

## Regresión de la aterosclerosis

R. J. ESPER<sup>Δ°</sup>

Hospital Militar Central, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 10/96 Aceptado: 11/96

Dirección para separatas: Virrey Loreto 2111, (1426) Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

<sup>°</sup> FACC

El proceso aterosclerótico no es irreversible. Múltiples estudios han demostrado que el descenso de las cifras del colesterol plasmático y de su fracción LDL reduce el número de nuevas placas ateroscleróticas, retrasa la progresión de las existentes y disminuye la severidad de las lesiones antiguas. Paralelamente, se observa una considerable mejoría de los cuadros clínicos crónicos y reducción marcada de los eventos agudos y de la mortalidad cardiovascular, hechos todos que conducen a una mejor calidad de vida y mayor sobrevida. Estos cambios se han observado no sólo durante la prevención secundaria de la enfermedad sino con la prevención primaria. Sin embargo, paradójicamente, la mejoría notable de los cuadros clínicos no se acompaña de modificaciones anatómicas marcadas de las lesiones existentes, generando interrogantes respecto del mecanismo de la regresión de la aterosclerosis. Las hipótesis más lógicas postulan que las placas muy cargadas de lípidos suelen ser excéntricas, tener una alta concentración de macrófagos y estar cubiertas por una capa fibrosa delgada que las hace sensibles a las agresiones químicas, tóxicas o mecánicas, mientras que las lesiones más viejas por lo general tienen un núcleo lipídico habitualmente central y comparativamente menor, una menor población de macrófagos y están protegidas por una gruesa cubierta fibrosa. Por otra parte, las partículas LDL, especialmente del tipo B y oxidativas, ejercen quimiotactismo positivo sobre los monocitos y macrófagos, estimulan la agregación plaquetaria, favorecen la liberación de tromboxano A2 y alteran severamente la función del endotelio, inhibiendo su actividad vasodilatadora y su capacidad liberadora de óxido nítrico, factores todos que contribuyen a la formación y ruptura de la placa aterosclerótica. En el momento actual es indiscutible la acción beneficiosa de la reducción de los niveles del colesterol, su fracción LDL y los triglicéridos, y del aumento de la fracción HDL. Es responsabilidad del médico asistencial su corrección, no sólo mediante la prevención secundaria que la mayoría de las veces requiere terapéutica farmacológica adecuada, sino con la prevención primaria que se consigue con sólo modificar los hábitos incorrectos de vida, es decir, erradicando o corrigiendo los factores de riesgo bajo su control. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (3): 241-250.

*Palabras clave* Regresión - Aterosclerosis - Colesterol LDL - Factores de riesgo - Prevención primaria - Prevención secundaria

*"Lo moderado es el medio entre el exceso y el defecto"*

PLATÓN

Los accidentes cardiovasculares son los responsables de más del 50% de las muertes de la población adulta del mundo occidental. A su vez, la enfermedad coronaria genera el 70% de todos los óbitos de causa cardiovascular. (1) Todos estos padecimientos son provocados por la aterosclerosis. Estas cifras hablan con elocuencia de la jerarquía del problema

y la prioridad de la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. El estudio Framingham hizo conocer la importancia de los factores de riesgo y desde que se desató la campaña de prevención contra los mismos, a mediados de los años 60 en los Estados Unidos, la incidencia de accidentes vasculares en ese país ha disminuido a razón de 2% por año, es decir 60% en los últimos 30 años, y todo parece indicar que la tendencia continuará con el mismo impulso en el futuro. (1-4)

Los hallazgos científicos de las experiencias en

animales, encuestas poblacionales y ensayos clínicos, han provisto de evidencia significativa para asumir la teoría lipídica en la génesis de la aterosclerosis y, sustentados en la misma, los estudios prospectivos realizados para reducir los niveles plasmáticos del colesterol total o de su fracción LDL, condujeron a una disminución significativa de los eventos vasculares, al extremo de establecer que la caída del 1% del colesterol total se acompaña de un descenso del 2% de los accidentes vasculares coronarios. (5-11) Lo mismo se observó con el aumento de la fracción HDL del colesterol, donde el incremento de su cifra en 1% disminuyó los eventos coronarios en 3%.

En los últimos años, la optimización de las técnicas angiográficas de contraste y el advenimiento del Eco-Doppler color y su variante intravascular, permitieron objetivar la disminución del tamaño de la placa aterosclerótica y el incremento del flujo coronario, probando fehacientemente la regresión de la aterosclerosis. En los estudios se utilizaron diversos tipos de intervención: dieta, corrección de facto-

res de riesgo, solos o acompañados de diversos tipos de fármacos hipolipemiantes, y en todos ellos se observó un menor número de lesiones nuevas, retraso de la progresión y diversos grados de regresión de las lesiones. No obstante, la magnitud objetiva de dichos resultados fue siempre modesta y los límites de regresión definitiva, aceptada generalmente como un aumento de la luz del vaso igual o mayor del 10%, raramente fue alcanzada. (12) En general, el retardo de la progresión se comprobó en sólo un 20 a 40% de los pacientes, pero otro 20 a 40% continuó su evolución a pesar de recibir el mismo tratamiento. (13) Sin embargo, unido a este pobre resultado aparente se agregó una reducción de los accidentes agudos significativa y muy alta, y una mejoría de los síntomas en los padecimientos crónicos, lo que condujo a una calidad de vida superior y, por sobre todo, a una indiscutible menor mortalidad por accidentes vasculares con el consiguiente incremento en la sobrevivencia. (14, 15) En la Figura 1, adaptada de los trabajos de Superko y actualizada con otros

