

## DOCUMENTOS

# Aterosclerosis. Conceptos emergentes de interés quirúrgico (Parte II): Prevención e intervención

Dr. RAÚL POBLETE SILVA

La sobrevida en los portadores de una claudicación intermitente es proporcional a la gravedad de la enfermedad arterial y su índice tobillo/brazo. Aunque en su mayoría nunca necesitan una cirugía de revascularización, cuando ésta se realiza suele disminuir o eliminar los síntomas aunque no modifique en absoluto la sobrevida, tal como ocurre en los coronarios con angina al ser revascularizados. En forma inversa, los tratamientos médicos con antiagregantes no suelen modificar los síntomas isquémicos periféricos, aunque cuando son utilizados en estrategias de prevención prolongan la sobrevida, ya que reducen la incidencia de complicaciones trombóticas secundarias no sólo en las extremidades, sino también las cardíacas y cerebrovasculares.

A la luz de los conocimientos actuales, parece que ha llegado la hora de abandonar definitivamente el criterio hasta ahora establecido de mantener un tratamiento únicamente conservador, que en la práctica es sólo expectante, tanto en los operados como en los portadores de una enfermedad arterial oclusiva no crítica de cualquier territorio, reemplazándolo por un rutinario, enérgico e informado esquema de prevención secundaria altamente personalizado y basado, por lo menos, en intentar obtener un control estricto de la presión, diabetes y el perfil lipídico, supresión del tabaco, uso generoso de antiagregantes plaquetarios y quizás de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ante las fuertes evidencias actuales que con una combinación de estas medidas, aplicadas prolongadamente a cada uno de estos casos es perfectamente posible realizar tanto una prevención secundaria efectiva y capaz de modificar la progresión de la aterosclerosis como reducir el riesgo de muerte súbita y las complicaciones trombóticas agudas cardíacas, cerebrales y periféricas.

El estudio inicial de Framingham ya dejó en evidencia que los hipertensos tenían un mayor riesgo de desarrollar claudicación intermitente<sup>1</sup> y el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) luego de seguir casi 348.000 adultos jóvenes y de edad media no coronarios, destacó el mayor riesgo relativo asociado a la presión sistólica elevada aislada, el que incluso superaba al de la elevación simultánea de la sistólica y diastólica. Posteriormente, otros grandes estudios aleatorios de intervención, controlados con placebo, demostraron claramente que una reducción de la presión, incluso moderada, puede reducir en 40% el infarto cerebral, un 16% las enfermedades cardíacas y un 30% la mortalidad cardiovascular total,<sup>2</sup> beneficio que se extiende incluso a los no hipertensos si se les reduce la presión.

Durante muchos años el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión estuvieron basados en el nivel de la presión diastólica, ya que era considerado el único factor predictor de riesgo, concepto que hoy se considera erróneo, ya que el mejor predictor de riesgo cardiovascular es la presión sistólica, principal causa de sus consecuencias cardiovasculares adversas. El adulto mayor es particularmente proclive a desarrollar una hipertensión aislada sistólica que puede llegar a tener importante repercusión cardiovascular, por lo que la tendencia actual es mantener la presión arterial bajo 140/85 mmHg, a cualquier edad, utilizando para ello tanto diuréticos como diversos agentes hipotensores, tanto administrándolos en forma individual aunque pocas veces resultan suficientes, como en forma combinada, aunque privilegiando entre la gama disponible aquellos que se sabe no deterioran el perfil lipídico. El objetivo tensional suele ser difícil de alcanzar especialmente en la hipertensión sistólica aislada, debido a los problemas de tolerancia y

efectos secundarios propios de algunos hipotensores o la presencia de enfermedad renovascular, frecuente de encontrar en los arteriales periféricos con hipertensión resistente al tratamiento, en especial cuando son fumadores. Recientemente el estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)<sup>3</sup> ha establecido que un nivel diastólico menor de 80 mmHg es el que parece ofrecer la mayor protección cardiovascular.

Los diabéticos por su hipertensión, resistencia a la insulina, sobrepeso e hipertensión frecuentemente asociadas, desarrollan una enfermedad periférica más grave, distal, difusa y con compromiso en múltiples niveles, hecho que los hace menos revascularizables, como también son proclives a mayores reestenosis después de una angioplastia. Además, el daño microvascular y la presencia de neuropatía incrementan en ellos en casi 40 veces el riesgo de gangrena y amputaciones.<sup>4</sup> El mayor beneficio que proporciona un control estricto de la glicemia se relaciona casi exclusivamente con la prevención de la microangiopatía en los diferentes territorios y, en el caso específico de los miembros inferiores, con la prevención de la neuropatía y sus complicaciones infecciosas, mientras que el control estricto de la presión en los diabéticos puede modificar favorablemente tanto la mortalidad como las complicaciones microvasculares. Según el reciente UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*),<sup>5</sup> por cada 10 mmHg de reducción sistólica que se alcance se obtendrá una reducción de 12% en las complicaciones vasculares diabéticas, 15% menor mortalidad, 11% menos infartos del miocardio, y 13% menos complicaciones microvasculares, aunque el principal riesgo para la enfermedad de los grandes vasos continúa siendo la presencia de hemoglobina glicosilada elevada, ya que por cada 1% que ésta se mantenga por encima de lo normal puede aumentar hasta un 28% el riesgo de muerte, independientemente de la presión, tabaquismo o nivel lipídico.<sup>6</sup>

