

ESTUDIO CHARISMA

Autora: Cándido Díaz Lagares. R5 de Medicina Interna

Tutor: Vicente Ramos Polledo

Hospital: Hospital Juan Canalejo - A Coruña

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators.

Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.

N Engl J Med. 2006 Apr 20;354(16):1706-17

BACKGROUND: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel plus low-dose aspirin has not been studied in a broad population of patients at high risk for atherothrombotic events. **METHODS:** We randomly assigned 15,603 patients with either clinically evident cardiovascular disease or multiple risk factors to receive clopidogrel (75 mg per day) plus low-dose aspirin (75 to 162 mg per day) or placebo plus low-dose aspirin and followed them for a median of 28 months. The primary efficacy end point was a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes. **RESULTS:** The rate of the primary efficacy end point was 6.8 percent with clopidogrel plus aspirin and 7.3 percent with placebo plus aspirin (relative risk, 0.93; 95 percent confidence interval, 0.83 to 1.05; P=0.22). The respective rate of the principal secondary efficacy end point, which included hospitalizations for ischemic events, was 16.7 percent and 17.9 percent (relative risk, 0.92; 95 percent confidence interval, 0.86 to 0.995; P=0.04), and the rate of severe bleeding was 1.7 percent and 1.3 percent (relative risk, 1.25; 95 percent confidence interval, 0.97 to 1.61 percent; P=0.09). The rate of the primary end point among patients with multiple risk factors was 6.6 percent with clopidogrel and 5.5 percent with placebo (relative risk, 1.2; 95 percent confidence interval, 0.91 to 1.59; P=0.20) and the rate of death from cardiovascular causes also was higher with clopidogrel (3.9 percent vs. 2.2 percent, P=0.01). In the subgroup with clinically evident atherothrombosis, the rate was 6.9 percent with clopidogrel and 7.9 percent with placebo (relative risk, 0.88; 95 percent confidence interval, 0.77 to 0.998; P=0.046). **CONCLUSIONS:** In this trial, there was a suggestion of benefit with clopidogrel treatment in patients with symptomatic atherothrombosis and a suggestion of harm in patients with multiple risk factors. Overall, clopidogrel plus aspirin was not significantly more effective than aspirin alone in reducing the rate of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes.

La enfermedad cardiovascular, que incluye a la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica es la primera causa de muerte en el mundo desarrollado. La aterotrombosis, es decir, la formación de trombos sobre placas de aterosclerosis, es el sustrato fisiopatológico común de los eventos isquémicos que afectan a la circulación coronaria, cerebral o periférica (1). La ruptura de la placa expone a la circulación colágeno y Factor Von Willebrand, provocando la adhesión plaquetaria. Esta adhesión estimula múltiples vías metabólicas, liberándose Tromboxano A₂, ADP y otras sustancias, lo que activa a la glicoproteína IIb-IIIa, y promueve a través de ésta la agregación plaquetaria mediante puentes de fibrinógeno.

Los fármacos antiagregantes previenen la recurrencia de eventos isquémicos en poblaciones de alto riesgo (2). Existen varios tipos de antiagregantes en función de su mecanismo de acción:

- 1- Aspirina: Inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa, impide la formación de prostaglandinas y tromboxanos, incluyendo el tromboxano A₂, a partir del ácido araquidónico.
- 2- Tienopiridinas: Clopidogrel y Ticlopidina. Bloquean la unión del ADP a su receptor específico, el P₂Y₁₂, inhibiendo así la activación de la glicoproteína IIb-IIIa.

- 3- Dipyridamol: Inhibidor de la ruptura de AMPc, mediada por la fosfodiesterasa, lo que inhibe la agregación por múltiples mecanismos.
- 4- Anticuerpos contra la glicoproteína IIb-IIIa: Inhiben la vía final común de la agregación plaquetaria .

Desde los años 80, el tratamiento con aspirina se ha mostrado claramente beneficioso en la reducción de eventos cardiovasculares, en pacientes de alto riesgo. En los últimos diez años varios ensayos clínicos han demostrado el efecto beneficioso de las tienopiridinas, tanto ticlopidina como clopidogrel, bien en monoterapia o asociadas a la aspirina. Dentro de esta familia, debido a los problemas de toxicidad asociados a la ticlopidina, sobre todo hematológica, el fármaco más empleado ha sido el clopidogrel.

En el año 96, el estudio CAPRIE (3), comparó el tratamiento con aspirina (325 mg/día) y clopidogrel (75mg/día) en pacientes con antecedente reciente de AIT/ACV, infarto de miocardio o arteriopatía periférica , demostrando la eficacia del clopidogrel, que se mostró incluso ligeramente superior a la aspirina en la reducción de eventos cardiovasculares, sin una mayor incidencia de efectos adversos.

Posteriormente, múltiples estudios han demostrado el efecto beneficioso de la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, como el CURE (4), PCI-CURE (5) y CREDO (6) en el contexto del SCASEST, o el CLARITY-TIMI 28 (7), en pacientes con SCACEST fibrinolizados. No hay estudios que hayan evaluado el tratamiento a largo plazo con clopidogrel en pacientes con SCACEST a los que se realiza angioplastia primaria, aunque en la práctica clínica habitual se tratan con clopidogrel por extrapolación de los resultados de los estudios previos. Por el contrario, en el estudio MATCH (8), que se centró en pacientes con enfermedad cerebrovascular, la combinación de aspirina y clopidogrel no mostró beneficios respecto a la antiagregación simple, objetivándose en cambio un mayor número de efectos adversos, incluyendo el sangrado intracraneal.

