

¿Son necesarios los estudios angiográficos para valorar la eficacia terapéutica del tratamiento hipolipemiante?

M. Junyent y E. Ros

Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La angiografía coronaria ha sido la técnica estándar para valorar la enfermedad coronaria y sus cambios con el tratamiento. Esta técnica visualiza el lumen y las estenosis coronarias, pero no la pared arterial. Otras limitaciones son su agresividad, su alto coste y su aplicabilidad restringida a pacientes con enfermedad coronaria establecida. Las nuevas técnicas de detección por la imagen de la aterosclerosis preclínica (ecografía carotídea, tomografía computarizada para la detección de calcio coronario y resonancia magnética vascular) permiten evaluar de manera incruenta la carga aterosclerótica y sus cambios con el tratamiento en individuos con o sin enfermedad coronaria. Otra técnica reciente, la ecografía intravascular, también es agresiva, pero resulta útil porque evalúa tanto el lumen como la pared arterial. Aunque todavía no está estandarizada, la medición ecográfica del grosor íntima-media carotídeo es la técnica más asequible y la única recomendada para estudios de regresión de la aterosclerosis. Varios estudios clínicos han demostrado detención de la progresión o regresión de la aterosclerosis carotídea tras el tratamiento con estatinas durante 1-4 años. Los estudios angiográficos para la valoración de la eficacia terapéutica del tratamiento hipolipemiante no son realmente necesarios.

Palabras clave:

Aterosclerosis. Tratamiento hipolipemiante. Estudios de regresión. Ecografía carotídea. Grosor íntima-media. Ecografía intravascular. Calcio coronario. Resonancia magnética vascular.

ARE ANGIOGRAPHIC STUDIES NECESSARY TO EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF LIPID-LOWERING THERAPY?

Coronary angiography has been the standard technique to evaluate coronary disease and its changes with treatment. This technique can visualize the coronary lumen and stenosis but not the arterial wall. Other limitations are that it is an aggressive and expensive procedure and its use is restricted to patients with established coronary disease. New imaging techniques for the protection of preclinical atherosclerosis (carotid ultrasonography, computed tomography for the detection of coronary calcium and vascular magnetic resonance imaging) allow atherosclerotic load and its changes with treatment to be evaluated noninvasively in individuals with or without coronary disease. Another recent technique, intravascular ultrasonography, is also aggressive, but is useful because it evaluates both the lumen and the arterial wall. Although still not standardized, ultrasonographic measurement of carotid intima-media thickness is the most accessible technique and is the only procedure recommended for studies of atherosclerosis regression. Various clinical studies have demonstrated that progression of carotid atherosclerosis is halted or that there is regression after 1-4 years of treatment with statins. Angiographic studies to evaluate the therapeutic efficacy of lipid lowering drugs are not really required.

Correspondencia: Dr. E. Ros.

Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic. Villarroel 170. 08036 Barcelona. España. Correo electrónico: eros@clinic.ub.es

Key words:

Atherosclerosis. Lipid-lowering therapy. Regression studies. Carotid ultrasonography. Intima-media thickness. Intravascular ultrasonography. Coronary calcium. Vascular magnetic resonance imaging.

Introducción

La angiografía coronaria ha sido durante muchos años la técnica estándar para valorar la gravedad de la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y la predicción de futuros eventos coronarios. Se trata de una técnica cruenta, costosa y habitualmente sólo aplicable a pacientes con ECC sintomática, lo cual limita su aplicación clínica. La angiografía coronaria sólo permite evaluar el lumen arterial y cuantificar el diámetro de las estenosis coronarias; a diferencia de la ecografía, la angiografía no puede estudiar las características de la pared arterial ni detectar lesiones tempranas. En las décadas de los ochenta y los noventa, la arteriografía coronaria cuantitativa secuencial se utilizó con éxito en varios estudios clínicos que evaluaron la eficacia antiaterosclerótica del tratamiento hipolipemiante en pacientes con ECC. A partir de los estudios pioneros de Kane et al¹ y Brown et al² se demostró con claridad que las reducciones importantes del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se asociaban con la detención de la progresión e incluso con la regresión de la aterosclerosis coronaria³.