El tabaquismo es el principal factor de riesgo relacionado tanto con la etiología como la progresión de la enfermedad arterial periférica,<sup>7</sup> ya que puede deteriorar a los claudicantes hasta llevarlos a la invalidez y aumenta las posibilidades de isquemia crítica, amputación y necesidad de cirugía, al tiempo que disminuye tanto la sobrevida como la tasa de permeabilidad en los revascularizados. Aunque el mayor riesgo de neoplasias tarda casi una década en normalizarse luego de dejar de fumar, el efecto cardiovascular de esta medida es casi inmediato, disminuyendo rápidamente el mayor riesgo de muerte e infarto no fatal y el ritmo de deterioro periférico. Como la nicotina causa de-

pendencia, es difícil obtener con seguridad una abstinencia total y definitiva, aunque las recientes estrategias de sustitución de la nicotina y aquellas con antidepresivos como bupropion pudieran ser promisorias, en especial las primeras, según datos de algunos estudios controlados con éstas.<sup>8,9</sup>

El indiscutible beneficio que aporta el uso de antiplaquetarios en la prevención secundaria se basa en los resultados obtenidos por el *Antiplatelet Trialist's Collaboration meta-analysis*,<sup>10</sup> que en 142 trabajos reunió 73.000 pacientes de alto riesgo a los que se logró reducir en 25% el riesgo de eventos combinados de infarto cerebral, del miocardio y muerte vascular, en comparación con placebo, y en forma muy consistente diversas manifestaciones coronarias, cerebrovasculares y periféricas. Debe tenerse en cuenta que el riesgo de complicaciones puede diferir significativamente en los diversos territorios vasculares que interesa cubrir en los diferentes individuos, y que la causa del AVE es casi siempre cardioembólica, a diferencia de la CIT que es preferentemente ateroembólica y asociada a agregación plaquetaria. La aspirina, tanto sola y en dosis de 100 mg/día y no mayor, ya que ello no mejora su efecto y aumenta su intolerancia, o bien combinada con dipiridamol, aunque sin modificar una claudicación puede hacer variar el curso clínico de la enfermedad retardando su ritmo de progresión, como lo demuestran amplios estudios aleatorios que han evaluado mediante angiografía la necesidad de revascularización y, además, mejora la tasa de permeabilidad de estas últimas,<sup>11-13</sup> aunque en forma reciente se ha comprobado que en 20-30% de los pacientes con "stents" resulta insuficiente como monoterapia y que su efecto antiplaquetario, y presumiblemente antitrombótico a dosis fija, no parece permanecer constante a lo largo del tiempo en todos los individuos con accidentes cerebrovasculares isquémicos a los que se les administra. La acción sinérgica de la ticlopidina y la aspirina demostró tener un efecto sobre la agregación plaquetaria superior a la anticoagulación oral en la reducción de tasas de trombosis subagudas en los "stents", ya que la reduce de 5,4% a 0,8%, y el riesgo de sangrado de 12,3% a 1,2%.

El clopidogrel, un antagonista de los receptores de ADP, presenta algunas ventajas limitadas sobre la aspirina en su uso general, como lo ha verificado el estudio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*)<sup>14</sup> que la comparó con ésta, aunque es de eficacia mayor en la prevención secundaria en los subgrupos con enfermedad periférica, en los que reduce el riesgo relativo de eventos isquémicos en por lo menos un 8,7%, pudiendo además asociarse a la

aspirina para sinergiar sus diferentes mecanismos de acción, el bloqueador del receptor plaquetario de ADP del clopidogrel y anticiclooxigenásico de la aspirina. Su efecto asociado a aspirina, comparado con aspirina sola fue evaluado en el estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado CURE, que siguió durante 9 meses a 12.564 pacientes con angina inestable y síndromes coronarios agudos iniciales, obteniendo una reducción mantenida de 19,2% del riesgo relativo de eventos cerebrales, periféricos y coronarios combinados, la que se elevó hasta un 44% en el grupo de los revascularizados, mientras que la incidencia de insuficiencia cardíaca se redujo un 17%, pudiendo establecerse además que los beneficios del tratamiento se hacen evidentes ya desde las primeras horas de su administración, haciendo pensar que la importancia de estos resultados probablemente haga variar en el futuro la práctica clínica e intervencional de la cardiología. En contraste y en presencia de una AC x FA, que puede afectar al 3-5% de la población de edad avanzada y presenta un elevado riesgo embólico, los metaanálisis sugieren aun claramente las ventajas del tratamiento anticoagulante convencional por sobre la aspirina,<sup>15</sup> salvo en aquellos pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Es sabido que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden reducir los síntomas y prolongar la sobrevida de los portadores de cualquier grado de insuficiencia cardíaca. Surgido en el área cardiológica, el estudio HOPE<sup>16</sup> mostró recientemente en 9.541 pacientes aleatorizados que un tratamiento a largo plazo con Ramipril asociado a la terapia habitual reduce significativamente, comparado con el placebo, tanto la morbilidad como la mortalidad de los coronarios sintomáticos, o asintomáticos diabéticos y con otro factor de riesgo que no tengan disfunción ventricular. Los eventos combinados de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y cerebral disminuyeron un 22%, y la necesidad de revascularización cardíaca o periférica un 12%. El subgrupo de 4.046 pacientes con enfermedad periférica pareció beneficiarse más que los que no la tenían. Como sólo el 46% de los participantes en el estudio era hipertenso, se estima que el efecto neto antihipertensivo del bloqueador parece poco relevante como para explicar el considerable beneficio alcanzado. La importancia de este estudio es que sugiere que, como parte de su prevención secundaria, todos los pacientes con enfermedad periférica sintomática deberían recibir un inhibidor ECA junto a su terapia cardiovascular habitual, salvo cuando estén contraindicados como ocurre en las estenosis de las arterias renales que suelen acompañar a la enfermedad

periférica, y recordando que deben ser usados con precaución en insuficientes renales. El reciente estudio PROGRESS,<sup>17</sup> que realizó una estrategia de prevención secundaria con perindopril en hipertensos y no hipertensos, obtuvo reducciones del riesgo de infarto cerebral de 32% y 27% respectivamente, y de los eventos vasculares mayores de 29% y 24%.

