

Controversia terapéutica: clopidogrel y estatinas

J.F. Meco^a y X. Pintó^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Dos de Maig. Barcelona. España.

^bUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

El mecanismo patogénico común de los episodios isquémicos arteriales es la formación de un trombo sobre una placa aterosclerosa preexistente. En los pacientes con un episodio isquémico, la utilización de fármacos antiagregantes previene la aparición de nuevos episodios. En estos pacientes es frecuente la toma de estatinas para disminuir la colesterolemia. Descripciones iniciales indicaban que la administración de atorvastatina junto con clopidogrel podía hacer perder el efecto antiagregante de éste. La base molecular de la interacción clopidogrel y atorvastatina es que ambos son metabolizados por la misma isoenzima del citocromo P450, la 3A4. Este mismo efecto debería ocurrir con simvastatina y lovastatina, que también se metabolizan por 3A4. A partir de estos datos se hace una revisión de los trabajos publicados. Entre los 12 estudios de laboratorio hay 4 en los que hubo interacción y 8 en los que no. Entre los 4 estudios con objetivos clínicos ninguno demostró una interacción clínicamente significativa. La divergencia en los resultados se debe a la heterogeneidad en el diseño y la metodología. La conclusión es que, actualmente, no hay ninguna evidencia clínica que indique tener que limitar el uso de atorvastatina, simvastatina y lovastatina en pacientes que requieran la comedición con clopidogrel.

Palabras clave:

Aterotrombosis. Antiagregantes. Prevención secundaria. Clopidogrel. Atorvastatina. Estatinas. Interacción farmacológica.

A THERAPEUTIC CONTROVERSY: CLOPIDOGREL AND STATINS

The common pathogenic mechanism of ischemic episodes is the formation of a thrombus on a preexisting atherosclerotic plaque. In patients with an ischemic episode the use of antiaggregants prevents the development of further episodes. These patients are frequently prescribed statins to reduce cholesterolemia. Initial descriptions suggest that administration of atorvastatin together with clopidogrel could lead to the loss of atorvastatin's antiaggregant effect. The molecular basis of the interaction between clopidogrel and atorvastatin is that both drugs are metabolized by the same cytochrome P450 isoenzyme, 3A4. The same effect should occur with simvastatin and lovastatin, which are also metabolized by 3A4. Based on these data, we reviewed the published studies. Of 12 laboratory studies, 4 reported this interaction and 8 did not. Of the 4 studies with clinical objectives, none showed a clinically significant interaction. The discrepancy in the results is due to differences in the design and methodology of these studies. In conclusion, currently there is no clinical evidence to suggest that the use of atorvastatin, simvastatin and lovastatin should be limited in patients requiring comedication with clopidogrel.

Key words:

Atherothrombosis. Antiaggregants. Secondary prevention. Clopidogrel. Atorvastatin. Statins. Pharmacological interaction.

Papel de la trombosis en los episodios isquémicos vasculares

Los episodios isquémicos agudos, fatales y no fatales, que afectan a la circulación arterial cerebral, coronaria y de extremidades tienen un mecanismo patogénico común: la formación de un trombo so-

Correspondencia: Dr. J.F. Meco.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Dos de Maig.
Dos de Maig, 301. 08024 Barcelona. España.
Correo electrónico: jfmeco@advance-medical.com

bre una placa aterosclerosa preexistente^{1,2}. Las plaquetas son un elemento mediador clave en el inicio y en la propagación del trombo y desempeñan un papel central en los síndromes coronarios agudos¹⁻⁵ y, por extensión, en los procesos isquémicos en cualquier territorio arterial⁶. El síndrome isquémico arterial agudo se inicia generalmente por la rotura espontánea o como resultado de una intervención percutánea vascular de la placa aterosclerótica, un proceso que expone material trombogénico del núcleo de la placa y del subendotelio a la sangre circulante^{1,5}. La exposición de este material desencadena, a partir de la activación del factor tisular, el inicio de la cascada de la coagulación y el depósito de plaquetas en el sitio de la rotura de la placa¹. Es importante destacar que la vía final común para la agregación plaquetaria irreversible y la trombosis vascular pasa por la activación de los receptores glucoproteicos IIb/IIIa de las plaquetas y la unión cruzada de fibrinógeno/fibrina a estos receptores⁷.

Los procedimientos de revascularización coronaria percutánea, mayoritariamente los dispositivos expandibles (*stent*) coronarios, pero también las angioplastias por láser y las aterectomías coronarias y, por extensión, los procedimientos realizados en otros territorios vasculares, constituyen un traumatismo vascular local que resulta en la exposición del subendotelio altamente trombogénico a la circulación sanguínea, la activación plaquetaria y la formación de un trombo, de igual forma al de la aterotrombosis espontánea^{5,8}.

Fármacos antiagregantes plaquetarios

Por todo lo expuesto, los fármacos antiplaquetarios han surgido como agentes clave para la prevención de nuevos episodios vasculares aterotrombóticos. Actualmente, se dispone de distintos fármacos antiagregantes plaquetarios, principalmente aspirina, ticlopidina y clopidogrel. Todos ellos inhiben la agregación plaquetaria aunque por mecanismos distintos. La aspirina interfiere la síntesis del tromboxano A₂ en la plaqueta mediante la inhibición permanente de la ciclooxigenasa⁹. La ticlopidina y el clopidogrel inhiben de forma no competitiva e irreversible el receptor plaquetario de ADP (adenosindifosfato) P2Y₁₂^{10,11}. Con ello no se activa el receptor glucoproteico IIb/IIIa y, por tanto, la etapa final de formación del trombo.

La terapia con fármacos antiplaquetarios ha demostrado beneficios en pacientes con enfermedad aterosclerosa previa¹²⁻¹⁹, en procedimientos de revascularización coronaria²⁰⁻²⁷ y en la derivación coronaria²⁸ al prevenir la recurrencia de los fenóme-

nos vasculares aterotrombóticos espontáneos y la mortalidad por ellos.

Recientemente, Tran y Anand²⁹ han efectuado una revisión de los estudios con fármacos antiplaquetarios, con la identificación de 111 estudios: 22 de pacientes con accidente isquémico transitorio o ictus (n = 30.619 pacientes), 47 de pacientes con enfermedad arterial coronaria (n = 59.821 pacientes) y 42 de pacientes con enfermedad vascular periférica (n = 9.214 pacientes). La reducción de nuevos episodios isquémicos para cada territorio con los fármacos antiplaquetarios fue del 22% en el territorio vascular cerebral, del 29% en el coronario y del 23% en el de extremidades inferiores.

En los procedimientos de angioplastia y *stent* se ha recomendado los tratamientos antiplaquetarios combinados, preferentemente con clopidogrel y aspirina³⁰.

Estatinas

Los individuos con enfermedad arterial isquémica suelen presentar factores de riesgo para ésta, entre ellos la hipercolesterolemia. Además, se ha demostrado el beneficio del tratamiento con estatinas en los pacientes isquémicos con valores de colesterol y colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) dentro de los intervalos de referencia. A raíz de ello, hoy se considera una alternativa razonable dicha actuación terapéutica³¹.

Las estatinas son los fármacos más eficaces para disminuir el colesterol y con un excelente perfil de seguridad a corto y largo plazo. Tanto en estudios de progresión-regresión³²⁻³⁵ como en los que tienen objetivos clínicos de morbilidad³⁶⁻⁴⁰ en prevención secundaria, las estatinas han demostrado una reducción de la tasa de progresión e incremento de la regresión de las placas ateroscleróticas y una disminución del número de episodios clínicos de enfermedad vascular, respectivamente. Por ello, en esta población de pacientes isquémicos, las estatinas han llegado a ser el patrón oro del tratamiento⁴¹. Lo mismo ocurre en pacientes a los que se ha colocado un *stent*^{42,43}.

