

Ausencia de Interacción Clopidogrel-Estatina en Pacientes Sometidos a Implante de “Stent” Coronario

Carlos Vicente Serrano Júnior¹, Alexandre de Matos Soeiro¹, Leila Fernandes Araújo¹, Bruna Jabot¹, Fabiana Rached¹, Noemia Mie Orii², José Carlos Nicolau¹, Alberto J. Duarte², José Antonio F. Ramires¹

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Instituto de Medicina Tropical - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Algunos estudios han sugerido reducción de la actividad del clopidogrel sobre la activación y adhesión plaquetarias en pacientes en uso de estatinas.

Objetivo: Evaluar si la activación y agregación plaquetarias disminuyen con clopidogrel, y si ocurre reducción de la acción del clopidogrel cuando está asociado a la atorvastatina o a la sinvastatina.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó 68 pacientes con angina estable en uso previo de sinvastatina, atorvastatina, o ninguna estatina (grupo control), con indicación previa electiva de realización de intervención coronaria percutánea. Fue analizada la activación plaquetaria a través del número de plaquetas, niveles de P-selectina y glicoproteína IIb/IIIa (con y sin estímulo de ADP) a través de citometría de flujo. Los resultados fueron analizados antes y después de la intervención coronaria percutánea y de la administración de clopidogrel.

Resultados: Observamos reducción de la actividad plaquetaria con uso de clopidogrel. Además de eso, no hubo diferencias entre las variables analizadas que comprobasen reducción de la actividad del clopidogrel cuando está asociado a las estatinas. Se observaron niveles de p-selectina (pre-angioplastia: $14,23 \pm 7,52 \times 11,45 \pm 8,83 \times 7,65 \pm 7,09$; post angioplastia: $21,49 \pm 23,82 \times 4,37 \pm 2,71 \times 4,82 \pm 4,47$, $\rho < 0,01$) y glicoproteína IIb/IIIa (pre-angioplastia: $98,97 \pm 0,43 \times 98,79 \pm 1,25 \times 99,21 \pm 0,40$; post angioplastia: $99,37 \pm 0,29 \times 98,50 \pm 1,47 \times 98,92 \pm 0,88$, $\rho = 0,52$), respectivamente en los grupos control, atorvastatina y sinvastatina.

Conclusión: Concluimos que la activación plaquetaria disminuye con la administración de clopidogrel, y que el clopidogrel no tiene su efecto antiplaquetario reducido en la presencia de sinvastatina o atorvastatina. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3): 321-327)

Palabras clave: Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas, stents/utilización, sinvastatina, angioplastia transluminal percutánea coronaria.

Introducción

Ambos, clopidogrel y estatinas, son medicamentos de extrema importancia en el manejo de la enfermedad arterial coronaria, contribuyendo a la reducción de eventos cardiovasculares¹⁻³.

La asociación del clopidogrel con el AAS en pacientes con síndrome coronaria aguda (SCA) sin supra desnivel del segmento ST trajo gran beneficio, reduciendo la tasa de eventos cardiovasculares y la mortalidad en cerca de 20% si comparado al uso aislado del AAS^{4,6}. Además de eso, esa misma combinación de medicamentos en pacientes que son sometidos a la ICP también se mostró capaz de reducir de

manera más significativa los índices de reinfarcto, mortalidad y de cirugía de revascularización miocárdica de urgencia en los primeros 30 días después de la ICP, cuando es comparado a los pacientes que recibieron solamente AAS^{4,7}.

El clopidogrel posee una acción tanto directa como indirecta en los mecanismos de activación, agregación y adhesión plaquetaria. Se observa menor incidencia de trombosis en “stent” de arteria coronaria y menor tasa de infarcto agudo del miocardio, shock y muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica en uso de la medicación¹⁻³. Es un derivado tienopiridínico inactivo, que necesita metabolización hepática por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) 3A4³ para ejercer su función antiplaquetaria básica al inhibir de forma selectiva e irreversible la unión de la adenosina 5'-difosfato (ADP) al receptor plaquetario purinérgico tipo 2 de baja afinidad⁸⁻¹¹. La inhibición de la agregación plaquetaria por el clopidogrel es irreversible y concentración-dependiente¹².