Los primeros estudios de intervención sobre la dislipidemia evaluando la posibilidad de detener el proceso ateromatoso u obtener algún grado de regresión también se realizaron en el territorio coronario, donde es relativamente simple documentar la evolución de la enfermedad mediante coronariografía seriada, o satisfacer dicho propósito con ultrasonografía endovascular (IVUS), técnica invasiva de reciente desarrollo que, con su capacidad adicional de mostrar un corte transversal de la pared arterial, deja en evidencia las lesiones ateroscleróticas semicirculares incipientes en zonas sin enfermedad angiográfica aparente. En cambio, en el territorio periférico y en especial en los superficiales vasos del cuello, sigue siendo más sencillo evaluar con Eco Doppler seriado la magnitud y evolución del proceso ateromatoso, ya que éste analiza en forma simultánea tanto las placas como las características de las paredes arteriales.

La arteriografía es inútil para satisfacer estos propósitos, ya que su capacidad se limita a mostrar el lumen del vaso y no sus paredes, por lo que debe quedar reservada para evaluar sólo lesiones avanzadas, las que menos interesan si lo que se desea es detectar y caracterizar lesiones incipientes. Para una correcta interpretación de esta técnica, y aunque muchos aún lo ignoran, es importante considerar el fenómeno que Glagov<sup>18</sup> dejó en evidencia en 1987, luego de realizar exhaustivos estudios anatómopatológicos, al proponer su teoría de la "remodelación coronaria", que no es sino el proceso de adaptación arterial ante una ateromatosis incipiente y, como tal, un fenómeno susceptible de ocurrir en cualquier otra arteria, incluyendo las carótidas. En virtud de éste, y durante la etapa intermedia del desarrollo de la lesión aterosclerótica, se produce una sostenida vasodilatación compensadora en el segmento arterial comprometido por el proceso, originándose una expansión localizada y progresiva de la adventicia que así se acomoda ante el crecimiento de la placa, sin afectar inicialmente el lumen arterial, lo que ocurrirá tardíamente y sólo cuando la enfermedad llega a ser grave, estadio que se supone corresponde tan sólo al 1% de todo el espectro de la enfermedad aterosclerótica, ocurriendo el 99% restante sin una disminución significativa del lumen. Este proceso puede ocultar así la presencia del ateroma durante las etapas precoces de la

enfermedad y permite explicar porqué una arteriografía, aun en presencia de un evidente soplo que denota estenosis, pueda ser absolutamente normal. Lo más destacable del proceso de remodelado arterial, aparte de las fuertes evidencias que se trata de un fenómeno inicialmente bastante reversible, es que fundamenta la oposición a la práctica rutinaria de una angiografía si deseamos evaluar lesiones no críticas, que son las que más se complican.

Esto último quedó palmariamente en evidencia en el territorio coronario donde, luego de comparar las coronariografías que habían sido realizadas por diversas razones a un importante grupo de pacientes no infartados con aquellas realizadas después de ocurrido éste (Ambrose y Little, 1988, Nobuyoshi, 1991; Giroud, 1992), se demostró que el 63% de los infartos ocurrió por la complicación de estenosis preexistentes menores de 50%, y sólo un 16% por la complicación de placas mayores de 70%. Por ello, las investigaciones actuales privilegian la detección temprana de los factores de riesgo aterosclerótico y el manejo agresivo de la dislipidemia, su factor de riesgo mejor establecido. Hasta ahora, y aunque con un seguimiento insuficiente dado lo larvado de la enfermedad, los resultados preliminares parecen promisorios en el sentido que es posible modificar el ritmo de progresión en el corto plazo y aumentar el lumen y reducir levemente las estenosis a mediano plazo, aunque hasta el momento estemos incapacitados para poder precisar en qué momento ocurrirá la regresión anatómica total de las placas. Una información adicional disponible sobre el estado de las coronarias de donantes norteamericanos de corazón revela que el 17% ya tiene signos de aterosclerosis a los veinte años de edad, 33% a los 30 años y el 60% después de esa edad, como también que, luego que estos corazones se han trasplantado a individuos normocolesterolémicos, se produce una involución de las placas en un proceso denominado de "remodelado inverso", en el que disminuyen tanto el área de las placas como el diámetro del vaso, sin que se produzca en el corto plazo cambios significativos en su lumen. Este es el mismo fenómeno que parece ocurrir durante el curso de las terapias de intervención que ofrecen sostenidamente a las placas un plasma pobre en lípidos luego de haber normalizado el perfil lipídico.

Existen al menos nueve estudios recientemente terminados en relación con el efecto de terapias hipolipemiantes sobre la aterosclerosis coronaria controlada angiográficamente, entre éstos el ICAS,<sup>19</sup> el MARS,<sup>20</sup> el CCAIT,<sup>21</sup> el Post CABG, el PLAC II,<sup>22</sup> el REGRESS,<sup>23</sup> el MAAS,<sup>24</sup> el FATS y el STARS, los que demuestran que, aun cuando el

colesterol LDL se reduzca entre un 24% y un 36% la reducción de las estenosis coronarias será mínima, y rara vez mayor de un 3% en el corto plazo, aunque sorpresivamente y en forma paralela, la incidencia de nuevos eventos coronarios se reduce entre 25% y 89%. Incluso dos estudios mostraron una reducción de eventos de un 42% y 60% con significación estadística, observaciones de enorme valor, ya que confirma la hipótesis que las lesiones coronarias graves son al mismo tiempo las más estables y que, si bien pueden causar angina rara vez producirán eventos agudos, mientras que aquellas más leves, recientes y ricas en colesterol serán más proclives a mejorar al disminuir los lípidos circulantes, pudiendo así modificar el curso de la enfermedad. Esta significativa mejoría clínica, llamativamente muy superior a la angiográfica y aparentemente común a las diversas modalidades de intervención se atribuye a que durante el curso del tratamiento la placa, conservando incluso sus dimensiones originales, experimenta una modificación estructural de tipo biológico que la hace estable y menos proclive a complicarse y al mismo tiempo menos trombogénica, por una menor expresión del factor tisular responsable de las trombosis que siguen a su disrupción. Parte importante de este efecto se debe a una mejoría de la función endotelial a causa de la terapia hipolipemiente misma,<sup>25,27</sup> la que induce cambios metabólicos y bioquímicos que recuperan la capacidad de vasodilatación arterial ante el incremento del óxido nítrico y reducen el grado de inflamación y la trombogenicidad de sus paredes.