Tradicionalmente, los síndromes coronarios agudos eran atribuidos a lesiones coronarias que ocluían el lumen de modo significativo y, por tanto, podían detectarse en la angiografía. Sin embargo, la comparación de datos angiográficos y patológicos de pacientes que fallecían por un infarto poco después de haberseles realizado una angiografía coronaria en la década de los ochenta reveló que el factor causante más frecuente de la trombosis fatal era la rotura de una placa de ateroma (placa vulnerable) que no ocluía el lumen^{4,5}. Precisamente la disparidad temporal entre la notable y temprana mejoría clínica y los mínimos y tardíos cambios angiográficos, observados en los estudios de regresión con tratamiento hipolipemiante³, llevó al concepto de estabilización de la placa de ateroma y a un profundo cambio en el conocimiento de la biología de la aterosclerosis⁶, al mismo tiempo que proporcionó la base científica para una intervención terapéutica temprana en los síndromes coronarios agudos. Obviamente, estas observaciones llevaron a una revaluación del significado, tanto de las lesiones coronarias en la angiografía como de los cambios acontecidos en obstrucciones críticas tras el tratamiento hipolipemiante.

En la década de los noventa se desarrollaron varios métodos diagnósticos inciertos de detección por la imagen de la aterosclerosis preclínica (ecografía carotídea, tomografía computarizada [TC] de haz de electrones para la detección de calcio coronario y resonancia magnética [RM] vascular)⁷. La posibilidad de evaluar la carga aterosclerótica y sus cambios con el tratamiento mediante técnicas alternativas a la angiografía coronaria y, por tanto, exentas de riesgo y aplicables a individuos sin ECC, ha determinado su creciente utilización en estudios clínicos de regresión «no angiográfica». Más recientemente se ha desarrollado también una técnica cruenta pero de gran utilidad en la evaluación de las placas de ateroma coronarias y sus cambios con el tratamiento; se trata de la ecografía intravascular⁸.

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 es la ecografía carotídea, que visualiza directamente la morfología de la pared arterial⁹. Por este motivo, y por la abundancia de estudios clínicos con hipolipemiantes que han utilizado los cambios de la pared carotídea evaluados por ecografía como variable principal, el tema central de esta revisión será la ecografía carotídea. Se comentarán también dos métodos inciertos emergentes para el seguimiento de la aterosclerosis, pero mucho más costosos que la ecografía carotídea, la TC de haz de electrones, la RM vascular y la necesariamente cruenta ecografía intravascular.

Ecografía carotídea

Consideraciones generales

La ecografía carotídea es una técnica joven¹⁰, por lo que aún no está suficientemente estandarizada y los distintos protocolos empleados dificultan la comparación de los resultados de los muchos estudios que utiliza esta técnica. En revisiones recientes^{11,12} se ilustran con claridad las virtudes y los defectos de esta técnica. Para la interpretación de los resultados de la ecografía carotídea deben destacarse los siguientes aspectos:

1. La pared posterior de la carótida común (CC) es la más estudiada por dos motivos: *a)* es la más fácil de visualizar y medir, y *b)* se presta a la medición automatizada del grosor de la íntima-media (GIM), eliminando así el sesgo y la variabilidad inherentes a la lectura manual. Sin embargo, los engrosamientos focales del complejo íntima-media

(placas de ateroma) son infrecuentes en la CC, por lo que las mediciones en este segmento del árbol carotídeo no se relacionan tan bien con los factores de riesgo o con la incidencia de episodios clínicos como las obtenidas en segmentos más distales.

2. Por la aceleración del flujo sanguíneo y el aumento de las fuerzas de cizallamiento a partir de la bifurcación, el bulbo carotídeo (BC) y la carótida interna (CI) son los lugares predilectos para la formación de placas. Sin embargo, la inclusión del GIM de estos segmentos como variable sustitutiva presenta los siguientes problemas: *a)* es más difícil de visualizar que el GIM de la pared distal de la CC; *b)* hay un mayor potencial de datos «perdidos»; *c)* la variabilidad de las mediciones es 2-3 veces mayor que en la CC, y *d)* la medición automatizada no funciona bien.

Por estos motivos, en la mayoría de los estudios se incluyen todos los segmentos visibles de ambas carótidas (CC, BC y CI), tanto en la pared posterior como en la pared anterior, lo que produce un algoritmo compuesto de 12 mediciones (6 paredes de cada carótida) que suele expresarse como la media de todos los GIM medidos o la media de los GIM máximos. Aunque en algunos estudios transversales o prospectivos sólo se ha prestado atención a la prevalencia, el número, la altura máxima, la suma de alturas o la suma de las áreas de las placas para la medición de la aterosclerosis avanzada, los datos referentes a las placas no suelen tenerse en cuenta en los estudios de progresión. La ecografía femoral ha sido mucho menos utilizada, pero también resulta de interés en la evaluación del riesgo cardiovascular en general y de enfermedad vascular periférica en particular¹³.