Combinación de clopidogrel y estatinas

En la prevención secundaria, el objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la enfermedad aterosclerosa y disminuir la vulnerabilidad de las placas de ateroma con estatinas, así como la aparición de los procesos agudos derivados de las complicaciones de la placa de ateroma con fármacos antiagregantes. De igual manera, en los pacientes que se someten a un procedimiento de revascularización percutánea el objetivo es evitar la trombosis

sobre el endotelio lesionado o sobre los dispositivos expandibles (*stent*) con la combinación de fármacos antiagregantes. Por ello, los pacientes con síndromes coronarios agudos y los que tienen enfermedad arterial a los que se les realiza angioplastia y colocación de un dispositivo expandible (*stent*) van a recibir frecuentemente estatinas y clopidogrel.

Los principales fármacos antiagregantes disponibles en nuestro país, es decir, la aspirina, la ticlopidina y el clopidogrel, son efectivos en prevenir la recurrencia de la enfermedad vascular²⁹. Sin embargo, se ha de tener en cuenta sus posibles efectos secundarios: malestar abdominal y sangrado gastrointestinal con aspirina¹², y alteraciones hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) por depresión de la médula ósea, así como púrpura trombocitopénica trombótica, exantema, náuseas y vómitos, y diarrea con ticlopidina^{44,45}. Estos efectos secundarios son mucho menos frecuentes con clopidogrel^{18,22,45,46}, lo cual ha motivado que haya desplazado casi completamente a la ticlopidina y también por su mejor posología de una dosis única diaria²².

Sin embargo, también se han referido efectos secundarios por clopidogrel, incluyendo episodios de púrpura trombocitopénica trombótica⁴⁷. Otro tipo de efectos secundarios se ha insinuado con la asociación terapéutica del clopidogrel con las estatinas. Así, Lau et al⁴⁸ refirieron en el año 2000 que la efectividad del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria era atenuada por la coadministración con atorvastatina. Estos y otros autores publicaron posteriormente diversos trabajos que reafirmaban que la efectividad del clopidogrel en inhibir la reactividad plaquetaria estaría disminuida en presencia de ciertas estatinas. Estos hallazgos, aunque basados en datos de laboratorio, han inquietado considerablemente a los profesionales médicos.

Metabolismo del clopidogrel (fig. 1)

El clopidogrel no es activo *in vitro*. Se administra como un profármaco inactivo que requiere la transformación enzimática *in vivo* en el hígado/intestino a un metabolito activo, y que es el que ejerce el verdadero efecto antiplaquetario del fármaco⁴⁹⁻⁵¹. El metabolito activo del clopidogrel es un derivado tior de corta vida media que se forma por oxidación del clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel mediante el citocromo P450 (CYP) y posterior hidrólisis⁵¹. Esta oxidación del clopidogrel ocurre en el hombre principalmente por vía de la isoenzima 3A4 y 3A5 del citocromo P450⁵². Clopidogrel tam-

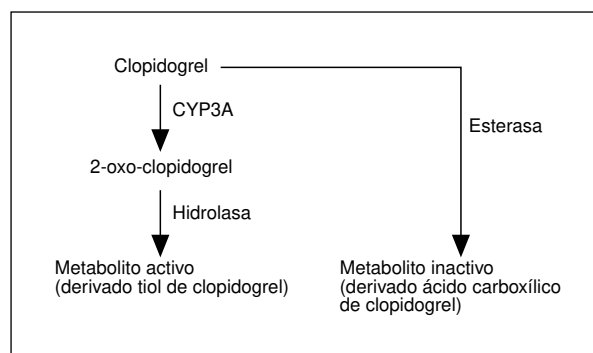


Figura 1. Metabolismo del clopidogrel.

bién se puede metabolizar a su forma activa, aunque en muy baja proporción, por otras isoformas del citocromo P450 como 2B6, 1A1, 1A2 y 2C19^{52,53}. En el hígado/intestino humano, 3A4 y 3A5 comprenden aproximadamente el 30-50% de toda la actividad enzimática del citocromo P450, por lo que es improbable que las otras isoenzimas jueguen un papel principal en la metabolización del clopidogrel en el hombre. Sin embargo, el principal metabolito circulante del clopidogrel (hasta un 85%) es un derivado ácido carboxílico, el cual es inactivo y no se metaboliza por el citocromo P450 y tampoco tiene ningún efecto en la agregación plaquetaria^{54,55}.

Metabolismo de la atorvastatina (fig. 2)

La atorvastatina se administra como una sal ácida cálcica y se convierte rápidamente a su forma lactona por varios procesos enzimáticos. La forma lactona de atorvastatina puede hidrolizarse para volver a dar la forma ácida. Diversos estudios clínicos han demostrado que la concentración sérica de las formas ácida y lactona de atorvastatina son similares *in vivo*⁵⁶, lo que indica que estas 2 formas de atorvastatina están en equilibrio dinámico. Ambas son hidroxiladas por la isoenzima CYP3A4⁵⁷,

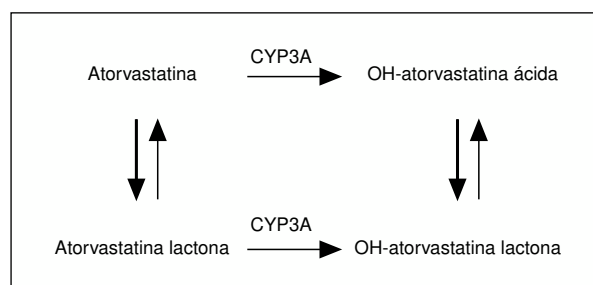


Figura 2. Metabolismo de la atorvastatina.

aunque la forma lactona tiene mayor afinidad por esta isoenzima, lo que indica que la vía predominante de metabolización y eliminación de la atorvastatina en el hombre es por la lactona⁵⁸.

Base molecular de la interacción clopidogrel y atorvastatina

La administración conjunta de atorvastatina y clopidogrel, que se metabolizan por la misma isoenzima, CYP3A4, conlleva una competencia por el sitio catabólico de la enzima⁵². La interacción podría ser en el sentido del efecto inhibitorio de atorvastatina hacia clopidogrel, lo que conllevaría la inhibición de la producción del metabolito activo del clopidogrel y, en consecuencia, la pérdida del efecto antiagregante del clopidogrel. Y podría ir en sentido inverso, si el clopidogrel inhibe la isoenzima CYP3A4, entonces el resultado será un aumento en la concentración de la atorvastatina, el cual, a su vez, incrementará el potencial de reacciones farmacológicas adversas: miopatía y rabdomiólisis⁵⁹⁻⁶¹.

En la práctica clínica, no obstante, sólo se han descrito efectos de inhibición de atorvastatina sobre clopidogrel^{52,62}, pero no de clopidogrel sobre atorvastatina⁶³. Ello se debería a que el grado de inhibición competitiva de un sustrato con otro es una función de 2 variables principales^{52,64}:

1. Afinidad: el clopidogrel tiene una afinidad intermedia por la isoenzima 3A4, mucho menor que la que tiene atorvastatina^{64,65}, lo que conlleva que la atorvastatina desplazaría al clopidogrel.

2. Concentración *in vivo* (es decir, en el lugar donde está la enzima para la cual los 2 fármacos son sustrato): a mayor concentración intrahepática, mayor efecto inhibitorio y, por tanto, de "desplazamiento" de otros fármacos que también son sustrato. El clopidogrel está en bajas concentraciones *in vivo* (porque, como se ha referido anteriormente, la mayoría del fármaco se hidroliza por esterasas a un ácido carboxílico inactivo). En cambio, atorvastatina está en concentraciones mucho mayores.

Globalmente, por efecto de 1 + 2, la atorvastatina inhibirá al clopidogrel, mientras que el efecto inverso ocurriría sólo muy raramente⁵⁴.

Metabolismo de las estatinas (excepto atorvastatina)

De las otras 4 estatinas comercializadas en nuestro país, la lovastatina y la simvastatina son metabolizadas por la CYP3A4^{61,65}, al igual que la atorvastatina, por lo que debería esperarse para todas

ellas el mismo efecto sobre el clopidogrel⁵². La fluvastatina se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP2C9, mientras que pravastatina no utiliza el citocromo P450 para su metabolización^{61,65}. En consecuencia, no se esperaría que la pravastatina y la fluvastatina alterasen la activación del clopidogrel.