A su vez, las estatinas tienen como función principal reducir los niveles de colesterol plasmático (en especial, el

Correspondencia: Alexandre de Matos Soeiro •

Rua Maranhão, 680/81 - Bairro Santa Paula - 09530-440 - São Caetano do Sul, SP - Brasil

E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

Artículo recibido el 28/07/09; revisado recibido el 20/02/10; aceptado el 24/02/10.

LDL-colesterol), contribuyendo a retardar la progresión y ruptura de la placa aterosclerótica¹³. Poseen metabolismo hepático, cuyo mecanismo básico de acción consiste en la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, siendo esta la principal enzima responsable por la biosíntesis de colesterol^{14,15}. Tanto la sinvastatina como la atorvastatina son extensivamente metabolizadas por el citocromo p-450 3A4 (CYP3A4). La sinvastatina es una inhibidora competitiva específica de la HMG-CoA reductasa, mientras que la atorvastatina se destaca por causar inhibición duradera de la enzima¹⁶.

Pacientes con enfermedad arterial coronaria que son sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), frecuentemente reciben de manera combinada ácido acetil-salicílico (AAS), clopidogrel y estatinas. Sin embargo, tanto el clopidogrel como la mayoría de las estatinas necesitan activación hepática a través del citocromo p-450, lo que puede disminuir la actividad del clopidogrel, limitando su eficacia y pudiendo presentar un significativo impacto clínico¹⁷.

Métodos

En este estudio evaluamos la interacción medicamentosa entre sinvastatina o atorvastatina y el clopidogrel, y comparamos a un grupo control, sin uso de estatinas. El objetivo principal del estudio era evaluar si: 1) La activación y agregación plaquetarias disminuyen con la administración del clopidogrel; 2) Ocurre reducción de la acción del clopidogrel sobre la activación y agregación plaquetarias, cuando está asociado a la atorvastatina o a la sinvastatina.

De esa forma, evaluamos la activación y agregación plaquetaria de tres grupos de pacientes con angina estable sometidos a la ICP con colocación de "stent" convencional.

Se trata de un estudio prospectivo que incluyó pacientes con angina estable en uso previo de sinvastatina o atorvastatina, o ninguna estatina, y que tuvieron indicación previa, electiva, de acuerdo con las rutinas del Servicio de Hemodinámica, de realización de ICP. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

Todos los pacientes ya hacían uso crónico de AAS (100 a 200 mg/día). Inmediatamente antes de la realización de la ICP fue administrada una dosis de 300 mg de clopidogrel, seguida de 75 mg/día. Los pacientes fueron divididos de la siguiente manera: pacientes que utilizan atorvastatina (10 a 40 mg/día); pacientes que utilizan sinvastatina (10 a 40 mg/día); y, pacientes que no utilizan ningún tipo de estatina (grupo control).

Cálculo del tamaño de la muestra

Fueron incluidos 83 pacientes en total, siendo 8 pacientes del grupo control, 37 pacientes del grupo atorvastatina y 38 del grupo sinvastatina. Basado en un error alpha de 0,01 y utilizando un poder de 0,9 para los desenlaces primarios, calculamos el número de individuos necesarios para el estudio en aproximadamente 25 en cada uno de los grupos utilizando estatinas, de acuerdo a estudios previos^{4,5,7,17} que evaluaron la interacción entre estatinas y clopidogrel.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres adultos con edad entre 40 y 80 años que serán sometidos a la ICP con colocación de "stent" convencional.
- Historia de angina estable.
- Pacientes que no reciben ningún tipo de estatina (grupo control), o que hacen uso de atorvastatina (grupo atorvastatina) o sinvastatina (grupo sinvastatina) por más de 30 días.
- Término de consentimiento firmado.

Criterios de exclusión

- Gravidez.
- Enfermedad valvar significativa.
- Historia de angina inestable o infarto agudo del miocardio en la ocasión y en los últimos 3 meses.
- Anormalidad en el electrocardiograma que indique la posibilidad de SCA (supra o infra-desnivel del segmento ST).
- Historia de enfermedad inflamatoria crónica o aguda.
- Historia de cánceres.
- Historia de enfermedad que curse con hipercoagulabilidad o coagulopatía.
- Utilización de "stent" recubiertos con drogas.
- Uso de inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa concomitante.