Los datos obtenidos en estudios prospectivos indican que el aumento del GIM carotídeo (a partir de 0,8 mm o de 1 mm, según la edad y el riesgo poblacional) o la presencia de placas implican un aumento significativo del riesgo cardiovascular^{7,11,12}. Lógicamente, en la mayor parte de los estudios clínicos de regresión de la aterosclerosis carotídea se selecciona a candidatos con un GIM engrosado (fig. 1). A continuación se revisan los principales estudios clínicos que han utilizado la ecografía arterial externa (carotídea o femoral) para evaluar la eficacia del tratamiento hipolipemiante en la aterosclerosis.

Estudios clínicos con cambios del GIM medido por ecografía como variable principal

En la tabla 1 se resumen los resultados de los principales estudios clínicos con hipolipemiantes que han utilizado los cambios temporales del GIM

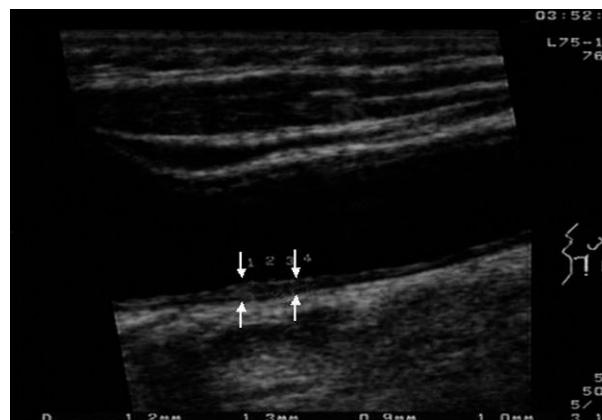


Figura 1. Imagen ecográfica de una sección longitudinal de la carótida común. La íntima-media, distancia existente entre las interfases lumen-íntima y media-adventicia de la pared distal (entre las flechas) está engrosada, lo que hace que el paciente sea un buen candidato al estudio de la eficacia del tratamiento hipolipemiante sobre la progresión de la aterosclerosis carotídea.

como variable sustitutiva principal de la eficacia terapéutica. En la figura 2 se muestran las diferencias medias en la progresión del GIM carotídeo observadas en cada uno de los 2 grupos de los estudios controlados con placebo.

El estudio ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Prevention Study)¹⁴, el primero que utilizó la ecografía carotídea para valorar eficacia, se efectuó en individuos asintomáticos con hipercolesterolemia (HC) moderada y aterosclerosis carotídea; el tratamiento con lovastatina redujo el cLDL un 28% y se asoció con regresión del GIM carotídeo en comparación con el grupo placebo. En el estudio PLAC II (Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid arteries)¹⁵ se evaluó la regresión de la aterosclerosis carotídea en varones con ECC, HC moderada y al menos 1 placa de ateroma en las carótidas tratados con pravastatina, la cual indujo un descenso medio del cLDL del 28%, y redujo la progresión del GIM en comparación con grupo que recibió placebo. En el estudio KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study)¹⁶ se seleccionó a varones asintomáticos con HC moderada y aterosclerosis carotídea para recibir tratamiento con pravastatina o placebo, y se demostró la menor progresión de la aterosclerosis carotídea y la ausencia de cambios en la ecografía femoral en el grupo tratado, que tuvo una reducción media del cLDL del 27%. El efecto beneficioso fue superior en los fumadores y en individuos con bajas concentraciones séricas de vitamina E. En el estudio CAIUS (Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study)¹⁷ tam-

Tabla 1. Estudios clínicos aleatorizados y controlados con cambios del grosor íntima-media carotídeo y/o femoral como variable sustitutiva principal

Estudio y referencia bibliográfica	Población	N	Intervención (dosis)	Duración (años)	Variable final	Efecto sobre GIM*
ACAPS ¹⁴	HC moderada y ateroma carotídeo	919	Lovastatina (20-40 mg) frente a placebo	3	GIM carotídeo	Regresión
PLAC II ¹⁵	ECC	151	Pravastatina (10-40 mg) frente a placebo	3	GIM carotídeo	↓ progresión
KAPS ¹⁶	HC moderada y ateroma carotídeo	447	Pravastatina (40 mg) frente a placebo	3	GIM carotídeo	↓ progresión
CAIUS ^{17,18}	HC moderada y ateroma carotídeo	305	Pravastatina (40 mg) frente a placebo	3	GIM femoral GIM carotídeo	Sin efecto Regresión
MARS ^{19,20}	ECC	188	Lovastatina (80 mg) frente a placebo	4	GIM carotídeo	Regresión
LIPID ²¹	ECC	522	Pravastatina (40 mg) frente a placebo	4	GIM carotídeo	Regresión
REGRESS ²²	ECC	225	Pravastatina (40 mg) frente a placebo	2	GIM carotídeo	Regresión
BCAPS ²³	HC moderada y ateroma carotídeo	793	Fluvastatina (40 mg) y metoprolol frente a placebo	3	GIM femoral GIM carotídeo	Regresión ↓ progresión
ASAP ²⁴	HC familiar	325	Atorvastatina (80 mg) frente a simvastatina (40 mg)	2	GIM carotídeo	Regresión (A) Progresión (S)
ARBITER ²⁵	HC moderada (con y sin ECC)	161	Atorvastatina (80 mg) frente a pravastatina (40 mg)	1	GIM carotídeo	Regresión (A) Estable (P)
Kent et al ²⁶	HC moderada	161	Atorvastatina (80 mg) frente a pravastatina (40 mg)	1	GIM carotídeo	↑ regresión con ↓ cLDL

