



## EDITORIAL

### Remisión de la lesión aterosclerótica: un reto terapéutico



### Regression of the atherosclerotic lesion: A therapeutic challenge

J.A. Páramo

Servicio de Hematología, Laboratorio de Aterosclerosis, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 6 de abril de 2016; aceptado el 15 de abril de 2016  
Disponible en Internet el 10 de mayo de 2016

La patogenia de los síndromes cardiovasculares agudos está relacionada con la rotura o erosión de una placa aterosclerótica vulnerable. La estabilización de dicha placa, por reducción del núcleo lipídico o por aumento de la capa fibrosa, sería uno de los mecanismos potencialmente beneficiosos observados con agentes antiateroscleróticos<sup>1</sup>. El concepto de estabilización de la placa de ateroma se desarrolló para explicar el efecto beneficioso del tratamiento hipolipemiante, sin cambios apreciables en el tamaño y morfología de la lesión aterosclerótica mediante angiografía («paradoja angiográfica»).

En la actualidad, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen no invasivas (IVUS + histología virtual, tomografía de coherencia óptica, resonancia magnética, etc.) permite la identificación temprana de ateromas en el árbol vascular, así como determinar el volumen, el tamaño y la composición de la placa, por lo que es posible caracterizar las placas más vulnerables y, por consiguiente, más susceptibles de rotura y trombosis.

#### Definición de placa de alto riesgo/vulnerable

Estudios *post mortem* iniciales y nuevas técnicas de imagen vascular han permitido definir las características de la denominada placa de alto riesgo o vulnerable: capa fibrosa fina, abundante núcleo necrótico, inflamación con

predominio de macrófagos, apoptosis de células musculares lisas y hemorragia intraplaca<sup>2</sup>.

#### ¿Es posible la remisión de la aterosclerosis?

Las estatinas reducen significativamente la morbimortalidad cardiovascular en estudios de prevención primaria y secundaria. Estos fármacos ejercen su efecto a través de la inhibición de la síntesis *de novo* de colesterol, con una disminución significativa de la concentración de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Además, se ha postulado que ejercen acciones independientemente de la reducción de colesterol (efectos pleiotrópicos). Diversos estudios clínicos han encontrado una clara relación entre la reducción del colesterol y el beneficio clínico en varias categorías de pacientes, desde aquellos con enfermedad coronaria establecida hasta sujetos asintomáticos con riesgo cardiovascular y sujetos con enfermedad carotídea, que no puede explicarse en términos cuantitativos (anatomía de la placa), sino cualitativos (biología de la placa)<sup>3</sup>.

Se ha cuantificado mediante IVUS y resonancia el volumen de la placa en pacientes en los que se practicó angioplastia coronaria y que fueron posteriormente aleatorizados a regímenes con dosis elevadas de estatinas con el objetivo de reducir el c-LDL por debajo de 100 mg/dl. Se observó una modesta reducción de la «carga» aterosclerótica, sin cambios significativos en la luz del vaso, y ello se asoció con una disminución de eventos coronarios<sup>4,5</sup>. Algunos de

Correo electrónico: [japaramo@unav.es](mailto:japaramo@unav.es)

**Tabla 1** Resultados de estudios aleatorizados que evalúan el efecto de estatinas sobre la placa carotídea

Estudio	Fármaco	Duración (meses)	Efecto sobre la placa	Efecto sobre marcadores inflamatorios
Ainsworth, 2005	Atorvastatina	3	Remisión significativa	-
Corti, 2005	Simvastatina	18	Remisión significativa	-
Watanabe, 2005	Pravastatina	6	Mejoría ecogenicidad	Descenso PCR
Tahara, 2006	Simvastatina	3	Reducción de la inflamación en PET	Sin cambios en PCR
Phan, 2007	Simvastatina y niacina	36	Remisión significativa	-
Nakamura, 2008	Pitavastatina	1	Mejoría de la ecogenicidad	Descenso PCR
Underhill, 2008	Rosuvastatina	24	Reducción del núcleo necrótico y aumento del tejido fibroso	-
Yamada, 2009	Atorvastatina	6	Remisión significativa	Descenso PCR
Kadoglou, 2009	Atorvastatina	12	Mejoría de la ecogenicidad	Descenso PCR, OPN y OPG

OPG: osteoprotegerina; OPN: osteopontina; PCR: proteína C reactiva; PET: tomografía por emisión de positrones.