Protocolo experimental

Después de la selección de los pacientes para el estudio, dos colectas de sangre venosa fueron realizadas. Fueron colectados 10 ml de sangre en el momento de la internación, antes de la administración del clopidogrel. Otros 10 ml de sangre, fueron colectados 24 horas después de la administración del medicamento y la realización de la ICP. Todos los pacientes recibieron clopidogrel en la dosis de 300 mg y heparina no fraccionada 5.000 UI vía endovenosa, ambos en el momento de la ICP. Las punciones fueron hechas con los cuidados específicos para no estimular la actividad plaquetaria. Con esas colectas, fue analizado el estado de activación plaquetaria por la medida del número de plaquetas y niveles de P-selectina y GP IIb/IIIa (con y sin estímulo con ADP) a través de la citometría de flujo. Los resultados fueron analizados antes y después de la ICP y la administración de clopidogrel.

Citometría de flujo

Medidas de la expresión del CD41 (complejo $\alpha_{IIb} \beta_3$) y del CD62P (GMP-140) en plaquetas fueron realizadas por citometría de flujo. EL CD41 es el anticuerpo monoclonal que reacciona con la glicoproteína IIb conjugada a la glicoproteína IIIa. Inmediatamente después de la coleta, muestras de sangre total fueron diluidas e incubadas con concentraciones saturantes de anticuerpo monoclonal (mAb) CD41 anti-humano conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) y CD62P mAb anti-humano conjugado

con ficoeritrina (PE). El CD41 mAb anti-humano es producido a partir del clon P2, Immunotech (hibridoma SP2/0-Ag.14 de mieloma X Balb/C de células del bazo) y reacciona con las subunidades α_{IIb} y β_3 en un complejo inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por ADP, trombina y colágeno. El CD62P mAb anti-humano es producido a partir del clon CLB-thromb/6, Immunotech (hibridoma SP2/0 x Ag 1.4 x Balb/c x Aj de células de bazo) y reconoce la GMP-140 expresada en plaquetas activadas. Como control fueron utilizadas antiinmunoglobulinas G_1 (Immunotech) conjugadas con FITC y con PE para ajuste de la unión no específica del anticuerpo. Para evaluación de la reactividad plaquetaria, alícuotas de sangre total fueron incubadas a temperatura ambiente por 15 min con 1 mmol/l de ADP. La incubación con los anticuerpos fue realizada por 20 minutos a 4°C y las muestras fueron analizadas por el citómetro de flujo Coulter Electronics. La fluorescencia de la fluoresceína fue detectada utilizando un filtro de 530/30 nm y la de la ficoeritrina fue detectada con un filtro de 585/42 nm.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de la población en estudio incluye valores referentes a la mediana y sus respectivos desvíos estándar para cada variable clínica analizada. La comparación entre las variables basales categóricas fue realizada por test χ^2 , y variables continuas por test *t* de Student.

Para evaluar el estándar de las muestras comparadas fue utilizado el Test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis estadístico de las variables que expresan número de plaquetas, P-selectina y GP IIb/IIIa fue calculado a través de Test de los signos de Wilcoxon cuando fueron realizadas comparaciones entre el mismo grupo seleccionado en momentos pre y post-ICP. En comparaciones entre grupos distintos en el momento pre o post-ICP, fue aplicado el Test de Kruskal-Wallis, y cuando fue observada diferencia estadística, se utilizó el Test de Dunn para discriminar las diferencias. Para todos los cálculos, fueron considerados valores estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. El análisis fue realizado usando el software SPSS V. 10.0.

A) Variables específicas

Clínicas: edad, sexo, factores de riesgo para aterosclerosis (historia familiar, hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo), y uso de otros medicamentos que puedan interferir con el metabolismo hepático del clopidogrel (diltiazem, dexametasona y fenitoína).

De laboratorio: número de plaquetas (plaquetas/mm³ [normal entre 150.000 y 500.000 plaquetas/mm³], niveles de P-selectina y GP IIb/IIIa (sin y con ADP).