GIM: grosor íntima-media; HC: hipercolesterolemia; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; (A): atorvastatina; (S): simvastatina; (P): pravastatina; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Excepto cuando se indica específicamente, el efecto indica el del fármaco activo sobre el del placebo.

bién se utilizó pravastatina en pacientes asintomáticos con HC moderada y evidencia ecográfica de aterosclerosis carotídea, y se observó la regresión del GIM en el grupo tratado frente a la progresión en el grupo placebo. Cabe destacar que el beneficio del tratamiento activo fue independiente de la reducción del cLDL (descenso medio del 22%), lo

que sugiere que las estatinas tienen un efecto pleiotrópico¹⁸. En el subestudio del MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study)¹⁹ se utilizaron a la vez la angiografía coronaria y la ecografía carotídea en pacientes con ECC y HC moderada tratados con lovastatina o placebo, y se observó una menor progresión del GIM carotídeo en el grupo de trata-

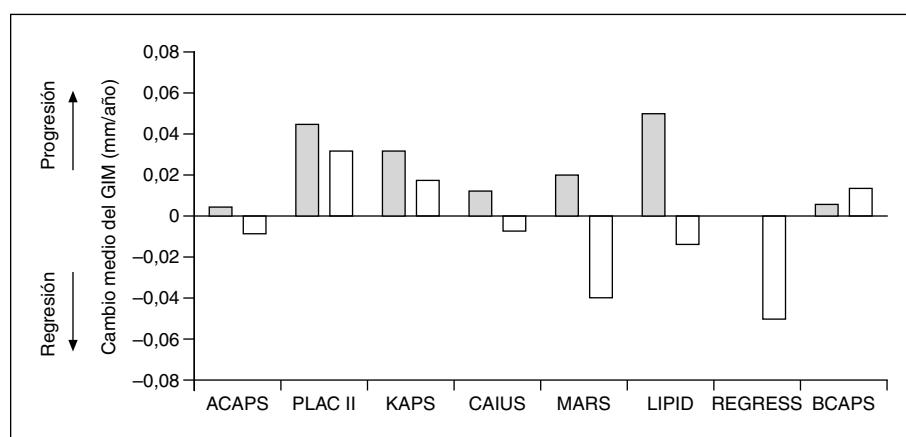


Figura 2. Tasas de progresión anual del GIM carotídeo, variable principal en 8 grandes estudios clínicos comparando fármacos hipolipemiantes con placebo en individuos de alto riesgo cardiovascular tratados durante 1-4 años. Columnas grises: placebo; columnas blancas, tratamiento activo. Es destacable que en todos los estudios el tratamiento activo fue más eficaz que el placebo en detener la progresión o incluir regresión de la arterosclerosis carotídea. (ver más detalles en la tabla 1).

miento activo (reducción media del cLDL del 45%), mientras que los cambios angiográficos fueron poco llamativos. En este estudio, las concentraciones de lipoproteínas ricas en triglicéridos tuvieron valor predictivo sobre una evolución desfavorable²⁰. En un subestudio del estudio de prevención secundaria LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)²¹ con pravastatina, el tratamiento activo redujo el cLDL un 28% y se asoció con la regresión del GIM carotídeo. En otro subestudio del estudio angiográfico REGRESS (REgression GRowth Evaluation Statin Study)²², realizado en pacientes con ECC y HC moderada tratados de nuevo con pravastatina (reducción del cLDL del 29%), se observó una regresión del GIM carotídeo y femoral. De nuevo, como en el estudio MARS, la angiografía coronaria secuencial mostró un beneficio menor que el observado en la ecografía carotídea. En el estudio BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study)²³ se comparó el tratamiento combinado de metoprolol y fluvastatina con placebo en personas con HC moderada y aterosclerosis carotídea asintomática, y también se demostró una regresión del GIM carotídeo. En este estudio, el cLDL se redujo una media del 23% en el grupo de tratamiento activo.

