

Antagonista

ENRIQUE GURFINKEL¹

Cuando las evidencias van contra las evidencias

En los últimos años las guías terapéuticas dedicadas particularmente a los síndromes coronarios agudos se han convertido en un claro reflejo de los resultados obtenidos en ensayos clínicos importantes.

La premura en introducir novedades terapéuticas ha acelerado notoriamente la generación de éstas y las sociedades científicas han quedado rápidamente envueltas en “dogmas” que sólo pueden resolverse con nuevos “dogmas” a través de más y nuevas guías.

Este espejo de la denominada “medicina basada en evidencias” ha excluido así la racional aplicación de dichas estrategias a grupos particulares de pacientes que no necesariamente han sido incluidos en los análisis de esos estudios clínicos.

Por otra parte, el impacto que estas actitudes médicas tienen sobre la comunidad fue y es parte de los objetivos que encierran los registros clínicos.

Esta forma de observar la realidad ha pasado de ser una mera contemplación en un momento particular de la evolución del objeto en estudio a observaciones prospectivas en el mediano y el largo plazos.

Sorprendentemente, estos registros muestran con frecuencia una información absolutamente discordante de los resultados conseguidos con los ensayos médicos.

Por lo tanto, cualquier afirmación es una sentencia y en medicina, un riesgo muchas veces evitable.

Las guías y recomendaciones

Las guías estadounidenses, y en menor medida las recomendaciones europeas, dominan la atención de la mayoría de los cardiólogos del mundo que en raras circunstancias siguen la atención de las propias que, vale señalar, no suelen desviarse de las primeras.

En el año 2000 se actualizaron la mayoría de éstas dedicadas a los actualmente llamados síndromes isquémicos agudos sin elevación del segmento ST. (1) Si las leemos con atención notaremos que las heparinas de bajo peso molecular introducidas por nosotros en el universo de la enfermedad coronaria (2) y los inhibidores intravenosos de las glucoproteínas IIb-IIIa que se expresan en la superficie plaquetaria (3) se disputaron los máximos niveles de evidencias.

Dos años más tarde, con una velocidad notable, las recomendaciones se actualizaron. (4) Se abrió un marco de oportunidades a los intervencionistas gracias a un estudio de fase 5 (diseño comercial) como el estudio Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy TIMI 18 TACTICS (5) y la incorporación con un máximo nivel de apoyo a un fármaco cuyo metabolito activo induce una unión de inhibición irreversible del receptor de la adenosina difosfato de las plaquetas, el clopidogrel.

El primer golpe a las evidencias no tardó demasiado en llegar. Los inhibidores de los receptores del fibrinógeno demostraron que su utilización en la “vida real”, fotografiada a través de los registros, se asociaron con un exceso de sangrado no detectado en el marco de los ensayos aleatorizados, con una tasa de accidentes cardiovasculares inaceptable. (6) Peor aún, un estudio de enorme trascendencia clínica demostró la inutilidad de uno de estos tipos de fármacos fuera del marco de la angioplastia transluminal coronaria. (7)

El segundo golpe no fue menos doloroso. El debate sobre cómo definir infarto de miocardio puso en duda los resultados del estudio TIMI 18 TACTICS (5) de la mano de otro trabajo no menos conocido, el cual probó que salvo ciertas y muy claras circunstancias donde alcanza a evitar la necrosis miocárdica o la muerte, la angioplastia transluminal coronaria puede no ser más que un método antianginoso eficaz (8) cuya futura asociación con fármacos de liberación *in situ* brinden una acción analgésica prolongada.

La racionalidad de utilizar una terapéutica antitrombótica más allá de la fase aguda de un accidente aterosclerótico

Entre 1994 (9) y 1995 (10) enfatizamos ante la comunidad científica la necesidad de comprender que el fenómeno trombotico se extiende mucho más allá de la fase hospitalaria y que, aun en circunstancias clínicas silenciosas, la generación de trombina continúa siendo un fenómeno absolutamente activo durante al menos 6 meses después de una internación debida a un episodio de inestabilidad anginosa.