B) Desenlaces

Valores del número de plaquetas, niveles de P-selectina y GP IIb/IIIa (sin y con ADP).

Limitaciones

Debido a la pequeña muestra de pacientes, no fue posible analizar los desenlaces clínicos, aunque el objetivo inicial

de este estudio sea más mecanístico que de análisis clínico. Además de eso, analizamos la relación de la asociación de clopidogrel apenas con sinvastatina y atorvastatina, no debiéndose inferir que no haya efecto de inhibición de la acción del clopidogrel con otros tipos de estatinas.

Resultados

Las características clínicas de la población estudiada se encuentran en la Tabla 1. Un paciente del grupo control, 4 pacientes del grupo sinvastatina y tres pacientes del grupo atorvastatina hacían uso de diltiazem, medicamento que puede producir interacción farmacológica con el clopidogrel. Diferencias fueron observadas en la incidencia de infarto agudo del miocardio previo, dislipidemia y hipertensión arterial sistémica, probablemente debido al número menor de individuos incluidos en el grupo control, y porque pacientes con otros factores de riesgo o historia de enfermedad aterosclerótica manifiesta tienen indicación de alcanzar metas más rigurosas de control lipídico, lo que impone mayor indicación al uso de estatinas en esos pacientes.

La Tabla 2 muestra el recuento del número absoluto de plaquetas antes y después de la ICP, siendo analizadas diferencias dentro de cada uno de los grupos estudiados, observándose de manera general reducción significativa después de la administración de clopidogrel.

La comparación de los resultados de los parámetros P-selectina y GP IIb/IIIa antes y después de ICP puede ser visualizada en la Tabla 3, Figuras 1 y 2.

Con el propósito de evaluar el potencial de activación de las plaquetas tanto después de las colectas de sangre y su manipulación, muestras de plaquetas fueron estimuladas con ADP en experimentos adicionales. Utilizándose como ejemplo el grupo de pacientes en uso de atorvastatina, describimos en la Tabla 4 el control de las muestras

Tabla 1 - Características clínicas de la población estudiada

	CT (n=8)	Atorv (n=37)	Sinv (n=38)	P
Edad (años)	58 ± 11	64 ± 10	62 ± 10	0,3
Hombres (%)	78	56	65	0,4
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29 ± 5	29 ± 5	28 ± 5	0,3
Tabaquismo activo (%)	13	14	13	0,8
Historia familiar positiva (%)	38	53	55	0,7
AVC previo (%)	0	14	13	0,3
Diabetes (%)	25	30	33	0,9
IM previo (%)	13	62	51	0,03
Dislipidemia (%)	38	92	100	< 0,001
Hipertensión arterial (%)	63	92	97	0,02

AVC - accidente vascular cerebral; IM - infarto del miocardio; CT - grupo control; Atorv - grupo en uso de atorvastatina; Sinv - grupo en uso de sinvastatina.

empleadas en el estudio, mostrando que la manipulación en la colecta no activó las plaquetas, pues el ADP indujo alteraciones significativas para la variable P-selectina. Consecuentemente, también observamos que después de la administración del clopidogrel, en la colecta realizada después de la ICP, hubo reducción de los valores de la P-selectina, antes y después de el estímulo con ADP, si son comparados a los resultados pre-ICP, sin clopidogrel, lo que evidencia que el clopidogrel minimizó los efectos estimulantes del ADP sobre la P-selectina.

Tabla 2 - Concentración de plaquetas (plaquetas/mm³ de sangre) antes a después de intervención coronaria percutánea

	CT (n=7)	Atorv (n=31)	Sinv (n=30)
Pre-ICP	209.000 ± 53.435	228.451 ± 46.457	241.363 ± 70.493
Post-ICP	184.428 ± 29.211	209.774 ± 40.778	221.818 ± 68.673
p	0,04	0,006	0,001

CT - grupo control; Atorv - grupo en uso de atorvastatina; Sinv - grupo en uso de sinvastatina.