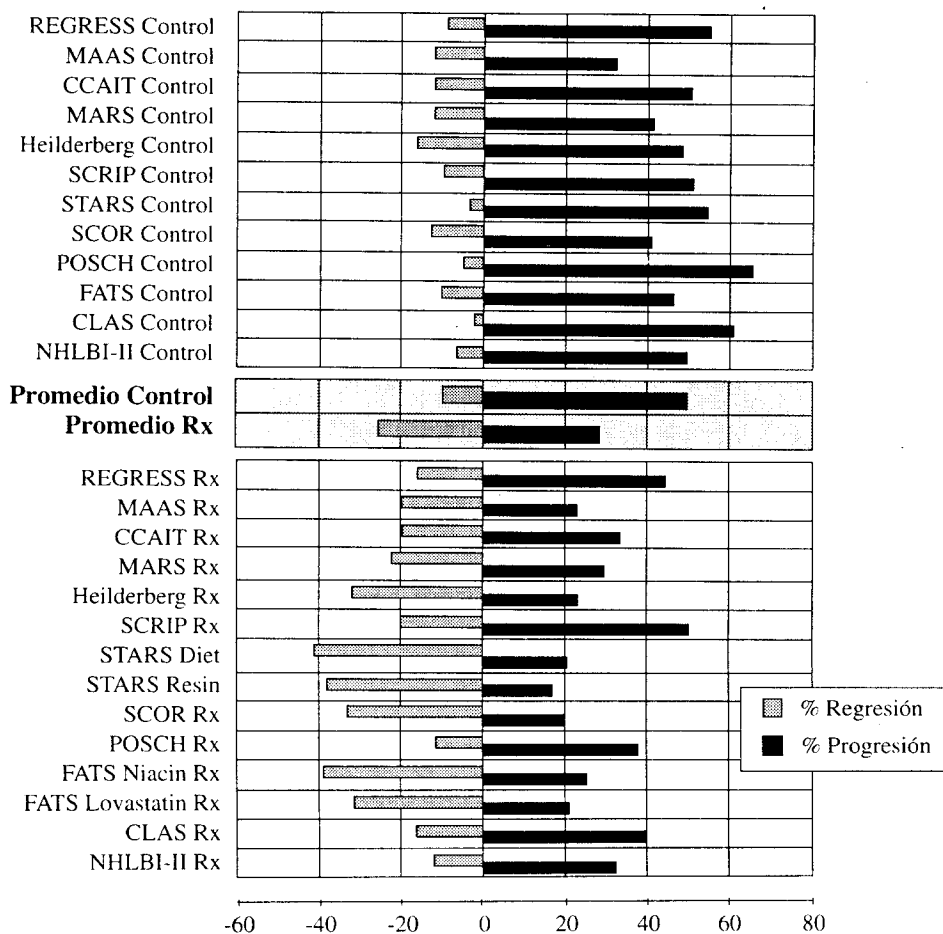


Fig. 1. Regresión arteriográfica de la aterosclerosis en diversos estudios. A la izquierda están situados los sujetos clasificados como regresión y a la derecha los clasificados como progresión. Los grupos control se encuentran en la parte superior de la figura y los bajo tratamiento en la parte inferior (Rx). En el centro, el promedio de la totalidad de los estudios. Modificado de H. R. Superko. (13)

estudios realizados posteriormente, es posible observar, con sólo un golpe de vista, que en mayor o menor grado el beneficio de los pacientes asignados a tratamiento respecto de los controles es indudable. (13) Si bien esta figura sólo se refiere a la regresión objetiva, la diferencia en cuanto a la mejoría clínica es mucho mayor, al extremo de que analizándolos en conjunto en un gran metaanálisis, se puede estimar que el aumento de la luz del vaso en un 1% se corresponde con una reducción de los accidentes vasculares agudos en un 50%. (13, 16)

A través de los estudios de observación y más de 50 ensayos clínicos con diferentes modalidades terapéuticas realizados en las últimas décadas, se obtuvieron muchas enseñanzas pero también se generaron múltiples interrogantes, y tanto los conocimientos como las dudas resultan de inestimable valor para acometer con mayor eficacia la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis.

### Enseñanzas de los estudios de prevención

*El componente genético.* Originalmente, los programas de educación centraron sus metas en la reducción del colesterol plasmático total y, posteriormente, comenzaron a alertar sobre la importancia de las partículas de baja densidad (LDL). Sin embargo, el 80% de los pacientes que sufren de enfermedad coronaria tienen el colesterol total en un rango semejante a los individuos que no la padecen (Figura 2). (17, 18) Por otra parte, Genest y colaboradores han encontrado relación genética dislipidémica en el 77% de los pacientes con enfermedad coronaria, y en el 54% de sus familiares de segundo y tercer grado, lo que ilustra la importancia de la herencia y el riesgo familiar de este padecimiento. (19)