Los 8 estudios comentados, muchos de ellos diseñados antes de disponer de la certeza del beneficio clínico de la reducción del cLDL con estatinas, compararon la eficacia en la progresión del GIM carotídeo o femoral de una estatina con un placebo. Lógicamente, en los últimos años, los estudios clínicos de progresión del GIM carotídeo ya no suelen comparar un fármaco activo con placebo, sino 2 fármacos con distinta potencia hipolipemiante con el objetivo de comprobar la hipótesis de que «el cLDL, cuanto más bajo, mejor» (tabla 1). El estudio ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression)²⁴ es paradigmático en este sentido, puesto que demostró la regresión del GIM carotídeo con atorvastatina en dosis de 80 mg (reducción del cLDL del 52%) frente a la progresión con simvastatina en dosis de 40 mg (reducción del cLDL del 42%) en pacientes con HC familiar heterocigota. En el estudio ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol)²⁵, en el que se comparó atorvastatina 80 mg (reducción del cLDL del 49%) con pravastatina 40 mg (reducción del cLDL del 29%) en pacientes con HC moderada con y sin ECC, se obtuvieron resultados similares. En un estudio reciente²⁶, en el que también se comparó atorvastatina 80 mg con pravastatina 40 mg en pa-

cientes con HC moderada, se confirmaron las ventajas de la reducción agresiva del cLDL sobre el tratamiento convencional con respecto a la progresión de la aterosclerosis carotídea.

El efecto beneficioso del tratamiento con estatinas sobre la tasa de progresión del GIM carotídeo se asocia también con un mejor pronóstico clínico. Por ejemplo, en el estudio PLAC II se observó una reducción del 60% de los eventos coronarios en los pacientes tratados con pravastatina en comparación con los que recibieron placebo¹⁵. De modo similar, en el subestudio de evaluación de la aterosclerosis carotídea del REGRESS, el 90% de los pacientes tratados con pravastatina permaneció asintomático durante el período de 2 años del estudio, frente a 80% en el grupo placebo ($p = 0,02$)²².

La modificación del estilo de vida, tanto con dieta mediante la reducción del consumo de ácidos grasos saturados, como en el estudio MARGARIN²⁷, o con un enfoque más sistémico²⁸, también ha mostrado su potencial para detener la progresión o inducir regresión de la aterosclerosis carotídea evaluada por ecografía.

La utilidad del GIM carotídeo como variable sustitutiva de eventos cardiovasculares hace que se utilice cada vez más en la evaluación de la eficacia de nuevos fármacos hipolipemiantes o antiateroscleróticos. Así, actualmente se está llevando a cabo un estudio de este tipo con rosuvastatina comparada con placebo en individuos asintomáticos que no serían candidatos a tratamiento hipocolesterolante según las directrices actuales, pero tienen un GIM carotídeo patológico (estudio METEOR)¹². También hay 2 estudios en marcha en pacientes con HC familiar heterocigota y aterosclerosis carotídea, el ENHANCE (Schering-Plough, datos de archivo) en el que se comparan simvastatina más ezetimiba con simvastatina sola, y el CAPTIVATE (Sankyo, datos de archivo), en el que se evalúa la eficacia de un inhibidor de la ACAT o placebo añadido al tratamiento convencional con dosis altas de estatinas.

Detección de calcio coronario

La detección de calcio coronario (CAC) mediante TC de haz de electrones^{7,29-31} requiere un equipamiento costoso y por ahora poco disponible en nuestro país. Se trata, lógicamente, de una técnica muy sensible (si se detecta calcio es porque hay placas; sensibilidad del 95%), pero poco específica (muchas placas no están calcificadas; especificidad del 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

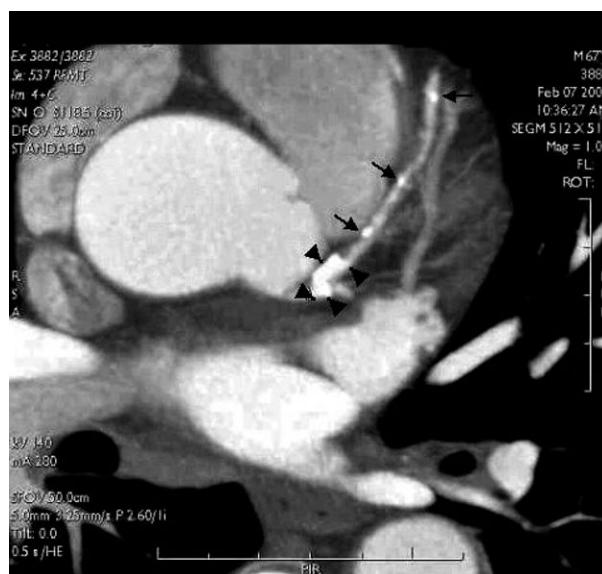


Figura 3. TC multicorte de la arteria coronaria izquierda. Se observan calcificaciones importantes en la coronaria izquierda (puntas de flecha) y otras menores en la descendente anterior (flechas).

