



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

¿Es posible la regresión de la placa aterosclerótica?



José A. Páramo^{a,*} y Fernando Civeira^b

^a Servicio de Hematología, Laboratorio de Aterotrombosis, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España

Recibido el 20 de abril de 2016; aceptado el 17 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;
Estabilización de la placa;
Técnicas no invasivas de imagen vascular;
Hipolipemiantes

Resumen 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 núcleo lipídico 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 hipolipemiente, sin cambios apreciables en el tamaño y la morfología de la lesión aterosclerótica («paradoja angiográfica»). En la actualidad, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen no invasivas (ultrasonido vascular e histología virtual, resonancia magnética, tomografía de coherencia óptica, etc.) permite 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. Una estrategia hipolipemiente «agresiva» puede estabilizar e incluso reducir 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.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Atherosclerosis;
Plaque stabilization;
Non-invasive assessment of atherosclerosis;
Lipid-lowering therapy

Is regression of atherosclerotic plaque possible?

Abstract 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 ('angiographic paradox'). A number of imaging modalities (vascular ultrasound and virtual histology, MRI,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: japaramo@unav.es (J.A. Páramo).

optical coherence tomography, positron tomography, etc.) are used for non-invasive assessment of atherosclerosis; most of them can identify plaque volume and composition beyond lumen stenosis. An 'aggressive' lipid-lowering strategy is able to reduce the plaque burden and the incidence of cardiovascular events; this may be attributable, at least in part, to plaque-stabilizing effects.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La patogenia de los síndromes cardiovasculares agudos está relacionada con la rotura o erosión de una placa aterosclerótica vulnerable¹. La estabilización de dicha placa, por reducción del núcleo lipídico y/o aumento de la capa fibrosa, sería uno de los mecanismos potencialmente beneficiosos observados con agentes antiateroscleróticos². 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 la morfología de la lesión aterosclerótica mediante angiografía («paradoja angiográfica»).

En la actualidad, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen no invasivas (ultrasonido intravascular [IVUS] + histología virtual, tomografía de coherencia óptica [OCT], resonancia magnética, tomografía con positrones [PET], etc.) permite la identificación temprana de ateromas en el árbol vascular, así como determinar el volumen, el tamaño y la composición de la placa, por lo que es posible caracterizar aquellas más vulnerables y, por consiguiente, más susceptibles de rotura y trombosis³. La estabilización de las placas vulnerables, por reducción del núcleo lipídico y/o aumento de la capa fibrosa, sería uno de los mecanismos potencialmente importantes del beneficio clínico observado con algunos agentes antiateroscleróticos, fundamentalmente estatinas.

Identificación de placas de alto riesgo/vulnerables

La composición de la placa, más que el grado de estenosis, es el determinante crítico del riesgo de rotura y ulterior trombogenicidad. En concreto, el núcleo necrótico, la capa fibrosa y la inflamación son los principales factores que intervienen en la vulnerabilidad de la placa. De ellos, una cápsula fibrosa fina (< 54 μ m), abundante núcleo necrótico y el grado de infiltrado inflamatorio se consideran los mejores discriminadores de vulnerabilidad⁴. Avances en el conocimiento de las bases celulares y moleculares de la progresión de la placa han permitido establecer el papel fisiopatológico de la inflamación en las placas vulnerables⁵. En la actualidad se sabe que mediadores inflamatorios asociados con una activación leucocitaria favorecen la progresión; un claro ejemplo es la interleucina 6 (IL-6), una citocina asociada con aumento de la producción de proteína C reactiva, que representa un marcador establecido de riesgo cardiovascular^{6,7}.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis y el desarrollo de nuevas técnicas de imagen ha

permitido una mejor caracterización de las placas de alto riesgo⁸.

La angiografía coronaria ha sido tradicionalmente la prueba de imagen que mejor determina el grado de estenosis y sigue siendo la técnica empleada para guiar procedimientos de revascularización, tanto quirúrgicos como mediante cateterización intravascular. 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, y además no permite conocer la composición de la placa.

La técnica de ultrasonidos intravascular (IVUS) más histología virtual permiten la identificación de ateromas en el árbol vascular, y puede cuantificar el tamaño, el volumen, la composición y la 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» aterosclerótica⁹.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) permite detectar diversas variables relacionadas con la morfología y composición de la placa, así como depósitos de calcio, cuya presencia se correlaciona con la extensión de la aterosclerosis, si bien existe controversia sobre la relación entre calcificación y vulnerabilidad⁹.

La resonancia magnética 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 vascular. Investigaciones recientes han demostrado que es posible obtener imágenes no solo de la luz vascular, sino de la composición de la pared arterial¹⁰.

La ultrasonografía carotídea detecta la presencia de placas ateroscleróticas focales y cuantifica el grosor íntima-media (GIM) carotídeo. Se trata de un procedimiento no invasivo, estandarizado y validado en diversos estudios. El GIM, medido preferentemente en la arteria carótida primitiva, se ha correlacionado con el riesgo cardio y cerebrovascular en diferentes grupos de riesgo¹¹.