La simvastatina y la lovastatina se administran como profármacos (forma lactona), y deben metabolizarse para transformarse en las formas activas *in vivo*^{61,65}. Por tanto, sus metabolitos son las formas activas del fármaco; en el caso de una inhibición de la isoenzima 3A4 por el clopidogrel añadiría para estas estatinas un efecto de menor reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol.

Estudios que valoran el uso combinado de estatinas y clopidogrel

Se han publicado numerosos estudios que han investigado la potencial interacción farmacológica entre el clopidogrel y las estatinas^{52,53,55,62,63,66-76}. A continuación se revisarán estos diferentes estudios, según si se trata de estudios que valoran parámetros de laboratorio o clínicos.

Estudios de laboratorio

*Estudio de Lau et al*⁶²

Lau et al publican un estudio prospectivo que incluyó a 44 pacientes a los que se les iba a colocar un dispositivo expandible (*stent*) coronario de forma programada. De los 44 pacientes, 16 no tomaban estatinas, 9 tomaban pravastatina 40 mg/día y 19 tomaban atorvastatina 10-40 mg/día antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*). No todos tomaban aspirina previamente a la colocación del dispositivo expandible (*stent*)⁷⁷. Se les administró una dosis de carga de clopidogrel 300 mg y se implantó el dispositivo expandible (*stent*) en las siguientes 24 h, y en ese momento se inició tratamiento con eptifibatida, un inhibidor del receptor plaquetario IIb/IIIa. En los días siguientes a la colocación del *stent* todos los pacientes recibieron clopidogrel 75 mg/día durante 28 días, además de aspirina y la estatina que ya tomaban antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*)⁷⁷.

Se determinó la función plaquetaria *in vitro* en todos los pacientes antes de la administración de clopidogrel y 24 h después de ésta. En 13 pacientes que tomaban clopidogrel sin estatinas y en otros 13 que tomaban clopidogrel y atorvastatina se les volvió a estudiar la función plaquetaria a los 6 y a los 8 días tras la colocación del dispositivo expandible (*stent*). La función plaquetaria se valoró por medio

de una nueva técnica, no estandarizada, que medía la agregación plaquetaria en el laboratorio después de la estimulación con 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP.

Los autores encontraron que la coadministración de clopidogrel y pravastatina no disminuyó el efecto inhibitorio del primero en la agregación plaquetaria en comparación con la inhibición producida por el clopidogrel solo. En cambio, se observó una atenuación de la agregación plaquetaria estadísticamente significativa en pacientes tratados con clopidogrel y atorvastatina; y este efecto era dependiente de la dosis: a mayor dosis de atorvastatina, mayor disminución del efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria. En el reexamen a los 6 y a los 8 días después de la colocación del dispositivo expandible (*stent*) seguía apreciándose este efecto.

*Estudio PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence)*⁶⁶

Este estudio es una valoración retrospectiva a partir de los datos del estudio original PRONTO. Se incluyó a 100 pacientes a quienes se les iba a colocar un dispositivo expandible (*stent*) coronario de forma programada, y que recibieron una dosis de clopidogrel (75 o 300 mg) inmediatamente antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*). Todos los pacientes recibieron una dosis de aspirina (81-325 mg) al menos 1 semana antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*), y todos recibieron heparina con la colocación del dispositivo expandible (*stent*). Entre los 100 pacientes incluidos, 25 recibieron tratamiento con estatinas: 9 con atorvastatina (36%), 6 con fluvastatina (24%), 4 con pravastatina (16%), 3 con cerivastatina (12%), 2 con lovastatina (2,8%) y 1 con simvastatina (1,4%). La función plaquetaria se valoró antes de la administración de clopidogrel (basal), al alta (día 2) y a los 5 días después de la colocación del dispositivo expandible (*stent*) por medio de una técnica de agregometría óptica y por un estudio de citometría de flujo de la expresión de receptores plaquetarios. La agregación plaquetaria se indujo con 5 $\mu\text{mol/l}$ de ADP. Se determinó la expresión de receptores plaquetarios por citometría de flujo usando 2 anticuerpos monoclonales: CD41 (dirigido contra el receptor IIb/IIIa) y CD31 (dirigido contra la molécula de adhesión PECAM-1).

Los autores compararon la inhibición de las plaquetas por clopidogrel en los 25 pacientes tratados con estatinas con respecto a los 75 pacientes que no recibieron estatinas. No se observó ninguna atenuación en la actividad antiagregante del clopidogrel entre los pacientes tratados con estatinas.

En un editorial y en una carta de estos autores,

publicados con posterioridad^{78,79}, se añaden datos referentes acerca de la resistencia al clopidogrel. Del global de pacientes tratados con estatinas, 4 de los 25 del grupo tratado con estatinas no mostraron inhibición plaquetaria en los días 2 y 5 después del tratamiento con clopidogrel y aspirina. Esos 4 pacientes se reparten del modo siguiente: 2/9 para la atorvastatina, 1/6 para la fluvastatina, 1/4 para la pravastatina, 0/3 para la cerivastatina, 0/2 para la lovastatina y 0/1 para la simvastatina. Así, en pacientes tratados con fluvastatina y con pravastatina, ninguna de las cuales es metabolizada por la isoenzima 3A4, se observó este patrón de no inhibición plaquetaria por clopidogrel. Y se observó un patrón similar en 12 de los 75 pacientes que no recibieron ninguna estatina. En total, aproximadamente un 20% de pacientes no consiguieron una "adecuada" inhibición plaquetaria con clopidogrel, y ello no parecía estar relacionado con el tratamiento con alguna estatina en particular. Se podría especular que en algunos pacientes sometidos a revascularización con colocación de un dispositivo expandible (*stent*), la activación plaquetaria es tan excesiva que los regímenes de tratamiento habitual no son suficientes para conseguir inhibirla, aun de forma moderada.

*Estudio de Clarke y Waskell*⁵²

Clarke y Waskell realizaron un estudio *in vitro* en el que confirmaron la existencia de una interacción negativa entre la atorvastatina y el clopidogrel. Estos autores incubaron microsomas de células linfoblásticas humanas con 50 mM de clopidogrel y midieron el índice de oxidación del clopidogrel en presencia de concentraciones progresivas de atorvastatina. Encontraron que la atorvastatina inhibió el 80-90% de la oxidación de clopidogrel. Además, conforme aumentaba la concentración de atorvastatina, el índice de oxidación del clopidogrel por el citocromo P450 (isoenzimas 3A4 y 3A5) disminuía.

*Estudio de Neubauer et al*⁶⁸

Neubauer et al estudiaron la interacción entre las estatinas metabolizadas por CYP3A4 y el clopidogrel, en 47 pacientes de ambos sexos con enfermedad arterial coronaria que iban a someterse a un procedimiento programado de colocación de dispositivo expandible (*stent*) coronario. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguido de una dosis de 75 mg/día. Los autores separaron a los pacientes en 2 grupos, según recibiesen estatinas (n = 25) o no (grupo control, n = 22). Estos últimos no habían tomado

ninguna estatina en al menos los 3 meses previos a su inclusión en el estudio. En el grupo de estatinas, 17 pacientes recibían atorvastatina (20-40 mg/día) y 8 simvastatina (10-20 mg/día). Los pacientes tratados con estatinas las estaban tomando desde al menos 1 semana antes del procedimiento coronario. Todos los pacientes recibieron aspirina 100 mg/día. Se permitió el uso de otros fármacos metabolizados por el citocromo P450. Durante la colocación del dispositivo expandible (*stent*) se empleó heparina intravenosa. No se emplearon antagonistas del receptor glucoproteico IIb/IIIa.

El efecto antiplaquetario del clopidogrel se midió a través de la expresión en la superficie plaquetaria de P-selectina inducida por ADP (utilizando anticuerpos CD62P) con citometría de flujo, antes de la administración de la dosis de carga de clopidogrel, y 5 y 48 h después. En el período entre las 5 y las 48 h de la recogida de las muestras de sangre se realizó la colocación del dispositivo expandible (*stent*) coronario.