Otro estudio que parece relevante es el PREVENT<sup>28</sup> que aleatorizó 825 coronarios durante tres años, a placebo o amlodipina, para evaluar una eventual reducción en la progresión de la aterosclerosis temprana investigándola al nivel carotídeo. Se seleccionó este bloqueador de canales del calcio por su reconocida capacidad de aumentar el óxido nítrico y mejorar el remodelamiento de las membranas de las células del músculo liso después que acumulan colesterol, inhibiendo su agregación y cristalización y por su efecto antioxidante, que reduce la disfunción endotelial mediada por citoquinas e inhibe la peroxidación lipídica, la apoptosis, la proliferación y la migración de células musculares lisas, la producción de la matriz extracelular de fibroblastos y de células de músculo liso. En el grupo tratado encontraron, aparte de una reducción de eventos coronarios que era independiente del control de la presión arterial, no sólo una detención de la progresión de las lesiones ateroscleróticas carotídeas, sino también una reducción significativa de éstas, medidas de acuerdo al IMT. Existen tam-

bién otros estudios de regresión coronaria aún no terminados como el REVERSAL que, partiendo de la hipótesis que una reducción considerable del LDL puede disminuir la magnitud de la aterosclerosis y reducir el volumen de las placas, proceso factible de estudiar con IVUS aun antes que se traduzca en la coronariografía, está controlando durante 18 meses a 600 pacientes randomizados a dos estatinas diferentes, los que evalúa con coronariografía e IVUS con el objetivo primario de apreciar el cambio de volumen de las placas al finalizar el estudio. También están en curso estudios de regresión que investigan los inhibidores ECA como el CAMELOT, que incluye 3.000 pacientes de 30-70 años con estenosis de por lo menos una coronaria de 20% o mayor, los que son tratados con amlodipina, enalapril o placebo y seguidos durante dos años para evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Uno de sus subestudios es el NORMALISE, que compara amlodipina y enalapril contra placebo en 750 pacientes que serán evaluados con angiografía e IVUS durante 2 años. Su objetivo final no es estudiar el lumen, sino la pared coronaria.

Recién, un importante trabajo del Heart Protection Collaborative Group del Reino Unido<sup>29</sup> estudió el efecto de 40 mg de simvastatina contra placebo, en 20.536 individuos de alto riesgo de 40-80 años durante cinco años, bajo la hipótesis que ello puede reducir el desarrollo de enfermedad vascular independientemente del nivel de colesterol inicial. En el grupo tratado encuentran una reducción significativa de la mortalidad global debida a una reducción de 18% en las muertes coronarias, una reducción marginal de las otras muertes vasculares y no significativa en las no vasculares. Además, una reducción de un 24% en la tasa de primeros eventos como infarto no fatal, muerte coronaria, infarto cerebral fatal y no fatal, y necesidad de revascularización coronaria o periférica. Aunque durante el primer año la reducción de eventos mayores no resultó significativa, después fue altamente significativa durante cada año por separado y similar en las subcategorías compromiso cerebrovascular, enfermedad periférica, diabéticos, hombres o mujeres, mayores o menores de 70 años, e incluso en aquellos con colesterol inicial casi normal, demostrando que la simvastatina los benefició adicionalmente a los otros cardioprotectores. La incidencia anual de miósis en esta serie fue sólo de 0,01%.

Diversos estudios clínicos permiten sostener según la historia natural que, después de ocurrir un primer evento isquémico cerebrovascular, inicialmente quienes presentaron infarto o CIT son altamente proclives a que su próximo evento is-

quémico sea también cerebral, pero después de transcurrir cinco años, el 40% morirá por nuevos eventos cardíacos y sólo un 25% por nuevos eventos cerebrovasculares, ya que estos pacientes no sólo pueden experimentar recurrencias sino también eventos aterotrombóticos en otros territorios vasculares.

