

Regresión de la aterosclerosis

Reagan H. Bradford

La regresión de la aterosclerosis fue demostrada por primera vez en modelos animales de laboratorio por Anitschlow, quien observó que gracias a la eliminación de una dieta rica en colesterol se obtenía una regresión de las lesiones ateromatosas en conejos con aterosclerosis inducida por dieta (1). Algunos estudios subsiguientes en animales de laboratorio y en humanos corroboraron esta observación inicial para así determinar los factores que pueden tener influencia sobre dicha regresión. El papel de la reducción de los altos niveles séricos de colesterol total y LDL, así como otras modificaciones en las lipoproteínas, ha sido uno de los puntos focales de estas investigaciones y es el tema de nuestra exposición.

Existe una importante evidencia según la cual el colesterol sérico elevado y más específicamente el colesterol-LDL, juega un papel central en la aterogénesis (2). Esta evidencia, ampliamente documentada, incluye resultados experimentales de aterosclerosis inducida por dieta en modelos animales (3), una variedad de estudios epidemiológicos prospectivos así como estudios genéticos (4). Roos y cols propusieron un modelo para la evolución de la placa aterosclerótica basado en experimentos realizados en monos alimentados con una dieta rica en grasas (5). Este modelo describe un papel precoz y central del LDL plasmático en el desarrollo de las líneas de grasa y en su progresión posterior hacia la etapa avanzada de la placa fibrótica. A nivel molecular, Brown y Goldstein describieron el papel importante de unos receptores específicos de la superficie celular, llamados receptores LDL, en la transferencia de partículas LDL aterogénicas del plas-

ma al hígado para su excreción. Posiblemente, la evidencia más directa de la relación entre el colesterol plasmático y la enfermedad coronaria (EC) proviene de estudios clínicos en los cuales se ha demostrado que al reducir los niveles de colesterol en el hombre, se disminuye el índice de EC. Los experimentos de Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Primaria suministraron la primera evidencia convincente de que al disminuir el colesterol plasmático total y el colesterol-LDL se reduce el riesgo de la enfermedad coronaria (6, 17). El estudio de Helsinki provee hallazgos adicionales acerca del efecto benéfico que aporta la modificación de lipoproteínas plasmáticas (8, 9). Estos dos estudios son pruebas de prevención primaria, en las cuales los participantes no presentan inicialmente una EC clínicamente manifiesta. Un interés cada vez mayor ha sido enfocado hacia estos efectos favorables y sobre todo hasta qué punto podrían extenderse a la prevención secundaria, para beneficio de los pacientes que ya han experimentado un infarto del miocardio o alguna otra complicación clínica de la aterosclerosis. Algunos estudios clínicos han indicado que las lesiones ateroscleróticas generalmente se encuentran bien avanzadas cuando son clínicamente manifiestas. ¿Acaso al disminuir el colesterol-LDL y al obtener otros cambios lipoproteínicos se retarda el progreso de la aterogénesis o más aún, se revierten las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias? Se obtuvieron evidencias alentadoras a principio de la década de los 70 (10, 11), con los estudios realizados en primates no humanos, según los cuales, al reducir el colesterol plasmático se puede producir una regresión de la aterosclerosis coronaria. Estos estudios en monos con una dieta baja en grasas y colesterol indicaron que un

Dr. Reagan H. Bradford: Universidad de Oklahoma, EUA.

colesterol bajo conduce a una reducción de las lesiones coronarias ateromatosas. Estos hallazgos son particularmente relevantes para la comprensión de la aterosclerosis en el hombre, puesto que el perfil lipoproteínico y las características patológicas de la aterosclerosis en estos modelos de primates se asemejan a los encontrados en el hombre. Estos resultados en monos parecen ser consecuentes con algunas observaciones hechas previamente en humanos. En 1947, Vertiainen y Kanerva (12) y Wilens (13) informaron que era mucho menos probable que se encontraran ateromas en la autopsia de personas privadas de un aporte calórico adecuado, que en aquellas realizadas en personas bien alimentadas.