estos resultados no pueden atribuirse exclusivamente a una reducción del c-LDL, sino a efectos pleiotrópicos relacionados con un mayor contenido de tejido fibroso, así como a disminución de la trombogenicidad e inflamación a nivel de la placa<sup>3</sup>. Un subestudio del *Study of coronary atheroma by intravascular ultrasound: Effect of rosuvastatin versus atorvastatin* (SATURN) evaluó el efecto de una terapia hipolipidemiante «agresiva» sobre las características de la placa identificadas mediante histología virtual. Se comparó rosuvastatina 40 mg con atorvastatina 80 mg durante un periodo de 24 meses en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable. Si bien no se observaron cambios en el porcentaje de la placa ocupado por tejido fibrótico, se constató un aumento del porcentaje de calcio intraplaca<sup>6</sup>. En el estudio IBIS-4 en sujetos con *stent* intracoronario por infarto de miocardio, un régimen de dosis altas de estatinas (rosuvastatina 20-40 mg/d) se asoció con una considerable reducción en el volumen de lesión medido con histología virtual<sup>7</sup>. Al igual que en el SATURN, el porcentaje del núcleo necrótico no cambió, pero la proporción de calcio intracoronario aumentó significativamente. El significado del aumento de calcio a nivel de la pared vascular no se ha establecido con precisión, ya que si bien se ha asociado un *score* de calcio coronario con aumento de eventos, no se ha validado clínicamente su papel como marcador de riesgo<sup>8</sup>. De hecho, los resultados de ambos estudios muestran que el incremento del calcio correlacionó con una disminución de eventos clínicos.

Un tratamiento hipolipidemiante «agresivo» puede favorecer, asimismo, la regresión de la placa carotídea, y reducir el grosor íntima-media<sup>9,10</sup> (tabla 1). Existe evidencia de que el tratamiento con estatinas puede tener efectos beneficiosos sobre la morfología de la placa, que pueden ser detectados mediante ultrasonidos, resonancia magnética o PET. También se ha señalado que este efecto puede estar basado en las propiedades antiinflamatorias de estos fármacos, que reducen los niveles de proteína C reactiva<sup>9</sup>. Diferentes estudios demuestran que las estatinas reducen la progresión del grosor íntima-media y tienen un impacto favorable en pacientes sintomáticos tratados con endarterectomía carotídea, si bien no se ha establecido cuál es la mejor técnica para cuantificar los cambios en la placa aterosclerótica. La mayoría de ellos han empleado simvastatina

y atorvastatina y la duración del tratamiento ha sido variable, pero lo que parece evidente es que cuanto menor es el nivel de LDL alcanzado menor es el riesgo de ictus isquémico. Finalmente, existen evidencias adicionales de que combinaciones de estatinas con niacina, fibratos y omega-3 pueden inducir ulterior estabilidad de la placa y que la introducción de la angiorresonancia y PET pueden proporcionar información adicional sobre el grado de inflamación de la placa e identificar aquellas más vulnerables.

Estudios en curso, con estrategias hipolipidemiante más «agresivas», incluyendo inhibidores de PCSK9 (estudio Glagov) permitirán establecer la importancia de la reducción de c-LDL y otras acciones de estos fármacos sobre las características de la placa de ateroma<sup>11</sup>.

En conclusión, el efecto de estatinas, en particular, y otras estrategias antiateroscleróticas consiguen detener la progresión de la aterosclerosis y, en algunos casos, la estabilización e incluso la remisión de la placa aterosclerótica, lo que representa un importante hito en la medicina cardiovascular. El proceso de remisión del ateroma incluye cambios favorables en la morfología y composición de la placa, más que en su tamaño o en el grado de estenosis.

## Bibliografía

1. Páramo JA. Estabilización de la placa de ateroma: un nuevo concepto basado en la biología dinámica de la aterosclerosis. *Med Clin (Barcelona)*. 2003;121:583-7.
2. Tomey MI, Narula J, Kovacic JC. Advances in the understanding of plaque composition and treatment options. *JACC*. 2014;63:1604-16.
3. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging studies. *Eur Heart J*. 2015;36:472-4.
4. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:3182-90.
5. Koskinas KC, Windecker S, Räber L. Regression of coronary atherosclerosis: Current evidence and future perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:150-61.
6. Puri R, Libby P, Nissen SE, Wolski K, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Long-term effects of maximally intensive statin

- therapy on changes in coronary atheroma composition: Insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:380–8.
7. Raber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in noninfarct-related coronary arteries (IBIS-4): A serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490–500.
  8. Gallino A, Stuber M, Crea F, Falk E, Corti R, Lekakis J, et al. 'In vivo' imaging of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224:25–36.
  9. Makris GC, Lavid A, Nicolaidis AN, Geroulakos G. The effect of statins on carotid plaque morphology: A LDL-associated action or one more pleiotropic effect of statins? *Atherosclerosis*. 2010;213:8–20.
  10. Zhao XQ, Dong L, Hatsukami T, Phan BA, Chu B, Moore A, et al. MR imaging of carotid plaque composition during lipid-lowering therapy: A prospective assessment of effect and time course. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:977–86.
  11. Moore KJ, Goldberg IJ. Emerging roles of PCSK9. More than a one trick pony. *ATVB*. 2016;36:211–2.