

Papel de los nuevos fármacos en el tratamiento de los pacientes con estenosis carotídea

M. Miralles-Hernández

THE ROLE PLAYED BY RECENTLY DEVELOPED DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CAROTID STENOSIS

Summary. Introduction. In this review, the effectiveness of the main drugs used for stroke prevention, in patients with carotid artery stenosis, is analyzed. Development and conclusions. Aspirin is the treatment of choice for primary and secondary prevention of stroke in patients with carotid artery stenosis or coronary disease. However, tienopiridines (ticlopidine, clopidogrel) may further reduce in 10% the risk of a new stroke, as compared with aspirin. The prophylactic use of aspirin for primary prevention of cardiovascular events is not justified in the general population. Statins significantly decrease the incidence of first stroke. Its use should be restricted to patients with diabetes, and symptomatic carotid, coronary or peripheral arterial disease, on the basis of cholesterol plasma levels. The results obtained in preliminary trials with ACE inhibitors and beta-blockers suggest their potential role in stabilizing or retarding progression of the carotid plaque, respectively. Effectiveness of other promising drugs, such as calcium channels antagonists, anti-inflammatory agents, MMPs inhibitors or apolipoprotein compounds, need to be proven in new trials. Antioxidants, antibiotics and hormone replacement therapy have not proven any efficacy for the primary and secondary prevention of stroke. [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S109-26].

Key words. Arteriosclerosis. Carotid artery stenosis. Drugs.

Introducción

A pesar del carácter sistémico de la arteriosclerosis, la ateromatosis carotídea ha suscitado especialmente el interés de clínicos e investigadores, por una parte, por los efectos devastadores de sus manifestaciones clínicas y, por otra, por su fácil acceso a la exploración mediante diversas técnicas de imagen. Su estudio desde diferentes perspectivas ha contribuido, en gran medida, al desarrollo del conocimiento actual sobre los procesos de aterogénesis.

Durante las tres últimas décadas, los clínicos han desarrollado un concepto esencialmente mecanicista de la lesión ateromatosa, y ligando su potencial patógeno al grado de estenosis producido en la luz arterial. Aún hoy, a falta de nuevas perspectivas diagnósticas, la determinación de la luz residual que deja en el vaso la impronta de la placa, o bien, la medición directa de su espesor, son los únicos recursos de los que se dispone de manera fiable para inducir o, a veces, simplemente constatar su potencial patógeno.

Servicio de Cirugía Vascular. Hospital del Mar. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. M. Miralles. Servicio de Cirugía Vascular. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 26-29. E-08003 Barcelona. E-mail: mirallesm@menta.net

© 2004, ANGIOLOGÍA

Sin embargo, frente al concepto inicial de la reducción del flujo vascular como factor desencadenante de la sintomatología, la evidencia clínica sugiere que son los procesos de evolución e involución de la placa de ateroma sus principales responsables. Surgen nuevos enfoques, como los que relacionan la composición histológica de la placa o la activación de los mecanismos de inflamación con el grado de inestabilidad o vulnerabilidad de la misma.

El arsenal terapéutico desarrollado para intentar combatir estos procesos ha sido inmenso, aunque, en general, su utilidad se ha mostrado limitada. Desde una perspectiva histórica podemos destacar dos grandes hitos: el descubrimiento de la capacidad de la aspirina para inhibir la agregación plaquetaria y el proceso trombótico subsiguiente en la superficie de la placa, y la constatación de la eficacia de los fármacos hipolipemiantes, y en especial las estatinas, para disminuir la morbilidad relacionada con su evolución.

El continuo desarrollo de nuevos fármacos en torno a éstos y otros conceptos merece una revisión detenida, objeto de este artículo. A efectos de su exposición, los clasificaremos en tres grandes grupos:

- Antiagregantes y antitrombóticos.
- Estabilizadores de placa.
- Inhibidores de la progresión.

Fármacos antiagregantes y antitrombóticos

El descubrimiento del efecto de la aspirina (ácido acetilsalicílico, AAS) sobre

la agregación plaquetaria ha generalizado su utilización en la prevención primaria y secundaria de los accidentes cardiovasculares (ACV) durante las cuatro últimas décadas. Aún en la actualidad, la aspirina, administrada en dosis mínima de 75 mg diarios, es el tratamiento de elección en la angina inestable, disminuyendo en alrededor del 50% el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte [1].

Su mecanismo de acción, ampliamente revisado, tiene lugar a través de la acetilación irreversible de un resto de serina en la secuencia de aminoácidos de la ciclooxigenasa (COX), enzima limitante en la síntesis de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. La inhibición inespecífica de la COX tiene como consecuencia una disminución en la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales y, especialmente, de la producción plaquetaria de tromboxano A₂, uno de los principales factores desencadenantes de su agregación.

Su eficacia en disminuir la incidencia de accidentes vasculares cerebrales (AVC) isquémicos, IAM y mortalidad de causa cardíaca se ha revisado en el metanálisis del *Antiplatelet Trialist's Collaboration*, que valoró los datos de 73.000 pacientes de alto riesgo incluidos en 142 ensayos clínicos. El beneficio de la aspirina comunicó una reducción de alrededor del 25% en el riesgo relativo de AVC, independientemente de la dosis administrada (75-1.500 mg/día) [2].

Por el contrario, la recomendación generalizada de la ingesta de dosis bajas de AAS para la prevención primaria de ACV no tiene un soporte de evidencia

suficiente. Dos ensayos clínicos a gran escala, el *Physician's Health Study* y el *British Physician's Study*, no encontraron diferencia significativa entre el grupo tratado y los controles en cuanto a la incidencia de IAM, pero sí un aumento paradójico de AVC incapacitantes [3].

Por otra parte, aunque en un estudio se sugirió que el efecto beneficioso del dipiridamol de liberación prolongada asociado a AAS disminuía el riesgo de muerte de origen vascular [4], su efecto en la incidencia de IAM o AVC no se demostró en la revisión del *Antiplatelet Trialists's Collaboration* [2].