Discusión

En nuestro estudio, observamos que pacientes que hicieron uso tanto de sinvastatina como de atorvastatina, al ser introducido clopidogrel no tuvieron su efecto antiplaquetario alterado por el uso de la medicación. O sea, no hubo interferencias entre esas dos estatinas y la inhibición plaquetaria. Se observó reducción significativa en el nivel de P-selectina plaquetaria en los grupos atorvastatina y sinvastatina después de la realización de ICP y administración de clopidogrel, lo que muestra la efectividad de la droga aun en pacientes en uso de estatinas. El grupo control presentó aumento en el nivel de P-selectina después de ICP, probablemente debido al pequeño número de pacientes y al elevado desvío estándar observado en la segunda colecta de ese grupo. A diferencia de otros estudios, el nuestro evaluó la función plaquetaria por medio de dos marcadores plaquetarios concomitantemente (GP IIb/IIIa y P-selectina).

Otros estudios analizaron la real existencia de interacción farmacológica del clopidogrel con las estatinas, principalmente aquellas metabolizadas por el citocromo P450 (CYP) 3A4, como la sinvastatina y atorvastatina^{4,7,18-22}.

Tabla 3 - Resultados de los parámetros P-selectina (CD62p) y glicoproteína IIb/IIIa (CD41) antes y después de intervención coronaria percutánea para los grupos control, en uso de atorvastatina y en uso de sinvastatina

	Pre-ICP			Post-ICP		
	CT (n=7)	Atorv (n=31)	Sinv (n=30)	CT (n=7)	Atorv (n=31)	Sinv (n=30)
P-selectina	14,23 ± 7,52	11,45 ± 8,83	7,65 ± 7,09 _j	21,49 ± 23,82	4,37 ± 2,71*	4,82 ± 4,47*
GP IIb/IIIa	98,97 ± 0,43	98,79 ± 1,25	99,21 ± 0,40	99,37 ± 0,29	98,50 ± 1,47	98,92 ± 0,88

ICP - intervención coronaria percutánea; CT - control; Atorv - atorvastatina; Sinv - sinvastatina; GP - glicoproteína. * = $\rho < 0.01$ vs Pre-ICP, intra-grupo; _j = $\rho < 0.05$ vs CT, pre-ICP.