Cuando se compararon ambos grupos, se observó que en los pacientes tratados con estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 disminuyeron significativamente los efectos antiplaquetarios del clopidogrel. Esta reducción de la agregación plaquetaria valorada por la expresión de P-selectina fue más evidente durante la fase temprana de carga de clopidogrel (reducción relativa a las 5 h del 29,3% en comparación con los valores correspondientes del grupo control) que durante la fase de mantenimiento (reducción relativa a las 48 h del 16,6%). Además, los autores observaron que el efecto del clopidogrel en la expresión de P-selectina por ADP presentó amplias variaciones. En 3 pacientes (6%) (1 sin estatina, 1 con simvastatina 10 mg y 1 con atorvastatina 20 mg) el clopidogrel no ejerció ningún efecto inhibitorio a las 5 y a las 48 h. Los autores realizaron un subanálisis de las distintas estatinas y las dosis usadas en el que observaron una tendencia, aunque sin significación estadística, hacia una mayor atenuación del efecto antiagregante del clopidogrel al ir aumentando la dosis de las estatinas metabolizadas por 3A4 (simvastatina y atorvastatina).

Estudio de Müller et al⁷¹

En este estudio se incluyó a 77 pacientes con angina estable, programados para la colocación de un dispositivo expandible (*stent*) coronario electivo y que no tomaban estatinas en el momento de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron entonces aleatorizados a recibir estatinas (que iniciaron 24 h antes de la colocación del dispositivo expandi-

ble [*stent*]: 20 se aleatorizaron a tratamiento con 20 mg al día de pravastatina, 20 a lovastatina 20 mg, 7 a atorvastatina 20 mg, 7 a fluvastatina 20 mg, 6 a simvastatina 20 mg y 5 a cerivastatina 0,3 mg; mientras que 12 recibieron placebo. Todos los pacientes tomaban aspirina 100 mg/día. Se administró una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel el día antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*). La función plaquetaria se valoró *ex vivo* por una técnica de agregación plaquetaria óptica después de la estimulación con ADP a 2 concentraciones, 5 y 20 $\mu\text{mol/l}$. Las muestras de sangre se recogieron antes de la administración de la dosis de carga de clopidogrel, y 2 y 4 h después.

La comparación principal del estudio fue entre 2 grupos de pacientes: los que tomaban pravastatina y los que tomaban lovastatina. Aunque también se analizó a los que tomaban otras estatinas. La comparación de los datos de los pacientes tratados con lovastatina (estatina metabolizada por CYP3A4) con los datos de los tratados con pravastatina (estatina no metabolizada por CYP3A4) no reveló diferencias en la agregación de las plaquetas. Resultados similares se encontraron al analizar los pacientes que tomaron otras estatinas.

Estudio de Mitsios et al⁶³

Estos autores examinaron a 45 pacientes (41 varones y 4 mujeres) con hiperlipidemia (cLDL > 100 mg/dl) que habían ingresado en el hospital por un primer episodio de síndrome coronario agudo y sin tratamiento farmacológico previo. En el momento del ingreso hospitalario se les administró 100 mg de aspirina. Tras ello fueron aleatorizados en las primeras 24 h a recibir tratamiento con atorvastatina 10 mg/día (n = 21) o pravastatina 40 mg/día (n = 24). De estos 45 pacientes, 30 se sometieron a una angioplastia con colocación de un dispositivo expandible (*stent*) coronario; a éstos se les administró una dosis de carga de clopidogrel de 375 mg unas 6-12 h antes de la colocación del *stent* seguido de 75 mg cada día durante al menos 3 meses. Los otros 15 pacientes a los que no se colocó un dispositivo expandible (*stent*), no se trataron con clopidogrel, pero sí con estatinas: 8 con atorvastatina y 7 con pravastatina. Además, se incluyó a 8 pacientes con síndrome coronario agudo y también sin tratamiento previo pero normolipémicos (cLDL < 100 mg/dl) que se trataron sólo con clopidogrel (pues todos ellos se sometieron a dispositivo expandible (*stent*) coronario) y no con estatinas.

Las muestras de sangre para la valoración de la función plaquetaria se obtuvieron en los primeros 30 min tras el ingreso en el hospital y 5 semanas

más tarde. La capacidad del clopidogrel para inhibir la función y la activación plaquetarias se midió por 3 métodos diferentes: *a)* agregación plaquetaria óptica tras la estimulación con ADP (2, 5 y 10 $\mu\text{mol/l}$) y con TRAP (*Thrombin Receptor Activating Peptide*) (10 $\mu\text{mol/l}$); *b)* citometría de flujo para determinar la expresión en superficie de P-selectina y CD40L después de la estimulación con ADP y TRAP (50 $\mu\text{mol/l}$), y *c)* determinación de las concentraciones de CD40L. Se determinaron también las concentraciones séricas de lípidos, de creatinina y la función hepática.

Estos autores demostraron que el tratamiento concomitante de clopidogrel con atorvastatina no tuvo influencia en el efecto antiplaquetario de clopidogrel ni en la eficacia hipolipemiente de la atorvastatina cuando se compararon con los pacientes que recibieron clopidogrel y pravastatina. Ninguno de los pacientes mostró un incremento de las enzimas de daño hepático o muscular tras 5 semanas de tratamiento.

*Estudio de Piorkowski et al*⁵³

Estos autores estudiaron si la desgranulación de plaquetas inducida por ADP en individuos sanos podía interferirse por el clopidogrel después del pretratamiento con atorvastatina. Incluyeron a 34 individuos sanos que no tomaban ningún fármaco, y que se dividieron aleatoriamente en 2 grupos:

- Grupo A (n = 17): individuos sanos sin atorvastatina durante 3 días.
- Grupo B (n = 17): individuos sanos a los que se les administró atorvastatina 20 mg/día durante 3 días.

Después se inició tratamiento con clopidogrel y se continuó con o sin atorvastatina durante 4 días hasta finalizar 8 días en total. La dosis de carga de clopidogrel era de 300 mg y se siguió con 75 mg/día durante los 4 días. Además, se incluyó otro grupo (grupo C), formado por 15 individuos con enfermedad arterial coronaria estable, por lo que se trataban con aspirina a dosis de 100 mg/día, pero no recibían estatinas. A estos individuos se les administró atorvastatina a dosis de 10-40 mg/día de forma estable: atorvastatina 10 mg (n = 4), atorvastatina 20 mg (n = 7), atorvastatina 40 mg (n = 4) y después se les añadió clopidogrel de forma también estable.

Se midió la función plaquetaria *ex vivo*. Para ello se extrajeron muestras de sangre antes del tratamiento con atorvastatina (sólo para el grupo B), es decir, 3 días antes de administrar clopidogrel, y durante la administración de clopidogrel (4, 24 y

96 h tras el tratamiento con clopidogrel). La función plaquetaria se estudió por 2 métodos: por un estudio de citometría de flujo de la expresión de P-selectina en la superficie plaquetaria con anticuerpos monoclonales tras estimulación con ADP o TRAP. El segundo método valoró la agregación plaquetaria por medio de un ensayo de función plaquetaria rápido: la aglutinación del receptor glucoproteico IIb/IIIa por fibrinógeno tras la estimulación con TRAP.

Se observó que la atorvastatina sola disminuía la reactividad plaquetaria inducida por agonistas, efecto previamente descrito⁸⁰⁻⁸². Además, la combinación de clopidogrel y atorvastatina no fue menos efectiva que el clopidogrel sin estatina para reducir la reactividad plaquetaria tras estimulación.