estudios clínicos²⁹. Asimismo, dado que no se ha establecido una correlación entre la calcificación arterial y el riesgo de rotura de la placa, y que la mayoría de placas que desarrollarán eventos cardiovasculares (placas vulnerables) no están calcificadas, esta técnica es poco útil para la detección de los pacientes «vulnerables». Además, aunque

varios estudios prospectivos señalan la puntuación del CAC como un buen predictor de enfermedad cardiovascular futura²⁹⁻³¹, se trata de un tema debatible³². En todo caso, hay una buena correlación entre el volumen del CAC y el GIM carotídeo³³.

De lo anteriormente expuesto se percibe que, a pesar de que posee los atractivos de una técnica invasiva que permite medir directamente la carga aterosclerótica coronaria (fig. 3), el volumen del CAC medido por TC es aún un método emergente, por lo que aún no es posible determinar si su tasa de progresión puede utilizarse para evaluar la eficacia del tratamiento hipolipemiante. En la tabla 2 se resumen los resultados de 3 estudios no controlados en los que se valora la eficacia del tratamiento hipolipemiante mediante la evaluación secuencial del CAC por TC. Callister et al³⁴ compararon la evolución del CAC en pacientes con HC moderada tratados y no tratados con estatinas. Los pacientes tratados fueron divididos en 2 grupos, según alcanzaran cifras de cLDL < o > 120 mg/dl. En los primeros el CAC se redujo un 7%, en los segundos aumentó un 25% y en los pacientes no tratados se incrementó un 52%; todos los cambios fueron significativos. También se ha demostrado una disminución significativa de la tasa de progresión del CAC en pacientes tratados con cerivastatina, en comparación con la progresión durante el año previo al inicio del tratamiento (9 frente a 25%)³⁵. En un estudio reciente con un mayor número de parti-

Tabla 2. Principales estudios clínicos (no controlados) para valorar la eficacia del tratamiento hipolipemiante mediante el uso de técnicas diferentes de la ecografía arterial (TC de haz de electrones para la detección de calcio coronario y RM vascular)

Estudio y referencia bibliográfica	Población	N	Intervención (dosis)	Duración (años)	Cambios en la medida de aterosclerosis
<i>Calcio coronario por TC</i>					
Callister et al ³⁴	HC moderada	149	Estatinas frente a no tratamiento	1-1,25	↓ CAC con cLDL < 120 mg/dl (E) ↑ CAC con cLDL > 120 mg/dl (E) ↑ CAC sin tratamiento
Achenbach et al ³⁵	HC moderada	66	Cerivastatina 0,3 mg	1	↑ CAC menor con tratamiento que en el año anterior sin tratamiento
Raggi et al ³⁶	HC moderada	495	Estatinas	3	↑ CAC en pacientes que tienen IAM frente a los que permanecen asintomáticos
<i>RM vascular</i>					
FATS ⁴¹	ECC	16	Tratamiento hipolipemiante triple* frente a no tratamiento	10	↓ ↓ ↓ contenido lipídico en placas carotídeas de pacientes tratados
Corti et al ⁴²	HC moderada con aterosclerosis preclínica	21	Simvastatina	2	Regresión del tamaño de placas carotídeas y aórticas

HC: hipercolesterolemia; CAC: calcio coronario; (E): estatina; IAM: infarto agudo de miocardio. *Lovastatina 40 mg, colesterol 20 g y niacina 2,5 g; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

cipantes y a más largo plazo, Raggi et al³⁶ demuestran una mayor progresión del CAC en los pacientes tratados con estatinas que tuvieron un infarto de miocardio durante el seguimiento que en los que permanecieron asintomáticos, a pesar del similar control del cLDL. Hay al menos 1 estudio clínico controlado en marcha en el que se compara el efecto de 2 estatinas de distinta potencia (pravastatina 40 mg y atorvastatina 80 mg) sobre la progresión del CAC medido por TC en 600 mujeres posmenopáusicas con HC moderada: el estudio BELLES (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning)³⁷.

En conclusión, la medición del CAC por TC de haz de electrones tiene una gran utilidad potencial, pero se debe esperar hasta que se disponga de más información científica, se tenga una mayor disponibilidad y se reduzcan de los costes antes de considerar el uso de esta técnica para valorar la eficacia del tratamiento hipolipemiante. Cabe esperar que los refinamientos técnicos, como la angiografía coronaria incruenta mediante el más asequible TC multicorte³⁸, faciliten el uso de la TC para este propósito.