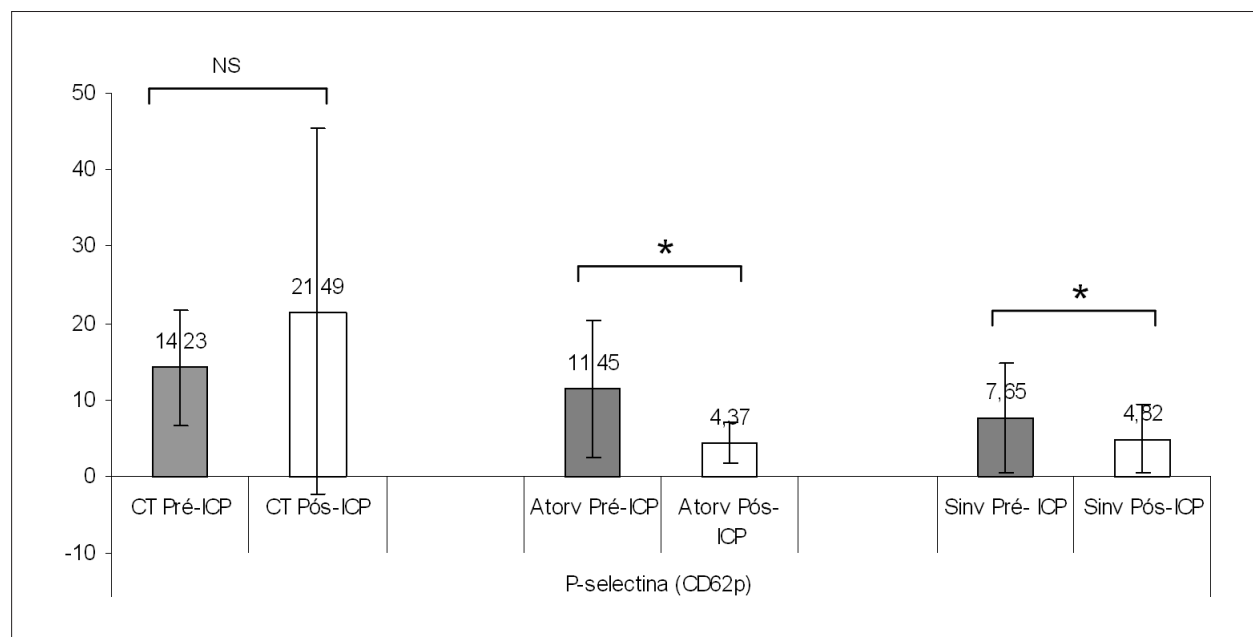


Fig. 1 - Comparación de los parámetros P-selectina (CD62p) antes y después de intervención coronaria percutánea para los grupos control, en uso de atorvastatina y en uso de sinvastatina. ICP - intervención coronaria percutánea; CT - control; Atorv - atorvastatina; Sinv - sinvastatina. * = $\rho < 0.01$ vs Pre-ICP, intra-grupo; NS - no significativo.

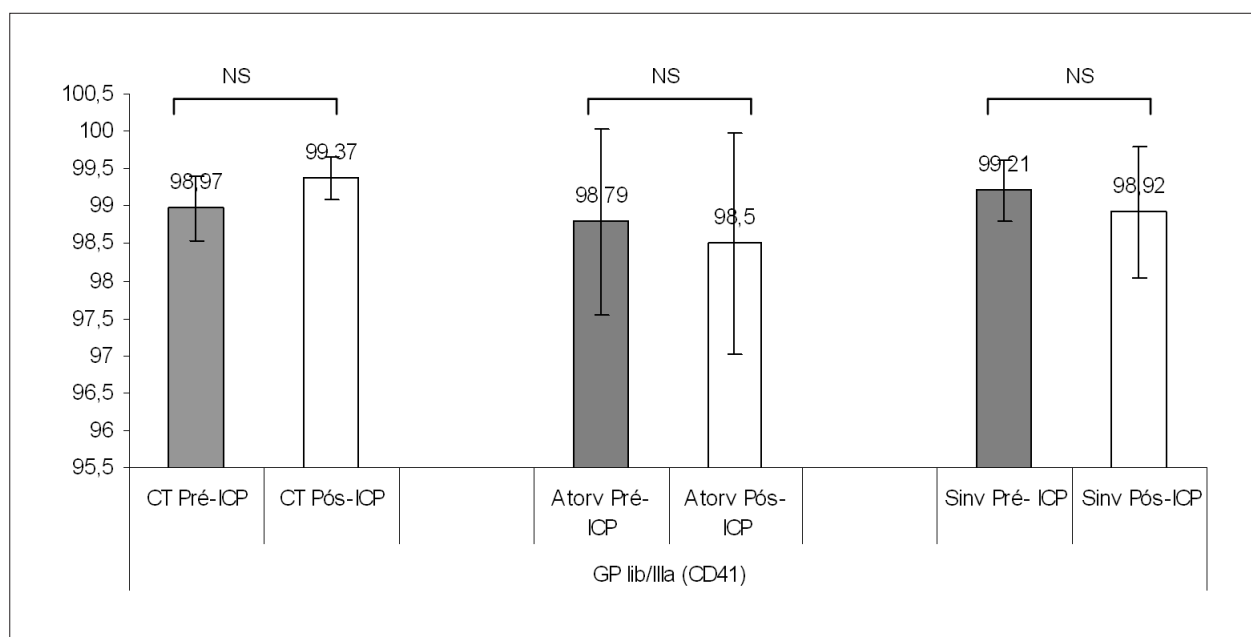


Fig. 2 - Comparación de los parámetros glicoproteína IIb/IIIa (CD41) antes y después de intervención coronaria percutánea para los grupos control, en uso de atorvastatina y en uso de sinvastatina. ICP - intervención coronaria percutánea; CT - control; Atorv - atorvastatina; Sinv - sinvastatina; GP - glicoproteína. NS - no significativo.