*Estudio Interaction (Interaction of atorvastatin and clopidogrel therapy)*⁵⁵

En este estudio se incluyó de forma prospectiva a 75 pacientes que se iban a someter a un dispositivo expandible (*stent*) coronario (por infarto agudo de miocardio, angina inestable o angina estable previos). Todos recibían 325 mg/día de aspirina durante al menos 1 semana antes del procedimiento coronario. Se les administró una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg inmediatamente antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*), y después se continuó con 75 mg/día. 50 pacientes recibieron estatinas (al menos durante los 30 días antes del procedimiento vascular coronario), otros 25 no recibieron estatinas. Se repartieron del siguiente modo:

- Grupo atorvastatina (n = 25): dosis 10-80 mg.
- Grupo “otras estatinas” (n = 25): simvastatina 20-40 mg (n = 10), pravastatina 10-40 mg (n = 8), lovastatina 20 mg (n = 10), fluvastatina 20-80 mg (n = 5).

Todos los pacientes menos 2 recibieron heparina intravenosa antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*). En los 2 pacientes que no recibieron heparina se usó hirudina. No se utilizaron inhibidores del receptor glucoproteico IIb/IIIa. Se valoró la función plaquetaria basalmente (antes de administrar el clopidogrel), y a las 4 y 24 h después de la administración de clopidogrel. Se hicieron mediciones de 19 características de las plaquetas mediante técnicas de agregometría convencional, analizadores rápidos de función plaquetaria y estudios por citometría de flujo. Para el estudio de agregometría se usaron ADP a dosis de 5 $\mu\text{mol/l}$ y colágeno a dosis de 1 $\mu\text{mol/ml}$. Las técnicas de citometría

de flujo detectaron, mediante anticuerpos monoclonales, la presencia de 15 receptores de la superficie plaquetaria.

En situación basal, al comparar los grupos “sin estatinas” y “con estatinas”, en este último las plaquetas estaban inhibidas significativamente (tanto con atorvastatina como con las restantes estatinas), lo que refleja un efecto pleiotrópico de las estatinas. No existieron diferencias en los biomarcadores a las 4 y 24 h de tratamiento con clopidogrel en los 3 grupos (atorvastatina, otras estatinas, sin estatina).

Estudio de Gorchakova et al⁷²

En este estudio prospectivo no aleatorizado, se incluyó a 180 pacientes que iban a someterse de forma programada a una repermeabilización coronaria con colocación de un dispositivo expandible (*stent*) coronario. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: 90 que recibían atorvastatina o simvastatina, y 90 que no recibían estatinas. Los pacientes que seguían tratamiento con simvastatina o con atorvastatina lo habían hecho al menos durante 4 semanas antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*). Antes de este procedimiento se les administró una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg. Todos ellos recibían aspirina a dosis de 100 mg/día. No se utilizó ningún inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. Ningún paciente se trataba con inductores o inhibidores conocidos de la isoenzima 3A4⁸³, excepto antagonistas del calcio⁸⁴.

Las muestras de sangre para el estudio de función plaquetaria se recogieron a las 2 h de la dosis de carga de clopidogrel y antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*). La función plaquetaria se valoró por 2 métodos: agregometría óptica en respuesta a ADP, y estudio de citometría de flujo de la expresión de receptores plaquetarios. La expresión de receptores de superficie IIb/IIIa (CD61) y de P-selectina (CD62) se valoró con anticuerpos monoclonales, en situación basal y tras estimulación con ADP. No se observó una atenuación del efecto antiplaquetario de clopidogrel 600 mg por parte de la atorvastatina ni de la simvastatina mediante los distintos métodos de laboratorio empleados, incluso en presencia de altas dosis de atorvastatina y simvastatina (40 mg de cada una de ellas).

Estudio de Smith et al⁷⁰

Smith et al estudiaron de forma prospectiva a 59 pacientes que se sometieron a una repermeabilización con dispositivo expandible (*stent*) coronario de forma programada. Los pacientes seguían tratamiento con atorvastatina (n = 20), simvastatina (n

= 21), pravastatina (n = 11) o fluvastatina (n = 2), o no tomaban estatinas (n = 5).

Se valoró la función plaquetaria mediante una técnica de agregometría óptica y con la estimulación de las plaquetas con los agonistas ADP y TRAP, la expresión de P-selectina por citometría de flujo, la formación de conjugados de plaqueta-leucocito y el recuento de plaquetas. Las funciones plaquetarias se midieron antes de administrar una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg, 4 h después, y a los 10 y 28 días de tratamiento con clopidogrel a dosis de 75 mg al día.

Los autores hallaron que no había un efecto significativo del tipo o dosis de la estatina en la inhibición del clopidogrel sobre la actividad de las plaquetas, medido después de 10 a 28 días de la coadministración del clopidogrel con estatinas.

Estudio de Vinholt et al⁷³

Vinholt et al analizaron, de forma prospectiva y abierta, a 66 pacientes con enfermedad arterial coronaria estable (infarto de miocardio o revascularización coronaria previa). A los pacientes se les identificó en una base de datos de prescripción farmacológica de las farmacias del Condado de Funen, Dinamarca. Los 66 pacientes estaban en tratamiento con aspirina, clopidogrel y estatinas antes de la inclusión en el estudio. Estos autores establecen 2 grupos de estudio paralelos:

- Grupo de estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 (simvastatina y atorvastatina) (n = 33): simvastatina 40 mg (n = 17), atorvastatina 20-40 mg (n = 16).
- Grupo de estatinas no metabolizadas por la isoenzima 3A4 (pravastatina 40 mg) (n = 33).

La función plaquetaria se valoró por 2 pruebas distintas, mientras los pacientes recibían tratamiento con clopidogrel, aspirina y estatina; después de 21 días de retirar la estatina, se repitieron las pruebas en todos los pacientes. Las pruebas de función plaquetaria fueron: la agregometría plaquetaria óptica después de la estimulación con ADP y con colágeno, y un analizador automático de la función plaquetaria que valora el tiempo que transcurre hasta la formación del trombo. También se valoraron las enzimas hepáticas y musculares en el momento basal y a los 21 días de interrupción de la estatina.

No se observaron diferencias en el efecto inhibidor del clopidogrel sobre las plaquetas entre los pacientes tratados con estatinas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4 y las que no se metabolizan por

la CYP3A4. Estas observaciones no se vieron modificadas al ajustarlas por edad, sexo y otras variables. Asimismo, la agregación plaquetaria también fue similar cuando se hizo la comparación en ambos grupos (estatinas 3A4 frente a estatinas no 3A4) a los 21 días de suspensión de las estatinas. Además, estos autores encontraron que el tratamiento conjunto con estatinas y clopidogrel resultó en una mejoría de la inhibición plaquetaria cuando se comparó con clopidogrel solo.

El presente estudio de Vinholt et al⁷³ es el primero que incluye a pacientes clínicamente estables (lo que hace que no exista la influencia confusora producida por los episodios agudos aterotrombóticos o los de la colocación del dispositivo expandible [*stent*]^{75,86}, y en el que ellos mismos son los controles en la valoración de la potencial interacción farmacológica entre el clopidogrel y las estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4.

Estudio de Mach et al⁷⁴

Se trata de un estudio farmacocinético para valorar qué estatinas pueden interferir con las propiedades antiagregantes del clopidogrel. Para ello, se estudió *ex vivo* la función plaquetaria en 21 voluntarios sanos que reciben clopidogrel y una estatina según el siguiente esquema: la primera semana los individuos eran tratados con clopidogrel solo. A continuación se añadió una estatina al clopidogrel durante 1 semana; al finalizar la semana se suspendió la estatina aunque se mantuvo el clopidogrel durante 1 semana más (fase de lavado). Tras este período se volvió a repetir la administración de una estatina distinta y clopidogrel, y así hasta administrar las 5 estatinas que se valoraron en el estudio. El orden en que se administraron las estatinas fue el siguiente: primero, rosuvastatina 10 mg/día; segundo, simvastatina 20 mg/día; tercero, fluvastatina 80 mg/día; cuarto, pravastatina 40 mg/día, y quinto, atorvastatina 20 mg/día. Todos los individuos recibieron las 5 estatinas. Los pacientes siguieron tratamiento con clopidogrel durante 10 semanas.

Las muestras de sangre para determinar la función plaquetaria se obtuvieron en situación basal, es decir, sin ningún tratamiento, y al final de cada semana de tratamiento con la estatina. También se determinó la concentración plasmática de las distintas estatinas. La agregación plaquetaria se estudió con un agregómetro; se usó ADP a dosis de 5 y 10 $\mu\text{mol/l}$ como agonista para inducir la agregación plaquetaria.