Resonancia magnética nuclear cardiovascular

A diferencia de la ecografía arterial externa, técnica de imagen aplicable primariamente a las carótidas, y de la TC de haz de electrones para determinar el CAC, que se usa prácticamente sólo en las arterias coronarias, la RM de alta resolución permite visualizar de modo incruento la aterosclerosis en distintos lechos vasculares. La RM tiene diversas aplicaciones en las enfermedades cardiovasculares, la mayoría aún en fase experimental, que incluyen la realización de una coronariografía incruenta para detectar lesiones oclusivas coronarias en pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico y, lo que es potencialmente más importante, la caracterización de la composición de las placas de ateroma en la aorta, las carótidas o las coronarias^{39,40}. La estructura de las placas determina su vulnerabilidad para romperse y causar episodios isquémicos, por lo que la RM, cuya técnica se depura continuamente, tiene un futuro muy prometedor, probablemente más en el campo de la cardiología intervencionista que en la detección de aterosclerosis preclínica.

La experiencia con la RM en el seguimiento de la progresión de la aterosclerosis con tratamiento hipolipemiante es escasa y se limita a pequeños estudios no controlados (tabla 2). En un reducido subestudio del estudio FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) realizado en pacientes con

ECC⁴¹, se efectuó RM de las placas carotídeas en 8 pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiante agresivo durante 10 años y en 8 pacientes control no tratados, demostrándose diferencias notables en el contenido lipídico de las placas. El grupo de Valentín Fuster, pionero en RM vascular, ha observado la regresión del ateroma aórtico y carotídeo en respuesta al tratamiento con simvastatina⁴².

En resumen, la RM es una técnica potencialmente muy útil porque permite evaluar, no sólo el tamaño de las placas de ateroma, sino también su composición y el remodelado arterial en respuesta a la lesión aterosclerótica. La técnica es capaz de determinar cambios en la morfología y composición de las placas carotídeas y aórticas inducidos por el tratamiento hipolipemiante, pero por el momento su resolución deja mucho que desear en las arterias coronarias. De todos modos, no se dispone de suficientes evidencias científicas sobre la capacidad predictiva del riesgo cardiovascular de los hallazgos de la RM vascular, una técnica por otra parte costosa y poco disponible.

Ecografía intravascular

La ecografía intravascular es una técnica que ofrece imágenes precisas de la pared arterial y permite cuantificar el volumen de las placas de ateroma⁴³. Sin embargo, se trata de una técnica cruenta en la misma medida que la angiografía. Además, en su aplicación habitual para visualizar la pared de las arterias coronarias presenta limitaciones por su pequeño diámetro (3-4 mm) y su trayecto tortuoso, junto con una difícil interpretación visual de las lesiones. Por estos motivos, la ecografía intravascular se realiza en pacientes con ECC atendidos en centros académicos de cardiología intervencionista.

Por sus características de visualización precisa de las placas, la ecografía vascular es una técnica muy atractiva en la evaluación de la eficacia de tratamientos que pueden modificar la evolución de la aterosclerosis, obviamente en pacientes seleccionados con ECC. De los estudios clínicos que han usado la ecografía intracoronaria con este objetivo, el más importante, tanto por el elevado número de participantes como por sus resultados, que apoyan una vez más la noción de que «el cLDL, cuanto más bajo, mejor», es el REVERSAL⁴⁴, que demostró una regresión del ateroma coronario por ecografía en pacientes tratados con atorvastatina 80 mg durante 18 meses en comparación con una progresión de las lesiones en pacientes que recibieron 40 mg de pravastatina. Sin

duda, esta técnica se aplicará cada vez más en los próximos años como sustituto de la angiografía en estudios de progresión de la aterosclerosis en pacientes con ECC.

Conclusión

A pesar de los considerables avances de la última década en la evaluación de la aterosclerosis preclínica con las técnicas de diagnóstico por la imagen, la ecografía carotídea sigue siendo el patrón de referencia para la valoración incruenta de la respuesta al tratamiento hipolipemiante en términos de progresión de la aterosclerosis. Sin embargo, aún nos tropezamos con la limitación derivada de la falta de estandarización de la técnica. Por la complejidad de su realización, su elevado coste, su escasa disponibilidad y, no menos importante, la nula constancia de su validez en estudios clínicos de progresión de la aterosclerosis, las otras técnicas incruentas de imagen (TC de haz electrones para la detección del CAC y RM vascular) no pueden recomendarse aún para la evaluación de la eficacia de tratamientos hipolipemiantes. El carácter invasivo de la ecografía intracoronaria que, por tanto, sólo es aplicable a pacientes con ECC, y la escasa experiencia en la técnica en la mayoría de centros hacen que, por ahora, su utilización a gran escala no sea recomendable para el seguimiento de la aterosclerosis en pacientes que reciben tratamiento hipolipemiante. Finalmente, la respuesta obvia a la pregunta planteada en este capítulo es que está claro que los estudios angiográficos para la valoración de la eficacia terapéutica del tratamiento hipolipemiante no son necesarios. De todas las técnicas comentadas, se aconseja utilizar la más asequible y científicamente probada, es decir, la ecografía carotídea.