*El perfil lipídico.* En los sujetos normales se han podido distinguir 4 tipos diferentes de partículas pequeñas de LDL, una de las cuales, denominada LDL-B, está asociada frecuentemente a un nivel elevado de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad tipo 2 (HDL-2), concentración de triglicéridos alta, hipersensibilidad insulínica e incidencia de enfermedad coronaria elevada. (20) Austin y colaboradores hallaron una triplicación del riesgo de enfermedad coronaria en los portadores de la fracción LDL-B. (21) Igualmente, en la encuesta de salud de los médicos (Physician Health Survey) se comprobó el mismo aumento de riesgo en los sujetos con LDL-B, independientemente de los niveles de colesterol total, de apolipoproteína  $\beta$ , y de la fracción HDL, jerarquizándose el protagonismo de las partículas LDL pequeñas. (22) Además, se ha detectado una relación estrecha entre la severidad de las lesiones coronariográficas en pacientes jóvenes con infarto de miocardio y las partículas LDL pequeñas y una concentración de

triglicéridos alta. (23) También en el estudio de reducción del colesterol en la aterosclerosis (CLAS) se observó que, a igual descenso del LDL, aquellos pacientes que tenían los triglicéridos altos, posibles portadores de LDL-B, desarrollaban mayor regresión que los que exhibían triglicéridos bajos, probablemente con LDL-A. (24) Igualmente, en el estudio de regresión del ateroma de San Thomas (STARS) los que tuvieron un mayor descenso de partículas pequeñas de LDL lograron el mayor grado de regresión. (25) Otro ejemplo lo ofrece el proyecto de intervención en el riesgo coronario de Stanford (SCRIP), donde nuevamente los pacientes con LDL-B presentaron regresión, mientras que los portadores de LDL-A no se diferenciaron de los no tratados. (26) Toda esta información conduce a suponer que los pacientes portadores de partículas pequeñas de LDL-B, ricas en triglicéridos, tienen mayor riesgo comparados con aquellos con LDL-A. Estos hallazgos cobran mayor envergadura si se tiene en cuenta que en el perfil lipídico habitual se mide el LDL en general, sin considerar sus diferentes fracciones. (21, 27)

*La diferente acción terapéutica de los fármacos.* Con el tratamiento, los pacientes portadores de LDL-B presentan un comportamiento diferente respecto de los con LDL-A. Los primeros responden mucho más a la dieta hipograsa que los segundos y pueden llegar a disminuir las apolipoproteínas  $\beta$  unas 10 veces más. (28) El tratamiento con gemfibrozil en los pacientes hipertriglicéridémicos reduce el número de partículas pequeñas de LDL transformándolas en más grandes y menos densas. (29, 30) La niacina baja los triglicéridos, aumenta la fracción HDL e incrementa el diámetro de las partículas LDL pequeñas. (31) Las estatinas reducen indiscriminadamente todas las partículas de LDL sin alterar el diámetro de las LDL-B. (32) Todos estos datos permiten entender el porqué de las respuestas disímiles de los pacientes en estudios en que se utilizaron diferentes drogas.

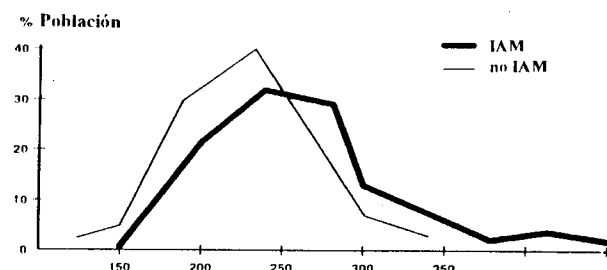


Fig. 2. Distribución del colesterol sérico total, en mg% de los pacientes del estudio Framingham que padecieron (línea gruesa) o no padecieron (línea fina) infarto de miocardio (IAM). Nótese la superposición de valores en un alto porcentaje de la población. Modificado de W. B. Kannel. (17,18)

*Agresividad del tratamiento.* Otra de las enseñanzas de los estudios de regresión fue que cuanto más agresivo y prolongado el tratamiento, mayor la caída de los lípidos y mayor el beneficio. También se notó que la mejoría fue más notable en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos. (3, 33-35) Sin embargo, estudios donde se redujo el colesterol en un promedio de tan sólo un 10% también mostraron disminución marcada de la incidencia de eventos y mejoría de los cuadros crónicos, tal como se comprobó en el estudio de intervención de Leyden (Leyden Intervention Trial). (36) Luego, cualquier nivel de tratamiento es útil, aunque la eficacia es mayor cuanto más enérgica la reducción de los lípidos.

*Efectividad en ambos sexos y en todas las edades.* Los tratamientos fueron efectivos en ambos sexos y en todas las edades, detectándose mejoría aun en los pacientes añosos. Por ejemplo, en el estudio escandinavo de sobrevida con simvastatina (SSSS), la reducción de eventos fue similar en ambos sexos y tanto en los menores como en los mayores de 65 años; en el estudio de limitación de la aterosclerosis coronaria con pravastatina (PLAC-I) tampoco se observaron diferencias en la cantidad de eventos entre menores y mayores de 60 años, lo mismo que en el ensayo de colesterol y recurrencia de eventos (CARE). (37-39) De manera similar, en el estudio de prevención del Oeste de Escocia (WOSCOPS), los efectos favorables fueron semejantes en los pacientes de menos o más de 55 años. (40)

*Regresión decreciente.* En general, en todos los estudios de regresión objetivados con angiografía de contraste, los pacientes fueron sometidos a esta técnica dos veces, evaluándose los resultados al principio *versus* el final del ensayo. Pero en el estudio de tratamiento de la aterosclerosis familiar (FATS) y en el estudio multicéntrico antiateroma (MAAS) se realizaron tres coronariografías, al comienzo y aproximadamente a los 2 y 4 años de iniciado el tratamiento, observándose que el grado de regresión en los primeros años fue mayor que en los últimos, indicando que la regresión objetiva no es lineal sino decreciente a través del tiempo. (41, 42) No obstante, la reducción de los eventos clínicos agudos en los pacientes tratados respecto de los controles es creciente y sostenida.