Todos los individuos ($n = 20$), excepto 1 que se excluyó del estudio al final de la primera semana,

respondieron al clopidogrel con inhibición de la agregación plaquetaria por ADP *ex vivo*. El clopidogrel fue significativamente menos eficaz para prevenir la agregación plaquetaria cuando se coadministró con simvastatina o fluvastatina. Y no se encontraron diferencias en la eficacia del clopidogrel cuando se coadministró con rosuvastatina, pravastatina o atorvastatina.

Los resultados de este estudio entran “en contradicción” con los obtenidos en los estudios previos^{62,68} y con el mecanismo de interacción referido según el concepto de interferencia del clopidogrel por competencia de la isoenzima CYP3A4. Los autores del trabajo⁷⁴ no tienen una clara explicación y lo atribuyen a la variabilidad en la respuesta individual al clopidogrel⁸⁷, o por el método utilizado para valorar la función plaquetaria. En este estudio de Mach et al⁷⁴ sólo se incluyeron individuos que respondían al clopidogrel y todos los individuos recibieron todas las estatinas, mientras que en los estudios previos^{62,68} ello no ocurrió. Al seleccionar sólo los respondedores al clopidogrel, la variabilidad en la inhibición de las plaquetas se redujo⁸⁷.

Estudios con objetivos clínicos

*Estudio MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute myocardial infarction PLUS)*⁶⁹

Wienbergen et al analizaron los datos de un registro multicéntrico prospectivo alemán de pacientes consecutivos con un episodio de síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio y angina inestable), el MITRA PLUS. Analizaron a los pacientes que al alta recibieron clopidogrel o atorvastatina o ambos. En ellos se formaron 2 grupos de estudio:

- Grupo 1: si al alta recibían atorvastatina; los pacientes se dividían entre los que tomaban clopidogrel frente a los que no.
- Grupo 2: si al alta recibían clopidogrel; entonces los pacientes se dividían entre los que seguían tratamiento con atorvastatina frente a los que eran tratados con otra estatina.

Estos autores realizaron un análisis de ambos grupos. El análisis del grupo 1 incluyó 1.576 pacientes que se dieron de alta con atorvastatina: a) 883 (56%) recibieron atorvastatina y clopidogrel; b) 693 (44%) recibieron atorvastatina pero no clopidogrel.

El análisis del grupo 2 incluyó 2.086 pacientes dados de alta con clopidogrel y una estatina. Se separó a los pacientes en los que recibían atorvastatina al alta ($n = 883$; 42%) y los que recibían otras estatinas ($n = 1.203$; 58%). El grupo de “otras estatinas”

estaba formado por pacientes que recibieron simvastatina (34%), pravastatina (11%), cerivastatina (8%), lovastatina (3%) y fluvastatina (2%), es decir, una mezcla de estatinas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4 y de estatinas metabolizadas por otras vías.

Los objetivos clínicos analizados en este estudio fueron: los episodios vasculares y la mortalidad, y el seguimiento se prolongó una media de 14 meses. En el objetivo clínico compuesto de mortalidad a largo plazo e ictus (el infarto agudo de miocardio no se incluyó), no se encontró ninguna influencia significativa de atorvastatina en la eficacia clínica de clopidogrel. E incluso se demostró una disminución significativa de la incidencia de muerte e ictus en el análisis univariante y una tendencia en el análisis multivariante.

*Estudio CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)*⁶⁷

Saw et al hacen en este trabajo un análisis *post-hoc* (retrospectivo) del estudio CREDO, estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó individuos con enfermedad coronaria a los que se les puso un dispositivo expandible (*stent*) coronario de forma programada. En el estudio se comparó clopidogrel a dosis de carga de 300 mg (administrado de 3 a 24 h antes del dispositivo expandible [*stent*]) y seguido por dosis de 75 mg/día durante 1 año frente a clopidogrel 75 mg/día durante sólo 28 días después de la colocación del dispositivo expandible (*stent*).

El subanálisis del estudio CREDO se efectuó en 1.001 pacientes que recibieron estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 (atorvastatina, lovastatina, simvastatina y cerivastatina) y 158 que recibieron estatinas no metabolizadas por la isoenzima 3A4 (pravastatina, fluvastatina) para evaluar la eficacia clínica del uso concomitante del clopidogrel y una estatina.

En el análisis de Saw et al se valoró la interacción entre el clopidogrel y las estatinas mediante objetivos clínicos y no datos de laboratorio⁶⁷. Los objetivos clínicos que se valoraron al año fueron: muerte, infarto agudo de miocardio y/o ictus. Se observó que el efecto antiplaquetario del clopidogrel no se vio influido por el tratamiento conjunto con una estatina, y fue irrelevante que la estatina fuese metabolizada o no por la isoenzima 3A4, en los episodios vasculares o en la mortalidad a los 28 días y al año. Además, se demostró un mayor beneficio del clopidogrel cuando los pacientes fueron tratados adicionalmente con una estatina, incluyendo atorvastatina. Así, la reducción del

riesgo relativo de episodios al año es mayor con atorvastatina (49,8%) que para la cohorte total (26,9%), que para los pacientes con cualquier estatina (36,8%), o que para los pacientes sin estatina (12,4%).

*Estudio de Mukherjee et al*⁷⁵

Éste es un estudio de valoración clínica de la interacción entre las estatinas y el clopidogrel. Los autores utilizaron una cohorte de estudio prospectiva recogida en un hospital universitario de Estados Unidos. Incluyeron 1.651 pacientes con síndrome coronario agudo que dividieron según los tratamientos que seguían al alta:

- Pacientes sin clopidogrel ni estatinas; n = 331.
- Pacientes con sólo clopidogrel; n = 180.
- Pacientes con sólo estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4; n = 387.
- Pacientes con estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 más clopidogrel; n = 561.
- Pacientes con sólo estatinas no metabolizadas por la isoenzima 3A4; n = 101.
- Pacientes con estatinas no metabolizadas por la isoenzima 3A4 más clopidogrel; n = 91.

Los objetivos clínicos fueron la mortalidad y los episodios cardíacos principales (infarto de miocardio e ictus) a los 6 meses en cada uno de estos grupos.

No se demostraron diferencias significativas en los resultados clínicos según la estratificación por el uso de estatinas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4. Específicamente, con atorvastatina como estatina metabolizada por la CYP3A4 y pravastatina como estatina no metabolizada por la CYP3A4, no hubo diferencias en los resultados clínicos entre las 2 estatinas cuando se usaron en combinación con clopidogrel. Por otro lado, en el análisis de los pacientes que recibieron estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4, la combinación con clopidogrel se asoció con una disminución en la mortalidad y en los episodios cardíacos principales a los 6 meses.

*Estudio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)*⁷⁶

Es un estudio realizado a partir de datos del registro multinacional GRACE de pacientes con síndrome coronario agudo (infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable). Estos autores evaluaron los resultados clínicos asociados al tratamiento combinado de clopidogrel y estatinas frente a clopidogrel sin estatinas en los pacientes con síndrome coronario agudo sin eleva-

ción del segmento ST y en tratamiento con aspirina. Los pacientes se dividieron sin aleatorización en 2 grupos según el tratamiento al alta (el tratamiento se dio a discreción del médico de cada paciente):

- Grupo I: aspirina sola; n = 3.342.
- Grupo II: aspirina y clopidogrel; n = 866.
- Grupo III: aspirina y estatina; n = 3.071.
- Grupo IV: aspirina, clopidogrel y estatina; n = 1.728.

Se compararon los grupos II y IV. Los objetivos clínicos valorados en el estudio fueron la rehospitalización, el ictus, la revascularización coronaria y la muerte a los 6 meses. La mortalidad a los 6 meses fue significativamente mayor ($\times 2$) en el grupo II en comparación con el grupo IV (el 4,4 frente al 2,1%; $p < 0,0001$). La incidencia de rehospitalización e ictus a los 6 meses fue similar entre los grupos II y IV. No existieron tampoco diferencias significativas en los procedimientos de revascularización coronaria a los 6 meses entre los pacientes de los grupos II y IV. Y se obtienen los mismos resultados cuando se ajusta por diversas variables.