El estudio CHARISMA (10) es un ensayo clínico, prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado y multicéntrico, en el que participan 768 centros de 32 países diferentes. Nace como un intento de demostrar el beneficio de la doble antiagregación a largo plazo, con aspirina y clopidogrel, en un amplio grupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular. En él se incluyen 15.603 pacientes mayores de 45 años con múltiples factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida. La población obtenida es relativamente joven, con una media de edad de 64 años, principalmente varones (80 %) y con más de tres cuartas partes de los pacientes con enfermedad cardiovascular documentada. Así mismo la presencia de factores de riesgo cardiovascular fue muy importante: El 73 % de los pacientes estudiados eran hipertensos, y un porcentaje similar dislipémicos. Menos de un 50 % eran diabéticos, y solamente un 20 % fumadores activos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1- Pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular:
 - a. Criterios mayores: Diabetes tipo I o tipo II , nefropatía diabética, índice tobillo-brazo < 0.9, estenosis carotídea no sintomática > 70%, placas carotídeas.
 - b. Criterios menores: TAS > 150 mmhg a pesar de tto., hipercolesterolemia primaria, fumador > 15 cigarrillos/ día, varón > 65 años o mujer > 70 años.

Es necesaria la presencia de 2 criterios mayores, 3 menores o 1 mayor y 2 menores para ser incluido en el estudio.

2- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida:

- a. Enfermedad coronaria: Angina con enfermedad multivaso, historia de intervencionismo percutáneo multivaso, historia de cirugía coronaria multivaso, infarto de miocardio.
- b. Enfermedad cerebrovascular: AIT o ACV en los previos 5 años.
- c. Arteriopatía periférica: Claudicación intermitente actual con índice tobillo-brazo <0.85 , historia de claudicación intermitente e intervencionismo (amputación, by-pass o angioplastia)

Los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con AAS (75-162 mg) y randomizados a recibir tratamiento con clopidogrel (75 mg/día) o placebo. Tras un seguimiento medio de 28 meses, no se objetivaron diferencias significativas en el objetivo primario, un compuesto de primer episodio de infarto de miocardio, ACV o muerte de causa cardiovascular, que fue 6.8 % con clopidogrel y 7.3 % en el grupo placebo con una $p=0.22$. El objetivo secundario, un combinado del primario, mas hospitalización por angina inestable o AIT, o necesidad de revascularización, sí que fue ligeramente inferior en el grupo de tratamiento: 16.7 % vs 17.9 % ($p=0.04$).

En el análisis por subgrupos se analizaron los resultados de los pacientes incluidos en base a su riesgo cardiovascular, definidos como "asintomáticos" y de aquellos con enfermedad vascular establecida, definidos como "sintomáticos". En los pacientes asintomáticos se objetivó un mayor numero de eventos en el grupo de tratamiento, 6.6 % vs 5.5 %, con una p no significativa y un aumento de la mortalidad total de manera significativa, 5.4 vs 3.8; $p=0.04$. En cambio, los pacientes sintomáticos tratados con clopidogrel tuvieron un menor numero de eventos, 6.9 % vs 7.9% de manera significativa, no objetivándose diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular. El análisis de efectos adversos mostró un aumento en el número de episodios de sangrado moderado y severo con la doble terapia, que fue mas acentuada en los pacientes asintomáticos, aunque no hubo un aumento de sangrados fatales o intracraneales.

En conclusión, el estudio CHARISMA, no muestra beneficio del tratamiento a largo plazo con aspirina y clopidogrel en la población estudiada. Los investigadores, especulan con la posibilidad de un beneficio en el subgrupo de pacientes sintomáticos, que deberá ser testado en posteriores estudios. El aumento de la mortalidad objetivado en los pacientes asintomáticos, sugiere que la doble antiagregación no debería emplearse en ese grupo de pacientes. Como posible explicación a los resultados de su estudio hipotetizan acerca de la posibilidad de que los pacientes con enfermedad cardiovascular tengan una población de plaquetas hiperactivas, beneficiándose de una antiagregación mas agresiva, y al mismo tiempo generando un efecto protector sobre posibles sangrados. Los pacientes asintomáticos tendrían unas plaquetas hipoactivas, con mayor tendencia al sangrado y a un mayor numero de eventos con el tratamiento por sangrado dentro de la propia placa de ateroma.

Los resultados del análisis por subgrupos deberían ser interpretados con cautela, dado que las asociaciones objetivadas al analizar varios subgrupos pueden ser consecuencia del azar, por lo que se necesitarían otros estudios para verificar esta hipótesis. Así mismo, la peculiar definición del grupo de pacientes sintomáticos y asintomáticos de este estudio ha generado numerosas críticas, ya que en el subgrupo de pacientes "asintomáticos" muchos pacientes habían sufrido eventos cardiovasculares: 10.4 % infarto de miocardio, 5.8% ACV, %, 5.4 % AIT, 7.7 % cateterismo, 9.8 % cirugía de revascularización coronaria, lo que dificulta la interpretación de los resultados del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Huyen Tran, Sonia S Anand. Oral Antiplatelet Therapy in Cerebrovascular Disease, Coronary Artery Disease, and Peripheral Arterial Disease. *JAMA*, October 20, 2004; 292: 1867-1874.
- 2.- Antithrombotic Trialist` Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 3.- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339
- 4.- The 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.- Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. 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: 527-533.
- 6.- Steinhubl, SR, Berger, PB, Mann JT,3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
- 7.- Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson, CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction associated with ST-elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352:1179-1189.
- 8.- Diener, HC, Bogousslavsky, J, Brass, LM, Cimminiello, C, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack, in high risk patients (MATCH). *Lancet* 2004;364(9031): 331-337.
- 9.- CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354; 1706-1717.