Aunque la aspirina se ha sido desplazada parcialmente por el desarrollo de otros antiagregantes, es todavía el patrón de referencia frente al que comparar la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos.

Tienopiridinas

Las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel) actúan mediante el bloqueo selectivo e irreversible de los receptores plaquetarios de ADP, e inhibiendo por tanto la activación ADP-dependiente del complejo glicoproteína IIb-IIIa, el principal receptor plaquetario de fibrinógeno y vía final común de la agregación plaquetaria.

A pesar de las esperanzas depositadas inicialmente en la ticlopidina, el metaanálisis de los tres estudios comparativos que han enfrentado este fármaco a la aspirina [5], con inclusión de 3.471 pacientes, demostró una moderada, y estadísticamente no significativa, reducción del 10% en el riesgo relativo de ACV mayores. El mayor de ellos, el TASS

(*Ticlopidine Aspirin Stroke Study*), incluyó 3.069 pacientes con accidente isquémico transitorio (AIT), déficit neurológico isquémico reversible (DNIR) o AVC menor en 56 centros norteamericanos [6]. Los pacientes sometidos a tratamiento con ticlopidina (250 mg) presentaron una reducción del riesgo de AVC del 12% frente a los tratados con AAS (650 mg, dos veces al día). La incidencia de complicaciones como molestias gastrointestinales inespecíficas, depresión medular, *rash* cutáneo y diarrea es baja, pero dificulta el manejo ambulatorio del fármaco y requiere, al menos al inicio del tratamiento, un control hematológico.

El clopidogrel es una tienopiridina de desarrollo posterior, pero que presenta una estructura química y mecanismo de acción similares a la ticlopidina. Su eficacia se reflejó ya en el estudio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) de prevención secundaria en 19.000 pacientes, al reducir el riesgo relativo de AVC isquémico, IAM y muerte vascular en un 8,7%, en comparación al AAS en dosis de 325 mg diarios [7].

Al actuar por una vía diferente a la de la aspirina, se ha analizado el efecto sinérgico de su uso combinado. Así, el CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) ($n = 12.562$ pacientes con angina estable o IAM sin elevación de ST), examinó la hipótesis de que dicha asociación era superior a la del uso aislado de AAS (75-300 mg/día). Sus resultados demostraron que la administración simultánea de una dosis de ataque de 300 mg de clopidogrel, seguido de 75 mg/día durante

3-12 meses, reducía en un 20% el riesgo relativo de AVC, IAM y muerte de origen cardiovascular frente al grupo tratado con AAS de forma aislada [8,9].

La administración conjunta de clopidogrel y aspirina ha demostrado también su eficacia en reducir la incidencia de complicaciones isquémicas tras angioplastia coronaria en los estudios PCI-CURE (*Percutaneous Coronary Intervention CURE*), CLASSICS (*Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study*) y CREDO (*Clopidogrel for Reduction of Events during Observation*) [1,10].

Aunque la incidencia de complicaciones hemorrágicas derivadas de la administración de clopidogrel no son significativamente superiores a las de la aspirina (2,2 frente a 1,8; $p = 0,13$), el estudio CURE demostró un incremento del 38% en el riesgo de hemorragia mayor –hemorragia ocular o que requiriera más de dos unidades de sangre para restablecer el hematócrito–. Este riesgo fue máximo en aquellos pacientes que recibieron el fármaco durante los 5 días anteriores a cirugía de *by-pass* coronario (9,6% frente a 6,3%, $p < 0,05$).

Por el momento no existen datos concluyentes sobre la eficacia del clopidogrel en pacientes con patología vascular cerebral, considerando éste como objetivo primario. El estudio MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient ischemic Attack or Ischemic Stroke*) ha finalizado la inclusión de pacientes, 7.600 individuos con AIT o AVC recientes y al menos un factor de riesgo adicional tratados con clo-

pidogrel (75 mg) de forma aislada o en asociación con AAS (75 mg). Sus resultados no se han publicado todavía, pero sin duda arrojarán nueva luz sobre la utilidad de este fármaco en la prevención secundaria de la patología vascular cerebral, complementando la evidencia aportada por los estudios CAPRIE y CURE.

La eficacia global de la terapia antiagregante en la prevención de accidentes vasculares mayores (AVC, IAM, muerte de origen vascular) en pacientes de riesgo –en virtud de sintomatología previa o factores predisponentes– se ha analizado recientemente por el *Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative* [11]. Se identificaron 287 ensayos clínicos que incluyeron 135.000 pacientes. En conjunto, el tratamiento antiagregante disminuyó dicho riesgo en un 25%: el de IAM en un tercio, el de AVC en un cuarto y el de muerte vascular en un sexto. El efecto de dosis elevadas de AAS fue similar al de dosis bajas (hasta 75 mg). La adición de dipiridamol no produjo ventaja adicional. El clopidogrel redujo la incidencia de accidentes vasculares mayores en un 10% de forma similar a la ticlopidina (12%).

En la actualidad, se investiga la eficacia de diversas combinaciones de AAS, clopidogrel y antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa en distintas situaciones clínicas. Los principales ensayos clínicos en curso aparecen recogidos en la tabla I [12].

En cuanto al papel de los antiagregantes tras la endarterectomía carotídea, éste es todavía un tema controvertido. Una reciente revisión sistemática sobre

Tabla I. Estudios en curso para la prevención de AVC con fármacos antiagregantes plaquetarios [11].