Se han llevado a cabo algunos estudios utilizando medios farmacológicos para disminuir el colesterol-LDL y modificar otras lipoproteínas y estudiando desde el punto de vista angiográfico los efectos sobre las arterias coronarias. Siete de estos estudios merecen una atención particular. En 1984 se comunicaron los resultados del National Heart, Lung and Blood Institute Type II Coronary Intervention Study (14). Los hombres con historia familiar de hipercolesterolemia y EC fueron sometidos a una dieta baja en grasas administrando paralelamente placebo ($n = 57$) o colestiramina (quelante de ácidos biliares) 24 g/día ($N = 59$), durante un período de cinco años. Cuando se compararon los angiogramas iniciales con los que se hicieron después de un seguimiento de cinco años, se observó un retardo en la progresión de la aterosclerosis coronaria sin evidencia de regresión, en el grupo tratado con colestiramina, al compararlo con los controles. Los resultados del Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) fueron comunicados en 1987 (15). Hombres de edad mediana con hipercolesterolemia moderada, EC e historia de revascularización coronaria, fueron sometidos a una dieta baja en grasas, administrando simultáneamente un placebo ($n = 82$) o un tratamiento combinado consistente en colestipol (quelante del ácido biliar) 30 g/día y niacina 3 a 12 g/día ($n = 80$). Después de un seguimiento de dos años, los nuevos angiogramas revelaron que la progresión

de la aterosclerosis coronaria se había retardado y la frecuencia de regresión de las lesiones se había incrementado significativamente en el grupo niacina-colestipol, comparado con el grupo control. Los efectos favorables sobre la placa aterosclerótica fueron observados tanto en los injertos coronarios como en los vasos nativos. Un análisis comparativo de la respuesta terapéutica en pacientes con niveles de colesterol total entre 185 mg/día y 240 mg/día, y la obtenida en pacientes con niveles entre 241 mg/día y 350 mg/día, indicó un beneficio significativo en ambos grupos. En el estudio CLAS-II, a 103 de los participantes del CLAS-I se les realizó un seguimiento adicional de dos años, encontrándose que la progresión general atenuada y el incremento en la frecuencia de regresión de las lesiones en el grupo de niacina-colestipol después de cuatro años eran similares a los observados después de dos años (16).

En los dos últimos años se han desarrollado cuatro estudios adicionales. En el Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), Brown y cols (17) evaluaron el efecto del control de lipoproteínas en hombres de edad mediana con EC e hiperlipidemia familiar combinada. Se les asignó a los participantes, al azar, uno de los tres tipos de tratamiento: el convencional (el placebo fue reemplazado por colestipol 30 g/día en 43% de los participantes con LDL-colesterol más elevado ($N = 46$); un tratamiento combinado con colestipol 30 g/día y niacina 4 g/día ($n = 36$); o un tratamiento combinado con lovastatina 40 mg/día y colestipol 30 g/día ($n = 38$). Después de un seguimiento de dos y medio años, se observó en los grupos de lovastatina-colestipol y de niacina-colestipol una reducción de la aterosclerosis coronaria de cerca de 50% y un incremento en la proporción de regresión de ésta, de dos a tres veces superior al compararla con el grupo que recibió el tratamiento convencional. Además, la incidencia de los eventos cardiovasculares fue reducida de manera significativa en los grupos de lovastatina-colestipol y niacina-colestipol. La técnica angiográfica utilizada en este estudio es un avance tecnológico digno de mención, ya que ha probado ser más cuantitativa, objetiva y reproducible que la técnica del panel visual usada en estudios anteriores

(18,19). En el estudio de la Universidad de California, en San Francisco (UCSF), también se utilizó esta nueva metodología (20). Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron sometidos a una dieta baja en grasa administrando placebo (se añadió 15 g/día de colestipol durante el estudio) (n = 32, 19 mujeres y 13 hombres) o un tratamiento combinado con colestipol 30 g/día y niacina hasta 7.5 g/día y/o lovastatina 40 a 60 mg/día (n = 40, 22 mujeres y 18 hombres). Después de un seguimiento de 25 meses, los angiogramas repetidos indicaron una respuesta similar a la encontrada en el estudio FATS, es decir una reducción en la frecuencia de progresión de cerca de 50% y un incremento en la frecuencia de regresión de dos a tres veces, en el grupo tratado con lovastatina-colestipol-niacina, al compararlo con el grupo control. Este es el primer estudio importante que incluye un número evaluable de mujeres cuya respuesta fue similar a la del grupo entero.

