

Efectos del clopidogrel a largo plazo en pacientes con enfermedad vascular y múltiples factores de riesgo

Controversia por los resultados y la difusión del estudio CHARISMA

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE^{MTSAC}, CARLOS D. TAJER^{MTSAC}

En la reciente reunión del American College of Cardiology, en Atlanta, se presentaron los resultados del estudio CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) que fueron publicados también *on line* en la edición electrónica de *The New England Journal of Medicine* del 12 de marzo pasado. (1) El estudio fue diseñado para probar la hipótesis de que “el tratamiento a largo plazo con clopidogrel y aspirina puede ser mejor que aspirina sola para la protección contra eventos cardiovasculares en una población de pacientes de alto riesgo”. (2)

Se asignaron en forma aleatoria 15.603 pacientes de edad ≥ 45 años con factores de riesgo múltiples o enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica documentada) a dos ramas de tratamiento: clopidogrel 75 mg por día más dosis baja de aspirina (75 a 162 mg por día) o placebo de clopidogrel y aspirina, seguidos durante una mediana de 28 meses para un punto final primario (PFP) compuesto de infarto de miocardio, *stroke* o muerte de causa cardiovascular. No hubo diferencias en el PFP (6,8% *versus* 7,3%, respectivamente; RR: 0,93, IC del 95%: 0,83-1,05; $p = 0,22$), mientras que se encontró un beneficio marginal en el punto final secundario de eficacia que agregó a los anteriores la hospitalización por eventos isquémicos (16,7% *versus* 17,9%; RR: 0,92, IC: 0,86-0,995; $p = 0,04$), con un incremento en la incidencia de sangrado grave (1,7% *versus* 1,3%; RR: 1,25, IC: 0,97-1,61; $p = 0,09$).

En el análisis de subgrupos, el PFP fue mayor con clopidogrel en los pacientes con factores de riesgo múltiples (6,6% *versus* 5,5%; RR: 1,2, IC: 0,91-1,59; $p = 0,2$) y hubo un incremento significativo de mortalidad de causa cardiovascular (3,9% *versus* 2,2%; $p = 0,01$). Por el contrario, el subgrupo con enfermedad aterotrombótica clínicamente manifiesta presentó una incidencia menor de PFP con clopidogrel (6,9% *versus* 7,9%; RR: 0,88, IC: 0,77-0,998; $p = 0,046$). Los autores concluyeron que los resultados del estudio sugieren que el tratamiento con clopidogrel puede ser beneficioso en pacientes con aterotrombosis sintomática y perjudicial en aquellos asintomáticos con múltiples factores de riesgo.

COMENTARIOS

Ausencia de beneficio del uso crónico de clopidogrel en la prevención de eventos cardiovasculares

Dado que varios estudios previos han demostrado la eficacia del clopidogrel adicionado a la aspirina para reducir los eventos en la población de pacientes con manifestaciones agudas de enfermedad coronaria (síndromes coronarios agudos con supradesnivel del segmento ST y sin él), (3, 4) parece razonable investigar la posibilidad de beneficio con la terapéutica antiplaquetaria dual en una población más amplia de pacientes con factores de riesgo (prevención primaria de eventos) o con manifestaciones crónicas de enfermedad vascular generalizada, coronaria, carotídea o periférica (prevención secundaria). Por otro lado, esto hubiera significado un avance clínico importante, especialmente en una población ya basalmente tratada con terapéuticas de efecto probado en la prevención de eventos cardiovasculares, como los antihipertensivos y la estatinas. (2) Sin embargo, los resultados del estudio CHARISMA no confirman el beneficio del clopidogrel observado en otros estudios (5) y, por el contrario, alertan sobre la posibilidad de incremento del sangrado al menos moderado con el tratamiento a largo plazo.