Estudio	Criterio mayor de inclusión	Tiempo de evolución	Fármacos	N
FASTER	AIT/AVC menor	< 12 horas	Clopidogrel frente a AAS	7.500
ATARI	AIT	< 12 horas	Clopidogrel frente a AAS	3.000
AbESTT	AVC	< 6 horas	Abciximab	400
MATCH	IT/AVC	0-3 meses	Clopidogrel+AAS frente a clopidogrel	7.599
CHARISMA	Factores de riesgo AVC, IAM, EAOP	0-5 años	Clopidogrel	15.200
ESPRIT	AIT/AVC	0-6 meses	Dipiridamol+AAS frente a ASA frente a warfarina	4.500
PROFESS	AVC	0-90 días	Clopidogrel+AAS frente a dipiridamol + AAS	15.500
ARCH	AIT/AVC Placa aórtica	0 meses	Clopidogrel+AAS frente a warfarina	1.500
CARESS	Estenosis CI > 50%	0-3 meses	Clopidogrel frente a AAS	100

907 pacientes incluidos en seis ensayos clínicos sugiere que éstos no reducen la mortalidad global tras el procedimiento, aunque sí la incidencia de AVC de cualquier localización (OR: 0,77) y que la cuantificación de este efecto equivaldría, aproximadamente, a la prevención de tres AVC por cada 100 pacientes tratados con antiagregantes tras la endarterectomía frente a aquellos tratados con placebo [13].

Inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

La glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) es una integrina localizada en la superficie de las plaquetas que desempeña un papel primordial en el proceso de agregación, al actuar como receptor de la molécula de fibrinógeno y establecer puentes de unión entre las mismas.

La eficacia de los antagonistas frente

a la GP IIb/IIIa en inhibir la aterotrombosis se ha estudiado en numerosos ensayos clínicos en pacientes con accidentes coronarios agudos. En la actualidad existen tres fármacos capaces de bloquear el receptor GP IIb/IIIa: un anticuerpo monoclonal, el abciximab, y dos compuestos sintéticos, el tirofiban y el eptifibatide. Todos ellos se han aprobado para uso clínico en síndromes coronarios agudos y el tirofiban en pacientes sometidos a angioplastia coronaria [14].

Su uso potencial en síndromes isquémicos crónicos está limitado por la necesidad de su administración endovenosa, ya que, hasta la fecha, los distintos ensayos con preparados orales (bifiban, xemilofiban y sibrafiban) no han demostrado beneficio, sino un aumento paradójico de la mortalidad, por lo que su desarrollo se encuentra interrumpido.

Este inconveniente explica, en parte,

la escasez de estudios en los que se analice su utilidad ante la patología isquémica cerebral. La mayor parte de ellos son pequeños estudios piloto o series de casos. El estudio BRAVO, sobre seguridad y tolerancia del preparado oral lotrafibán, incluyó pacientes con AVC, además de IAM y angina inestable con resultado negativo. Más recientemente, se ha completado un ensayo clínico con abciximab en pacientes con AVC de menos de 24 horas de evolución y demostrando su tolerancia y su efecto beneficioso sobre el grado de recuperación funcional [15]. De forma similar, en el estudio AbESTT (*Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial*) se ha observado una mejoría en la evolución clínica sin aumento de complicaciones hemorrágicas, en pacientes con AVC sometidos a un bolo de 0,25 mg/kg de abciximab seguido de una perfusión continua durante 12 horas [16].

Anticoagulantes

Los estudios de prevención secundaria tras IAM sugieren que el tratamiento con anticoagulantes reduce la incidencia de nuevos episodios con una eficacia dos veces superior a la de la aspirina y otros fármacos antiagregantes.

Sin embargo, salvo en la etiología embólica cardiogénica, su utilidad en pacientes con isquemia cerebral se ha analizado escasamente. A la espera de resultados de los ensayos clínicos más actuales (ESPRIT y WASID), un reciente metanálisis de otros estudios tan sólo identificó cinco, con inclusión de 4.076 pacientes, con claras especificaciones sobre el nivel de anticoagulación a través del INR [17].

La conclusión de esta revisión fue que no existe suficiente evidencia para la utilización de anticoagulantes orales (dicumarol o warfarina) en la prevención de AVC tras un episodio previo de AIT o AVC menor de supuesto origen arterial. El beneficio con el uso de anticoagulación de intensidad intermedia (INR = 2-3) es marginal, mientras que las complicaciones hemorrágicas contraindican la utilización de dosis más elevadas (INR = 3-4,5).

Tan sólo en un estudio (LHSPS, 1.095 pacientes con AVC) se ha utilizado la heparina no fraccionada (12.500 UI/día) durante 2 años, pero sus resultados definitivos no se han publicado todavía [18].

Fármacos estabilizadores de la placa

La asociación de irregularidad y ruptura de la placa carotídea con la sintomatología isquémica cerebral es un fenómeno largamente observado. La inestabilidad de la placa se relaciona con la inflamación y hemorragia en su interior. Sin embargo, los mecanismos desencadenantes no se conocen completamente. Se barajan hipótesis infecciosas, autoinmunes o genéticas objetivo de diversas estrategias terapéuticas [19].

Estatinas

La eficacia de los fármacos hipolipemiantes en reducir la incidencia de IAM y muertes de origen cardíaco se ha demostrado claramente en sucesivos ensayos clínicos, tanto en prevención primaria como secundaria. La mayor parte de estos estudios utilizan los inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A

(HMG-CoA) reductasa del grupo de la estatinas, caracterizadas por su capacidad para disminuir el colesterol-LDL (c-LDL) en un 20-40%, acompañada de una modesta elevación de las HDL.

Sin embargo, el efecto estabilizador de la placa de ateroma parece ejercerse a través de su capacidad para disminuir el componente inflamatorio reflejado en la disminución de dichas células en las muestras histológicas e, indirectamente, a través del descenso de los niveles plasmáticos de proteína C-reactiva (PCR). La falta de correlación entre la intensidad de la reducción de los niveles plasmáticos de c-LDL y PCR apunta hacia un mecanismo independiente para ambos efectos. Se han sugerido otros posibles mecanismos tales como el aumento de la generación local de óxido nítrico o inmunorregulador a través de la inhibición de diversos factores de transcripción [20].