La estabilización o reducción de la ateromatosis carotídea en la hiperlipidemia familiar sometida a terapias con gemfibrozilo, fenofibrato, lovastatina, simvastatina y colestipol durante cuatro años fue estudiada por Spacil<sup>30</sup> quien encontró que, aunque durante ese período el lumen de la carótida prácticamente no se modifica o lo hace sólo muy levemente, el IMT carotídeo se reduce en forma significativa, tanto en el grupo con hipercolesterolemia como con dislipidemia mixta, hecho que también ha sido reportado por Migdalis<sup>31</sup> quien encontró que, después de 12 meses, el IMT se reduce significativamente en los diabéticos dislipidémicos tratados con gemfibrozilo. También están en curso otros estudios periféricos como el SPARCL (*Stroke Prevention with Aggressive Reduction of Cholesterol Levels*), que intenta determinar cuánto puede reducir una terapia de 80 mg/día de atorvastatina la incidencia de eventos isquémicos cerebrovasculares en no coronarios que han tenido previamente un AVE o una CIT y el estudio PVD (*Peripheral Vascular Disease*) que ha aleatorizado 350 no coronarios con enfermedad vascular periférica a 10-80 mg de atorvastatina y placebo para evaluar, después de transcurrido un año, cambios en la actividad física, Doppler y capacidad de marcha. Yousef<sup>32</sup> este año ha informado sobre el efecto precoz, tanto sobre el IMT carotídeo como el femoral, al reducir el colesterol con 20 mg/día de atorvastatina a pacientes dislipidémicos con enfermedad periférica. Aunque su experiencia es reducida, no aleatoria ni controlada con placebo, observó una significativa reducción simultánea de ambos parámetros, y mayor en el femoral a las 8 semanas, la que puede ser ya advertida a las 4 semanas del tratamiento. Esta superó 0,1 mm en el IMT carotídeo en el 40% en 4 semanas y el 72% en 8 semanas, y en el IMT femoral en el 32% y 76%, respectivamente, y su magnitud en la carótida se reduce desde 0,79 mm hasta 0,75 mm y 0,64 mm (p 0,024), y la femoral desde 0,83 hasta 0,80 mm y 0,69 mm (p 0,0003), sin correlación con la magnitud del cambio del perfil lipídico. Atribuye dichos cambios, ya reportados en forma previa aunque en plazos bastante mayores como 12 ó 24 meses, al efecto antiinflamatorio de la atorvastatina, y la asimetría de la reducción a un diferente grado de respuesta de las diversas arterias.

Mac Mahon, en el estudio LIPID<sup>33</sup> con 552 portadores de aterosclerosis inicial extracraneana no estenosante, demostró que 4 años de tratamiento con pravastatina pueden disminuir el IMT carotídeo, e idéntica regresión encontró Smilde en pacientes con hipercolesterolemia familiar y aterosclerosis inicial luego de tratarlos agresivamente con atorvastatina durante dos años. Sleight<sup>34</sup> recién ha informado sobre el seguimiento de 219 pacientes con estenosis carotídea asintomática, parte de los 1.386 originalmente asignados a la rama tratamiento médico del ACST (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*). Estos, con una edad media de 68 años un 23% de diabéticos, con estenosis media inicial de 89% fueron seguidos con Eco Doppler al ingreso, a los 4 meses y luego anualmente por cuatro años, recibiendo un tratamiento exclusivamente médico basado en antiplaquetarios, hipolipemiantes y drogas para controlar la diabetes e hipertensión. El porcentaje medio de la estenosis carotídea se mantuvo casi sin cambios, aunque individualmente algunos progresaron, o regresaron, sin que ocurrieran síntomas ni fuera posible correlacionarlos con ninguna variable terapéutica. Definiendo la progresión como un incremento de la estenosis a una categoría más alta, 45 pacientes regresaron a un grupo inferior, 123 permanecieron en el mismo grupo sólo 51 progresaron, aunque luego 10 de éstos regresaron a su categoría original. La historia natural de la aterosclerosis intracraneana ha sido revisada ya por Akins<sup>35</sup> quien estudió angiografías cerebrales seriadas realizadas durante 26 meses en 21 pacientes con aneurismas, malformaciones o espasmos, los que estaban sometidos a terapia antiagregante o TAC oral, encontrando 45 estenosis intracraneanas cuyo promedio inicial fue de 43,9% y final de 51,8%. Aunque la mayoría de las estenosis de la carótida interna fueron estables un 14% mostró alguna regresión y, aunque las estenosis de arterias cerebrales anteriores, medias o posteriores progresaron en conjunto de 32,4% a 49,7%, un 28% mostró alguna regresión. Aún se especula cuánta de dicha regresión fue tal y cuánta reabsorción de trombos o ambas.

Se ha comenzado a investigar con profundidad el rol que pueden desempeñar los factores emergentes de riesgo cardiovascular tanto en la génesis de la aterosclerosis como en la aparición de sus complicaciones. La lipoproteína (a) resulta de la unión de una molécula de LDL con apoproteína (a) y su nivel parece determinado genéticamente. Se la considera tanto una partícula aterogénica como trombogénica,<sup>36,37</sup> por su gran tendencia a oxidarse y unirse al colágeno e interferir con la actividad fisiológica del plasminógeno, en lugar de degradar-

se en los receptores de LDL, y también se le reconoce una importante correlación positiva con la ateromatosis prematura de cualquier territorio, especialmente en hombres que tengan el LDL elevado, por lo que se sugiere investigarla en estos casos. Al estar elevada, los hipolipemiantes resultan completamente inútiles para corregirla, con excepción quizás de la niacina, ante lo cual se han sugerido ciertas medidas poco habituales para controlarlas tales como el recambio plasmático y la aféresis de LDL.

La homocisteína es un aminoácido formado a partir de la degradación de la metionina proveniente de las proteínas de la dieta y su relación con la enfermedad vascular prematura fue sugerida ya en los años sesenta, cuando se observó que portadores del defecto genético conocido como homocisteinuria, que también tienen muy elevada la homocisteína, presentaban una incidencia de enfermedades arteriales tan extraordinariamente elevada que incluso llevaba a los homocigotos a tener una mortalidad de 70% a los 30 años de edad, además de una gran tendencia a presentar trombosis venosas. Con posterioridad, se pudo observar similar tendencia en individuos con elevación moderada de la homocisteína y luego fue posible establecer que su nivel sanguíneo depende, aparte de los factores genéticamente regulados y de algunas enzimas esenciales, de una adecuada ingestión de ácido fólico, piridoxina (vit. B6) y cobalamina (vit. B12) además del grado de función renal.<sup>38</sup> Se estima que el desorden enzimático hereditario puede estar presente en cerca del 10-15% de la población, aunque también se ha encontrado elevado su nivel en fumadores, insuficientes renales y durante los eventos cardiovasculares agudos, hechos que incluso han llevado a algunos a considerarlo más un epifenómeno que causa de enfermedad vascular. Algunos estudios recientes asocian a la hiperhomocisteinemia con un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica en todos los territorios, hecho que atribuyen a su citotoxicidad, capacidad de promover la activación plaquetaria y potenciar la coagulación, estimular la proliferación muscular lisa e inducir la disfunción endotelial interfiriendo con la producción de óxido nítrico y estimular la oxidación del LDL. Si bien administrando ac. fólico y vit. B6 y B12 es posible reducir su nivel elevado, no se ha investigado adecuadamente cuánto modifica el curso de la enfermedad esta forma de intervención. Aunque su incidencia entre nosotros parece hasta ahora baja y su detección relativamente onerosa, es aconsejable investigarla en los casos de ateromatosis precoz y en aquellos ateromatosis cuyo perfil lipídico sea sensiblemente normal o bajo.

