

Es beneficioso el agregado de clopidogrel al tratamiento con aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio

COMMIT collaborative group. Lancet. 2005 Nov 5; 366:1607-1621.

Objetivo

Evaluar el beneficio neto de agregar clopidogrel al tratamiento con aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, con diseño factorial dos por dos (clopidogrel, metoprolol) con un seguimiento promedio de 15 días.

Lugar

Fue realizado en 1250 centros en China.

Pacientes

Fueron incluidos 45852 pacientes con sospecha de IAM, la mayoría hombres, con una edad promedio de 61 años. El 75% tenía una clase Killip & Kimball A* y un tercio, menos de seis horas de evolución. Se excluyeron pacientes con alto riesgo de sangrado y aquellos derivados para angioplastia primaria.

Intervención

Asignación aleatoria de 75mg/día de clopidogrel (n=22961) o placebo (n=22891) hasta el alta hospitalaria o un máximo de 28 días. Todos recibieron aspirina (162mg) y sólo el 54%, fibrinolíticos.

Medición de resultados principales

Para evaluar la eficacia se midieron dos puntos finales co-primarios: 1) Muerte por cualquier causa; 2) Combinación de muerte global, reinfarto o accidente cerebrovascular (ACV). Se definió reinfarto como dolor con cambios electrocardiográficos típicos o con incremento enzimático adicional.

Para evaluar la seguridad: 1) ACV hemorrágico; 2) Sangrado mayor no cerebral (fatal o con necesidad de transfusión).

Se hizo el análisis por intención de tratar.

Resultados principales

El agregado de clopidogrel a la aspirina se asoció con una significativa reducción del 9% en el punto final combinado de muerte, reinfarto o ACV, lo que implica nueve eventos menos por cada 1000 enfermos con infarto tratados durante dos semanas. El clopidogrel redujo además la mortalidad por cualquier causa y el reinfarto, independientemente del empleo de otros tratamientos. Los beneficios fueron evidentes desde el primer día de tratamiento, a pesar de no haberse empleado dosis de carga. Si bien el clopidogrel se asoció a una mayor incidencia de sangrado menor, no se observó un exceso de sangrado mayor (fatal, necesidad de transfusión o ACV hemorrágico) incluso en pacientes añosos o tratados con fi-brinolíticos. Ver tabla 1.

Tabla 1: resultados evaluados.

	Clopidogrel (%)	Placebo (%)	OR (IC95%)	Valor p
Muerte-IAM-ACV	9,2	10,1	0,91 (0,86-0,97)	0,002
Muerte	7,5	8,1	0,93 (0,87-0,99)	0,03
Reinfarto	2,1	2,4	0,86 (0,76-0,97)	0,02
ACV (total)	0,9	1,1	0,86 (0,72-1,03)	0,11
Sangrado mayor (total)	0,58	0,55	1,04	0,59

IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular.

Conclusiones

En un amplio espectro de pacientes con infarto, el agregado de clopidogrel a la aspirina reduce la mortalidad y la incidencia intra-hospitalaria de eventos cardiovasculares mayores de manera segura, ya que no incrementa el riesgo de sangrado mayor.

Fuentes de financiamiento: Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca.

Comentario

La evolución de los pacientes con infarto agudo de miocardio continúa siendo motivo de preocupación, dado que las tasas de morbilidad persisten elevadas a pesar de los avances terapéuticos. Es sabido que, si bien la aspirina reduce un 25% el riesgo de muerte y casi un 50% el de reinfarto, la inhibición de la agregación plaquetaria es parcial, lo que sustenta la hipótesis de inhibir de manera simultánea las diferentes vías de agregación. En este sentido, el agregado de clopidogrel podría otorgar beneficios adicionales. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la eficacia del clopidogrel en un amplio espectro de pacientes coronarios^{1,3}. Recientemente el CLARITY⁴, un ensayo multicéntrico aleatorizado en 3491 enfermos con infarto, demostró que el empleo de esta droga en adición a la aspirina mejora la permeabilidad del vaso responsable tras la administración de fibrinolíticos. Sin embargo estos hallazgos no se tradujeron en una significativa reducción de los eventos clínicos. Es por ello que el presente estudio COMMIT resulta innovador al demostrar beneficios netos en términos de mortalidad y morbilidades mayores asociadas al infarto. Aún más interesante es el contexto "más real" de COMMIT en el que, a diferencia de CLARITY, no solo se incluyeron pacientes añosos y con presentación más tardía (promedio de diez horas desde el inicio de

los síntomas) sino que además sólo la mitad de ellos recibió fibrinolíticos. Son también para destacar los resultados en términos de seguridad de este esquema de doble antiagregación (sin dosis de carga de clopidogrel) aún en combinación con fibrinolíticos y en pacientes añosos.

Finalmente, si bien es posible plantear como limitación del estudio el hecho de haberse llevado a cabo sólo en China, los resultados del mismo parecen contundentes y tanto las estrategias terapéuticas empleadas, como el perfil y la evolución de los pacientes no son muy diferentes a la de nuestros enfermos⁵.

Conclusiones del comentarista

Es probable que los hallazgos de este estudio, consistentes con los resultados de CLARITY modifiquen la práctica terapéutica habitual del infarto, debiendo indicarse clopidogrel a todos los enfermos con infarto, independientemente de la estrategia de reperusión empleada. Deberá aún establecerse la duración del tratamiento, como también si es necesario emplear una dosis de carga.

* ver glosario

Florencia Rolandi [Médica Especialista en Cardiología. Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires.]

Rolandi F. Es beneficioso el agregado de clopidogrel al tratamiento con aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio. Evid. actual. pract. ambul. 9(4); 107. Jul-Ag 2006. Comentado de: COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 582 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366:1607-1621. PMID: 16271642.

Referencias

1. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 1996;348:1329-1339.
2. CURE 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. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2411-2420.
4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.
5. Kevorkian R, Blanco P, Ferreiros E, et al. Registro IAM-1999. Rev Argent Cardiol 2001;69:488-500.