*Niveles de colesterol plasmático y su fracción LDL.* Como casi el 80% de los pacientes con enfermedad coronaria tienen los niveles lipídicos dentro de márgenes semejantes a la población sana, a veces es difícil compartir el descreimiento médico en los tratamientos preventivos de las dislipidemias (Figura 2). (17, 18) Sin embargo, en el estudio CARE se trataron pacientes coronarios con cifras promedio de colesterol plasmático de 208 mg%, LDL de 139 mg%, HDL de 39 mg% y triglicéridos de 155 mg%, valores considerados habitualmente sin riesgo y para los cuales

seguramente la gran mayoría de los médicos no indicaría tratamiento. No obstante, reducciones de colesterol total de 20%, LDL de 26%, triglicéridos de 14% y elevación del HDL de 5%, demostraron a los 5 años de tratamiento una reducción significativa de eventos agudos y de mortalidad, independientemente de la edad, el sexo, el hábito de fumar, la hipertensión arterial o la diabetes. El beneficio se observó en los que alcanzaron cifras de LDL menores de 125 mg%, lo cual conduce a suponer que el descenso debe realizarse, como mínimo, por debajo de esta cifra. (39) Estos hallazgos reiteran, con el peso científico de los hechos comprobados, el concepto de que los valores considerados normales son aun demasiado altos en los pacientes que han sufrido un evento coronario, debiendo procurarse para ellos cifras ostensiblemente más bajas.

En síntesis, se podría enunciar que los estudios de intervención han enseñado que:

- \* La reducción agresiva del colesterol total y su fracción LDL conducen a una real regresión de la aterosclerosis que, si bien es poco apreciable objetivamente, clínicamente es altamente beneficiosa.

- \* Si bien la reducción del colesterol total ha demostrado ser útil, mucho más lo es la disminución de las partículas más aterogénicas, como las LDL-B y las LDL.

- \* Reducciones de los lípidos modestas, pero sostenidas, también producen regresión y mejoría clínica aunque en menor grado.

- \* Cuanto más agresivo el tratamiento, mayor la efectividad terapéutica.

- \* El tratamiento es efectivo y muestra resultados favorables en ambos sexos y a todas las edades.

- \* Es indudable la conexión genética y familiar de un gran porcentaje de las hiperlipidemias, hecho que abre un campo de investigación promisorio, pero todas las dislipidemias, en mayor o menor grado, se benefician con un tratamiento agresivo.

- \* Es necesario considerar un examen más amplio del perfil lipídico, para adecuar con mayor eficacia el tratamiento farmacológico.

- \* La regresión objetiva no es lineal, sino más evidente al principio y menor a través del tiempo, mientras que la mejoría clínica es progresiva y creciente.

- \* En todos los casos, aun con estabilización de la progresión o modestos grados de regresión, es apreciable la mejoría de los cuadros clínicos crónicos y la reducción de los eventos agudos.

- \* En los pacientes que han padecido un evento cardiovascular, la disminución de los lípidos debe ser más agresiva, debiendo considerarse en ellos valores más bajos que en la población general.

### **Probables mecanismos de la regresión**

¿A qué se debe la regresión de la placa tan po-

bre y cómo se explica la disminución marcada de los accidentes? Las lesiones que se acompañan de oclusión rápida y cuadros agudos tienen ciertas características anatomopatológicas que las distinguen; como un núcleo central excéntrico y rico en lípidos, una alta densidad de macrófagos y linfocitos T, una base con escasas células musculares lisas y cubierta por una capa fibrosa muy delgada. (43, 44) Esta capa ejerce una protección pobre y se fisura fácilmente, exponiendo el núcleo lipídico y el colágeno a la corriente sanguínea que reacciona con un trombo rojo oclusivo. (45) El sitio preferencial donde se produce la fisura coincide con una alta densidad de células espumosas y está expuesto a una mayor presión de corte (*shear stress*). (46) Aunque generalmente este tipo de placas no constituye más del 10-20% de la totalidad, se estima que son las responsables del 80-90% de los eventos coronarios agudos. (47) Las placas que provocan obstrucciones severas suelen ser de evolución más prolongada, tienen un núcleo lipídico porcentualmente menor, con una capa fibrosa gruesa y densa que la hace más resistente a la presión de corte y, además, contienen menor cantidad de células espumosas, macrófagos y linfocitos T. (44) Por lo tanto, es lógico suponer que la reducción del colesterol plasmático tendrá mayor repercusión en aquellas lesiones con mayor concentración lipídica. Tanto es así, que las lesiones altamente obstructivas, por lo general de más del 70% de la luz arterial, regresan en menor cuantía que las de menor grado, por lo general con menos del 50%. (12, 14)

Teniendo en cuenta la modesta regresión medida objetivamente en las angiografías y ecografías y el sustancial beneficio clínico paralelo que se ha observado en la casi totalidad de los estudios de intervención, se ha supuesto que ello se logra por la "estabilización" de la placa aterosclerosa más que por la reducción de su volumen. Varias hipótesis se han desarrollado al respecto:

\* La posibilidad de reducción del contenido lipídico de las placas, lo que es compatible con el transporte reverso del colesterol. (12)

\* Una disminución del LDL circulante, lo que conduce a restringir la formación de células espumosas permitiendo una mayor retoma de lípidos por medio de las partículas HDL, especialmente si estas partículas han aumentado como consecuencia del tratamiento. (47)

\* Los grandes depósitos de lípidos aumentan la presión de corte (*shear stress*). Luego, su depleción, decrece esta amenaza y la posibilidad de ruptura. (12, 46)