La evidencia que ciertos agentes infecciosos pueden jugar algún rol en la patogenia de la aterosclerosis o en la aparición de sus síntomas, surgió cuando varios estudios serológicos confirmaron una sugerente asociación con agentes tales como citomegalovirus, virus del herpes simple, *Helicobacter pylori* y, en especial, *Chlamydia pneumoniae*, hecho que muchos inicialmente estimaron como simple coincidencia. Posteriormente, y a través de métodos citoquímicos, de biología molecular, cultivos y microscopía electrónica, se pudo demostrar la presencia de *Chlamydias* en el interior de algunas placas coronarias y carotídeas, y recientes estudios experimentales de reproducción aterosclerótica temprana en conejos infectados con *Chlamydia* han confirmado que, luego de la infección, un tratamiento semanal con azitromicina previene el engrosamiento acelerado de la íntima. Se ha reportado que, en sobrevivientes de infarto del miocardio, los niveles altos de anticuerpos anti *Chlamydia pneumoniae* son predictivos de eventos cardiovasculares posteriores adversos, riesgo que se reduce al tratarlos con macrólidos, como también que al estudiar mediante reacciones de polimerasa en cadena el DNA bacteriano de placas removidas de la carótida<sup>39</sup> se ha encontrado una significativa menor incidencia de *Chlamydias* en aquellos tratados previamente con roxitromicina. Se supone que la infección persistente puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis por estimular la producción de factores tisulares en el endotelio, activando la cascada de la coagulación, la adhesión plaquetaria y la trombosis local. Además se sabe que, al menos la *Chlamydia*, induce la producción de células espumosas y la inestabilidad de las placas. Chiu<sup>40</sup> demostró recientemente en las placas carotídeas trombadas mayor presencia de *Chlamydias* que en aquellas sin esta complicación. Aunque todavía se requiere una mayor investigación al respecto, al menos la infección por *Chlamydia* parece predisponer al desarrollo de la aterosclerosis o favorecer la complicación de sus placas, llevando a algunos a proponer el tratamiento inicial de los portadores con macrólidos, intentando su erradicación.

También ha sido destacado el eventual rol patogénico que pudieran jugar algunos marcadores de la coagulación como el fibrinógeno, ya que se ha observado en individuos sanos que lo tienen elevado un mayor riesgo, que dobla incluso al de la población normal, de presentar enfermedad coronaria y también se le ha encontrado sinificativamente elevado en muchos coronarios. Por ello se considera la hiperfibrinogenemia como predictora de riesgo coronario, aunque aún no se ha dilucida-

do si este hallazgo tiene un rol causal de la enfermedad o simplemente es su consecuencia, ya que también se eleva en otras situaciones. Otros marcadores correlacionados también en forma positiva con la aterosclerosis son el nivel elevado del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) que activa la plasmina que a su vez degrada la fibrina, el Factor von Willebrand, el factor V Leyden y el factor VII. También se ha señalado como otro factor de riesgo el concepto del estrés oxidativo, considerando que el proceso de oxidación del LDL es de la mayor importancia tanto en la génesis de la disfunción endotelial como en la aterosclerosis, condiciones que se harían evidentes cada vez que se supera la capacidad antioxidante del individuo y, aunque se ha estimado que una forma práctica de controlarla sería incrementando dicha capacidad, los estudios clínicos elevando el contenido de vitaminas E, C y A o betacaroteno de la dieta no resultan convincentes hasta el momento.

Hasta hace poco tiempo atrás las normas del *International Lipid Information Bureau* aconsejaban mantener un nivel de colesterol total inferior a 200 mg/ml, el LDL por debajo de 130 mg/ml, el HDL por encima de 35 mg/ml y los triglicéridos por debajo de 200 mg/ml.<sup>41</sup> Estos parámetros han variado hoy sustancialmente, y así la *American Heart Association* aconseja reducir el colesterol total por debajo de 180 mg/ml, el peligroso LDL por debajo de 160 mg/ml en individuos sanos con menos de dos factores de riesgo, bajo 130 mg/ml cuando tengan dos o más factores de riesgo y bajo 100 mg/ml cuando se les encuentre alguna enfermedad coronaria o arterial, así como elevar simultáneamente el HDL por encima de 40 mg/ml en los hombres y 50 mg/ml en las mujeres y reducir el triglicérido bajo 160 mg/ml en todos ellos. Por lo menos en USA, se estima que no menos del 13% de la población susceptible de prevención primaria sobrepasa los 160 mg de LDL con menos de dos factores de riesgo, el 27% los 160 mg y el 31% los 130 mg con más de dos factores de riesgo, mientras entre los pacientes susceptibles de prevención secundaria, el 49% sobrepasa los 130 mg y un 33% los 100 mg de LDL, siendo todos ellos candidatos a tratamiento dietético o farmacológico. Un meta-análisis<sup>42</sup> ya clásico evaluó 59 estudios que comparaban siete modalidades diferentes de intervención en dislipidemias (dieta, ácidos grasos omega-3, ácido nicotínico, hormonas, resinas, fibratos y estatinas) en 173.160 individuos y concluye que sólo las estatinas disminuyen en forma acentuada y significativa tanto la mortalidad coronaria como la global, mientras los fibratos, resinas y hormonas muestran tener, comparativamente, un mínimo

efecto sobre la primera e incluso aumentar la mortalidad global.

