

Grosor íntima-media como variable sustitutiva de aterosclerosis

E. Ros

Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El estudio clínico aleatorizado, en el que se compara un tratamiento activo con placebo o 2 tratamientos de potencia desigual, y cuya variable principal son los con episodios isquémicos coronarios o cerebrovasculares, es el paradigma de la medicina basada en la evidencia respecto a la eficacia de cualquier tratamiento, conservador o farmacológico, dirigido a prevenir las complicaciones clínicas de la aterosclerosis, sean modificaciones del estilo de vida, suplementos de macro o micronutrientes, terapias hormonales o fármacos hipolipidemiantes, antihipertensivos, antidiabéticos, antitrombóticos, antiobesidad u otros. Se trata de estudios con un seguimiento amplio, en general de 5 años, costosos y que, obligadamente para no tener que seguir a un número demasiado grande de participantes con pocos episodios esperados, incluyen sólo individuos de alto riesgo cardiovascular. El estudio TNT¹, recientemente publicado, en el que se compara una dosis de 10 y 80 mg de atorvastatina durante 5 años en 10.003 pacientes (19% mujeres) de edad entre 35 y 75 años, con enfermedad cardíaca coronaria (ECC) estable y que confirmó la noción de que "el colesterol cuanto más bajo, mejor", es el último ejemplo de este tipo de grandes estudios, generalmente sólo asumibles por importantes compañías farmacéuticas. Este breve resumen del TNT sirve para comprender las limitaciones de la mayoría de estos estudios: un alto número de participantes y una larga duración para tener suficiente potencia estadística, sólo pacientes de alto riesgo (en este caso en prevención secundaria), un rango de edad limitado y minoría de mujeres.

Otros estudios clínicos que proporcionan un grado de evidencia científica similar en el campo de la aterosclerosis, sin necesitar un tamaño muestral importante ni tantos años de intervención, son los estudios angiográficos, que evalúan la progresión o regresión con el tratamiento de las lesiones oclusivas arteriales, en general coronarias. La angiografía coronaria ha sido durante muchos años la técnica estándar para valorar la gravedad de la ECC, sus cambios con el tratamiento y la predicción de futuros episodios isquémicos. Esta técnica permite evaluar el lumen arterial y cuantificar el diámetro de las estenosis coronarias; sin embargo, no puede estudiar las características de la pared arterial ni detectar lesiones tempranas. En las décadas de los años ochenta y noventa, la arteriografía coronaria cuantitativa secuencial se utilizó en diversos estudios clínicos que evaluaron la eficacia antiaterosclerótica del tratamiento hipolipemiante en pacientes con ECC, y demostró con claridad que las reducciones importantes del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se asociaban a la detención de la progresión e incluso a la regresión de la aterosclerosis coronaria². Es evidente que los estudios angiográficos utilizan una técnica cruenta, costosa y sólo aplicable a pacientes con ECC sintomática, por lo que, aunque requieran menos participantes y duren menos tiempo, también tienen importantes limitaciones.

La ecografía intravascular, de desarrollo mucho más reciente, es una técnica que ofrece imágenes precisas de la pared arterial y permite cuantificar el volumen de las placas de ateroma³. Estas características la hacen muy atractiva en la evaluación de la eficacia de tratamientos que pueden modificar la evolución de la aterosclerosis, obviamente en pacientes seleccionados con ECC. Un estudio reciente que ha usado la ecografía intracoronaria con este objetivo, cuyos resultados concuerdan con los del estudio TNT¹, es el estudio REVERSAL⁴, que demostró regresión del ateroma coronario en pa-

Correspondencia: Dr. E. Ros.
Unidad de Lípidos.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: eros@clinic.ub.es

Recibido el 30 de mayo de 2005 y aceptado el 2 de junio de 2005.

cientes tratados con atorvastatina 80 mg durante 18 meses en comparación con la progresión de lesiones en pacientes que recibieron pravastatina 40 mg. Aunque seguramente esta técnica se aplicará cada vez más como sustituto de la angiografía en estudios de progresión de la aterosclerosis en pacientes con ECC, se trata de una técnica cruenta y con limitaciones similares a las de la angiografía.

En la década de los años noventa, se desarrollaron varios métodos diagnósticos inciertos de detección por la imagen de aterosclerosis preclínica, como la ecografía carotídea, la tomografía computarizada (TC) de haz de electrones para la detección de calcio coronario y la resonancia magnética vascular⁵. Estas técnicas pueden evaluar la carga aterosclerótica y sus cambios con el tratamiento sin ningún riesgo y son aplicables a individuos con o sin ECC, lo que las hace muy atractivas para estudios clínicos de regresión "no angiográfica". La detección de calcio coronario mediante TC de haz de electrones requiere un equipamiento costoso y por ahora poco disponible en España⁵⁻⁷. Se trata de una técnica muy sensible (si se detecta calcio es porque hay placas; sensibilidad 95%), pero poco específica (muchas placas no están calcificadas; especificidad 45-50%), por lo que la American Heart Association no la considera indicada para el cribado del riesgo o como variable sustitutiva de la eficacia en estudios clínicos⁷.