Tabla 4 - Resultado de las muestras de plaquetas antes y después de estímulo con ADP y antes y después de intervención coronaria percutánea, para el grupo de pacientes en uso de atorvastatina

	Pre-ICP		Post-ICP	
	Sin ADP	Con ADP	Sin ADP	Con ADP
P-selectina (n=31)	11,45 ± 8,83	73,10 ± 14,59	4,37 ± 2,71*	52,63 ± 19,50j
GP IIb/IIIa (n=31)	98,79 ± 1,25	98,93 ± 0,48	98,50 ± 1,47	98,90 ± 0,58

ICP - intervención coronaria percutánea; GP - glicoproteína. * $p < 0.001$ vs Pre-ICP, intra-grupo (sin ADP); j $p < 0.001$ vs Pre-ICP, intra grupo (con ADP).

Lau et al⁴ analizaron pacientes que fueron sometidos a la ICP y evaluaron la agregación plaquetaria 24 horas y 6 a 8 días después de la administración del clopidogrel. Observaron disminución de la acción antiplaquetaria del clopidogrel cuando es administrado con atorvastatina de una manera dosis dependiente, en comparación con la pravastatina, una estatina hidrofílica, no metabolizada por el CYP3A4. Una de las explicaciones para esos resultados puede ser el hecho de que los autores hayan medido la agregación plaquetaria por medio de análisis al lado de la cama, obteniendo indirectamente la agregación plaquetaria mientras que otros estudios utilizaron técnicas de agregación por transmisión óptica, citometría de flujo o combinaciones de ensayos que miden la agregación plaquetaria⁴.

El estudio prospectivo INTERACTION ("The Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel Study") estudió pacientes que hacían uso de atorvastatina, de ninguna estatina o de otras estatinas, sometidos a la colocación de "stent" coronario⁷. Esos pacientes recibieron una dosis de ataque de 300 mg de clopidogrel inmediatamente antes de la ICP. No fueron observadas diferencias en la inhibición plaquetaria 4 y 24 horas después de la administración de clopidogrel,

independiente del uso de diferentes estatinas, por técnicas de agregación ya bien definidas como la citometría de flujo y agregación por transmisión óptica⁷.

Trenk et al¹⁸ realizaron análisis retrospectivo envolviendo el estudio EXCELSIOR ("Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement"). Fueron evaluados pacientes con enfermedad coronaria sintomática sometidos a la ICP electiva y compararon estatinas metabolizadas por el CYP3A4 con un grupo que no utilizaba estatina. Fueron analizados los efectos antiplaquetarios de la administración de la dosis de ataque de 600 mg de clopidogrel en esos pacientes. No fueron observadas reducciones en la acción antiplaquetaria del clopidogrel cuando está asociado con sinvastatina o atorvastatina, tampoco no fueron observadas diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes después de ICP¹⁸. Subanálisis de otros estudios como PROVE-IT TIMI 22 y CHARISMA-Trial tampoco mostraron diferencias en eventos clínicos en pacientes que utilizaron diferentes tipos de estatinas (atorvastatina, pravastatina, lovastatina y sinvastatina)^{23,24}.

Nosotros tuvimos interés en estudiar la sinvastatina y

atorvastatina por ser ampliamente utilizadas en la práctica médica en el país y por que ambas son metabolizadas por el CYP3A4, siendo la simvastatina inhibidora competitiva específica de la HMG-CoA reductasa, mientras que la atorvastatina se destaca por causar inhibición duradera de la enzima¹⁶.

Se especula que las estatinas posean efectos pleiotrópicos²⁵⁻²⁷ interesantes en el manejo de pacientes coronarios además de la reducción de los niveles de colesterol. Dos de esos supuestos efectos aun en estudio incluyen: 1) un papel antiinflamatorio, que resulta en estabilización de la placa aterosclerótica y reducción de mediadores inflamatorios (citocinas y moléculas de adhesión solubles); y 2) disminución de la actividad plaquetaria²⁵⁻²⁷. Recientemente efectos antitrombóticos y antiplaquetarios referentes al uso de estatinas han sido relatados, mostrando inhibición de la activación plaquetaria en pacientes con hipercolesterolemia después de una a cuatro semanas de tratamiento. Mientras tanto, eso aun está en vía inicial de estudios, y es probablemente asociado a la ligación entre plaquetas y LDL-oxidado²⁸.

