

REVISIÓN

Estabilización de la placa de ateroma: un nuevo concepto basado en la biología dinámica de la aterosclerosis

Localizador web
Artículo 92.089

José A. Páramo^{1,2}, Josune Orbe³ y José A. Rodríguez²

¹Laboratorio de Aterosclerosis. División de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina.

Universidad de Navarra. Pamplona.

²Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Pamplona. España.

La patogenia de los síndromes coronarios agudos está relacionada con la rotura o erosión de una placa aterosclerótica vulnerable. La estabilización de dicha placa, por reducción del core lípidico y/o aumento de la capa fibrosa, sería uno de los mecanismos potencialmente beneficiosos observados con agentes antiateroscleróticos. El concepto de estabilización de la placa de ateroma se desarrolló para explicar el efecto beneficioso del tratamiento hipolipemiante, sin cambios apreciables en el tamaño y morfología de la lesión aterosclerótica. En la actualidad, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen no invasivas (ultrasuasonido vascular, tomografía computarizada冠状动脉, resonancia magnética, etc.) permite la identificación temprana de ateromas en el arbol vascular, así como determinar el volumen, el tamaño y la composición de la placa, con lo que es posible caracterizar las placas más vulnerables y, por consiguiente, más susceptibles de rotura y trombosis. Varios tipos de fármacos, incluidos estatinas, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y agentes anti-trombóticos, reducen de forma significativa la carga aterosclerótica y la incidencia de episodios vasculares, al menos en parte, a través de un efecto estabilizador de la placa y mejoría de la disfunción endotelial.

Palabras clave: Aterosclerosis. Estabilización de la placa. Técnicas no invasivas de imagen vascular. Estrategias antiateroscleróticas.

Atheroma plaque stabilization: a new concept based on the dynamic biology of atherosclerosis

As it is well-known, a thrombus evolving into a disrupted/eroded atherosclerotic plaque causes most acute coronary syndromes. Plaque stabilization via reduction of the lipid core and/or thickening of the fibrous cap is one of the possible mechanisms accounted for the clinical benefits displayed by different anti-atherosclerotic strategies. The concept of plaque stabilization was developed to explain how lipid-lowering agents could decrease adverse coronary events without substantial modifications of the atherosclerotic lesion. A number of imaging modalities (vascular ultrasound, MRI, and coronary computed tomography) are used for non-invasive assessment of atherosclerosis; most of them can identify luminal stenosis, wall thickness and plaque volume and composition, and can even characterize the rupturable/vulnerable plaques. Several classes of drugs, including statins, ACE inhibitors, β-blockers, and anti-thrombotics, are able to reduce the plaque burden and the incidence of cardiovascular events; this may be attributable, at least in part, to plaque-stabilizing effects and the improvement of endothelial dysfunction.

Key words: Atherosclerosis. Plaque stabilization. Non-invasive assessment of atherosclerosis. Anti-atherosclerotic strategies.

La aterosclerosis se concibe en la actualidad como un proceso dinámico, resultado de la respuesta inflamatoria crónica de la pared vascular a la acción de diversos factores (tabaco, hipertensión arterial, dislipemia, alteraciones metabólicas, infecções y otras)^{1,2}. Mientras que la mayoría de las lesiones ateroscleróticas que cursan con estenosis no provocan cuadros clínicos relevantes, las lesiones vulnerables son responsables de episodios oclusivos vasculares, tales como el infarto agudo de miocardio y el ictus, principales causas de mortalidad en España y en los países occidentales³.

La patogenia de los síndromes coronarios agudos está relacionada con la rotura o erosión de una placa aterosclerótica vulnerable y la subsiguiente trombosis⁴. La composición de la placa, más que el grado de estenosis, es el determinante crítico del riesgo de rotura y posterior trombogénesis. En concreto, un nódulo necrótico abundante, una capa fibrosa adelgazada y un infiltrado inflamatorio son los principales factores que intervienen en la vulnerabilidad de la placa⁵. La estabilización de las placas vulnerables, por reducción del núcleo lípidico y/o aumento de la capa fibrosa, sería uno de los mecanismos potencialmente importantes del beneficio clínico observado con algunos agentes antiateroscleróticos⁶.

