemorragia observada de forma aislada con estos últimos^{5,8,9}.

También resulta sorprendente que, tras admitir el beneficio del tratamiento previo con clopidogrel en los pacientes tratados con revascularización percutánea, se limite su indicación a la clase I en el supuesto de que el paciente no haya recibido tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o en todos los casos durante los 30 días siguientes a la angioplastia. La evidencia es clara: el mayor beneficio del clopidogrel se obtiene administrándolo como mínimo 2 h antes de la revascularización^{5,7} y no durante o con posterioridad a la misma. Por otra parte, con frecuencia la ICP no puede realizarse ni incluso dentro de las primeras 24 h, con lo que se pierde el beneficio temprano del clopidogrel⁴ en estos pacientes de alto riesgo.

En mi opinión, la indicación de tratamiento con clopidogrel en los pacientes con SCASEST de alto riesgo debería ser de clase I, así como el tratamiento previo en el caso que exista intención de ICP. Esta visión también está en mayor sintonía con las guías sobre el SCASEST publicadas recientemente por la ACC/AHA¹⁰.

Vicent Valentín Segura

Unitat Coronària. Hospital Universitari Dr. Peset.
Valencia. España.

BIBLIOGRAFÍA

- López Bescos L, Arós F, Lidón RM, Cequier A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:631-42.
- Yusuf S, Mehta SR. Treatment of acute coronary syndromes [carta]. *N Engl J Med* 2002;346:207-8.
- Budaj AJ, Yusuf S, Mehta S, Fox KAA, Tognoni G, Zhao F et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation (ACS) in various risk group. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 (Suppl B):441B.
- 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. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Hermann 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.
- Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, Lincoff AM, Topol EJ for the EPISTENT Investigators. ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events. Data from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) Trial. *Circulation* 2001;103:1403-9.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Nataraajan MK, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin

rin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33.

8. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
9. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104:539-43.
10. ACC/AHA 2002 Guideline update 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. Disponible en: www.acc.org/www.americanheart.org.

Respuesta

Sr. Editor:

Agradecemos la carta del Dr. V. Valentín, que incide sobre uno de los puntos de más difícil consenso de la actualización de las Guías de SCA¹.

Como es bien sabido, las recomendaciones de las Guías de Actuación Clínica se establecen en un momento determinado, con los conocimientos que se tienen en ese momento. Representan la valoración que realizan los componentes del comité de redacción de los datos publicados hasta entonces y el consenso final de los diferentes criterios, para poder llegar a la recomendación más aceptable para todos.

Para llegar a este punto hay que recorrer un camino que en muchas ocasiones es complicado.

El primero de los factores que intervienen es la interpretación de los datos. Aunque es fácil evaluar la significación estadística de los resultados de los ensayos clínicos a través del valor de p, evaluar la significación clínica es mucho más complejo. Precisa, sobre todo cuando se trata de un solo estudio (CURE²), el análisis de la importancia relativa de los diferentes objetivos analizados (muerte, infarto, ACV), frente al objetivo global³. El impacto en los diferentes subgrupos de riesgo y la definición de los acontecimientos (en este caso, la definición de infarto) también determinan su repercusión clínica.

Como muy bien conoce el Dr. Valentín, a veces ocurre que los datos de los ensayos se modifican entre la primera comunicación y las publicaciones posteriores. Cuando se redactaron las guías los datos publicados del CURE² apoyaban la eficacia del clopidogrel en los grupos de medio y bajo riesgo, mientras que el beneficio en el grupo de alto riesgo (de 18,0% con placebo a 16,3% con clopidogrel; beneficio 1,7% en términos absolutos, 9,4% en términos relativos) no

era significativo, ya que la línea de la unidad cruzaba los límites de confianza y por este motivo no se incluyó en clase I. Las citas que aporta en su carta fueron publicadas después de la redacción del manuscrito.

La complicación más importante asociada al empleo de clopidogrel en SCA es la hemorragia, sobre todo en los pacientes de alto riesgo sometidos a intervención. Los procedimientos intravasculares (ICP)⁴ tienen su más clara indicación cuando se asocia a la utilización de las GP IIb-IIIa⁵. No conocemos ningún estudio que valore directamente el resultado del empleo simultáneo de ácido acetilsalicílico, heparina, GP IIb-IIIa y clopidogrel en estos pacientes antes y durante ICP, pero parece razonable pensar que esta combinación puede aumentar el riesgo hemorrágico, sobre todo si se utiliza de forma sistemática. Éste sería el segundo motivo para no incluir como clase I el empleo del clopidogrel en este grupo de pacientes en los que se recomienda GP IIb-IIIa¹.

Es seguro que en un futuro más o menos próximo, la información que se conocía en el momento de redactar la actualización de las guías se verá modificada por la aparición de nuevos datos que harán necesaria la revisión de estas recomendaciones con evidencias más claras y contundentes.

Lorenzo López Bescós, Fernando Arós
en representación del Comité de Redacción
Actualización 2000 Guías de Actuación
Clínica en Síndrome Coronario Agudo de la
Sociedad Española de Cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Bescós L, Aros Borau F, Lidon Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Angina Inestable/Infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:631-42.
2. 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.
3. Khot UN, Nissen ST. Is CURE a cure for acute coronary syndromes? Statistical versus clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:218-9.
4. 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 glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-87.
5. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC, Pieper KS, Wilcox RG, Berdan LG, et al. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptafibatid, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:751-7.