El Lifestyle Heart Trial y el Program on the Surgical Control of Hyperlipidemia (POSCH), incluyeron medios no farmacológicos para modificar los niveles de lipoproteínas plasmáticas. En el Lifestyle Heart Trial (21), los pacientes fueron sometidos a una dieta vegetariana, muy baja en grasas. Los hombres de edad mediana con EC fueron sometidos a una dieta vegetariana rigurosa (10% del total de las calorías provenían de las grasas) (n = 22) o fueron asignados a un control (29% del total de las calorías provenían de las grasas) (n = 19). Después de un año de seguimiento, la frecuencia de progresión fue sustancialmente reducida y la frecuencia de regresión aumentó en el grupo de dieta vegetariana. En el estudio POSCH (22), pacientes con un historial de infarto del miocardio fueron asignados a un grupo al cual se le practicó una derivación ileal parcial (n = 421) o a un grupo control (n = 417). Después de un seguimiento de más de diez años, se observó una menor progresión de la aterosclerosis coronaria y alguna evidencia de regresión en el grupo tratado quirúrgicamente, al compararlo con el grupo control. Muy recientemente, presentaciones orales en las sesiones científicas anuales del American College of Cardiology (1992) han mostrado un panorama de los hallazgos del Mevacor Atherosclerosis

Reduction Study (MARS). A pacientes con EC se les ha suministrado lovastatina 80 mg/día (n = 123) o placebo (n = 124). Los resultados, después de un seguimiento de dos años, han mostrado ser muy similares a los observados en los estudios FATS y UCSF.

Vale la pena mencionar que cada uno de estos siete estudios angiográficos han ofrecido pruebas de que la progresión de la aterosclerosis coronaria se puede retardar (es decir que la lesión puede estabilizarse) y en la mayoría de los experimentos, se ha encontrado alguna regresión. Después de un examen detenido de estos estudios, se observó una disminución sustancial del colesterol-LDL (26% a 45%) en cada una de las modalidades empleadas (farmacológica, dietética o quirúrgica). En cambio, el colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL) se incrementó sustancialmente (26 a 41%) sólo en los casos en los que se emplearon altas dosis de niacina. En los estudios que no incluyeron un tratamiento con niacina, los niveles de colesterol-HDL se incrementaron levemente (5 a 17%) o disminuyeron levemente (3% en quienes infringieron la dieta vegetariana baja en grasas en el Lifestyle Heart Trial). El cambio constante de las lipoproteínas, asociado en cada uno de estos estudios con cambios favorables a nivel de las arterias coronarias y de los injertos, fue una reducción considerable en los niveles de colesterol-LDL. El efecto benéfico de la disminución de colesterol-LDL en la aterogénesis podía acrecentarse posteriormente por un aumento del colesterol-HDL, pero un incremento marcado de colesterol-HDL no era necesario para lograr los efectos benéficos en la aterosclerosis coronaria.

Otras lipoproteínas, por ejemplo las formas oxidadas de LDL (23) y de lipoproteína (a) (24), pueden también tener un papel importante en la aterogénesis, pero se necesitan más pruebas respecto a su significado clínico. Además, otros factores que comprometen las arterias coronarias, como por ejemplo las características del tejido conectivo de la íntima y la media, los cambios endoteliales tales como los producidos por el consumo de cigarrillo, la agregación plaquetaria y la trombosis, el grado de oclusión por lesión aterosclerótica, el tono vasomotor y la fisura de la placa, pueden

contribuir de manera significativa a la evolución de la placa y sus consecuencias clínicas (25).