Estas primeras observaciones bioquímicas constituyen hoy el cuerpo de evidencias que sustenta la

¹ Jefe de la Unidad Coronaria y de la Unidad de Dolor Torácico del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular ICYCC-Fundación Favaloro
Dirección para separatas: Fundación Favaloro - Enrique Gurfinkel - Av. Belgrano 1746 - (1093) Buenos Aires, Argentina - Tel. 54-11-4378-1357
e-mail: epgurfinkel@ffavaloro.org

idea de ensayar drogas inhibitoras de la formación y generación de trombina, como la combinación farmacológica de otras con efecto neutralizante sobre la exposición de antígenos plaquetarios capaces de invocar un nuevo insulto cardiovascular.

El clopidogrel bajo esta perspectiva

Dos amplios ensayos (un estudio y otro subestudio) en el campo clínico (11) e intervencionista (12) y una innumerable cantidad de subanálisis han motivado al cuerpo editorial de la Revista Argentina de Cardiología a permitir un debate escrito sobre este compuesto. Mi posición, absolutamente opinable por cierto, es el testimonio que sigue.

Con enorme entusiasmo, la observación que los autores del ensayo Clopidogrel Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) (11) hicieran sobre la temprana separación de las curvas a favor de la combinación de aspirina con este otro fármaco merece una primera reflexión.

Siempre en circunstancias agudas los fármacos que obtienen resultados positivos separan los grupos uno de otro rápidamente. En este último caso y como ejemplo, en la primera hora del ensayo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI 11 B), (13) la tasa de muerte e infarto fue del 1,1% contra el 1,6% del grupo control. La magnitud hubiera sido mayor si en lugar de los casi 3.900 pacientes ingresados en este último hubieran participado los más de 12.000 del ensayo CURE. (11) Es peligroso confundir al lector sobre estos hallazgos.

Adicionalmente a ello, es una premisa para quienes somos honrados en ser árbitros de trabajos científicos hacerle entender al autor que no explique los resultados usando hipótesis no formuladas *a priori*. El ensayo CURE (11) tuvo por objetivo observar el comportamiento clínico de estos agentes combinados a casi un año de seguimiento. Debería formularse otra nueva hipótesis para explicar ese hallazgo temprano e intentar probarlo en consecuencia.

El estudio CURE (11) se desarrolló en un momento en el que la búsqueda para identificar poblaciones de riesgo inmediato y mediato acapara nuestra atención. Un subanálisis de este trabajo aplicó una escala de riesgo deducido de dos poblaciones seleccionadas para ensayar una heparina de bajo peso molecular. (14) Esto parece asombrar otra vez al lector con el beneficio brindado a todos los enfermos sin importar el nivel de alarma. Si la tasa de complicaciones severas al año de seguimiento de los enfermos con angina inestable de un riesgo clínico bajo es menor del 2%, ¿cómo explicarles a éstos que pueden ingerir esta combinación farmacológica durante 9 meses con la excusa de que cada 1.000 pacientes tratados de esta forma pueden evitarse 28 accidentes cardiovasculares a un costo de al menos seis transfusiones sanguíneas?

Aplicando el mismo análisis de riesgo (14) y extendiéndolo a poblaciones generales, hemos aprendido a presumir que la gran mayoría de la población

coronaria aguda (una rareza sintomática en el universo de la aterosclerosis) se encuentra en una circunferencia de riesgo intermedio. Dado que el ensayo CURE (11) no demostró ninguna superioridad en términos de reducción de muerte pero sí de infarto con el desarrollo de ondas Q, podríamos pensar en el siguiente marco teórico en términos de dar o no dar esta droga más aspirina a esta población.

Para ello abandonaré todo argumento sobre riesgos relativos a fin de pasar a analizar esta información sobre el concepto de reducción "absoluta" del riesgo. Este mismo observado en el ensayo CURE (11) fue del 2,19% *versus* el 3,3% obtenido de un trabajo concebido para extender la terapéutica más allá de la fase intrahospitalaria, el Warfarin Re-Infarction Study (WARIS II), (15) el cual combinó warfarina en dos regímenes con aspirina o sin ésta. No sólo la reducción de eventos con la anticoagulación oral es superior al clopidogrel más aspirina, sino que aparentemente también tiene un costo menor de complicaciones: 0,52% de sangrados mayores por año en el WARIS (15) contra el 3,7% a los 9 meses en el estudio CURE. (11) La opción no da lugar a opción si se desea anticoagular a alguien que va a adherir a este último tratamiento.

