

¿Se justifica el uso prolongado del clopidogrel luego del síndrome coronario agudo?

Agonista

MARCELO CASEY¹

Las limitaciones de la terapéutica antitrombótica estándar, aspirina y heparina no fraccionada, impulsaron el desarrollo de nuevas moléculas antitrombóticas: heparinas de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) y clopidogrel.

La terapéutica antitrombótica de los síndromes isquémicos sin elevación del segmento ST puede enfocarse como una intervención en agudo por un corto lapso (24-72 horas). Eric Topol introdujo el término *passivation*: convertir una superficie activa en términos trombogénicos en una superficie pasiva y de esta manera reducir la incidencia de eventos clínicos. Este concepto fue ratificado en los ensayos clínicos con enoxaparina (1) y con los inhibidores GP IIb-IIIa, (2) con resultados más evidentes en los pacientes sometidos a intervención precoz.

No obstante, más allá del éxito de esa corta intervención en agudo, si observamos los eventos clínicos de los ensayos de heparinas de bajo peso e inhibidores, vemos que persiste una masa considerable de eventos clínicos después de los 30 días: 10% a 15% de incidencia de muerte e IAM. Esta simple observación nos lleva a la realidad de que luego del tratamiento de la arteria responsable existe una masa de eventos tardíos como expresión del proceso aterotrombótico que sufre todo paciente y esto lleva a un segundo enfoque de este dilema terapéutico: intervención terapéutica prolongada pasado el momento agudo con la intención de reducir esa masa de eventos aterotrombóticos.

Sin embargo, las intervenciones terapéuticas prolongadas evaluadas en forma prolongada, heparinas de bajo peso (3-4) e inhibidores GP IIb-IIIa orales, (5) fallaron.

En agosto de 2001 se publicó (6) el ensayo CURE que incluyó 12.562 pacientes con una ventana de 24 horas desde el inicio de los síntomas aleatorizados a AAS o AAS + clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg de mantenimiento) por un período de 3 a 12 meses (media 9 meses) que demostró una reducción significativa del evento primario: muerte + IAM + ACV (RR 0,80; $p < 0,001$). Conjuntamente se comunicaron los datos de los pacientes sometidos a revascularización percutánea: (7) 2.658 pacientes que

fueron pretratados por una media de 6 días pre-ATC, 10 días globalmente, y de los cuales el 80% recibieron tienopiridinas en forma abierta por 4 semanas para reanudar la droga en estudio por 8 meses, demostraron una reducción significativa del evento primario (RR = 0,70; $p = 0,03$).

Con esta evidencia los consensos de síndromes isquémicos sin elevación del segmento ST (8-9) incluyeron el clopidogrel dentro del arsenal terapéutico antitrombótico clásico: heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, aspirina e inhibidores GP IIb-IIIa en presencia de intervención percutánea que previamente era indicación exclusiva de opción por intolerancia o alergia al AAS.

Esto motivó la inclusión sistemática del clopidogrel en la unidad coronaria en este grupo de pacientes, pero la pregunta que nos surge, teniendo en cuenta las consideraciones de costo inevitables en todo el mundo y más en nuestro país, es: ¿esta indiscutible intervención terapéutica debe limitarse a sólo 30 días (tiempo evaluación-evento primario de ambos ensayos) o prolongarse más?

Las principales objeciones para el ensayo CURE y por ende el PCI-CURE son la baja tasa de intervención temprana, la prohibición del uso previo de inhibidores GP IIb-IIIa, la confusión para el análisis de resultados que produce el pretratamiento con tienopiridinas y, por último, el efecto particular del pretratamiento del PCI-CURE en el 25% de la rama placebo que técnicamente infraestima el efecto del clopidogrel.