La utilidad de los fármacos hipolipemiantes en la prevención de accidentes cerebrales sólo se ha sugerido en los últimos años. Parte de este retraso se relaciona con una menor evidencia de la hipercolesterolemia como factor de riesgo de AVC o, incluso, con un cierto papel protector, como sugerían los primeros análisis del estudio Framingham. La sospecha de esta falta de asociación se reforzó posteriormente en el metanálisis llevado a cabo en 1995 sobre 45 estudios (130.000 AVC en 450.000 personas), que sólo encontró una moderada asociación en pacientes menores de 45 años. La aparente paradoja con los resultados más recientes de los estudios de eficacia del tratamiento con estatinas, podría explicarse parcialmente por la

inclusión de AVC hemorrágicos en algunas de estas series [21].

Por otra parte, los ensayos clínicos que utilizaron fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas no demostraron beneficio alguno en la reducción de la tasa de AVC, como confirman dos meta-análisis que abarcan 13 centros (400 AVC en 40.000 participantes) [22].

La primera evidencia de la utilidad de las estatinas en la prevención de AVC isquémicos surgió del reanálisis de los resultados del estudio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*). Aparte de su eficacia en la prevención secundaria de la coronariopatía, se observó una disminución del 28% del riesgo relativo de sufrir AVC. Resultados similares se refirieron posteriormente en diversos estudios con pravastatina. El metanálisis de estas series, con inclusión de 445 AVC en 28.548 participantes sugiere una reducción en dicho riesgo del 27-31% en pacientes con un IAM previo y del 11-20% en los estudios de prevención primaria [21]. Este efecto es similar al obtenido en la reducción de riesgo de IAM, alrededor del 30% en los estudios de prevención secundaria, si bien la incidencia de AVC fue cinco veces inferior.

Posteriormente, el estudio LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), sobre prevención secundaria en 9.014 supervivientes de un IAM tratados con pravastatina o placebo y seguidos durante 6 años, volvió a demostrar una reducción en el riesgo de AVC del 19%, similar a la de IAM y mortalidad de origen coronario (23%) [23].

Probablemente, la mayor evidencia

Tabla II. Estudios en curso para la prevención de AVC con fármacos hipolipemiantes [25].

Estudio	Criterio mayor de inclusión	Tiempo de evolución	Fármacos	N
HPS (<i>Heart Protection Study</i>)	Alto riesgo muerte Patología vascular	–	Simvastatina	20.536
PROSPER	Patología vascular (previa o riesgo de)	–	Pravastatina	5.840
SPARCL	AIT o AVC	< 6 meses	Atorvastatina	4.200

de la utilidad de las estatinas en la prevención de la patología isquémica cerebral de origen arterioscleroso aparece en los resultados del estudio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*). Aunque se trata de otro estudio de prevención secundaria en 4.159 pacientes con cardiopatía isquémica previa, la incidencia de AVC figura entre sus objetivos predefinidos y, por primera vez, analiza la etiología hemorrágica de forma separada. El grupo tratado con pravastatina (40 mg/día) mostró, tras 5 años de seguimiento, una reducción del riesgo de AVC del 32%, y del 27% en el de AVC y AIT frente al grupo control [24].

Más recientemente, los resultados del estudio VA-HIT (*Veterans Affairs Cooperative Program High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*), sugieren la eficacia del gemfibrocil en un estudio de prevención secundaria de accidentes coronarios sobre 2.531 pacientes seguidos durante 5 años. Los pacientes del grupo tratado con gemfibrocil presentaron una reducción del riesgo relativo de AVC y AIT del 25 y 59%, respectivamente [21].

El principal problema de estos estudios es que, en general, sólo incluyen pacientes con patología coronaria. De

hecho, el reciente metaanálisis de cinco ensayos clínicos con hipolipemiantes, con inclusión del LIPID y CARE, no permite establecer con suficiente nivel de evidencia el efecto beneficioso de la manipulación farmacológica de los niveles plasmáticos de lípidos, sobre la incidencia de AVC, en pacientes con sintomatología vascular cerebral en ausencia de coronariopatía. Si bien, a la luz del beneficio registrado en pacientes con patología coronaria en tratamiento con estatinas, aquellos pacientes con AIT o AVC y antecedentes de patología coronaria deberían tratarse con dichos fármacos con el objetivo de mantener sus niveles plasmáticos de colesterol por debajo de 5 mmol/L [25]. Estas recomendaciones se recogen en las *National Guidelines for Stroke* [26].

No obstante, es probable que los estudios en curso (Tabla II) permitan, en fecha próxima, afinar o ampliar estas indicaciones [25].

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

La ECA es una enzima del grupo de las metaloproteasas con dos acciones bioquímicas básicas: cataliza el paso de angiotensina I a angiotensina II e inter-

viene en el catabolismo de la bradiquinina en péptidos inactivos. La ECA se identifica de forma fisiológica en el endotelio y adventicia de la pared vascular normal. No obstante, su sobreexpresión en la capa media e infiltrado inflamatorio se ha observado en las placas complicadas y es responsable del desequilibrio en la producción local de angiotensina II/bradiquinina, capaz de activar mecanismos aterogénicos tales como la expresión de moléculas de adhesión, proliferación y migración celular o reclutamiento de leucocitos hacia el interior de la pared vascular. Sobre la base de estas observaciones, se ha propuesto la utilización de inhibidores de la ECA como estabilizadores de la placa de ateroma e inhibidores de su progresión. Los dos estudios de prevención de cardiopatía isquémica con angiografía seriada, QUIET (*Quinapril Ischemic Event Trial*) y *Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial*, no demostraron variación en la tasa de progresión, aunque sí una disminución en la incidencia global de muerte, IAM y AVC [27].