El problema de los subgrupos

En el análisis de subgrupos se observó un efecto beneficioso en “prevención secundaria”, es decir, en los pacientes con manifestaciones crónicas de enfermedad vascular incluidos en el CHARISMA (llamados “sintomáticos” por los autores). Dado que el análisis abarcó más de 20 subgrupos, la posibilidad de que el beneficio en este grupo sea casual es muy elevada. Cuando se realizan test de interacción múltiples aumenta notablemente la probabilidad de encontrar resultados falsos positivos: entonces, cuantos más subgrupos se analizan mayor es la posibilidad de que se interpreten como significativas algunas diferencias debidas al azar (6). Como recomendación general es metodológicamente más correcto tomar los resultados generales del estudio (ausencia de beneficio en la prevención-mayor riesgo de sangrado), dejando la posibilidad de nuevos estudios clínicos prospectivos aleatorizados que confirmen esta observación antes de considerar que existe evidencia para recomendar

la utilización de clopidogrel a largo plazo en este grupo de pacientes.

Difusión prematura de los datos

Existen convenios explícitos y una fuerte tradición que limitan la difusión pública de la información del resultado de los ensayos clínicos hasta tanto no se hayan presentado oficialmente en un congreso o publicado. Esto hace no sólo a la “elegancia” de que antes de difundir los datos éstos puedan ser debatidos por la comunidad científica y el prestigio que implica para los congresos y revistas médicas, sino a las implicaciones económicas y financieras del conocimiento de resultados que puedan influir sobre el valor de las acciones en los mercados. Es por ello que causó gran preocupación la difusión a través de una consultoría privada de un informe resumido de los resultados del estudio a los accionistas del laboratorio patrocinante con fecha 27 de febrero y luego los datos fueron comentados en el portal Bloomberg.com el día 9 de marzo. La difusión prematura de los resultados del estudio provocó discusiones y preocupación entre los investigadores del CHARISMA, las autoridades del American College of Cardiology (ACC) (7) y el Comité Editor del *The New England Journal of Medicine* acerca de la violación de la confidencialidad de los resultados antes de la presentación y publicación oficial del estudio. En la sesión de “Late-breaking Clinical-Trials” del domingo 12 de marzo, el Dr. Matt Wolf de la Universidad de Wisconsin, uno de los moderadores y codirector del Comité Científico, leyó una declaración en la cual el ACC expresaba su preocupación por la difusión prematura de información relacionada con los resultados del estudio, aclarando que los investi-

gadores del estudio CHARISMA habían actuado de acuerdo con las normas éticas establecidas por esa institución y que no eran responsables por la posible difusión prematura de los datos del estudio. (7)

Queda claro, por si hiciera falta recordarlo, que los resultados de las investigaciones clínicas tienen repercusiones fuertes en el mercado de valores y el gigantesco universo económico del mercado farmacéutico, como también la importancia de que la comunidad científica siga manteniendo la mayor independencia y libertad de criterios posibles en el desarrollo e interpretación de los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black, HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *www.nejm.org* March 12, 2006.
2. Pfeffer MA, Jarcho JA. The Charisma of Subgroups and the Subgroups of CHARISMA. *www.nejm.org* March 12, 2006.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; 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.
5. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
6. Lagakos SW. The Challenge of Subgroup Analyses - Reporting without Distorting. *N Engl J Med* 2006;1667-9
7. *www.theheart.org HeartWire > News*; March 12, 2006.

FLORENCE NIGHTINGALE: LA IMPORTANCIA DE LAS ESTADÍSTICAS

Nacida en Florencia, Italia, de padres ingleses, Florence Nightingale, fundadora de la enfermería moderna, es conocida por su participación activa en la guerra de Crimea, donde junto con otras 38 enfermeras trabajó en los barracones del hospital de Üsküdar en Turquía. Conocedora de las deficientes condiciones sanitarias, le envió una carta al secretario de guerra británico describiendo las condiciones y proponiendo soluciones. Éste la nombra directora de todas las tareas de enfermería en el frente. Además de organizar y dirigir todas las actividades, estableció un sistema de recolección, tabulación, interpretación y presentación gráfica de las estadísticas descriptivas; mostró cómo la estadística proporciona un marco de organización para controlar y aprender y que podía llevar a mejoramientos en las prácticas médicas. Desarrolló luego, ya en Inglaterra, una Fórmula Modelo de Estadística Hospitalaria para que los hospitales recolectaran y generaran datos y estadísticas consistentes. Fue la primera mujer que recibió la Orden de Mérito en 1907.