Otras potenciales objeciones a los beneficios del clopidogrel se fundan en el hecho de que la reducción de eventos es a expensas de la reducción de IAM; sin embargo, hasta el momento sólo el abciximab en poblaciones seleccionadas sometidas a ATC redujo el evento mortalidad (10) y sin duda el IAM origina reinternaciones y por consiguiente costos y además el incremento de las complicaciones de sangrado que puede reducirse con la suspensión como mínimo los 5 días previos a la cirugía cardíaca y el uso de dosis de AAS de sólo 100 mg (11) en el supuesto de que si sumamos los eventos isquémicos (evento clínico primario) con los eventos hemorrágicos (hemorragia mayor con compromiso vi-

¹ Servicio de Hematología de la Clínica Olivos, Instituto Fleni y Centro Gallego Buenos Aires.
Dirección para separatas: Santos Dumont 3743 - 3º A (1427)
e-mail: mcasey@infovia.com.ar

tal) la reducción de eventos sigue siendo significativa (12,4% *versus* 10,6% RR = 0,84; $p < 0,001$).

Estas objeciones son ciertas y debemos tenerlas en cuenta, pero la única manera de responder a la pregunta de cuánto tiempo debemos administrar el clopidogrel es analizar las evidencias que ya tenemos y sumar a su vez nuevas evidencias como el ensayo CREDO, (12) que desde su diseño intenta responder dos cuestiones: el probable impacto clínico de la dosis de carga del clopidogrel y el tema de nuestra pregunta, la aleatorización a dos tiempos de administración: 28 días o 1 año.

En plan de ATC de alto riesgo dentro de las 3-24 horas pre-ATC, 2.116 pacientes recibieron 300 mg de carga de clopidogrel o placebo, ambos grupos recibieron 28 días de clopidogrel y a partir del día 28 sólo el grupo pretratado completó el año de tratamiento y mostró una reducción significativa del 27% en la incidencia de muerte + IAM + ACV ($p = 0,02$).

La siguiente evidencia para analizar es la publicación del análisis (13) de los eventos del ensayo CURE con un criterio temporal: tempranos (dentro de los 30 días) o tardíos (más allá de los 30 días), que demuestran un beneficio adicional posteriormente a la ventana de los 30 días iniciales: 5,4% *versus* 4,3% a 30 días (RR = 0,79) y 6,3% *versus* 5,2% (RR = 0,82) después de los 30 días.

Un argumento adicional importante es la homogeneidad del efecto del clopidogrel (14) en todos los subgrupos habitualmente analizados, evidencia que no se cumple con los inhibidores en los que su efecto se limita a poblaciones con marcadores de alto riesgo.

Todas estas evidencias apoyan el uso prolongado de clopidogrel. Ahora, la última pregunta por hacer es durante cuánto tiempo lo prolongamos. La respuesta sería de 3 meses como hipótesis mínima (tiempo mínimo de administración del CURE) hasta 9 a 12 meses como máxima (tiempo medio del ensayo CURE y tiempo evaluado en CREDO) en los que deberíamos incluir a los pacientes pos-ATC en los que existe una evidencia mayor.

Más allá de ese lapso de 3 a 12 meses, la extensión en el tiempo de la terapéutica con clopidogrel probablemente debería considerarse en poblaciones de riesgo continuo, como diabéticos o en aquellos con más de dos lechos vasculares involucrados en los que hasta ahora, a la espera de los resultados del ensayo CHARISMA, el análisis de subgrupos del ensayo CAPRIE demuestra que globalmente previene sólo cinco eventos (muerte - ACV - IAM) por cada 1.000 pacientes tratados en relación con AAS y casi 40 eventos en población diabética o con varios lechos vasculares afectados.

Una respuesta más provocativa al tiempo necesario de tratamiento con clopidogrel podría surgir del uso de marcadores biológicos como la proteína C reactiva (15) o del más reciente ligando del CD 40 (16) soluble, de manera que aquellos pacientes que expresen una persistencia del patrón de inflamación (PCR)

o de unión de la inflamación con la trombosis deberían ser tratados más agresivamente y por tiempos prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-8.
2. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
3. No authors listed. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-62.
4. 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.
5. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-6.
6. 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.
7. 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.
8. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
10. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32.
11. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2412-20.
12. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation* 2002;106:2284-7.
13. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
14. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-6.
15. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001;88:672-4.
16. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.