Como el hallazgo único de un HDL bajo demuestra ser cada vez más un importante factor independiente de riesgo aterosclerótico resulta perentorio intentar elevarlo tanto como sea posible, lo que casi nunca se logra obtener utilizando incluso la mejor de las dietas sino solamente a través de un aumento de la actividad física, la que ha demostrado ser capaz de incrementarlo en forma importante o, en su defecto, recurriendo al uso de drogas. En contraste, los niveles elevados tanto de colesterol total como de LDL responden parcialmente a la dieta, por lo que su elevación moderada suele ser controlada satisfactoriamente utilizando exclusivamente una dieta, pragmáticamente planificada y moderada aunque permanente, privilegiando el uso de diversos alimentos insaturados cuya degradación reduce la generación de lípidos nocivos. En cambio en las dislipidemias medianas o graves la dieta sola, aunque estricta y por ello de escasa adherencias en el largo plazo, demuestra tener muy poca eficacia para llevar los lípidos a su nivel normal en los intentos de intervención primaria, como también ser absolutamente insuficiente para reducirlos a los ínfimos niveles hoy sugeridos para lograr una intervención secundaria eficaz. En éstas, resulta indispensable el uso sistemático y permanente de alguna de las drogas hipolipemiantes actualmente disponibles, las que progresivamente están ofreciendo mayor eficacia al tiempo que reducen sus efectos colaterales.

Entre los hipolipemiantes más utilizados debe destacarse el grupo de los fibratos,<sup>47</sup> que estimulan la actividad de la lipasa lipoproteica periférica incrementando el catabolismo de las VLDL, constituyéndose así en buenos reductores del nivel de triglicéridos, aunque debe considerarse que tienen un mínimo efecto depresor sobre el LDL elevado, ya que lo reduce en menos de 20%. Disponemos hasta ahora del gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato y etofibrato, con efectos levemente diferentes entre sí aunque todos están indicados en la hipertrigliceridemia aislada, particularmente en diabéticos y en la prevención primaria en las hiperlipemias mixtas con HDL bajo.

El segundo grupo está constituido por las estatinas,<sup>48-55</sup> las que actúan inhibiendo la HMG-CoA reductasa con lo cual deprimen tanto la síntesis del colesterol total como del LDL, teniendo un mínimo efecto elevador del HDL y una moderada capacidad para reducir los triglicéridos. Su poderoso efecto lipídico es claramente dosis-dependiente y capaz de reducir el LDL entre 20 y 60%, el triglicérido entre 10 y 30% y de modificar levemente el

HDL. A ello debe sumarse un importante efecto extralipídico<sup>56</sup> recientemente descrito con alguna precisión, el que se manifiesta a través de la mejoría de la función endotelial y un proceso de estabilización de las placas, parcialmente evidenciado por su capacidad de reducir precozmente en forma significativa el nivel de proteína C reactiva de acuerdo a los tests de alta sensibilidad. Debido a su gran eficacia y por ser los únicos hipolipemiantes con demostrados efectos extralipídicos, constituyen las drogas de elección en la mayoría de las prevenciones secundarias, en especial en las hiperlipemias mixtas e hipercolesterolemias aisladas, incluyendo las de los jóvenes y los niños, y también son una alternativa valiosa en la prevención primaria en casos de alto riesgo. Ordenadas de acuerdo a su creciente capacidad depresora del LDL disponemos de lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina (recién retirada del mercado debido a sus riesgos) y atorvastatina, la mayoría ofrecidas en diversas dosificaciones, aunque en la práctica diaria parece aconsejable seleccionarlas y dosificarlas de acuerdo al perfil lipídico que se intenta regularizar, tolerancia y nivel lipídico que se pretende alcanzar. Su uso simultáneo con fibratos es peligroso, ya que entraña un mayor riesgo de daño hepático y muscular incluyendo la rabdomiólisis, por lo que debe ser reservado para casos excepcionales y estrictamente controlados. Aunque su toxicidad es poco frecuente, al indicarlas y por tratarse de terapias a largo plazo, es aconsejable investigar por lo menos inicialmente la tolerancia muscular y hepática midiendo las transaminasas y particularmente la CPK, que se altera precozmente en estos casos.

Una alternativa especialmente útil en la prevención primaria en niños con bajo riesgo y en las hipercolesterolemias aisladas genéticas o familiares son las resinas de intercambio catiónico como la colestiramina, un secuestrante de los ácidos biliares que de acuerdo a la dosis puede reducir hasta un 30% el colesterol total y el LDL, como también asociarse a las estatinas si se desea potenciar su efecto. Menos utilizados en las hipertrigliceridemias e hiperlipemias mixtas son el ácido nicotínico y su derivado el acipimox, ya que, aunque pueden reducir el LDL en un 10-30% y el triglicérido un 30-50%, suelen ser bastante mal tolerados, al igual que los ácidos grasos omega-3 derivados de los aceites de pescado, que en dosis elevadas disminuyen levemente la síntesis de VLDL y aceleran el catabolismo del triglicérido reduciéndolo un 20%.