\* La disminución del colesterol y, especialmente, de la fracción LDL, atenúa la respuesta del endotelio a los factores que conducen al vasoespasmio. La res-

puesta paradójica de vasoconstricción a los vasodilatadores endotelio-dependientes como la acetilcolina está fuertemente influenciada no sólo por las lesiones ateroscleróticas sino por la hipercolesterolemia. (48) Los trabajos de Egashira y colaboradores prueban, por angiografía Doppler intracoronaria, una mejoría significativa de la respuesta a la vasodilatación con acetilcolina de las arterias epicárdicas, con aumento del flujo coronario, después de un enérgico tratamiento hipocolesterinizante con pravastatina. (49)

\* Las partículas LDL oxidadas son altamente aterogénicas. La oxidación se produce en diversas células: endoteliales, del músculo liso de la pared arterial, monocitos, macrófagos y plaquetas. (50, 51)

\* Las partículas mínimamente oxidadas de colesterol LDL ejercen quimiotactismo positivo para los monocitos y macrófagos, mientras que las mismas partículas altamente oxidadas son directamente citotóxicas, y se ha comprobado quimiotactismo positivo para las células T *in vitro*. (52) Luego, la reducción de los niveles de colesterol y su fracción LDL actuaría como preventivo de estos mecanismos proaterogénicos. (14)

\* Las LDL oxidadas estimulan la agregación plaquetaria, la liberación de tromboxano A2 y serotonina, y disminuyen la síntesis de óxido nítrico, todos factores que incrementan el vasoespasmio y favorecen el accidente de placa. (51)

\* Las LDL tienen acción inmunogénica y estimulan la producción de anticuerpos. (52)

\* Se han citado otros factores de estabilización de las placas por la reducción del colesterol y su fracción LDL, como la disminución de la trombogenicidad, la citotoxicidad y la respuesta inflamatoria. (53)

Es evidente que el endotelio juega un papel primordial en la "estabilización" de la placa. Los linfocitos T injuriados liberan citoquina  $\gamma$ -interferón que decrece la capacidad del músculo liso de producir colágeno intersticial, proteinglicanos y elastina, disminuyendo el espesor y resistencia de la capa fibrosa de la placa. (54) Además, ésta y otras citoquinas inflamatorias como la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral, producidos no sólo por los linfocitos T sino por los macrófagos, favorecen la liberación de enzimas que degradan el colágeno y provocan su ruptura. (55) Las LDL oxidadas, especialmente las tipo B, injurian al endotelio y ejercen quimiotactismo positivo en estos tipos de células. La manifestación aguda de la injuria del endotelio se manifiesta por la pérdida de su capacidad de liberación de óxido nítrico y los fenómenos que ello conlleva, mientras que la injuria crónica genera un verdadero fenómeno inflamatorio con proliferación celular. Quizás la protección endotelial sea el principal mecanismo antiaterogénico que produce el descenso de los lípidos, en especial de las LDL oxidadas.

### Importancia de los factores de riesgo y los cambios en el estilo de vida

Todos los demás factores de riesgo de la enfermedad coronaria como la hipertensión arterial, el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad, el estrés, la diabetes y la menopausia en la mujer tienen el denominador común de elevar el colesterol total, su fracción LDL y los triglicéridos, a la vez que reducen el nivel del HDL, es decir inducen dislipidemia, por lo cual favorecerían la progresión de la aterosclerosis por estos hechos además de sus acciones específicas negativas. Por esta razón, se han realizado muchos estudios para la eliminación de los mismos a la par de combatir la dislipidemia. La mayoría de ellos se centraron en la dieta, el ejercicio, la reducción del peso y el cambio del estilo de vida.

Las observaciones epidemiológicas han demostrado la relación estrecha entre el nivel de grasas en la dieta y la incidencia de enfermedad coronaria. Por otra parte, los países con niveles altos de enfermedad coronaria declinaron su prevalencia en períodos de guerra y hambruna con bajas cantidades de grasas en la dieta, como se ha visto en Europa Oriental. (56) En el estudio de intervención de Leiden (Leiden Intervention Trial) se trató solamente con dieta a un pequeño número de pacientes y, a pesar de la pobre reducción del colesterol de alrededor del 10%, se obtuvo una mejoría clínica del orden del 50%. (36) En el Lifestyle Heart Trial se combinó la dieta con ejercicio y supresión del tabaco, y se observó regresión en el 82% de los pacientes tratados respecto del 42% del grupo control. Asimismo, la progresión fue del 18% y 53% respectivamente. (57) En el estudio de Heidelberg (Heidelberg Exercise and Diet Trial) se prescribió dieta baja en grasas y una actividad física intensa. En algunos pacientes la aterosclerosis progresó, en otros se mantuvo estable y en un último grupo se observó regresión franca. Calculando en calorías consumidas el monto de ejercicio realizado por cada uno de los pacientes, se pudo apreciar que en aquellos que realizaron actividad física equivalente a caminar 10 millas por semana ( $\pm$  16 Km, 1.000 Kcal/semana) la aterosclerosis progresó, en los que la actividad fue de 15 millas por semana ( $\pm$  24 Km, 1.500 Kcal/semana) la evolución se estabilizó, mientras que en los que la actividad fue de 22 millas por semana ( $\pm$  35 Km, 2.200 Kcal/semana) se observó franca regresión. (58, 59) Asombra que el ejercicio, que está al alcance de todos y que sólo requiere aproximadamente una hora todos los días, pueda provocar un beneficio tan enorme, y extraña que no se practique regularmente y no sea indicado por los médicos más frecuentemente. Los estudios STARS y SCRIP demostraron ampliamente la importancia de la multiintervención en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica con regresión, reduc-

ción de la progresión, mejoría de los cuadros clínicos y disminución de los eventos agudos en base a dieta, ejercicio y reducción del peso. (25, 26) Como complemento de esta información, es necesario remarcar que una dieta sana de bajo contenido en grasas, con fibras hidrosolubles, vitaminas y oligoelementos antioxidantes, unida al alcance de un peso adecuado y una actividad física regular y la supresión de tóxicos como el tabaco, el exceso de cafeína y alcohol, son medidas de intervención prudentes, naturales, mucho más económicas que el tratamiento con fármacos y sin contraindicaciones ni efectos colaterales indeseados, además de ser fácil de implementar en la totalidad de la población.