En resumen, la combinación de clopidogrel y una estatina no mostró una interacción clínicamente significativa de tipo antagónico, incluso dicha combinación tiene efectos sinérgicos ya que reduce la mortalidad a los 6 meses tras el alta.

Conclusiones

La revisión de los estudios que valoraban la interacción entre el clopidogrel y las estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 (atorvastatina, simvastatina y lovastatina) frente a las estatinas no metabolizadas por esta vía (fluvastatina y pravastatina) no conduce a una conclusión única y definitiva. La interpretación de los resultados de estos estudios es confusa debido a una serie de limitaciones importantes. Una reciente revisión⁸⁸ concluía que lo más probable es que la divergencia en los resultados se deba a la heterogeneidad en el diseño y a la metodología de los estudios realizados. Así, se pueden identificar distintas causas de diseño y metodológicas que explican la disparidad de los resultados encontrados.

En primer lugar, el tamaño de la muestra. El tamaño de la muestra en los estudios *ex vivo*^{53,55,62,63,66,68,70,71,74} era relativamente pequeño, lo que podría aumentar la probabilidad de detectar una asociación espuria basada únicamente en la variabilidad biológica y, de igual forma, que una

interacción significativa pudiera no aparecer.

En segundo lugar, 8 estudios de laboratorio y 4 estudios clínicos^{53,55,63,66,67,69-73,75,76} no fueron capaces de demostrar ninguna interacción entre el clopidogrel y las estatinas. Sin embargo, en 4^{55,66,69,76} de esos 12 estudios, los pacientes no se categorizaron en “pacientes que eran tratados con estatinas metabolizadas por CYP3A4” frente a “pacientes que eran tratados con otras estatinas”, por lo que la ausencia de interacción podría deberse a que esas “otras estatinas” también incluyeran estatinas no metabolizadas por CYP3A4.

En tercer lugar, no hay un método estandarizado para valorar la función plaquetaria y, por tanto, para valorar la eficacia antiplaquetaria del clopidogrel. En los estudios de laboratorio previamente revisados se han descrito las diferentes técnicas y métodos utilizados para valorar la función plaquetaria, y hay poca correlación entre los distintos métodos empleados. Probablemente se requiera la combinación de más de una prueba para valorar correctamente la función plaquetaria. El bloqueo de sólo una de las vías (p. ej., como sucede en los estudios de Lau et al⁶² y Neubauer et al⁶⁸) no necesariamente predice la ausencia de efecto antiagregante clínico⁸⁹. Shechter^{89,90} propone realizar una completa evaluación de la función plaquetaria usando una combinación de 3 pruebas que valoren la agregación, la adhesión y la activación plaquetarias. Sin embargo, aún no hay un consenso internacional que permita unificar criterios en este sentido.

En cuarto lugar, no se da información acerca del uso de fármacos que también presentan metabolización por la isoenzima CYP3A4. Únicamente en 3 trabajos^{53,68,72} se menciona específicamente este efecto. La utilización de fármacos que pueden inhibir o estimular la CYP3A4 puede alterar profundamente los resultados de los estudios.

En quinto lugar, en un estudio⁶² se utilizaron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, lo que también pudo contribuir a obtener resultados equívocos. En otros estudios no se especifica este hecho.

En sexto lugar, se valoran situaciones clínicas heterogéneas. La mayoría de los estudios están realizados durante los episodios agudos (espontáneos o mecánicos por colocación de un dispositivo expandible [*stent*]) y sólo en 2^{53,73} en situación de enfermedad coronaria estable; en el estudio *in vitro* de Clarke y Waskell⁵² también, aunque es un estudio *in vitro* (ni siquiera *ex vivo*) y en el estudio de Mach et al⁷⁴ se incluyeron individuos sanos. En los otros 8 estudios de laboratorio se midió la función plaquetaria en los pacientes que iban a someterse a

una intervención coronaria percutánea^{55,62,66,68,70-72} o que presentaban un síndrome coronario agudo⁶³. Se ha demostrado que tanto las intervenciones percutáneas (colocación de dispositivo expandible [*stent*]) como los síndromes isquémicos agudos pueden afectar a la función plaquetaria *per se*^{85,86}. En ninguno de estos estudios, excepto en dos^{53,73}, se ha considerado la influencia de esta variable confusora.

En séptimo lugar, el tiempo de estudio del efecto antiplaquetario del clopidogrel es variable (horas, días, o semanas). Basándonos en los distintos estudios de laboratorio analizados, se puede sugerir que aunque las estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 podrían influir en el efecto antiplaquetario del clopidogrel durante la fase de carga o en los primeros días de la coadministración^{62,68}, el uso concomitante de estos fármacos durante un período relativamente largo (4-5 semanas o más)^{63,70,73} no tiene interacciones adversas en la función plaquetaria ni afecta a los resultados clínicos.

En octavo lugar, se administraron dosis variables de clopidogrel así como de estatinas entre los distintos estudios. Lau et al⁶² hallaron que los efectos antiagregantes del clopidogrel se atenuaban por atorvastatina en un grado que era dependiente de la dosis de atorvastatina. Así, la interacción potencial de estos fármacos puede ser dependiente de la dosis. Sin embargo, Neubauer et al⁶⁸ no encontraron una tendencia significativa hacia una mayor atenuación del efecto antiagregante del clopidogrel al ir aumentando la dosis de estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 (simvastatina y atorvastatina). Con relación al clopidogrel, los estudios de laboratorio que utilizaron dosis altas de carga de clopidogrel (600 mg)^{71,72} no observaron ningún tipo de interacción, en cambio con dosis de 300 mg es cuando aparecen interacciones en algún estudio^{62,68}. Se ha especulado que la administración de una alta dosis de carga de clopidogrel (600 mg) antes de la colocación del dispositivo expandible (*stent*) coronario puede salvar las interacciones farmacológicas encontradas por Lau et al⁶².

En noveno lugar, en la mayoría de los estudios^{53,55,62,66,68,71,72} no se valoró un verdadero estado de meseta de las concentraciones de estatinas, pues los pacientes sólo habían recibido una dosis de estatina en el momento del estudio, y se sabe que las interacciones farmacológicas pueden ocurrir sólo en el estado de mantenimiento⁹¹.

En décimo y último lugar, en ningún momento se ha considerado el fenómeno de "resistencia al clopidogrel" como un elemento que pudiese explicar la variabilidad de los resultados⁹². Sólo en

el estudio PRONTO^{66,78,79} y en el estudio de Mach et al⁷⁴ se tiene esto en cuenta. En el estudio de Neubauer et al⁶⁸, 3 de 47 pacientes (6%) aparentemente no respondieron al tratamiento con clopidogrel. En este sentido, quizá lo más importante, más que la potencial interferencia entre estatinas y clopidogrel, sea la observación de que un cierto porcentaje de pacientes aparentemente no responden del todo al tratamiento con clopidogrel^{68,93,94}, mientras que otros pacientes tienen una pronunciada variabilidad en la efectividad del clopidogrel⁹². La influencia confusora de la resistencia al clopidogrel podría minimizarse midiendo la función plaquetaria en pacientes que estuviesen recibiendo clopidogrel y estatinas y repetir entonces la medición después de haber finalizado el tratamiento con estatinas durante 2-4 semanas.

