

## Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events

Bhatt, Deepak L.; Fox, Keith A.A.; Hacke, Werner; Berger, Peter B.; Black, Henry R.; Boden, William E.; Cacoub, Patrice; Cohen, Eric A.; Creager, Mark A.; Easton, J. Donald; Flather, Marcus D.; Haffner, Steven M.; Hamm, Christian W.; Hankey, Graeme J.; Johnston, S. Claiborne; Mak, Koon-Hou; Mas, Jean-Louis; Montalescot, Gilles; Pearson, Thomas A.; Steg, P. Gabriel; Steinhubl, Steven R.; Weber, Michael A.; Brennan, Danielle M.; Fabry-Ribaudo, Liz; Booth, Joan; Topol, Eric.  
New England Journal of Medicine. 354(16):1706-1717, April 20, 2006.

### **Autores do resumo e comentario do traballo:**

Xosé Luis López Álvarez

Médico de familia. Centro de Saúde Mariñamansa. Ourense.

Ana López González

Residente de medicina de familia. Centro de Saúde Mariñamansa. Ourense.

Cad Aten Primaria  
Año 2007  
Volumen 14  
Pág. 123-124

Nos pacientes de alto risco cardiovascular, a terapia con aspirina máis clopidogrel non é máis eficaz que a aspirina soa na prevención do infarto de miocardio, ictus ou morte por causas cardiovasculares.

### **INTRODUCCIÓN**

Para a prevención da enfermidade cardiovascular, en pacientes de alto risco, é fundamental a inhibición da agregación plaquetaria.

A terapia antiplaquetaria con ácido acetil salicílico é efectiva para bloquear a vía da ciclo-oxigenasa plaquetaria. Mentres co clopidogrel bloquea o receptor P2Y<sub>12</sub> da adenosina difosfonato.

Varios estudos demostraron que a inhibición das dúas ramas da agregación plaquetaria podía ser máis efectiva que unha soa.

O estudo COMMIT (1), foi un ensaio clínico aleatorio en pacientes hospitalizados con síntomas de infarto de miocardio, e cun ECG con elevación do ST, trataronse con clopidogrel 75 mg/día e aspirina (162 mg/día) o con aspirina e placebo as mesmas doses durante 28 días. Medíronse varias variables: Variable composta (morte, novo infarto ou ictus) mortalidade por todas as causas, reinfarto, ictus e hemorraxia con ameaza para a vida (ictus hemorráxico ou hemorraxia non cerebral importante). Obtiveronse mellores resultados ó final dos 28 días, na rama onde se utilizaba a aspirina e clopidogrel que na que se utilizaba aspirina e placebo. E isto foi tanto para a variable composta, como para a morte, reinfarto e ictus por separado.

Tamén no estudo CURE (2), que foi un ensaio clínico no que se utilizaba clopidogrel e aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación do ST. Demostrouse que a terapia a curto prazo con copidogrel e aspirina é máis efectiva cá aspirina soa.

A pregunta clínica sería: **A longo prazo, en pacientes con alto risco cardiovascular, a terapia antiplaquetaria dual é máis efectiva cá terapia habitual con aspirina soa?**

### **PARA ESTE FIN DISEÑOUSE O ESTUDO:**

#### **Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events.**

Bhatt, Deepak L.; Fox, Keith A.A.; Hacke, Werner; Berger, Peter B.; Black, Henry R.; Boden, William E.; Cacoub, Patrice; Cohen, Eric A.; Creager, Mark A.; Easton, J. Donald; Flather, Marcus D.; Haffner, Steven M.; Hamm, Christian W.; Hankey, Graeme J.; Johnston, S. Claiborne; Mak, Koon-Hou; Mas, Jean-Louis; Montalescot, Gilles; Pearson, Thomas A.; Steg, P. Gabriel; Steinhubl, Steven R.; Weber, Michael A.; Brennan, Danielle M.; Fabry-Ribaudo, Liz; Booth, Joan; Topol, Eric.  
New England Journal of Medicine. 354(16):1706-1717, April 20, 2006.

### **RESUMO DO ESTUDO**

#### **Diseño:**

Ensaio aleatorio e controlado con placebo con asignación oculta. O enmascaramento estaba asegurado tanto para médicos, pacientes, para os que analizaban os datos como para o comité de seguridade e control.

#### **Periodo de seguimento:**

Unha media de 28 meses.

#### **Método:**

Randomizaronse 15.603 pacientes maiores de 45 anos con clínica de enfermidade cardiovascular ou múltiples factores de risco cardiovascular.

A idade media foi de 64 anos, 70% eran homes e o 80% de raza branca.