La pregunta podría repetirse entre aquellos cuyo cuadro clínico los presume de alto riesgo clínico. A fin de no repetir el argumento anterior que aquí es curiosa y absolutamente aplicable, valdría recordarle al lector que este segmento de enfermos no son más de 15 cada cien pacientes que vemos en nuestra práctica diaria y son pocos los centros que anualmente ingresan 100 casos de esta naturaleza. Aquí, sin duda, las intervenciones terapéuticas invasivas alejan los eventos subsecuentes a un plazo mucho mayor de un año y la discusión pasaría por qué estrategia médica aplicar para atenuar el desarrollo de la aterosclerosis más allá de dicho lapso. (16)

En el ensayo CURE (11) es atractivo leer que la reducción de eventos importantes recae sobre la atenuación de la recurrencia de infarto de miocardio, particularmente cuando los autores los discriminan entre Q y no Q. El beneficio del clopidogrel se apreció en el primero de los grupos eléctricamente evolutivos: 1,9% *versus* 3,1% de ocurridos en el grupo aspirina sola. El beneficio, sin embargo, tiende a diluirse francamente cuando ambos tipos de infartos se analizan en conjunto.

Sería prudente en ese aspecto recordarle al lector que en 1954 Prinzmetal (17) describió el denominado infarto no Q a partir de hallazgos anatomopatológicos. En su primera publicación los vinculó con una forma de necrosis miocárdica "incompleta". Los denominados infartos subendocárdicos o aquellos llamados no transmurales se asociaron con ese diagnóstico electrocardiográfico. Tiempo después, el mismo grupo se retractó de aquella asociación (18) ante la evidencia de infartos transmurales fatales con trazados electrocardiográficos inocentes. Para entonces ya era tarde. La comunidad médica había adoptado esa rela-

ción previa. (19) Actualmente, los registros nos muestran que ambos tipos de infartos tienden a igualar sus tasas de complicaciones al año de seguimiento. Por lo tanto, esta discriminación de los diferentes tipos de infarto en el contexto de un estudio clínico de esta naturaleza es de dudoso interés científico.

Finalmente, no sería de suficiente hidalguía hablar sobre los costos económicos que provoca el CURE. (11) Si así lo hiciera, no tendría sentido esta controversia.

En el universo de la angioplastia transluminal coronaria, el subestudio PCI CURE (12) en esta población ayudó a conformar el cuerpo de evidencias que apoyan la utilización del clopidogrel en este universo. Es consistente por cierto que una carga de 300 mg de la droga horas antes del procedimiento asegura junto a la aspirina una evolución mediata beneficiosa.

Este impacto favorable en términos de reducción de eventos también se apreció con la anticoagulación oral (20) iniciada antes de la angioplastia y con un régimen de 6 meses de tratamiento.

Es evidente por lo tanto que el planteo de extender la terapéutica antitrombótica más allá de un lapso limitado es racional y da crédito a nuestros hallazgos de los años noventa.

Es evidente también que el mayor cúmulo de eventos coronarios que sigue a una admisión por inestabilidad aterosclerótica se detecta en los primeros 30 a 90 días. La justificación de indicar y prescribir los actuales fármacos en el mercado más allá de dicho lapso conlleva un serio riesgo de complicaciones si no existe una clara presunción de beneficio, pues las hemorragias son constantes a lo largo del tiempo.

De hecho, un movimiento precipitado ocurrido en guías y recomendaciones puede derivar en consecuencias indeseables.

Si no, miremos los registros.