El metanálisis de cuatro ensayos clínicos sobre pacientes con coronariopatía establecida demostró una reducción del 30% en el riesgo de AVC. La mayor parte de los casos se aportaba en un estudio, el HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), que incluyó 9.297 normotensos con otros factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con ramipril demostró una reducción del riesgo de AVC del 32% a los 4 años [28].

Efectos similares se han referido en estudios de prevención secundaria, y destaca entre ellos el PROGRESS (*Pe-*

rindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), que incluyó 6.105 pacientes con AIT o AVC menor. La asociación de perindopril e indapamida redujo en un 43% el riesgo de AVC, acompañado de una reducción de los niveles de presión arterial de 12/5 mmHg. Sin embargo, la monoterapia con el IECA produjo una disminución no significativa de la incidencia de AVC, con una reducción más moderada de la presión sistémica, que sugería que éste podría ser el mecanismo primordial por el que actúan estos fármacos [29].

Terapia hormonal sustitutiva

La eficacia de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en la prevención de ACV durante la menopausia es todavía un tema controvertido. La mayor incidencia de IAM y su peor pronóstico que en hombres de similar estrato de edad, favorecerían su utilización con fines preventivos. Esta impresión se ha reforzado por los resultados de algunos estudios observacionales.

No obstante, la experiencia en estudios aleatorizados es limitada y contradictoria a la vista de los resultados de los dos principales ensayos clínicos hasta la fecha: el HERS (*Heart and Estrogen/Progestin trial*) en pacientes con coronariopatía clínicamente establecida, y el PHASE (*Papworth HRT Atherosclerosis*) en mujeres posmenopáusicas con patología isquémica confirmada mediante coronariografía.

En el estudio HERS se administró THS con estrógenos a todas las mujeres incluidas en el grupo estudio. El seguimiento a los 4 años no demostró una

reducción en la incidencia de IAM o muerte de origen cardíaco [30].

De las 134 integrantes del grupo sometido a tratamiento en el estudio PHASE, 76 recibieron THS con parches cutáneos de estrógenos y progesterona, mientras que a las 58 que se habían sometido a histerectomía con anterioridad se les administró sólo el componente estrogénico. El análisis de los resultados a los 30 meses de seguimiento no reveló diferencia significativa en la tasa de IAM, angina inestable o muerte cardiogénica respecto al grupo control. Aunque no incluido como objetivo primario, se registraron AIT o AVC no mortal en cinco pacientes del grupo estudio frente a tres en el control [31].

Además, en ambos estudios se observó un aumento en la incidencia de trombosis venosas de las extremidades, que sugiere un efecto procoagulante de la THS sobre el sistema venoso profundo de estos pacientes.

Por otra parte, algunos estudios observacionales han demostrado unos niveles plasmáticos de testosterona inferiores en los pacientes con coronariopatía. El posible papel preventivo de su administración se ha sugerido en un estudio [32].

Antioxidantes (vitamina E)

El posible papel protector de los antioxidantes frente a los procesos de aterogénesis proviene, en gran parte, de las experiencias en dos modelos de ratones *knock-out* o con delección selectiva del gen de la lipoxigenasa y del receptor *scavenger* CD36. El primero de ellos está involucrado en la generación de LDL oxidadas (LDL-ox) y el segundo

en su captación e internalización a través de la membrana celular. Estos ratones son resistentes al desarrollo de lesiones arteriosclerosas, lo que sugiere que el bloqueo farmacológico del proceso de oxidación de las LDL podría tener un efecto terapéutico.

Son numerosas las sustancias ensayadas con esta finalidad, incluyendo el probucol, difenil-fenilendiamina, betacarotenos y las vitaminas C y E.

El probucol ha sido uno de los fármacos más utilizados en modelos animales. Sin embargo, su acción hipolipemiante y otros efectos biológicos asociados dificultan la valoración aislada de su mecanismo antioxidante. Por este motivo, los ensayos clínicos con esta sustancia son prácticamente inexistentes.

A pesar de las expectativas depositadas inicialmente en la vitamina E, a raíz de la reducción del 47% en la incidencia de muerte e IAM obtenida tras la administración diaria de 400-800 UI de vitamina E en el estudio CHAOS, estos resultados no se han conseguido reproducir posteriormente en los dos mayores ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha: el HOPE –ramipril y vitamina E (400 UI/día)– y el GISSI –ácidos grasos ω -3 poliinsaturados y vitamina E (300 mg/día)– [33].

Antiinflamatorios (anti-COX-2)

Como se ha mencionado con anterioridad, la COX es la enzima limitante en la síntesis de PG, que controla la generación de PGH a partir del ácido araquidónico. Existen dos isoformas: la COX-1, que se expresa de forma constitutiva en las células endoteliales y CML e inter-

viene en la síntesis de PGI₂ o prostaciclina y tromboxano A₂, mientras que la isoforma COX-2 es inducible y está involucrado en los procesos inflamatorios mediados principalmente a través de la síntesis de PGE₂.

La aspirina es un inhibidor inespecífico de la COX en sus dos isoformas, por lo que se ha argumentado que parte de sus efectos protectores podrían mediarse por su acción antiinflamatoria; no obstante, este efecto tendría escasa relevancia, ya que la inhibición de la COX-1 por el AAS es unas 170 veces más potente que sobre la COX-2.

El descubrimiento de los inhibidores específicos de la COX-2 (nimesulide, etodolac, meloxicam, rofecoxib, celecoxib) ha supuesto un paso importante, al mantener una potente acción antiinflamatoria con mínima repercusión sobre la mucosa gastrointestinal. Sin embargo, despertó ciertas precauciones un aparente e inesperado aumento de la incidencia de IAM en los pacientes tratados con rofecoxib, aunque este posible efecto adverso se ha minimizado en posteriores revisiones [34].

La inhibición selectiva de la COX-2 con meloxicam, en combinación con aspirina y heparina, se ha asociado con un mejor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos [35], aunque se necesitan nuevos estudios para confirmar este efecto y su eventual utilidad en pacientes con patología cerebrovascular.

Inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP)

La identificación de diversas MMP, especialmente las MMP-2 y MMP-9 colo-

calizadas histológicamente en el infiltrado inflamatorio de las placas de ateroma, ha permitido establecer una fuerte asociación entre ambos procesos. Además, un reciente estudio demuestra que los niveles plasmáticos de MMP-9 se encuentran elevados en aquellos pacientes con estenosis carotídea y embolización reciente [36].

Aunque algunos estudios en modelos animales sugieren la utilidad potencial de los inhibidores específicos de las MMP [37] para inhibir la aterogénesis, no hemos identificado ensayos clínicos publicados para ensayar su seguridad y eficacia.

Fármacos inhibidores de la progresión

Aunque estrechamente relacionados con los fenómenos de remodelación y estabilización de la placa de ateroma, algunos fármacos parecen tener un mayor impacto sobre el ritmo de progresión de la placa de ateroma. Este efecto se ha analizado de forma específica en algunos de los ensayos clínicos que se presentan a continuación.

Antagonistas de los canales de calcio

Los primeros estudios diseñados para ensayar el efecto de los agentes bloqueantes de canales del calcio tipo dihidropiridina: nifedipina INTACT (*International Nifedipine Trial on Anti-atherosclerotic Therapy*), nicardipina MHS (*Montreal Heart Study*) e isradipina MIDAS (*Multicentre Isradipine/Diuretic Atherosclerotic Study*), demostraron una

disminución en la progresión y aparición de nuevas lesiones en pacientes con placas incipientes (estenosis < 20%). Sin embargo, no se consiguió rebajar la incidencia de ACV mayores y, de hecho, en dos de ellos se registró un mayor número de complicaciones.

Hasta ahora, tan solo la amlodipina y lacidipina ha mostrado un efecto beneficioso, lo que sugiere un mecanismo posiblemente diferente para este fármaco. En el estudio PREVENT (*Prospective randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*) [38] se valoró el efecto del tratamiento con besilato de amlodipina (10 mg), durante tres años, sobre la progresión de lesiones ateromatosas coronarias y carotídeas en 825 pacientes con coronariopatía documentada. Se observó una reducción del 31% en la incidencia combinada de IAM, AVC, angina inestable, insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización coronaria, frente al grupo placebo. Además, se observó una tasa de progresión de la ateromatosis carotídea significativamente inferior en el grupo sometido a tratamiento.

Resultados similares se han obtenido con la lacidipina en el estudio ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) [39], comparativo de atenolol (50-100 mg) frente a lacidipina (4-6 mg) en 1.868 pacientes con hipertensión moderada y seguidos durante 4 años. Se observó una progresión del espesor íntima/media (IMT) 40% inferior en el grupo sometido a tratamiento con lacidipina.

Las principales hipótesis para explicar la acción antiaterogénica de la amlo-

dipina apuntan hacia un efecto local sobre la membrana celular, como consecuencia de su lipofilia y estructura química, que interfiere la reacción en cadena de los radicales libres del oxígeno y peroxidación lipídica. Además, la amlodipina ha demostrado su capacidad para inhibir la proliferación de células musculares lisas en cultivo y la apoptosis de células endoteliales inducida por TNF- α , e incrementar la síntesis local de óxido nítrico [40].

Betabloqueadores

Los datos procedentes de estudios en modelos animales y humanos sugieren un efecto antiaterogénico de los betabloqueadores. Aunque se ha aducido su bien sabida acción simpaticolítica y hemodinámica (reducción de la frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad), su mecanismo de acción no se conoce completamente. En la última década, la atención de los investigadores se ha centrado en el estudio de su efecto protector sobre el endotelio derivado del aumento de la síntesis de PG, inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de la afinidad de las LDL hacia los proteoglicanos de la pared vascular.

La evidencia más sólida de este efecto proviene de dos grandes ensayos clínicos en pacientes con estenosis carotídeas seguidas mediante eco-Doppler: el BSCAPS (*Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study*) y el ELVA *Long-Term Treatment of Metoprolol (CR/XL on Surrogate Variables for Atherosclerotic Disease)* [41].

En el estudio BSCAPS ($n = 793$), la administración oral de 25 mg de metro-

polol de liberación prolongada (CR/XL) a personas con ECI asintomática redujo el espesor de la placa, de forma significativa frente al grupo control, a los 18 meses ($-0,058$ mm/año; $p < 0,001$) y 3 años ($-0,023$ mm/año; $p < 0,018$). Además, la incidencia de IAM, AVC y mortalidad fue significativamente inferior en el grupo tratado con betabloqueador.

Los resultados del ELVA sugieren un efecto aditivo del tratamiento con estatinas y betabloqueadores a través de diferente mecanismo. Al igual que el anterior, es un estudio aleatorizado, doble ciego, de prevención primaria, que incluyó sólo pacientes con hipercolesterolemia (colesterol total $> 6,5$ mmol/L y LDL > 5 mmol/L, $n = 92$) en tratamiento libre con estatinas. La asociación de 100 mg de metoprolol CR/XL provocó una disminución significativa del IMT a nivel del bulbo carotídeo, frente al grupo control, a los 12 meses ($-0,08$ mm frente a $-0,01$ mm; $p = 0,004$) y 3 años ($-0,06$ mm frente a $+0,03$ mm; $p = 0,011$).

HDL. Apo A-I Milano

La eficacia del tratamiento con HDL o sus principales apolipoproteínas (Apo A-I o Apo A-II) se conoce desde principios de los 90, al demostrar su capacidad para extraer el colesterol del interior de células en cultivo o inducir resistencia frente a la arteriosclerosis experimental en animales transgénicos transfectados con dichos genes [42]. La terapia con HDL incluye la administración endovenosa de Apo A-I auténtica o variantes recombinantes, pequeños péptidos con secuencia similar a la Apo A-I y vesículas unilamellares de fosfolípidos (liposomas que ac-

túan de forma sinérgica con las HDL plasmáticas aumentando su función).