Tiñan factores de risco cardiovascular como diabetes tipo 1 ou 2, neuropatía diabética, índice tobillo-brazo < 0,9, estenose da arteria carotídea asintomática >70% de diámetro ou máis dunha placa car-

tidea, presión arterial sistólica superior a 150 mm Hg, hipercolesterolemia, tabaquismo definido como máis de 15 cigariños ó día ou homes maiores de 65 anos ou mulleres maiores de 70 anos.

Enfermidade coronaria, cerebrovascular ou enfermidade arterial periférica asintomática.

#### Intervención:

O grupo intervención recibe clopidogrel 75 mg/día máis aspirina (75-162 mg/día).

O grupo placebo recibe o placebo máis aspirina (75-162 mg/día).

#### Variables resultado:

A variable principal é unha variable composta: Infarto de miocardio, ictus ou morte por causas cardiovasculares e hemorraxia grave.

Avaliouse tamén a variable principal composta individualmente para cada un dos seus compoñentes, a mortalidade por todas as causas, a hemorraxia moderada, o ictus isquémico transitorio, o ingreso por anxina inestable e a revascularización coronaria (variable secundaria composta). O estudo foi deseñado para detectar unha redución do 20% da variable principal composta cun poder estadístico do 90%.

#### Resultados:

Os resultados obtidos para a variable principal composta foron para o grupo clopidogrel máis aspirina dun 6,8% e para o grupo da aspirina soa 7,3% risco relativo (RR): 0,93, intervalo de confianza para 95% (IC 95%): 0,83-1,05,  $p=0,22$ . As porcentaxes obtidas para as variables secundarias incluídas as hospitalizacións por eventos isquémicos foron de 16,7% para o grupo intervención e 17,9% para o grupo placebo RR: 0,92, IC: 95%: 0,86-0,995,  $p=0,04$  e a porcentaxe para sangrado severo 1,7% fronte 1,3% RR: 1,28, IC 95%: 0,97-1,61%,  $p=0,09$ . (Táboa 1).

#### TÁBOA 1

Proporción de eventos, Redución do Risco Relativo e Número Necesario a Tratar

Variable resultado:	Clopidogrel+ Aspirina	Aspirina+ Placebo	RRR (IC:95%)	NNT(IC)
Morte CV, infarto de miocardio, ictus, ou hemorraxia grave.	6.8%	7.3%	7%	Non significativo
Morte CV, infarto de miocardio, ictus, ou hemorraxia grave. ou ingreso en hospital por: anxina inestable, ictus isquémico transitorio ou revascularización.	16.7%	17.9%	8%	70 (40-1119)

Cando a variable principal composta se avaliaba para os pacientes con múltiples factores de risco ou con clínica evidente de aterotrombose, os resultados foron diferentes:

Así nos pacientes **con múltiples factores** de risco no grupo de clopidogrel máis aspirina a variable principal composta foi de 6,6% e no grupo aspirina máis placebo foi de 5,5%, RR= 1,2, IC 95%: 0,91-1,59,  $p=0,20$

No grupo con **clínica evidente de aterotrombose**, a porcentaxe foi 6,9, no grupo clopidogrel máis aspirina é de 7,9% no grupo aspirina máis placebo; RR: 0,88, IC 95%: 0,77-0,998,  $p=0,046$ .

#### CONCLUSIÓN

A aspirina máis clopidogrel non é máis eficaz cá aspirina máis placebo nos pacientes de alto risco, para a prevención da enfermidade cardiovascular.

No subgrupo de pacientes con sintomatoloxía de aterotrombose (enfermidade cardiovascular previa) obtense un discreto beneficio coa terapia antiplaquetaria dual de clopidogrel máis aspirina.

#### COMENTARIO

A pesar de que nos síndromes coronarios agudos a terapia antiplaquetaria dual ofrece discretos beneficios, respecto a utilización somente da aspirina, este fenómeno non se obxectiva en pacientes de alto risco cardiovascular a medio e longo prazo.

Neste estudo diseñáronse antes de obter os resultados, subgrupos para facer a análise. Asumindo as limitacións que teñen este tipo de deseños podemos afirmar que os pacientes que no estudo se denominan con aterosclerose sintomática, e que eran os que tiveran episodios cardiovasculares previos, obtiñan mellores resultados aínda que discretos, na prevención secundaria da enfermidade cardiovascular. Sería importante que estes datos se confirmaran ou se descartaran con estudos diseñados especificamente para avaliar este obxectivo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32
2. Yusuf S, Ahaq F, Mehta SR, et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001;345:1179-1189.