NOTA: Despues del envío de este manuscrito, se ha publicado un nuevo estudio que demuestra cómo la administración de fluvastatina durante 4 años en pacientes hipertensos bajo tratamiento antihipertensivo consigue frenar la progresión del GIM carotídeo, en comparación con placebo⁴⁵.

Bibliografía

1. 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;264:3007-12.
2. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. 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;323:1289-98.
3. Archbold RA, Timmis AD. Modification of coronary artery disease progression by cholesterol-lowering therapy: the angiographic studies. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:527-34.
4. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J*. 1988;9:1317-23.
5. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56-62.
6. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque. Pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13:125-38.
7. 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.
8. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103:604-16.
9. 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.
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
11. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002;90 Suppl 10C:L18-21.
12. 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):S31-6.
13. Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2002;54:528-38.
14. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group*. *Circulation*. 1994;90:1679-87.
15. Crouse III JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid arteries (PLAC- II). *Am J Cardiol*. 1995;75:455-9.
16. Salonen R, Nyssonnen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*. 1995;92:1758-64.
17. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med*. 1996;101:627-34.
18. Baldassarre D, Veglia F, Gobbi C, Gallus G, Ventura A, Crepaldi G, et al. Intima-media thickness after pravastatin stabilizes also in patients with moderate to no reduction in LDL-cholesterol levels: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Atherosclerosis*. 2000;151:575-83.
19. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Alaupovic P, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:548-56.
20. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, Liu C, Selzer RH, Krauss RM. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation*. 1997;95:2022-6.
21. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, et al. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Results of the LIPID atherosclerosis substudy. *LIPID Trial Research Group*. *Circulation*. 1998;97:1784-90.
22. De Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwijnenberg AH, Ackerstaff RG, Van der Steen AF, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and

femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1561-7.

23. Heldblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation.* 2001;103:1721-6.
24. 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.
25. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Varnalis 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.
26. Kent SM, Coyle LC, Flaherty PJ, Markwood TT, Taylor AJ. Marked low-density lipoprotein cholesterol reduction below current National Cholesterol Education Program targets provides the greatest reduction in carotid atherosclerosis. *Clin Cardiol.* 2004;27:17-21.
27. Bemelmans WJE, Lefrandt JD, Feskens EJM, Broer J, Tervaert JWC, May JF, et al. Change in saturated fat intake is associated with progression of carotid and femoral intima-media thickness, and with levels of soluble intercellular adhesion molecule-1. *Atherosclerosis.* 2002;163:113-20.
28. Okada K, Maeda N, Tatsukawa M, Shimizu C, Sawayama Y, Hayashi J. The influence of lifestyle modification on carotid artery intima-media thickness in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis.* 2004;173:329-37.
29. 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.
30. Valabhji J, Elkeles RS. Non-invasive measurement of coronary heart disease using electron beam computed tomography. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:409-14.
31. Achenbach S, Daniel WG. Imaging of coronary atherosclerosis using computed tomography: current status and future directions. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:213-8.
32. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, Shavelle RM, Tang W, Gintzton LE, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high risk adults. *Circulation.* 1999;99:2633-8.
33. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1745-51.
34. Callister TQ, Raggi P, Cool B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med.* 1998;339:1972-8.
35. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation.* 2002;106:1077-82.
36. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1272-7.
37. Raggi P, Callister TQ, Davidson M, Welty FK, Bachmann GA, Laskey R, et al. Aggressive *versus* moderate lipid-lowering therapy in postmenopausal women with hypercholesterolemia: rationale and design of the Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES) trial. *Am Heart J.* 2001;141:722-6.
38. Prokop M. Multislice CT angiography. *Eur J Radiol.* 2000;36:86-96.
39. Yuan C, Zhao XQ, Hatsukami TS. Quantitative evaluation of carotid atherosclerotic plaques by magnetic resonance imaging. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:351-7.
40. Corti R, Fuster V. New understanding, diagnosis, and prognosis of atherothrombosis and the role of imaging. *Am J Cardiol.* 2003;91: A17-26.
41. Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, Frechette EH, Kang XJ, Maravilla KR, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques *in vivo* by MRI. A case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1623-9.
42. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions. Two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106:2884-7.
43. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001;103:604-16.
44. 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.
45. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, et al. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis.* 2005;178:387-97.