Medición de la respuesta de la placa a la terapia sistémica

Las estatinas han modificado la historia natural de la enfermedad aterosclerótica en general y de los síndromes coronarios y cerebrovasculares en particular, como se evidencia por la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en estudios de prevención primaria y secundaria^{12,13}.

Tabla 1 Resumen de estudios con IVUS que determinan el impacto de una estrategia hipolipemiente «agresiva» sobre la regresión de la placa aterosclerótica

Estudio	Población (n)	Duración (meses)	Fármaco y dosis (mg)	Cambio volumen ateroma vs basal
REVERSAL	Angina estable (654)	18	Atorvastatina 80	+0,2% (p = 0,18)
ASTEROID	Angina estable (349)	24	Rosuvastatina 40	-0,79% (p < 0,001)
			Atorvastatina 80	-0,99% (p < 0,001)
SATURN	Angina estable (1.039)	24	Rosuvastatina 40	-1,22% (p < 0,001)
IBIS-4	SCACEST (103)	13	Rosuvastatina 40	-0,90% (p = 0,007)
STABLE	Lesión coronaria (225)	12	Rosuvastatina 40	
			Rosuvastatina 10	-1% (p = 0,018)

IVUS: ultrasonido intravascular; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST.

Lo que parece claro es que una estrategia hipolipemiente «agresiva» para mantener niveles de cLDL < 70 mg/dl es la que consigue mejores resultados (tabla 1). Sin embargo, se ha postulado que las estatinas ejercen acciones independientemente de la reducción de colesterol (efectos pleiotrópicos)^{14,15}, sin que estos efectos potenciales hayan demostrado alguna repercusión clínica relevante.

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 cardiovascular y sujetos con patología carotídea, que no puede explicarse en términos cuantitativos (anatomía de la placa) sino cualitativos (biología de la placa)¹⁶⁻²³.

En un estudio prospectivo incorporando IVUS y OCT se demostró una reducción significativa del volumen de la placa y un incremento de la capa fibrosa en el grupo tratado con 4 mg de pitavastatina en comparación con controles¹⁸. El estudio YELLOW comparó IVUS y espectroscopia con infrarrojos en 87 pacientes sometidos a intervención coronaria, que fueron aleatorizados a rosuvastatina (40 mg/día) o terapia estándar. Tras 7 semanas de tratamiento se observó que las dosis altas de estatinas se asociaron con una reducción significativa del núcleo necrótico y disminución de la progresión del ateroma¹⁹. Subanálisis del *Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin* (SATURN) evaluaron el efecto de una terapia hipolipemiente agresiva sobre las características de la placa identificadas mediante histología virtual en 1.039 pacientes. Se comparó rosuvastatina 40 mg con atorvastatina 80 mg durante un periodo de 24 meses en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable. Si bien no se observaron cambios en el porcentaje de la placa ocupado por tejido fibrótico, se constató un aumento del porcentaje de calcio intraplaca^{20,21}. En el estudio IBIS-4 en sujetos sometidos a stent intracoronario por infarto de miocardio, un régimen de dosis altas de estatinas (rosuvastatina 20-40 mg/día) se asoció con una considerable reducción en el volumen de lesión medido con histología virtual²². En el estudio ESTABLE, aleatorizado doble ciego en pacientes con indicación de angiografía o intervención percutánea, el tratamiento con rosuvastatina 40 mg (y también 10 mg) durante un año redujo de manera significativa el porcentaje de núcleo necrótico (del 21,3 al 18%), aumentó el de tejido fibrograso (del 11,7 al 14,8%) y disminuyó el porcentaje de volumen de la placa (del 51,4 al 50,4%)²³ (tabla 1). Finalmente, un metaanálisis

reciente de estudios prospectivos que investigaban el efecto de estatinas sobre el volumen y la composición de la placa mediante IVUS e histología virtual (9 estudios con 16 brazos de tratamiento con estatinas y 830 pacientes) concluyó que el tratamiento indujo cambios favorables en la placa, sobre todo a nivel de la membrana elástica y el tejido fibroso, sin efecto significativo sobre el volumen de la lesión ni sobre el contenido del núcleo necrótico²⁴.

Existen asimismo evidencias de que un tratamiento intensivo con estatinas puede tener efectos beneficiosos sobre la morfología de la placa a nivel carotídeo, que pueden ser detectados mediante ultrasonidos, resonancia magnética o PET. Diferentes estudios también han demostrado que las estatinas reducen la progresión del GIM carotídeo y tienen un impacto favorable en pacientes sintomáticos sometidos a endarterectomía carotídea, si bien no se ha establecido cuál es la mejor técnica para cuantificar los cambios en la placa aterosclerótica. La angiorresonancia y la PET pueden proporcionar información adicional sobre el grado de inflamación de la placa e identificar las más vulnerables^{25,26}.

Mecanismos por los que las estatinas pueden estabilizar la placa de ateroma

Algunos de estos resultados no pueden atribuirse exclusivamente a una reducción del cLDL sino a efectos pleiotrópicos relacionados con un mayor contenido de tejido fibroso, así como disminución de la trombogenicidad e inflamación a nivel de la placa²⁷. En este sentido, en el estudio IBIS-4 la estabilización del núcleo necrótico en pacientes con infarto de miocardio que recibían dosis altas de estatinas se circunscribió a los que consiguieron una mayor reducción de los niveles de PCR durante el tratamiento²⁸.