Técnicas de imagen para la detección de aterosclerosis

En un trabajo pionero, Glagov et al⁷ demostraron que la pared arterial no es una estructura estática, sino que sufre procesos de remodelado que incrementan el diámetro externo para acomodar la placa a las modificaciones de la luz arterial. Se han descrito dos formas de remodelado: positivo o extrínseco, en el que la lámina elástica interna se expande para acomodar la placa y evitar la estenosis, y remodelado negativo, que contribuye a la estenosis local. El remodelado positivo se ha observado en un 51,8% de las placas vulnerables (instables) y en el 31,8% de las placas estables⁸. Varios estudios han demostrado que la mayoría de los síndromes coronarios se originan por cambios súbitos en lesiones moderadamente estenóticas, en vasos con remodelado positivo. Hoy se comprende mejor la complejidad de estos cambios, porque se ha avanzado extraordinariamente en las técnicas de imagen que permiten la visualización de las lesiones y la detección de placas ateroscleróticas con mayor riesgo de rotura. Mediante estas técnicas es posible analizar tanto la «carga» aterosclerótica como el área de luz en una porción concreta del arbol vascular.

Angiografía冠状动脉

Ha sido tradicionalmente la prueba de imagen que mejor determina la gravedad de la lesión arterial y la progresión o regresión de la aterosclerosis, y sigue siendo la técnica empleada para guiar procedimientos de revascularización, tanto quirúrgicos como mediante cateterización intravascular⁹. La angiografía proporciona información sobre el número y tamaño de las estenosis vasculares; sin embargo, se ha observado una escasa correlación entre los hallazgos angiográficos y la modificación de factores de riesgo. Esta limitación ha sido evidente en los trabajos sobre estatinas, que

Correspondencia: Dr. J. A. Páramo.
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria.
Avda. Po XI, s/n. 31008 Pamplona, España.
Correo electrónico: jparamo@unavar.es

Recibido el 10-6-2003; aceptado para su publicación el 9-7-2003.

han demostrado una reducción significativa de episodios coronarios, pero con cambios mínimos en la gravedad de la estenosis.

Ultrasonido intravascular (IVUS)

Esta modalidad permite la identificación de ateromas en el árbol vascular, y puede cuantificar el tamaño, volumen y distribución en la placa. Asimismo, el IVUS puede detectar lesiones en vasos sin estenosis en el estudio angiográfico e identificar con precisión áreas con remodelado positivo y negativo, así como la «carga» aterosclerótica. Una placa que aparece hipoeccogénica implica un elevado contenido en lípidos y, por consiguiente, con mayor susceptibilidad a la rotura que placas más fibróticas^{10,11}.

Ultrasonografía carotídea

Emplea ultrasonidos de alta frecuencia y permite la visualización del árbol carotídeo. Este método detecta la presencia o ausencia de placas ateroscleróticas focales y cuantifica el grosor íntima-media de la carótida (GIM). Se trata de un procedimiento no invasivo, estandarizado y validado en diversos estudios¹². El GIM, medido preferentemente en la arteria carótida primitiva, se ha correlacionado con el riesgo cardiovascular y cerebrovascular, con el riesgo vascular global y con la reducción del riesgo después de tratamiento, en poblaciones de diferentes edades^{13,14}. En el Cardiovascular Health Study, sujetos en el quintil más elevado de GIM tenían un riesgo cardiovascular tres veces superior¹⁵. En nuestro grupo, el GIM se correlacionó con el fibrinógeno, marcador sistémico de inflamación y activación hemostática, en una población de sujetos asintomáticos¹⁶.

Tomografía computarizada coronaria

La tomografía computarizada permite detectar depósitos de calcio, cuya presencia se correlaciona con la extensión de la aterosclerosis. Si bien existe controversia sobre la relación entre calcificación y vulnerabilidad, exámenes histológicos indican que las áreas de calcificación se hallan preferentemente en lesiones coronarias avanzadas y en áreas de cicatrización de la placa. Por consiguiente, si bien la calcificación no indica necesariamente vulnerabilidad, puede representar un marcador de mayor susceptibilidad a la rotura^{17,18}. De hecho, algunos estudios han demostrado que los depósitos de calcio incrementan en 4-10 veces el riesgo de futuros episodios cardiovasculares¹⁹.