Esta es una visión sintética y actualizada de las diversas evidencias, estrategias y drogas dispo-

nibles hasta el momento para intentar controlar o reducir la enfermedad aterosclerótica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Murabito J, D'Agostino R, Silberhatz H *et al*: Intermittent claudication: A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44-9.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1955-64.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers 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) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- Donnelly R, Emslie-Smith A, Gardiner I *et al*: Vascular complications of diabetes. *Br Med J* 2000; 320: 1062-6.
- Adler A, Stratton I, Andrew H *et al*: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36). *Br Med J* 2000; 321: 412-9.
- Khaw K, Wareham N, Luben R *et al*: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *Br Med J* 2001; 322: 15-22.
- Donnelly R, Yeung J: Management of intermittent claudication: the importance of secondary prevention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 100-7.
- Silagy C, Mant D, Fowler G *et al*: Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139-42.
- Goldhaber S, Manson J, Staempfer M *et al*: Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physician's Health Study. *Lancet* 1992; 340: 143-5.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
- Hirsh J, Dalen J, Fuster V *et al*: Aspirin and other anti-platelet drugs: the relationship between dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1992; 102: 327S-36S.
- Claggett G, Graor R, Salzman E: Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. *Chest* 1992; 102: 516S-28S.
- The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 126-6.
- Caprie Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel *versus* aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- Stroke prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin *versus* aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Progress Collaborative Group. Randomized trial of a per-indopril-based blood pressure-lowering, regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins C *et al*: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
- Herd J, Ballantyne C, Farmer J *et al*: For the LCAS Investigators Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study LCAS). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-86.
- Blankenhorn D, Azen S, Krams D *et al*: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76.
- Waters D, Higginson L, Gladston P *et al*: Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
- Crouse J, Byington R, Bond M *et al*: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
- Groot E, Jukema W, Boven A *et al*: Effect of pravastatin on progression and regression of coronary and femoral arteries. A report from the regression growth evaluation statin study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 40C-6C.
- MAAS Investigators: Effect of simvastatin on coronary atheroma: The Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-8.
- Rifkind B: Clinicals trials of reducing low-density lipoprotein concentrations. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998; 27: 585-97.
- Vogel R, Corretti M, Gellman J: Cholesterol, cholesterol lowering, and endothelial function. *Progr Cardiovasc Dis* 1998; 41: 117-36.
- Furberg C, Adams H, Applegate W *et al*: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
- Pitt B, Byington R, Furberg C *et al*: Efecto de la amlodipina sobre la progresión de la aterosclerosis y la tasa de eventos clínicos. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
- Hearth Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a

- randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
30. Spáčil J, Ceska R, Petrásek J *et al*: The effect of four-year hypolipidaemic treatment on the intimal thickness of common carotid artery in patients with familiar hyperlipidaemia. *Int Angiol* 1999; 18: 313-8.
  31. Migdalis I, Gerolimou B, Kozanidou G *et al*: Effect of gemfibrozil on early atherosclerosis in diabetic patients with hyperlipidaemia. *Int Angiol* 1997; 16: 258-61.
  32. Yousef F, Seifailan A, Jagroop I *et al*: The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT). *Eur J Endovasc Surg* 2002; 23: 358-64.
  33. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G *et al*: The cause and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *NEJM* 2000; 342: 1693-1701.
  34. Sleight S, Poloniecki J, Halladay A *et al*: On behalf of the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) collaborators. Asymptomatic carotid stenosis in patients on medical treatment alone. *Eur Vasc Endovasc* 2002; 23: 519-23.
  35. Akins P, Pilgram Th, Cross D *et al*: Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke* 1998; 29: 433-8.
  36. Harris E: Lipoprotein (a). A predictor of atherosclerotic disease. *Nutr Rev* 1997; 55: 55-64.
  37. Hoeg J: Lipoproteins and atherogenesis. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998; 27: 569-84.
  38. Duell P, Malinov R: Homocyst(e)ine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Nutrition* 1997; 8: 28-34.
  39. Melissano G, Blasi F, Esposito G *et al*: *Chlamydia pneumoniae* eradication from carotid plaques. Results of an open, randomized treatment study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 355-9.
  40. Chiu B, Viira E, Tucker W *et al*: *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of carotid artery. *Circulation* 1997; 96: 2144-8.
  41. International Lipid Information Bureau (ILIB). Recomendaciones de ILIB para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en Latinoamérica. En: Gotto A. Manual ILIB sobre lípidos. Buenos Aires: Ed Waverly Hispánica SA 1998; 130-4.
  42. Bucher H, Griffich L *et al*: Review on the risk and benefit of different cholesterol lowering interventions. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999; 19: 187-95.
  43. Larenas G: Tratamiento farmacológico de las hipertrigliceridemias. En: Arteaga E, Pollack F. Dislipidemias en la Práctica Clínica. Santiago, Chile: ILIB Comité Chileno 2000; 75-81.
  44. Haffner S: Management of dyslipidemiae in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160-78.
  45. Spencer C, Barradell L: Gemfibrozil, a reappraisal of its pharmacological properties and place in the management of dyslipidemiae. *Drugs* 1996; 51: 982-1018.
  46. Elkeless R, Diamond J Poulter C *et al*: Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St Mary's, Ealing, Northwick park diabetes cardiovascular disease prevention (SENDCAP) study. *Diabetes Care* 1998; 21: 641-8.
  47. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate: report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978; 40: 1069-118.
  48. Hebert P, Gaziano J, Chan K *et al*: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313-21.
  49. Smith G, Song F, Sheldon T: Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306: 1367-73.
  50. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E *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.
  51. Hingorani A, Vallance P: A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *BMJ* 1999; 318: 101-5.
  52. Ramsay L, Haq I, Jackson P *et al*: Targeting lipid-lowering drugs therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996; 348: 387-8.
  53. Nawroki J, Weiss S, Davidson M *et al*: Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678-82.
  54. Jones P, Kafonek S, Laurora I *et al*: Comparative dose/efficacy study of atorvastatin *versus* simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
  55. Gotto A, Grundy S: Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analysis of clinical trials Dataissue from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, Ninth Council Meeting. *Circulation* 1999; 99: E1-7.
  56. Rosenson R, Tangney C: Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular events reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.