El denominado Global Registry of Acute Coronary Events (21) (GRACE) nos ha permitido observar qué ocurrió en el mundo real con la combinación de clopidogrel y aspirina hasta el presente luego de las evidencias enunciadas anteriormente. Un exceso de hemorragias mayores definidas como la necesidad de transfusión sanguínea luego de una caída definida de la hemoglobina y/o accidentes vasculares cerebrales surge con una tasa del 6,3%, muy por encima de la detectada en la población ingresada en el CURE, (11) con lo que nos advierte el límite biológico que existe entre la hemorragia y la trombosis. (22)

En mi opinión, la utilización de clopidogrel más aspirina luego de los 60 a 90 días parece una alternativa interesante cuando la adherencia de un paciente a la anticoagulación oral más aspirina es imposible de lograr en el contexto clínico y tal vez de uso generalizado para indicarla por no más de 30 días en enfermos sometidos a angioplastia coronaria, salvo claras presunciones de un eventual accidente futuro.

Que su uso inapropiado no se convierta en otro golpe a las evidencias.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, García CN, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
- Simoons ML, de Boer MJ, van den Brand MJ, van Miltenburg AJ, Hoorntje JC, Heyndrickx GR, et al. Randomized trial of a GP IIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. European Cooperative Study Group. *Circulation* 1994;89:596-603.
- ACC/AHA Practice Guidelines-Fulltext. ACC/AHA 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 (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). 2002. American College of Cardiology - www.acc.org. American Heart Association - www.americanheart.org
- 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.
- Vakili BA, Kaplan RC, Slater JN, Sherman W, Ravi KL, Green SJ, et al. A propensity analysis of the impact of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;91:946-50.
- Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb-IIIa a receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV - ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
- Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743-51.
- Gurfinkel E, Altman R, Scazziota A, Rouvier J, Mautner B. Importance of thrombosis and thrombolysis in silent ischaemia: comparison of patients with acute myocardial infarction and unstable angina. *Br Heart J* 1994;71:151-5.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Cerda M, Mejail I, Oxilia A, Mautner B. Time significance of acute thrombotic reactant markers in patients with and without silent myocardial ischemia and overt unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;76:121-4.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, 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.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST

elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.

15. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.

16. Weintraub WS, Clements SD Jr, Crisco LV, Guyton RA, Craver JM, Jones EL, et al. Twenty-year survival after coronary artery surgery: an institutional perspective from Emory University. *Circulation* 2003;107:1271-7.

17. Prinzmetal M, Shaw CM, Maxwell M, et al. Studies on the mechanism of ventricular activity. The deaolization complex in pure subendocardial infarction: role of the subendocardial region in the normal electrocardiogram. *Am J Med* 1954;16:469-88.

18. Pipberger H, Schwartz L, Massumi RA, Weiner SM, Prinzmetal M. Studies on the mechanism of ventricular activity. XXI. The origin of the depolarization complex with clinical applications. *Am Heart J* 1957;54:511-30.

19. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ, Moss A, Spodick DH. Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: a meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:576-82.

20. Ten Berg JM, Kelder JC, Suttrop MJ, Mast EG, Bal E, Ernst SM, et al. Effect of coumarins started before coronary angioplasty on acute complications and long-term follow-up: a randomized trial. *Circulation* 2000;102:386-91.

21. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-89.

22. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360:743-51.

PAGINA WEB DE LA SOCIEDAD

Visite la pagina web de la Sociedad Argentina de Cardiología www.sac.org.ar

Información Institucional. Congresos. Actividades Científicas. Consejos y Distritos Regionales.

Actualizaciones. Cursos a distancia. Revista Argentina de Cardiología (formato .pdf)

La SAC emite quincenalmente un boletín de novedades por correo electrónico, con resúmenes y comentarios bibliográficos y noticias institucionales.

En esta edición:

- La alternancia en el microvoltaje de la onda T es un fuerte predictor de arritmia ventricular en pacientes con cardiopatía dilatada idiopática.
- Análisis interino del estudio STAF: Una estrategia dirigida a establecer el ritmo sinusal no parece ser beneficiosa en la fibrilación auricular persistente.
- Estudio MIRACLE-ICD: En pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y desfibrilador implantable la resincronización biventricular mejoró la calidad de vida y la capacidad funcional.
- Promisorios resultados inmediatos y a un año de las intervenciones percutaneas en oclusiones coronarias totales crónicas.

Para recibir este servicio Ud. puede actualizar su dirección de e-mail enviando un mensaje al Area de Recursos Institucionales ari@sac.org.ar

El reglamento de la Revista Argentina de Cardiología está disponible en www.sac.org.ar