Resonancia magnética intravascular

Posee ventajas sobre otras técnicas de imagen, al no requerir el empleo de contrastes iónicos intravasculares. Además, permite obtener imágenes en varios planos y proporciona información sobre la composición del tejido vascular²⁰. Investigaciones recientes han demostrado que es posible obtener imágenes no sólo de la luz vascular, sino de la propia pared vascular. En sujetos normales se ha calculado que el espesor de una arteria coronaria es de 0,78 mm, mientras que en pacientes con estenosis menor del 40% alcanza 4,38 mm^{21,22}.

En estudios experimentales en animales se ha observado buena correlación entre la resonancia magnética y el contenido lipídico y el grado de fibrosis de la placa²³. Asimismo, en pacientes hipercolesterolemicos tratados con estatinas se observó una marcada reducción en el grosor de la pared vascular aórtica y carotidea a los 12 meses de tratamiento, sin cambios significativos en el diámetro de la luz vascular²⁴.

Tratamientos empleados en la reducción de la aterosclerosis

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

Las estatinas reducen significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovascular en estudios de prevención primaria y secundaria²⁵. Estos fármacos ejercen su efecto a través de la inhibición de la síntesis de colesterol con una disminución significativa de la concentración de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Además, se ha postulado que ejercen acciones independientemente de la reducción de colesterol (efectos pleiotrópicos). Diversos estudios clínicos han encontrado una clara relación entre la reducción del colesterol y el beneficio clínico en varias categorías de pacientes, desde aquellos con enfermedad coronaria establecida a sujetos asintomáticos con riesgo cardiovascular²⁶⁻³⁰. Un tratamiento hipolipemiante agresivo puede reflejarse en cambios del GIM¹⁴. Asimismo, se ha cuantificado mediante IVUS el volumen de la placa en pacientes en los que se practicó angioplastia coronaria y fueron posteriormente aleatorizados a un régimen con atorvastatina para conseguir una reducción del cLDL por debajo de 100 mg/dl; a los 12 meses, el grupo tratado con estatina presentó mayor hiperecogenicidad, lo que sugiere un aumento del tejido fibroso con reducción del volumen total de la placa²⁷. Empleando resonancia magnética, se ha observado que la simvastatina reduce la «carga» aterosclerótica y aumenta el diámetro de la luz del vaso, y esto persiste durante al menos 24 meses³¹. En otros estudios se ha podido observar un efecto beneficioso de las estatinas en pacientes con valores normales de colesterol²⁸⁻³⁰. En el estudio Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) se demostró que pacientes tratados con atorvastatina y LDL < 121 mg/dl presentaban una reducción de episodios coronarios comparable a la de pacientes con cLDL por debajo de 121 mg/dl³². Datos recientes del Heart Protection Study (HPS), donde se emplearon 40 mg/día de simvastatina, demostraron que la magnitud de reducción del riesgo coronario era similar para valores de cLDL inferiores a 116, 116-135 mg/dl o mayores de 135 mg/dl. Este trabajo demostró que pacientes con alto riesgo pueden beneficiarse de un tratamiento con estatinas, incluso si sus valores de cLDL son inferiores a 100 mg/dl³³.

El West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) demostró que la pravastatina reducía un 24% los episodios coronarios, pero este beneficio no se correlacionó con el descenso del cLDL³⁴. En el Cholesterol and Recurrent Events (CARE) se calculó, mediante regresión múltiple, que un 17% de los efectos de la atorvastatina no podían explicarse por cambios en la concentración de cLDL, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad o triglicéridos³⁵. Más recientemente, en un trabajo realizado en pacientes hipertensos con una media de cLDL de 3,4 mmol/l que fueron aleatorizados a atorvastatina (10 mg) o placebo, seguidos durante 3,3 años, se observó una reducción del 36% en la incidencia de infarto agudo de miocardio no mortal y mortal, un 27% de reducción de ictus no mortal y mortal y un 29% de reducción de episodios coronarios globales³⁶. Estos datos indican que las estatinas poseen efectos directos sobre la vasculatura, independientes de la reducción del cLDL. Se ha demostrado que estos fármacos mejoran la relajación vascular, disminuyen la agregación plaquetaria y la generación de factor tisular, reducen la adhesión de plaquetas y leucocitos al endotelio, estabilizan las placas vulnerables y promueven la neovascularización³⁷⁻⁴⁵. Es probable que estos efectos pleiotrópicos de las estatinas contribuyan a la reducción de enfermedad coronaria e ictus en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, como los diabéticos.