A partir de estos estudios se pueden sacar conclusiones relevantes a nivel de la práctica clínica. Estas pruebas han mostrado de manera persistente que las lesiones coronarias pueden estabilizarse y aún regresar en algunos casos mediante una disminución rigurosa de colesterol-LDL y posiblemente por otras modificaciones lipoproteínicas. Un cambio clínico significativo ha sido evidente a los dos años de iniciado el tratamiento y en el Lifestyle Heart Trial se ha encontrado una respuesta satisfactoria después de un período de un año. Al parecer, la meta es disminuir el colesterol-LDL a nivel de 100 mg/día aproximadamente. Este grado de reducción exige una terapia intensiva, pero generalmente se logra mediante una dieta baja en grasas y la mayoría de las veces mediante una selección adecuada de fármacos. La factibilidad de reducir sustancialmente y a gran escala el colesterol-LDL ha aumentado considerablemente mediante el uso de inhibidores de la HMG-CoA de reductasa. Resultados del estudio EXCEL (26), doble ciego, controlado con placebo, acerca de la eficacia y seguridad de la lovastatina (el prototipo de los inhibidores de reductasa en los Estados Unidos), indicaron que la lovastatina producía una disminución marcada del colesterol-LDL (con una dosis diaria de 20 a 80 mg, promedio de reducciones de 24 a 41%) así como un incremento leve del colesterol-HDL y reducción de triglicéridos. El perfil de seguridad se ha mostrado también favorable, de tal modo que la lovastatina es altamente efectiva y bien tolerada por pacientes con hipercolesterolemia. Dos inhibidores adicionales de la reductasa, sinvastatina y pravastatina han sido aprobados recientemente por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos, y han mostrado tener los mismos perfiles de eficacia y seguridad cuando son utilizados en dosis comparables. En muchos pacientes la dieta y el uso de un inhibidor de la reductasa disminuyen el colesterol-LDL para lograr la meta propuesta. Los quelantes de ácidos biliares y la niacina son otras drogas de primera línea que han mostrado ser efectivas para dismi-

nir el colesterol-LDL. Alternativamente, un tratamiento combinado, por ejemplo de un quelante de ácidos biliares con un inhibidor de la reductasa, puede escogerse para incrementar la eficacia y/o permitir el uso de estas drogas en una dosis inferior a la máxima.

Existe una evidencia considerable de que los pacientes con EC tienen un riesgo elevado de presentar nuevos episodios isquémicos y otros eventos adversos. Los resultados favorables de cada uno de estos estudios de regresión de la aterosclerosis ofrecen un apoyo estimulante para intensificar el esfuerzo hacia una prevención secundaria eficiente en estos pacientes, mediante una intervención agresiva con el fin de reducir el colesterol-LDL y controlar otros factores de riesgo de EC.

REFERENCIAS

1. **Anitschkow N.** Experimental atherosclerosis in animals. In: Cowdry EV, ed. *Arteriosclerosis: a survey of the problem*. New York: MacMillan, 1933: 271-322.
2. **Gotto Am Jr, LaRosa JC, Hunninghake D, Grundy SM, Wilson PW, Clarkson TB, Hay JW, Goodman DS.** 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.
3. **Mann GV, Andrus SB, McNally A, Stare FJ.** Experimental atherosclerosis in Cebus monkeys. *J Exp Med* 1953; **98**: 195.
4. **Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS.** The familial hyperlipoproteinemias. In: Standbury JB, Wungaarden JB, Fredrickson DS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1978: 604-655.
5. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; **314**: 488-500.
6. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; **251**: 351-364.
7. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; **251**: 365-374.
8. **Frick MH, Elo O, Haapa K, et al.** Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1237-1245.
9. **Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al.** Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; **260**:641-651.
10. **Armstrong ML, Megan MB.** Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 1972; **30**: 675-680.
11. **Wagner WD, St Clair RW, Clarkson TB, Connor JR.** A study of atherosclerosis regression in *Macaca mulatta*. III. Chemical changes in arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and regressed for 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. *Am J Pathol* 1980; **100**: 633-650.

12. **Vartiainen I, Kanerva K.** Arteriosclerosis and war-time. *Ann Med Intern Fenn* 1947; **36**: 748-758.
13. **Wilens SL.** The resorption of arterial atheromatous deposits in wasting disease. *Am J Pathol* 1947; **23**: 793-804.
14. **Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al.** Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;**69**: 313-324.
15. **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**: 3233-3240.
16. **Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH.** Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow up. *JAMA* 1190; **264**: 3017-3017.
17. **Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin J-T, Kaplan C, Zhao X-Q, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT.** 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.
18. **Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT.** Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesion using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 1977; **55**: 329-337.
19. **Brown GB, Bolson EL, Dodge HT.** Quantitative computer techniques for analyzing coronary arteriograms. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; **28**: 403-418.
20. **Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ.** Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; **264**: 3007-3012.
21. **Ornish D, Brown SE, Schwerwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL.** Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; **336**: 129-133.
22. **Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, and the POSCH Group et al.** Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; **323**: 946-955.
23. **Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL.** Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; **320**: 915-924.
24. **Loscalzo J.** Lipoprotein(a): A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; **10**: 672-679.
25. **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**: 242-250.
26. **Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, et al.** Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study: I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 43-49.