Por otra parte, entre los habitantes de una pequeña localidad del norte de Italia, Limone sul Garda, viven alrededor de 40 portadores de una variante de la apolipoproteína A-I conocida como Apo A-I Milano. Estos individuos se caracterizan por sus bajos niveles plasmáticos de HDL-colesterol y una paradójica baja incidencia de ACV y longevidad. Su mecanismo de acción no se conoce bien, aunque podría relacionarse con una mayor capacidad de dimerización como consecuencia de la sustitución de cisteína por arginina en la posición 173. Se han utilizado complejos de fosfolípido y Apo A-I Milano recombinante en modelos animales que han demostrado su capacidad para movilizar el colesterol de la pared y reducir así el espesor de la placa. Recientes estudios en humanos con dichos complejos (ETC-216), administrados de forma endovenosa cinco veces en intervalos semanales, han demostrado una reducción significativa de la ateromatosis coronaria medida con ecografía intravascular (IVUS) [43].

Antibióticos

Son numerosos los estudios en modelos animales, seroepidemiológicos y piloto con antibióticos que avalan la etiología infecciosa de la aterogénesis, especialmente aquellos que la relacionan con la *Chlamydia pneumoniae*. Su papel en la progresión de la ateromatosis carotídea se ha sugerido en estudios que demuestran el mayor aumento del IMT en pacientes seropositivos [44].

Los resultados del estudio CLARIFY suscitaron especial interés al demostrar una reducción del riesgo de ACV en pacientes con infarto no-Q o angina inestable atribuidos al tratamiento durante 3 meses con claritromicina. En un estudio sobre 272 pacientes con AVC tratados con roxitromicina (159 mg diarios durante 30 días) se observó una disminución significativa del IMT a los 2 años. No obstante, no se ha conseguido confirmar la reducción en la incidencia de IAM, AVC o muerte vascular ni en éste ni en el metanálisis de otros ensayos clínicos similares [45,46].

Conclusiones

Tal y como se refleja en la tabla III, el control de la presión arterial y la endarterectomía carotídea son todavía las principales estrategias en la prevención primaria y secundaria del AVC, respectivamente [47].

La aspirina en dosis bajas (75-150 mg) es el fármaco de elección en la prevención de AVC en pacientes con estenosis carotídea sintomática sin indicación para endarterectomía, si bien dosis superiores se aconsejan durante la fase aguda y primeras semanas tras un AVC. Las tienopiridinas pueden disminuir en alrededor de un 10% el riesgo de un nuevo AVC frente a la aspirina, aunque la eficacia de su asociación requiere todavía nuevos estudios. Los inhibidores de la GP IIb/IIIa han demostrado su eficacia en la prevención de nuevos episodios vasculares en pacientes de alto ries-

Tabla III. Efectividad de distintas estrategias terapéuticas en la prevención de AVC.

Prevención	Estrategia	RRR	NNT
Primaria			
	Hipotensores	42 (33-50)	7.937
	Estatinas	25 (14-35)	13.333
	Aspirina (población normal)	Aumento RR ^a	NS
	Aspirina (IAM previo)	36 (15-51)	400
	Inhibidores ECA	30 (15-43)	11.111
	Endarterectomía carotídea	NS	NS
Secundaria			
	Hipotensores	28 (15-39)	51
	Estatinas	25 (14-35)	57
	Aspirina	28 (19-36)	77
	Tienopiridinas (frente a aspirina)	13 (3-22)	64
	Endarterectomía carotídea	44 (21-60)	26

^a Aumento del riesgo relativo (reducción del 5% hasta aumento 22%). RRR: reducción de riesgo relativo. NNT: número necesario de pacientes tratados para prevenir un caso.

go de oclusión coronaria inmediata. No obstante, la falta de eficacia de los preparados orales y la elevada tasa de hemorragias intracraneales limitan sus opciones en el tratamiento de la patología vascular cerebral.

Las estatinas reducen de forma significativa la incidencia del primer AVC. Sin embargo, su beneficio absoluto es inferior que en la patología coronaria. Por tanto, su uso debería limitarse a pacientes con diabetes o arteriosclerosis sintomática coronaria, carotídea o de las extremidades, y en función de los niveles basales de

c-LDL, según las directrices del *National Cholesterol Educational Program* [48].

Los resultados de los primeros ensayos clínicos con inhibidores de la ECA y betabloqueadores sugieren un posible papel en la estabilización y retardo de la progresión de la placa carotídea, respectivamente. Su incorporación progresiva en el tratamiento de pacientes con estenosis carotídea requiere todavía delimitar las indicaciones.

Otros fármacos con perspectivas prometedoras, como los antagonistas de los canales del calcio, antiinflamatorios, inhibidores de las MMP o preparados de apolipoproteínas, necesitan probar su eficacia en nuevos ensayos clínicos.

El uso de antioxidantes, antibióticos y terapia hormonal sustitutiva no ha demostrado, por el momento, beneficio alguno en la prevención primaria o secundaria de la patología isquémica cerebral.