Bloqueadores beta

Son fármacos eficaces en el tratamiento de la hipertensión y de la enfermedad coronaria, incluidos angina e infarto agudo de miocardio. Diversos estudios experimentales y clínicos han demostrado que estos fármacos poseen un efecto beneficioso sobre la aterosclerosis que es independiente de las acciones sobre la presión sanguínea, habiéndose planteado que algunos de los efectos favorables se debieran al antagonismo sobre el sistema nervioso simpático. Además, estudios experimentales han demostrado que pueden disminuir la afinidad del cLDL por los proteoglicanos, impidiendo el depósito de colesterol en las lesiones ateroscleróticas^{46,47}.

A nivel clínico, el Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Atherosclerotic Plaque Study (BCAPS) ha demostrado que dosis bajas de metoprolol pueden reducir la progresión de la aterosclerosis en el ser humano, al disminuir el GIM, a los 36 meses, en relación al grupo placebo, sin correlación con el diámetro de la luz vascular⁴⁸. Finalmente, los bloqueadores beta fueron beneficiosos en pacientes con hipercolesterolemia, más allá del efecto conseguido con estatinas⁴⁹.

Antioxidantes

La modificación oxidativa del cLDL representa una etapa importante en el desarrollo de la aterosclerosis⁵⁰. Nuestro grupo ha demostrado que el tratamiento antioxidante consigue prevenir diferentes fases del proceso aterosclerótico en un modelo experimental de hipercolesterolemia en cerdos; la combinación de vitaminas C y E previno la reducción vascular de óxido nítrico sintasa⁵¹ y atenuó la expresión de metaloproteasa-1 o colagenasa, enzima implicada en la degradación y rotura de la placa de ateroma⁵².

Estudios observacionales han demostrado que personas que consumen más de 100 UI de vitaminas durante más de dos años presentan menor incidencia de episodios coronarios y lesiones ateroscleróticas⁵³. En una población china de 29.584 adultos sin enfermedad cardiovascular, que fueron seguidos durante 5,2 años, se registró un 9% de descenso de la mortalidad en el grupo aleatorizado a vitamina E, betacaroteno y suplementos de selenio, en relación con el placebo⁵⁴. Sin embargo, estudios aleatorizados que han empleado antioxidantes ofrecieron resultados más contradictorios. En el Alpha-Tocopherol-Beta-Carotene Cancer Prevention Study, en 29.133 varones fumadores de 50-69 años que recibieron 50 mg de vitamina E durante 5-8 años, no se observó ningún efecto en la reducción de mortalidad por enfermedad coronaria⁵⁵. El Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) asignó de forma aleatoria 2.002 pacientes con aterosclerosis coronaria a grupos de vitamina E o placebo. Tras un seguimiento de 1,4 años, no se observó diferencia en la mortalidad de causa cardiovascular⁵⁶. En el estudio de prevención GISSI, 11.000 pacientes con historia de infarto de miocardio recibieron 300 UI de vitamina E/día o placebo durante 3,5 años, sin que existieran diferencias en la mortalidad global o de causa vascular ni en la tasa de infartos agudos de miocardio o ictus⁵⁷.

Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA)

La disminución de la presión arterial puede reducir la progresión de una placa aterosclerótica a la rotura, al modificar el estrés circumferencial sobre ella. La angiotensina II es crítica en varias etapas del proceso aterosclerótico y posee acciones proinflamatorias, al inducir la liberación de interleucina 6 por los macrófagos⁵⁸. El Study to Evaluate Carotid

Ultrasound Changes in Patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE) demostró que el tratamiento a largo plazo con ramipril (10 mg/día) retrasó la progresión de la aterosclerosis; dicho efecto fue especialmente importante en subgrupos de alto riesgo vascular que recibieron otros tratamientos, como aspirina, estatinas, antioxidantes, bloquedores beta, nitratos y antagonistas del calcio⁵⁹. En el estudio HOPE, aunque la diferencia en la progresión de la aterosclerosis entre ramipril y placebo fue escasa, en términos de disminución del GIM, se observó una reducción del 37% en el riesgo de ictus⁶⁰. Algunos de los efectos de los IECA no se pueden deducir de una reducción paralela en las cifras de la presión arterial, habiéndose apuntado que previenen la degradación de bradicinina e incrementan la biodisponibilidad del óxido nítrico, mejorando por ello la función endotelial⁶¹.

Antagonistas de los canales del calcio

Se ha observado una pérdida del transporte de calcio en vasos ateroscleróticos, y se ha planteado que el bloqueo de los canales del calcio puede ser efectivo en la reducción de las lesiones ateroscleróticas, más allá de sus posibles acciones hemodinámicas.

El estudio Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) evaluó la acción de amiodipino sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria y carotídea en pacientes con enfermedad coronaria previa⁶². Los resultados mostraron una disminución de la progresión y una reducción del riesgo cardiovascular, que fue independiente de los efectos sobre la presión arterial. El estudio Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES), en una población similar, demostró una menor incidencia de episodios clínicos y de la necesidad de angioplastia coronaria⁶³. En el European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) el tratamiento a largo plazo con lacidipino redujo la progresión de la aterosclerosis a los 4 años en pacientes con hipertensión moderada, aleatorizados a antagonistas del calcio o atenolol. El grupo que recibió lacidipino presentó una reducción del GIM en la arteria carótida del 40%⁶⁴. En el Hypertension Optimal Trial (HOT) se observó una reducción de episodios cardiovasculares en un grupo de diabéticos con hipertensión tratados con felodipino⁶⁵. El Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur) demostró que el beneficio cardiovascular atribuido a nifrendipino era más evidente en la subpoblación de sujetos diabéticos que presentaban una reducción del 69% de episodios cardiovasculares y 76% de mortalidad⁶⁶.

Estrogenos

La aterosclerosis está asociada con la expresión reducida de receptores estrogénicos. En mujeres premenopáusicas que murieron por enfermedad coronaria, existía una disminución significativa de receptores estrogénicos en relación con un grupo similar de mujeres que murieron de causa no coronaria⁶⁷. Estudios observacionales han planteado que el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) podría reducir el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, y se ha especulado que los estrógenos poseían efectos directos e indirectos sobre el sistema cardiovascular⁶⁸. Sin embargo, estudios recientes parecen demostrar de forma convincente que los estrógenos no son ateroprotectores. En el Healthy Women Study se examinó la relación de factores de riesgo, medidas al inicio de la menopausia, y la extensión de la aterosclerosis por tomografía computarizada. El estudio demostró que el THS reduce ligeramente el riesgo de episodios vasculares⁶⁹. Sin embargo, el Heart and Estrogen progestin Re-

placement Study (HERS) encontró que el THS, a pesar de cambios favorables del perfil lipídico, no poseía efectos cardioprotectores¹⁰, e incluso en el Women's Health Initiative (WHI) las mujeres que recibieron THS presentaron un mayor riesgo de episodios coronarios agudos¹¹. Por consiguiente, no existen en la actualidad evidencias para recomendar el uso de THS de forma sistemática en la prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, e incluso podría tener efectos adversos^{12,13}.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Su indicación más aceptada es el cáncer de mama, y se ha conjeturado que preparados como el tamoxifeno pueden reducir la incidencia de episodios cardíacos en estas mujeres. El tamoxifeno posee diversas acciones antiatroscleróticas (mejora de la función endotelial, acciones antiinflamatorias, etc.) y puede reducir la progresión de la atrosclerosis, mejorando algunos parámetros, como el GIM^{14,15}. El Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) fue un estudio en mujeres con alto riesgo de osteoporosis; a los 4 años de tratamiento con raloxifeno se observó una reducción del 40% de riesgo cardiovascular y del 62% de ictus¹⁶.