Es interesante el hecho de que que los hallazgos de este estudio definen claramente que estas estatinas no afectaran los marcadores de activación y agregación plaquetarios en la administración de clopidogrel. Específicamente no fueron observados cambios significativos en la expresión de la GP IIb/IIIa, después del estímulo con ADP, antes (sin clopidogrel) o después de la ICP (con clopidogrel), sugiriendo que esos dos estímulos (químico con el ADP y mecánico con la ICP) no actúan en la expresión de GPIIb/IIIa plaquetaria.

Nuestros hallazgos refuerzan la importancia del uso concomitante de estatinas y clopidogrel en pacientes que

serán sometidos a la ICP electiva por las ventajas que cada uno de esos fármacos presenta en este escenario. Recientemente, la importancia del uso de estatinas en los pacientes que van a la ICP quedó bien demostrada en el estudio ARMIDIA-ACS ("Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention") en que el pretratamiento con altas dosis de atorvastatina lleva a desenlaces clínicos favorables en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo²⁹.

Conclusión

Basándonos en los resultados de este estudio, podemos concluir que la activación plaquetaria de hecho disminuye con la administración del clopidogrel. Además de eso, observamos que el clopidogrel no tiene su efecto antiplaquetario reducido en la presencia de estatinas metabolizadas por el citocromo P450 (CYP) 3A4, como la simvastatina y la atorvastatina.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por la FAPESP.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de iniciación científica de Leila Fernandes Araújo por el Instituto del Corazón (INCOR) - HCFMUSP.

Referencias

1. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348 (9038): 1329-39.
2. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Classics Investigators. 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 (6): 624-9.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345 (7): 494-502.
4. 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 (1): 32-7.
5. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mügge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function - a flow cytometry study. *Eur Heart J*. 2003; 24 (19): 1744-9.
6. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. No impact of statins metabolized by CYP3A4 on the antiplatelet effect and the clinical outcome after a 600 mg loading dose of clopidogrel in patients undergoing elective coronary angiography [abstract]. *Eur Heart J*. 2005; 26 (Suppl): 483.
7. 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 (18): 2051-7.
8. 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 (3): 527-32.
9. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchom 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 (2): 313-7.
10. 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 (5): 891-6.
11. Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, Eigenthaler M, Schanzenbacher P, Herbert JM, et al. Specific impairment of human platelet P2Y₁₂(ac) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (8): 2007-11.
12. Nicolau JC, Costa OC. Terapêutica antiplaquetária com ênfase nos bloqueadores no complexo glicoprotéico IIb/IIIa. In: Nicolau JC, Neto JAM. Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p. 277-92.
13. Tcheng JE, Campbell ME. Platelet inhibition strategies in percutaneous coronary intervention: competition or cooperation? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (7): 1196-8.
14. Osamah H, Mira R, Sorina S, Shlomo K, Michael A. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid

- composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 44 (1): 77-83.
15. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998; 279 (20): 1643-50.
16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Aterosclerosis e metabolismo de lipoproteínas. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2001. p. 247-54.
17. 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 (18): 2195-7.
18. Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, Stratz C, Valina CM, Bestehorn HP, et al. Impact cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600 mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2008; 99 (1): 174-81.
19. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (5A): 24F-33F.
20. Serrano CV Jr, Yoshida VM, Venturinelli ML, D'Amico E, Monterio HP, Ramires JA, et al. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001; 157 (2): 505-12.
21. Serrano CV Jr, Ascer E, Nicolau JC, Ramires JAF. The effect of atorvastatin on proinflammatory mediators and endothelial adhesion molecule expression. *Eur Heart J*. 2001; 22: 646.
22. Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (10): 1145-53.
23. Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, Murphy SA, Cannon CP. High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients. A Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis. *Am Heart J*. 2008; 155 (5): 954-8.
24. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (4): 291-5.
25. Mehta SR, Yusuf S. Clopidogrel in unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000; 21 (24): 2033-41.
26. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1366-74.
27. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BC, 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 (9281): 527-33.
28. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (12): 1272-8.
29. Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology*. 2009; 112 (1): 4-12.