Respecto de la hipertensión arterial, la casi totalidad de los estudios realizados demostraron que el descenso de la misma reduce los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal crónica, pero sin un beneficio remarcable en la enfermedad coronaria. (60) Un metaanálisis que involucró a 37.000 pacientes mostró que una disminución de tan sólo 6 mmHg de promedio se asoció a una reducción de 42% de accidentes cerebrovasculares y 14% de los eventos coronarios. (61) Esta discrepancia es de explicación difícil. Se invoca que muchas de las drogas utilizadas alteran negativamente el perfil lipídico. En otros casos, los ensayos fueron llevados a cabo si tener en cuenta los otros factores de riesgo. Además, la mayoría de los estudios no fueron lo suficientemente prolongados para obtener conclusiones valideras respecto de la enfermedad coronaria, ya que es sabido que se necesita largo tiempo para la evaluación de sus complicaciones. Por último, la mayoría de los estudios fueron realizados con drogas que hoy día no se utilizan, y son pocos los más recientes que incluyen los fármacos de última generación, que son más seguros y no alteran o más bien benefician el perfil lipídico, como los inhibidores de la ECA, la nueva generación de los calcioantagonistas, los bloqueantes alfaadrenérgicos, etc., drogas que además de antihipertensivas son cardioprotectoras. (60)

En cuanto al tratamiento hormonal supletorio en la enferma menopáusica, la utilización de estrógenos solos o combinados con progesterona, según se tenga o no que proteger al útero, ha demostrado reducir el colesterol y su fracción LDL, a la vez que elevar el HDL. (62, 63) El estudio de intervención en la menopausia con estrógenos y progesterona (PEPI) demostró, además, reducción de la presión arterial y de los niveles de insulina sérica y fibrinógeno, estos últimos factores aterogénicos y trombogénicos. Es una terapéutica a considerar en las pacientes menopáusicas, especialmente si tienen otros factores de riesgo asociados como diabetes, alto nivel de lípidos, obesidad, tabaquismo, etc. (63)

Una de las consideraciones esgrimidas como beneficio adicional en el tratamiento para prevención y regresión de la aterosclerosis es el de la ecuación costo-efectividad. En efecto, la reducción de los eventos agudos significa menos internaciones y menos procedimientos adicionales, en especial angioplastias y cirugías de revascularización, a la vez que una mejor calidad de vida en los pacientes crónicos, con mayores posibilidades laborales. (9, 64) Si bien la administración de fármacos significa un aporte económico a considerar, siempre es menor que las internaciones frecuentes y los procedimientos de revascularización que se necesitarían de otro modo, lo cual transforma esta terapéutica en más económica.

La utilización de antioxidantes no está totalmente definida. Se han realizado múltiples estudios y con resultados no siempre concluyentes. (65) Sin embargo, recientemente, en el Reino Unido, se demostró una reducción de casi un 75% en la recurrencia de eventos en pacientes con enfermedad coronaria previa tratados con 400 a 800 mg diarios de vitamina E. (66) En otro estudio, los tratados con probucol, droga hipocolesterínica y antioxidante, más estatinas, mostraron recuperación de la respuesta vasodilatadora inducida por el endotelio. (67)

Después de todo lo considerado, surge la necesidad imprescindible de implementar los planes de prevención primaria, y con mayor razón secundaria, para lograr detener la progresión y lograr la regresión de la aterosclerosis. El tratamiento ideal consistiría en alcanzar el peso ideal, consumir una dieta adecuada con bajo contenido en grasas saturadas y rica en fibras hidrosolubles, realizar actividad física preferiblemente de resistencia no menos de una hora diaria y, obviamente, erradicar el hábito de fumar y tratar la hipertensión arterial. Por lo general, estas medidas bastan en la mayoría de la población para mantener un nivel de lípidos dentro de un bajo riesgo y excepcionalmente se requiere terapéutica farmacológica. En aquellos necesitados de prevención secundaria, casi siempre se impone el suplemento de drogas.

Sin embargo, todo médico sabe lo difícil que es convencer a sus pacientes que cambien sus hábitos de vida y alimentarios para evitar o hacer más efectiva la terapéutica farmacológica. Prefieren ingerir uno o dos comprimidos antes de acostarse y no privarse de una buena mesa o de ser nada más que un "espectador" de los deportes, especialmente desde el televisor, además de confiar esperanzados en que su hipertensión arterial es "nerviosa", que fumar de vez en cuando un cigarrillo no hace mal a nadie y que hay que tomar mucho vino tinto para bajar el colesterol. Desafortunadamente, ésta es una realidad cotidiana que obliga a los médicos a duplicar sus esfuerzos para hacerles entender la importancia del

cambio de los hábitos inadecuados de vida. Es primordial comunicar estos hechos a las autoridades sanitarias para instalar un programa de educación poblacional que significaría una enorme economía no sólo de recursos sino, y mucho más valioso, de vidas.