Conclusiones

Los conocimientos actuales sobre la aterogénesis han evolucionado desde una visión de las lesiones como una simple acumulación de lípidos hasta la visión actual, que tiene en cuenta la biología y composición de la placa atrosclerótica, el papel de la inflamación y el carácter sistémico de la enfermedad. Hoy se asume que la mayoría de los episodios coronarios se producen en lesiones con menos del 70% de estenosis, pero vulnerables y con elevado componente inflamatorio. Por ello, agentes que promueven la estabilidad de la placa pueden reducir la aparición de episodios coronarios, sin que de ello se derive necesariamente una disminución en el tamaño de la lesión. Las nuevas técnicas de imagen no invasivas (tomografía computarizada, resonancia magnética, entre otras) permiten cuantificar la regresión de la atrosclerosis y facilitan la identificación de placas vulnerables (de alto riesgo) *in vivo*. Varios tratamientos farmacológicos reducen la «carga» atrosclerótica y detienen la progresión de la placa. Existen evidencias incontrovertibles de que agentes hipolipemiantes e IECG reducen el riesgo de episodios isquémicos agudos y la mortalidad cardiovascular. Por consiguiente, su empleo debería generalizarse a poblaciones con riesgo vascular global intermedio y alto. El empleo de estatinas estaría además justificado en dichos pacientes, incluso en los que presentan concentraciones normales de cLDL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Mariñat J, Solanas P, D'Agoito R, Sullivan L, Ordóñez J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
- Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003;107:2068-71.
- Páramo JA, Díez J. Reversibilidad de la función endotelial y cambios hemostáticos en la prevención y tratamiento de la atherosclerosis. *Rev Iberoam Trombosis y Hemostasia* 1999;12:167-72.
- Giegov S, Wiesenber E, Zarins CK, Stankusius R, Rolett SJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
- Nishioka T, Liu H, Egler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Compensation of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenoses: an *in vivo* intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1571-6.
- Giraud D, Li JM, Urbán P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-32.
- Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-15.
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16-22.
- Hodes RH, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Am Intern Med* 1998;128:262-9.
- Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88:20-8.
- Chambless LE, Heiss G, Folsoom AR, Rosamond W, Szkoła M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Martínez-Vila E, Páramo JA, Beloqui D, Díez J, Jiménez P, Colino L, et al. Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:356-62.
- O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in an asymptomatic population. *Am J Cardiol* 2000;85:945-8.
- Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, Shavelle RM, Tang W, Grinton LF, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation* 1999;99:2633-8.
- Raggi P, Callister TJ, Conti B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000;101:850-5.
- Worthley SG, Heftt G, Fuster V, Fayad ZA, Fallon JT, Coats JJ, et al. High resolution *ex vivo* magnetic resonance imaging of *in situ* coronary and aortic atherosclerotic plaque in a porcine model. *Atherosclerosis* 2000;150:321-9.
- Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayaraman T, Worthley SG, Heft G, et al. Noninvasive *in vivo* human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:506-10.
- Heftt G, Worthley SG, Fuster V, Fayad ZA, Zaman A, Corti R, et al. Progression and regression of atherosclerotic lesions: monitoring with semi-nonnvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;105:993-8.
- Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Heft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249-52.
- Rosenblit RS, Tangney CC. Antithrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
- McFarlane SI, Muriyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review: 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;147:1451-8.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators*. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford J, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: initial results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vermès 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.

PÁRAMO JA, ET AL. ESTABILIZACIÓN DE LA PLAQUA DE ATEROMA: UN NUEVO CONCEPTO BASADO EN LA BIOLOGÍA DINÁMICA DE LA ATEROSCLEROSIS