Bibliografía

1. Morais J. Insights from CURE: using clopidogrel on top of standard therapy. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 1): 17-21.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: 1: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
3. Fuchs M, Hilfiker A, Kaminski K, Hilfiker-Kleiner D, Guener Z, Klein G, et al. Role of interleukin-6 for LV remodeling and survival after experimental myocardial infarction. *FASEB J* 2003; 17: 2118-20.
4. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Secondary Prevention Study 2: dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
5. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001246.
6. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-36.
8. Hacke W. From CURE to MATCH: ADP receptor antagonists as the treatment of choice for high-risk atherothrombotic patients. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 1): 22-6.
9. Diener H, Cunha L, Forbes, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
10. Aviles RJ, Bhatt DL. Antiplatelet therapies in combination for the treatment of patients with stable and unstable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 177-82.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
12. Hankey GJ. Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in the acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: setting a new standard of Care. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl): 11-6S.
13. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001458.
14. Hamm CW. Anti-integrin therapy. *Annu Rev Med* 2003; 54: 425-35.
15. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled. *Stroke* 2000; 31: 601-9.
16. Adams H, Barnathan E, Bogousslavsky J. Abciximab in acute ischemic stroke: a ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study [in process].
17. Algra A, de Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD001342.
18. Sandercock P, Mielke O, Jiu M, Counsell C. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000029.
19. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000; 355: 19-24.
20. Kinlay S, Selwyn AP. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 9-13B.
21. Crouse JR. Effects of statins on carotid disease and stroke. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 535-41.
22. Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* 1995; 155: 50-5.
23. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-26.
24. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
25. Manktelow B, Gillies C, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD002091.
26. Wade DT and the Intercollegiate Working party for Stroke. National clinical guidelines for stroke 2000. In Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM, eds. London: The Royal College of Physicians of London; 2000.
27. Higgins JP. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors reverse atherosclerosis? *South Med J* 2003; 96: 569-79.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 357: 89-95.
29. Strandgaard S. Hypertension and stroke. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: 23-7S.
30. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-62.
31. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
32. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 313-40.
33. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 603-7.
34. Schieffer B, Drexler H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2003; 91: 12-8.
35. Altman R, Luciaroli HL, Muntaner J, Del Río F, Berman SG, López R, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002; 106: 191-5.
36. Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Plasma MMP-9-a marker of carotid plaque instability. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 17-21.
37. Sieravogel MJ, Pasterkamp G, de Kleijn DP, Strauss BH. Matrix metalloproteinases: a therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1033-40.
38. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
39. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
40. Mason RP. Atheroprotective effects of long-

- acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 (Suppl 3): 11-7.
41. Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B, Hulthe J. Antiatherosclerotic effects of beta-blockers. *Am J Cardiol* 2003; 91: 25-9.
 42. Newton RS, Krause BR. HDL therapy for the acute treatment of atherosclerosis. *Atheroscler Suppl* 2002; 3: 31-8.
 43. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.
 44. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Reduced progression of early

carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Circulation* 2002; 106: 2428-33.

45. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to *Chlamydia pneumoniae* (Taiwan acute respiratory) seropositivity. *Circulation* 2001; 103: 1390-5.
46. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 208-13.
47. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 1388-95.
48. Kirshner HS. Medical prevention of stroke, 2003. *South Med J* 2003; 96: 354-8.

PAPEL DE LOS NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ESTENOSIS CAROTÍDEA

Resumen. Introducción. En esta revisión se analiza la eficacia de los principales fármacos disponibles para la prevención de accidentes vasculares cerebrales (AVC), en pacientes con estenosis carotídea, a la luz de los principales ensayos clínicos. Desarrollo y conclusiones. La aspirina es todavía el fármaco de elección en la prevención primaria y secundaria de AVC en pacientes con estenosis carotídea o patología coronaria, si bien las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel) pueden disminuir en un 10 % el riesgo de un nuevo AVC, en comparación con ésta. El uso profiláctico de aspirina en la prevención primaria de accidentes cardiovasculares no parece justificado en la población general. Las estatinas reducen de forma significativa la incidencia del primer AVC. Sin embargo, su uso debería limitarse a pacientes con diabetes o arteriosclerosis sintomática coronaria, carotídea o de las extremidades, y en función de los niveles basales de c-LDL. Los resultados de los primeros ensayos clínicos con inhibidores de la ECA y betabloqueantes sugieren un posible papel en la estabilización y retardo de la progresión de la placa carotídea, respectivamente. Otros fármacos con perspectivas

PAPEL DOS NOVOS FÁRMACOS NO TRATAMENTO DOS DOENTES COM ESTENOSE CAROTÍDEA

Resumo. Introdução. Nesta revisão analisa-se a eficácia dos principais fármacos disponíveis para a prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em doentes com estenose carotídea, à luz dos principais ensaios clínicos. Desenvolvimento e conclusões. A aspirina permanece o fármaco de eleição na prevenção primária e secundária de AVC em doentes com estenose carotídea ou patologia coronária, mais as tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel) podem reduzir um 10 % o risco de novo AVC, em comparação com esta. O uso profilático da aspirina não parece justificado na prevenção primária de acidentes cardiovasculares na população em geral. As estatinas reduzem de forma significativa a incidência do primeiro AVC. Contudo, o seu emprego deveria limitar-se a doentes com diabetes ou com arteriosclerose sintomática coronária, carotídea ou dos membros, e em função dos níveis basais de c-LDL. Os resultados dos primeiros ensaios clínicos com inibidores da ECA e beta-bloqueadores sugerem um possível papel na estabilização e atraso da progressão da placa carotídea, respectivamente. Outros fármacos com perspectivas prometedoras, co-

prometedoras, como los antagonistas de los canales del calcio, antiinflamatorios, inhibidores de las MMP o preparados de apolipoproteínas, necesitan probar su eficacia en nuevos ensayos clínicos. El uso de antioxidantes, antibióticos y terapia hormonal sustitutiva no ha demostrado, por el momento, beneficio alguno en la prevención primaria o secundaria de AVC. [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S109-26].

Palabras clave. Arteriosclerosis. Estenosis carotídea. Fármacos.

mo os antagonistas dos canais de cálcio, anti-inflamatórios, inibidores das MMP ou preparados de apolipoproteínas, necessitam provar a própria eficácia em novos ensaios clínicos. O uso de antioxidantes, antibióticos e terapia hormonal de substituição não demonstraram, de momento, qualquer benefício na prevenção primária ou secundária de AVC. [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S109-26].

Palavras chave. Arteriosclerose. Estenose carotídea. Fármacos.