En conclusión, se puede afirmar que la regresión de la aterosclerosis es una realidad indiscutible. Se acompaña además de retraso de la progresión, y al modesto porcentaje objetivable de regresión se asocia una disminución importante y significativa de los eventos coronarios agudos, de la mortalidad cardíaca y de la necesidad de procedimientos de revascularización, sean quirúrgicos o angioplásticos, aparte de una mejoría clínica de los cuadros sintomáticos. Todos estos efectos se pueden sintetizar en una mejor calidad de vida y prolongación de la sobrevivida. Ello se consigue con la prevención de los factores de riesgo, que incluye un tratamiento agresivo de reducción del colesterol y su fracción LDL con dieta adecuada, el control del resto de los factores de riesgo y el tratamiento farmacológico cuando estuviera indicado.

#### A manera de epílogo

Usted, estimado lector y colega, ¿también ha cambiado sus hábitos de vida? Es cierto, olvidaba que su profesión no le da respiro. Pero estamos seguros de que compensa las largas horas de sedentarismo del consultorio con deporte de "cuello duro", es decir evitando los ascensores de su hospital y su domicilio, además de utilizar cada vez menos su automóvil. También ha abandonado la costumbre de pasar los fines de semana viendo videos tirado en el sofá para realizar saludables caminatas al aire libre. Y hasta ha retomado el hábito de hacer por lo menos cuatro comidas diarias, almorzando y cenando frugalmente, abandonando la vieja costumbre de no comer durante el día para transformarse en avestruz durante la cena, justo antes de acostarse, tarde, exactamente a la hora en que su hígado muestra el pico de síntesis de colesterol y de producción de partículas LDL. Igualmente ya ha reducido el consumo de cafeína para mantenerse despierto durante la tarea diaria, ahora ya no ingiere 10 o 12 pocillos diarios (léase 1 a 1,5 litros/día), ahora lo redujo a la todavía enorme dosis de 4 o 5 pocillos diarios, más generosas cebadas de mate. Pero lo que seguro ya hizo es dejar de fumar, hábito fácil de abandonar; "yo mismo lo dejé mil veces" repetía Mark Twain. Respecto de su presión nerviosa que no quiere tratar con bloqueantes  $\beta$  porque le traen impotencia, ni con inhibidores de la ECA porque le producen tos, ni reduciendo la sal de sus comidas porque no tienen gusto a nada, trate de consultar a un colega especializado y no busque la complaciente complicitad

dad del colega amigo, y pronto, antes de que sea tarde y lo obligue algún accidente cerebrovascular aunque no deje secuelas. ¡Ah!, y no se olvide comer algo de las ensaladas que acompañan a sus asados domingueros, no deje que se marchiten, y por favor que el postre no sea repostería con manteca, crema de leche, dulce de leche y chocolate, sino una humilde fruta de estación. Y por último, use cada tanto el traje que vistió cuando se desposó, sólo para acordarse cuánto ganó de peso en los últimos años. No dé a sus pacientes sólo consejos, sino también ejemplo. No olvide que la sociedad gastó mucho en usted para convertirlo en médico, por lo menos deje que lo amortice hasta su bien ganada jubilación.

## SUMMARY

### ATHEROSCLEROSIS REGRESSION

Many clinical trials have shown that reduction of high cholesterol levels —particular low density lipoprotein (LDL) cholesterol— decreases the number of plaques, slows progression and increases regression of atherosclerotic lesions. Simultaneously, it gets a considerable improvement in symptomatic patients and a significant reduction in acute cardiac events, facts that improve life quality and reduce cardiac mortality. These changes have been observed during primary and secondary prevention trials. Nevertheless, the notorious reduction of clinical events is not related with similar arteriographic regression. There are many hipotesis to explain these facts. Lesions associated with rapid occlusion and acute events have several pathologic characteristics, including an eccentric, rich lipid core, high macrophage density, and a weak fibrous cap, that makes them sensible to chemical, toxic and mechanical aggression. Chronic lesions have a central and smaller lipid core, less macrophage density, and a thick fibrous cover. LDL-B cholesterol, specially oxidized particles, is a potent chemoattractant for monocytes and macrophages. It is also a stimulus for platelet aggregation and release of thromboxane A<sub>2</sub>, and decreases the synthesis of the potent vasodilator nitric oxide, increasing plaque rupture chances. Nowadays it is largely accepted that aggressive treatment of high levels of cholesterol and LDL cholesterol is a medical responsibility, not only secondary prevention, where drugs are generally necessary, but also primary prevention through modifications of cardiovascular risk factors.

*Key words* Regression - Atherosclerosis - Cholesterol - LDL cholesterol - Coronary risk factors - Primary prevention - Secondary prevention

## BIBLIOGRAFIA

1. American Heart Association. Heart and stroke facts: 1995 Statistical Supplement. Dallas, Texas, American Heart Association, 1995.
2. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-2180.
3. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
4. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
5. Reiser R, Sorrels MF, Williams MC. Influence of high levels of dietary fats and cholesterol on atherosclerosis and lipid distribution in swine. *Circ Res* 1959; 7: 833-846.
6. Keys A. Coronary heart disease in seven countries (American Heart Association, Monograph 29). *Circulation* 1970; 41 (Suppl 1): 1-211.
7. Brown G, Albers JJ, Fisher LD y col. 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: 1289-1298.
8. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA y col. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-3012.
9. La Rosa JC, Hunnigake D, Busch D y col. The cholesterol facts: A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease: A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 1990; 81: 1721-1733.
10. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial result. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-374.
11. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial result. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
12. Gotto AM. Lipid risk factors and the regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 76: 3A-7A.
13. Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90: 1056-1069.
14. Deedwania PC. Clinical perspectives on primary and secondary prevention of coronary atherosclerosis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 973-998.
15. Superko HR. Surprising new clinical lessons from the regression trials. *ACC Educational Highlights* 1996; 11: 1-6.
16. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko RH y col. Effects of intensive multiple risk factors reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIPT). *Circulation* 1994; 89: 975-990.
17. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
18. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 69C-77C.
19. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR y col. Familial lipoprotein disorders in patients with premature CAD. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.
20. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 339-349.



21. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Krauss RM. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-1921.
22. Krauss RM, Stampfer MJ, Blanche PH, Holl LG, Ma J, Hennekens CH. Particle diameter and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: I-460.
23. Tornvall P, Bavenholm P, Landou C, Faire U, Hamsten A. Relation of plasma levels and composition of apolipoprotein B containing lipoproteins to angiographically defined coronary disease in young patients with myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 2180-2189.
24. Miller BD, Krauss RM, Cashin-Hemphill L, Blackenhorn DH. Baseline triglyceride levels predict angiographic benefit of colestipol plus niacin therapy in the Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS). *Circulation* 1993; 88: I-363.
25. Watts GF, Mandalia S, Brunt JN, Slavin BM, Coltart DJ, Lewis B. Independent associations between plasma lipoprotein subfraction levels and the course of coronary artery disease in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARs). *Metabolism* 1993; 42: 1461-1467.
26. Krauss RM, Miller BD, Fair JM, Haskell WL, Alderman EL, SCRIPT staff. Reduced progression of coronary artery disease with risk factor intervention in patients with LDL subclass pattern B. *Circulation* 1992; 86 (Suppl I): I-63.
27. Slyper AH. Low-density lipoprotein and atherosclerosis. Unraveling the connection. *JAMA* 1994; 272: 305-308.
28. Dreon DM, Fernstrom H, Miller B, Kraus RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *FASEB J* 1994; 8: 121-126.
29. Yuan T, Tsai MY, Hunninghake DB. Changes in composition and distribution of LDL subspecies in hypertriglyceridemic and hypercholesterolemic patients during gemfibrozil therapy. *Atherosclerosis* 1994; 110: 1-11.
30. Superko HR, Krauss RM. Reduction of small, dense LDL by gemfibrozil in LDL subclass pattern B. *Circulation* 1995; 92: I-250.
31. Superko HR and KOS investigators. Effect of nicotinic acid on LDL subclass patterns. *Circulation* 1994; 90: I-504.
32. Francheschini G, Cassinotti M, Vecchio G y col. Pravastatin effectively lowers LDL cholesterol in familial combined hyperlipidemia without changing LDL subclass pattern. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1569-1575.
33. Campos CT, Nguyen P, Buchwald E, and the POSCH Group. Effect of cholesterol lowering on PTCA, CABG, and heart transplantation rates: POSCH long-term follow-up study. *Circulation* 1993; 88: I-386.
34. Cashin-Hemphill L, Mack W, LaBree L y col. Coronary progression predicts future cardiac events. *Circulation* 1993; 88: I-363.
35. Zhao XQ, Brown BG, Hillger L y col. Effects of intensive lipid lowering therapy on the coronary arteries of asymptomatic subjects with elevated apolipoprotein B. *Circulation* 1993; 88: 2744-2753.
36. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD y col. Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis: The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 805-811.
37. 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: 1383-1389.
38. Byington RP, Jukema W, Salonen JT y col. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. *Circulation* 1995; 92: 2419-2425.
39. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y col. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
40. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I y col, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
41. Stewart BF, Brown G, Zhao XQ y col. Coronary atherosclerosis regression is less pronounced during a second course of comparably effective lipid lowering therapy. *Circulation* 1993; 88: I-363.
42. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 244: 633-638.
43. Fuster V, Badimon L, Badimon J y col. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-251.
44. Libby P. The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
45. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791.
46. Lorree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-858.
47. Kritz H, Sinzinger H. Atherosclerotic lesion in humans - plaque stabilization and regression. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107 (18): 555-566.
48. van Boven AJ, Jukema JW, Paoletti R. Endothelial dysfunction and dyslipidemia: possible effects of lipid lowering and lipid modifying therapy. *Pharmacol Res* 1994; 29: 261-272.
49. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524.
50. Steinberg D, Parathasarathy S, Carew TE, Khoo J, Witztum JL. Beyond cholesterol. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-923.
51. Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized-LDL decrease L-arginine up-take and nitric oxid synthase protein expression in human platelets: Relevance in the effect of oxidized-LDL on platelet function. *Circulation* 1996; 93: 1740-1746.
52. McMurray HF, Parthasarathy S, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J Clin Invest* 1993; 92: 1004-1008.
53. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791.
54. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1991; 11: 1223-1230.
55. Galis Z, Muszynski M, Sukhova G y col. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res* 1994; 75: 181-189.
56. Truswell S. Review of dietary intervention studies: Effect on coronary events and on total mortality. *Aust NZ Med* 1994; 24: 98-106.
57. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW y col. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-133.
58. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G y col. Regular physical exercise and low-fat diet: Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1-11.
59. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C y col. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 486-477.
60. MacMahon S, Peto R, Cutler J y col. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies

- corrected for the dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
61. Collins R, Peto R, MacMahon S y col. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
  62. Stampfer JM, Colditz GA, Willet WC y col. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
  63. Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
  64. Blakenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL y col. Beneficial effects on combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-3240.
  65. Mehta JL, Yang BC, Nichols WW. Free radicals, antioxidants, and coronary heart disease. *J Myo Isch* 1993; 5: 1-8.
  66. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
  67. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493.