32. Schatt M, Rockisch W, Koschyk DH, Winkler W, Karsch KR, Kreuzer J, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:387-92.
33. Corti R, Fuster V, Fayed ZA, Worthley SG, Hefti 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.
34. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertension patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
35. Waters DD, Schwartz GG, Ossman AG, Zethier A, Oliver MF, Goris P, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or trans-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690-5.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
37. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:144D-5.
38. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998;97:1446-52.
39. Mullen MJ, Wright D, Donald AE, Thorne S, Thomson H, Dearfield JE. Atorvastatin but not Lovastatin improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:410-6.
40. Jabil I, Stein D, Bals G, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.
41. Egashira K, Ni W, Inoue S, Kataoka C, Kikuchi M, Roystaghi M, et al. Pravastatin attenuates cardiovascular inflammatory and proliferative changes in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis by its cholesterol-lowering independent actions. *Hypertens Res* 2000;23:353-8.
42. Wagner AH, Kotter T, Ruckpachloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:61-9.
43. Weissmann S, Louis U, Baumert AT, Müller K, Ambros K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic men via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450-7.
44. Vasa M, Flitschacher S, Adler K, Archer A, Martin H, Zeilner AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2885-90.
45. Ulevalet J, Murasawa K, Kuroishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001;108:399-405.
46. Kaplan JR, Manuck SB. Antihypertensive effects of beta-adrenergic blocking agents: theoretical, experimental, and epidemiologic considerations. *Am Heart J* 1994;128:1316-28.
47. Kaplan JR, Manuck SB, Asdigian MR, Clarkson TB. The effects of beta-adrenergic blocking agents on atherosclerosis and its complications. *Eur Heart J* 1987;8:928-44.
48. Heebolt B, Wikstrand J, Janzen L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metformin CRXL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterin-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BICAPS). *Circulation* 2001;103:1721-6.
49. Wiklund O, Hultte J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Boders G. Effect of controlled release/extended release metformin on carotid intima-media thickness in patients with type II diabetes mellitus: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002;33:572-7.
50. Páramo JA, Orbe J, Rodríguez JA. Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;116:629-35.
51. Rodríguez JA, Grau A, Egurrola E, Nespereira B, Pérez-Iturbe M, Arias R, et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents down-regulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia *in vivo* and *in vitro*. *Atherosclerosis* 2002;165:33-40.
52. Orbe J, Rodríguez JA, Aran R, Belzuaga M, Nespereira B, Pérez-Iturbe M, et al. Antioxidant vitamins increase the collagen content and reduce MMP-1 in a porcine model of atherosclerosis: implications for plaque stabilization. *Atherosclerosis* 2003;167:45-53.
53. Blet WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawson S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamins-minerals combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-92.
54. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1039-35.
55. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Chesserian K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
56. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
57. Schieffer B, Schieffer E, Hillmer-Kleiner D, Hettler A, Kowanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiostatin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000;101:1372-8.
58. Lonn E, Yusuf S, Ozavak Y, Doms C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25.
59. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
60. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pupillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TRENDS Trial on Reversing Endothelial Dysfunction Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
61. Pitt B, Bryant RP, Furberg CD, Huntingdon DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of atorvastatin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1509-19.
62. Jorgenson B, Simonson S, Endresen K, Fortang K, Valne K, Hansen J, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with aortofemoral atherosclerosis: results from the Coronary AngioPlasty Antidope RESISTence Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:592-9.
63. Zanchetti A, Bond MG, Heming M, Neiss A, Mancia G, Del Puco C, et al. Calcium antagonists lisinopril slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lisinopril Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
64. Hansson L, Zanchetti A, Cammilleri SG, Dahlöf B, Elmstedt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
65. Stansbie D, Fagard R, Thijss L, Celis H, Arnsdorf GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
66. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jokanowski J, Inner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-10.
67. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998;19:55-72.
68. Lassila TC, Tyrrell KS, Matthews KA, Wolfson SK, Kuler LH. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:513-7.
69. Hulsey S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 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.
70. Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002;288:323-33.
71. Rossouw JE. Early risk of cardiovascular events after commencing hormone replacement therapy. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:371-5.
72. Waters DD, Alcazar EL, Hala J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432-40.
73. Clarke SC, Schofield PM, Grace AA, Metcalfe JC, Krishchenko HL. Tamoxifen effects on endothelial function and cardiovascular risk factors in men with advanced atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1497-502.
74. Cushman M, Costantino JP, Tracy RP, Song K, Buckley L, Roberts JD, et al. Tamoxifen and cardiac risk factors in healthy women: suggestion of an anti-inflammatory effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:259-61.
75. Barnett-Connor E, Grady D, Sashigave A, Anderson PW, Cox DA, Hsiaoowska K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.