La ecografía carotídea, que visualiza directamente la morfología de la pared arterial⁸, es la única técnica recomendada por la American Heart Association y aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos como variable sustitutiva de morbilidad cardiovascular en estudios clínicos de progresión o regresión de la aterosclerosis. Como se ha demostrado en 11 estudios clínicos con hipolipemiantes efectuados en los últimos 10 años⁹⁻¹¹, los cambios del grosor íntima-media (GIM) de la pared carotídea evaluados por ecografía son una excelente variable sustitutiva de la evolución de la aterosclerosis. En comparación con la incidencia de episodios isquémicos o los cambios angiográficos, las principales ventajas de utilizar el GIM carotídeo como variable sustitutiva son un número sustancialmente menor de participantes (menos de 1.000 en todos los estudios y menos de 500 en la mayoría) y una duración del estudio inferior a los 5 años, y a veces basta con 1 año para tener suficiente poder estadístico⁹⁻¹¹. Dos de los estudios más recientes que usaron el GIM como variable sustitutiva partieron de la misma hipótesis que los estudios TNT con variables clínicas³ y REVERSAL con ecografía intravascular⁴, y utilizaron estatinas con distinta poten-

cia para demostrar que "el colesterol cuanto más bajo, mejor". A este respecto, el estudio ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression)¹² es paradigmático, puesto que demostró regresión del GIM carotídeo con atorvastatina 80 mg, que redujo el cLDL un 52%, frente a progresión con simvastatina 40 mg (reducción del cLDL 42%), durante 2 años de tratamiento en 325 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Resultados similares se obtuvieron en el estudio ARBITER (ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol)¹³, que comparó atorvastatina 80 mg (reducción del cLDL 49%) con pravastatina 40 mg (reducción del cLDL 29%) en pacientes con hipercolesterolemia moderada con y sin ECC.

Otra ventaja de la ecografía carotídea es que se trata de una técnica disponible, poco costosa y, sobre todo, completamente inocua. Ésta es la razón por la que puede usarse en cualquier población, independientemente del riesgo cardiovascular, incluso en niños. Por ejemplo, en un trabajo reciente, que no era un ensayo clínico sino un estudio transversal, se demostró que el GIM carotídeo de niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota está engrosado en comparación con el de sus hermanos no afectados¹⁴.

No todo son ventajas para la ecografía carotídea, ya que es una técnica joven que aún no está suficientemente estandarizada, y los distintos protocolos empleados dificultan la comparación de los resultados entre estudios. Revisiones recientes^{15,16} y un primer intento de consenso¹⁷ ilustran con claridad las virtudes y los defectos de esta técnica. En esencia, para una correcta interpretación de los resultados de la ecografía carotídea, debe seguirse un protocolo riguroso, que tiene en cuenta numerosos factores, desde la colocación del paciente en la mesa de examen hasta los ángulos exactos de interrogación de los segmentos carotídeos examinados. Esto es básico en estudios de progresión y de regresión, en los que además debe haber unos equipos de ultrasonografía y transductores comunes y se deben certificar con un exhaustivo control de calidad, del mismo modo que deben certificarse los exploradores, que previamente han demostrado una variabilidad aceptable en sus medidas en los mismos individuos explorados en días distintos. Esta variabilidad es crucial para determinar el tamaño y poder estadístico de la muestra. Además, es imprescindible una lectura y un análisis centralizado de las imágenes recogidas en vídeo o disco óptico. Las medidas del GIM deben tomarse en zonas bien delimitadas y libres de placas de ateroma, en gene-

ral en la carótida común, la bifurcación y la carótida interna de ambos lados, si bien las mediciones más reproducibles son las realizadas en la pared posterior de la carótida común, la única susceptible de mediciones automatizadas con un programa informático apropiado.

La utilidad del GIM carotídeo como variable sustitutiva de episodios cardiovasculares hace que las agencias nacionales de registro de nuevos fármacos con presuntas propiedades antiateroscleróticas soliciten cada vez más a las compañías farmacéuticas evidencias basadas en este tipo de estudios. Así, actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de este tipo con rosuvastatina comparada con placebo en individuos asintomáticos que no serían candidatos a tratamiento hipocolesterolemiantre, según las directrices actuales, pero con un GIM carotídeo patológico (estudio METEOR)¹¹. Pero hay muchos más estudios de regresión del GIM carotídeo en marcha o en fase de diseño con nuevos hipolipemiantes, como la ezetimiba (estudio ENHANCE, datos de archivo Schering-Plough) o un inhibidor de la ACAT (estudio CAPTIVATE, Sankyo) o con nuevos fármacos pluripotenciales, como el rimonabant (estudio AUDITOR, Sanofi). Por tanto, el futuro de los estudios clínicos en aterosclerosis está ya aquí y se llama GIM.

Bibliografía

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al, for the Treating to New Targets (TNT) investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
2. Archbold RA, Timmis AD. Modification of coronary artery disease progression by cholesterol-lowering therapy: the angiographic studies. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:527-34.
3. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001; 103:604-16.
4. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80.
5. Ros E, Zambón D, Gilabert R. Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis preclínica y su utilización para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler.* 2002;14:187-97.
6. Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet.* 2004;363:557-9.
7. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VG. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102: 126-40.
8. Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Current Perspective. Improving coronary risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and non-invasive cardiovascular tests. *Circulation.* 2001;104:1863-7.
9. Junyent M, Ros E. ¿Son necesarios los estudios angiográficos para valorar la eficacia del tratamiento hipolipidemiante? *Clin Invest Arterioscler.* 2005;17 Supl 2:7-15.
10. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2004;177:433-42.
11. Kastelein JJP, De Groot E, Sakatsing R. Atherosclerosis measured by B-mode ultrasonography: effects of statin therapy on disease progression. *Am J Med.* 2004;116(6A):31S-6S.
12. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357:577-81.
13. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002;106:2055-60.
14. Wiegman A, De Groot E, Hutton BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet.* 2004;363:369-70.
15. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002;90 Supl 10C:18L-21L.
16. Riley WA. Cardiovascular risk assessment in individual patients from carotid intima-medial thickness measurements. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:225-31.
17. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:346-9.