Una nueva frontera: inhibición de PCSK9

La inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) representa uno de los mayores avances que se han producido en los 2 últimos años en relación con una reducción espectacular de c-LDL²⁹. Un dato de interés, además de la disminución del c-LDL es la expresión de PCSK9 en placas ateroscleróticas humanas³⁰, probablemente interviniendo en proceso de inflamación vascular y apoptosis. Además, el estudio ATHEROREMO-IVUS demostró que los niveles séricos de PCSK9 correlacionaron con el volumen

de núcleo necrótico medido con IVUS e histología virtual³¹. Estudios en curso con inhibidores de PCSK9 (GLAGOV) permitirán establecer la importancia de la reducción de c-LDL y otras acciones de estos fármacos sobre la composición y comportamiento de la placa de alto riesgo^{32,33}.

Conclusión

Investigaciones llevadas a cabo en los últimos años han permitido establecer los mecanismos moleculares y celulares que subyacen en la biología de la placa de ateroma. A ello ha contribuido el desarrollo de las nuevas técnicas de imagen vascular. Las estatinas han cambiado la historia natural de la aterosclerosis, ya que existen evidencias clínicas de que un tratamiento hipolipemiante «agresivo» puede favorecer la estabilización e incluso la regresión de la placa aterosclerótica, lo que representa un importante hito en la medicina cardiovascular. El proceso de regresión del ateroma incluye cambios favorables en la morfología y composición de la placa, más que en el tamaño de la misma o en el grado de estenosis. Estudios en curso permitirán definir con precisión la respuesta de la placa a la terapia sistémica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–13.
- Paramo JA. Estabilización de la placa de ateroma: un nuevo concepto basado en la biología dinámica de la aterosclerosis. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:583–7.
- Gallino A, Stuber M, Crea F, Falk E, Corti R, Lekakis J, et al. 'In vivo' imaging of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224:25–36.
- Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:379–89.
- Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:653–67.
- Tomey MI, Narula J, Kovacic JC. Advances in the understanding of plaque composition and treatment options. *JACC*. 2014;63:1604–16.
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118:145–56.
- Falk E, Wilensky RL. Prediction of coronary events by intravascular imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5 3 Suppl:538–41.
- Brown AJ, Obaid DR, Costopoulos C, Parker RA, Calvert PA, Teng Z, et al. Direct comparison of virtual-histology intravascular ultrasound and optical coherence tomography imaging for identification of thin-cap fibroatheroma. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003487.
- Usman A, Sadat U, Graves MJ, Gillard JH. Magnetic resonance imaging of atherothrombotic plaques. *J Clin Neurosci*. 2015;22:1722–6.
- Carpenter M, Sinclair H, Kunadian V. Carotid intima media thickness and its utility as a predictor of cardiovascular disease: A review of evidence. *Cardiol Rev*. 2016;24:70–5.
- 4S Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–9.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
- Marzilli M. Pleiotropic effects of statins: Evidence for benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10 Suppl 1:3–9.
- Koskinas KC, Windecker S, Räber L. Regression of coronary atherosclerosis: Current evidence and future perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:150–61.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al., REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071–80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al., ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556–65.
- Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:169–77.
- Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: The YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:21–9.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:3182–90.
- Puri R, Libby P, Nissen SE, Wolski K, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: Insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:380–8.
- Raber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in noninfarct-related coronary arteries (IBIS-4): A serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490–500.
- Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Chang M, Yun SC, Roh JH, et al. Effect of statin treatment on modifying plaque composition: A double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1772–83.
- Banach M, Serban C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Ursioniu S, Ray KK, et al., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: A systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*. 2015;13:229.
- Makris GC, Lavidia A, Nicolaidis AN, Geroulakos G. The effect of statins on carotid plaque morphology: A LDL-associated

- action or one more pleiotropic effect of statins? *Atherosclerosis*. 2010;213:8–20.
26. Zhao XQ, Dong L, Hatsukami T, Phan BA, Chu B, Moore A, et al. MR imaging of carotid plaque composition during lipid-lowering therapy: A prospective assessment of effect and time course. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:977–86.
 27. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging studies. *Eur Heart J*. 2015;36:472–4.
 28. Koskinas KC, Zaugg S, Yamaji K, García-García HM, Taniwaki M, Klingenberg R, et al. Changes of coronary plaque composition correlate with C-reactive protein levels in patients with ST-elevation myocardial infarction following high-intensity statin therapy. *Atherosclerosis*. 2016;247:154–60.
 29. Urban D1, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:401–8.
 30. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, Cipollone F, Mezzetti A, Pacia S, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis*. 2012;220:381–6.
 31. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns RJ, Serruys PW, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016;248:117–22.
 32. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JLP, Ballantyne CM, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J*. 2016;176:83–92.
 33. Moore KJ, Goldberg IJ. Emerging roles of PCSK9. More than a one trick pony. *ATVB*. 2016;36:211–2.