En resumen, entre los 12 estudios de laboratorio hay 4 en los que ocurrió una interacción y 8 en los que no ocurrió dicha interacción entre el clopidogrel y las estatinas. Entre los 4 estudios con objetivos clínicos ninguno demostró una interacción clínicamente significativa. Todo ello sugiere que la interacción propuesta a raíz de los resultados de algunos estudios de laboratorio es probablemente un fenómeno *ex vivo* y sin relevancia clínica. Las explicaciones de esta ausencia de relevancia clínica son varias. Primero, por la alta variabilidad biológica en la expresión o actividad de la isoenzima 3A4 en cada individuo^{95,96}. Se ha publicado que la expresión de CYP3A4 varía unas 40 veces entre unos individuos y otros⁹⁷. Segundo, otras isoformas del citocromo P450 pueden ser las vías metabólicas del clopidogrel en caso de bloqueo de la isoenzima 3A4 por atorvastatina⁵³. Tercero, podría existir una vía alternativa por el clopidogrel para producir el bloqueo del receptor plaquetario P2Y₁₂⁶⁸. Por último, el efecto pleiotrópico de las estatinas sobre la hemostasia podría conseguir oponerse al efecto negativo de la interacción con clopidogrel.

De los datos disponibles, no hay actualmente ninguna evidencia clínica que sugiera que la elección de una estatina en pacientes que requieran la comedicación con clopidogrel debiera ser hecha según las vías de metabolización de los fármacos implicados. Se requieren estudios clínicos bien diseñados y a largo plazo para evaluar específicamente la interacción entre las estatinas y el clopidogrel. Por tanto, los datos del conjunto de estudios incluidos en esta revisión no tienen un cuerpo suficiente de evidencia que haga necesario un cambio en la práctica clínica.

Bibliografía

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:242-50, 310-8.
- Rauch U, Osende JJ, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134:224-38.
- Harrington RA. Overview of clinical trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 1999;138:276-86.
- Cohen M. Treatment of unstable angina: the role of platelet inhibitors and anticoagulants. *J Invasive Cardiol*. 1999;11:147-59.
- Ambrose JA, Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 1996;156:1382-94.
- Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol*. 1994;74:64-5.
- Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*. 1995;332:1553-9.
- Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:494-503.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101: 1206-18.
- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*. 2001;409:202-7.
- Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2y(12), a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283:379-83.
- Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 1995;108:247S-57.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1988; 296:320-31.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
- Antithrombotic Trialists' 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.
- Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Harker LA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 1998;114: 470S-88.
- 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.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
- 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.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:2411-20.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-9.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967-71.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996; 334:1084-9.
- Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:9-14.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294:1224-32.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, 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.
- Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation*. 2001; 103:363-8.
- Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2004;292:1867-74.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113:156-75.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation*. 1984;69:313-24.
- Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet*. 1992;339:563-9.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323: 1289-98.
- Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA*. 1987;257:3233-40.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335: 1001-9.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278:313-21.

41. Roberts WC. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol*. 1996;78:377-8.
42. Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:3215-22.
43. Schomig A, Mehilli J, Holle H, Hosl K, Kastrati D, Pache J, et al. Statin treatment following coronary artery stenting and one-year survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:854-61.
44. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med*. 1998;128:541-54.
45. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*. 1999;100:1667-72.
46. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:234S-64.
47. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Taranolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342:1773-7.
48. Lau WC, Waskell LA, Neer CJ, Carville DG, Bates ER. The antiplatelet activity of clopidogrel is inhibited by atorvastatin but not by pravastatin. *Circulation*. 2000; 102(Suppl. 18):II-429.
49. Savi P, Herbert JM, Pflieger AM, Dol F, Delebassee D, Combalbert J, et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol*. 1992;44:527-32.
50. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost*. 1994;72:313-7.
51. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2000;84:891-6.
52. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:53-9.
53. Piorkowski M, Weikert U, Schwimmbeck PL, Martus P, Schultheiss HP, Rauch U. ADP induced platelet degranulation in healthy individuals is reduced by clopidogrel after pretreatment with atorvastatin. *Thromb Haemost*. 2004;92:614-20.
54. Reist M, Roy-de Vos M, Montseny JP, Mayer JM, Carrupt PA, Berger Y, et al. Very slow chiral inversion of clopidogrel in rats: a pharmacokinetic and mechanistic investigation. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1405-10.
55. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the Interaction study. *Arch Intern Med*. 2004;164:2051-7.
56. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:58-65.
57. Ennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:1141-60.
58. Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1369-78.
59. Beaird SL. HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000;40:637-44.
60. Botorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. The role of metabolism. *Arch Intern Med*. 2000;160: 2273-80.
61. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:357-64.
62. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107:32-7.
63. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109: 1335-8.
64. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:389-430.
65. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:343-70.
66. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Gurbel PA, Steinhubl SR. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2001;159:239-41.
67. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation*. 2003;108:921-4.
68. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mugge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function. A flow cytometry study. *Eur Heart J*. 2003;24:1744-9.
69. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Meisenzahl C, et al. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies. *Am J Cardiol*. 2003;92:285-8.
70. Smith SM, Judge HM, Peters G, Storey RF. Multiple antiplatelet effects of clopidogrel are not modulated by statin type in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Platelets*. 2004; 15:465-74.
71. Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2003;108:2195-7.
72. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schomig A, et al. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J*. 2004;25:1898-902.
73. Vinholt P, Poulsen TS, Korsholm L, Kristensen SR, Hallas J, Damkier P, et al. The antiplatelet effect of clopidogrel is not attenuated by statin treatment in stable patients with ischemic heart disease. *Thromb Haemost*. 2005;94:438-43.
74. Mach F, Senouf D, Fontana P, Boehlen F, Reber G, Daali Y, et al. Not all statins interfere with clopidogrel during antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*. 2005;35: 476-81.
75. Mukherjee D, Kline-Rogers E, Fang J, Munir K, Eagle KA. Lack of clopidogrel-CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2005;91: 23-6.
76. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J*. 2005;26:1063-9.
77. Lau WC, Waskell LA, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, et al. Atorvastatin-clopidogrel interaction. *Circulation*. 2003;107:e223.
78. Serebruany VL, Steinhubl SR, Hennekens CH. Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested. *Circulation*. 2003;107: 1568-9.
79. Serebruany VL, Steinhubl SR, Hennekens CH. Atorvastatin and clopidogrel. *Circulation*. 2003;108:e96.
80. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Kaczor M, Musial J. New non-lipid effects of statins and their clinical relevance in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2004;91:1065-77.
81. Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Kesmarky G, Habon T, et al. Short-term effect of low-dose atorvastatin on haemorrhological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs*. 2004;18:165-72.
82. Milionis HJ, Elisaf MS, Mikhailidis DP. The effects of lipid-regulating therapy on haemostatic parameters. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2425-43.
83. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341:498-511.

84. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med.* 2002;162:405-12.
85. Mizuno O, Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Fukazawa H, Kurosaki K, et al. Assessment of coagulation and platelet activation in coronary sinus blood induced by transcatheter coronary intervention for narrowing of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol.* 2000;85:154-60.
86. Borries M, Heins M, Fischer Y, Stiegler H, Peters A, Reinauer H, et al. Changes of hemostasis, endogenous fibrinolysis, platelet activation and endothelins after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:486-93.
87. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation.* 2004;109:166-71.
88. Poulsen TS, Vinholt P, Mickley H, Korsholm L, Kristensen SR, Damkier P. Existence of a clinically relevant interaction between clopidogrel and HMG-CoA reductase inhibitors? Re-evaluating the evidence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96:103-10.
89. Shechter M. Atorvastatin and the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. *Circulation.* 2003;107: e210.
90. Shechter M. Do statins really interfere with clopidogrel-induced platelet function? *Eur Heart J.* 2004;25:448.
91. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38:41-57.
92. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107: 2908-13.
93. Neubauer H, Mugge A. Do statins really interfere with clopidogrel-induced platelet function? *Eur Heart J.* 2004;25:448-9.
94. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003;89:783-7.
95. Ingelman-Sundberg M. Polymorphism of cytochrome P450 and xenobiotic toxicity. *Toxicology.* 2002;181-182:447-52.
96. Sy SK, Ciaccia A, Li W, Roberts EA, Okey A, Kalow W, et al. Modeling of human hepatic CYP3A4 enzyme kinetics, protein, and mRNA indicates deviation from log-normal distribution in CYP3A4 gene expression. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58: 357-65.
97. Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock RJ, Mohrenweiser HW, et al. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299:825-31.