

## **LA PREVENCIÓN Y REGRESIÓN DE LA ATEROESCLEROSIS. TRATAMIENTOS EMERGENTES**

Autores:

Alíosvi Agustín Rodríguez Rodríguez<sup>1</sup>, Michel Lescay Arias<sup>2</sup>, Lázaro Fabián Ramírez Valdivia<sup>3</sup>,  
Roxana Calmenate Clará<sup>4</sup>

1 [Estudiante de 5to Año Medicina, Alumno Ayudante de Medicina Interna], [Filial Universitaria de Medicina, Trinidad, Cuba]

2 [Estudiante de 5to Año de Sistema de Información en Salud], [Facultad de tecnología de la Salud, Santiago de Cuba, Cuba]

3 [Estudiante de 5to Año Medicina, Alumno Ayudante de Medicina Interna], [Filial Universitaria de Medicina, Trinidad, Cuba]

4 [Estudiante de 3er Año de Medicina], [Filial Universitaria de Medicina, Trinidad, Cuba]

**aliosvi90.sumt@estudiante.ssp.sld.cu**

### **RESUMEN**

Las enfermedades vasculares oclusivas, como el síndrome coronario agudo, el ictus cerebral, y la enfermedad arterial periférica, representan un serio problema de salud a nivel mundial. En las últimas décadas se han realizados importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la aterosclerosis. El ultrasonido intravascular aporta información detallada de la anatomía de la placa y ha sido utilizado en varios estudios para evaluar los resultados. La presencia de aterosclerosis desestabiliza el mecanismo protector normal provisto por el endotelio y este mecanismo ha estado implicado en la fisiopatología de la enfermedad coronaria aguda y el ictus cerebral. Los mayores esfuerzos están dirigidos a la prevención, sobre todo en edades tempranas. El presente trabajo es una revisión de 68 referencias con el *objetivo* de identificar las opciones actuales disponibles en la prevención y reversión del proceso aterosclerótico. En las últimas décadas han surgido nuevos métodos terapéuticos para prevenir y tratar la enfermedad aterosclerótica. La mayoría involucra alguno de los elementos esenciales de la patogénesis de la enfermedad. Estas modalidades incluyen la dieta, los estilos de vida, terapéutica farmacológica y la nanotecnología. Las estatinas aportan significativos beneficios y se ha evidenciado su eficacia en la reversión de la aterosclerosis.

**PALABRAS CLAVE:** Aterosclerosis, endotelio, enfermedad coronaria aguda, ictus cerebral

### **INTRODUCCIÓN**

Según la actualización estadística de la American Heart Association (AHA) del 2012, cada año, aproximadamente 795,000 personas experimentan un ictus cerebral nuevo o

recurrente. Produciendo, aproximadamente una de cada 18 muertes en los Estados Unidos, ocurriendo un Infarto cerebral cada 40 segundos, y a su vez constituye una de las principales causas de incapacidad en la vejez. <sup>(1)</sup> Aunque las tasas de mortalidad de las enfermedades cardiovasculares han declinado, la morbilidad de esta enfermedad permanece alta. Un estimado de 82.6 millones de americanos tienen enfermedad vascular, con cardiopatía coronaria e Infarto cerebral a razón de 16.3 y 7 millones, respectivamente. Los datos de mortalidad muestran que las enfermedades cardiovasculares produjeron el 32.8 % de todas las muertes en 2008, y una de cada tres muertes en EEUU. El costo directo e indirecto de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en EEUU para 2008, fue un estimado de \$297.7 billones. <sup>(1)</sup> Para 2030, la AHA hace un estimado que 40.5 % de población de Estados Unidos tendrá de alguna forma una enfermedad cardiovascular. <sup>(2)</sup> Todas estas razones justifican la búsqueda de estrategias efectivas de prevención.

## **Resumen fisiopatológico de la aterosclerosis**

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial donde los factores de riesgo influyen en su patogénesis agravando el proceso inflamatorio de base. <sup>(3)</sup> La destrucción del endotelio conduce a la pérdida de los factores antitrombóticos, fibrinolíticos y el óxido nítrico (ON), un incremento en la producción de vasoconstrictores (el tromboxano A2 y las prostaglandinas), y un incremento del daño por aumento del calcio intracelular. <sup>(3)</sup> El daño endotelial produce la agregación plaquetaria en los sitios dañados, lo que permite la entrada y proliferación en la capa íntima. La peroxidación intracelular lipídica conduce a la formación de lipoperóxidos, los cuales son tóxicos para las membranas plasmáticas y actúan en combinación con apolipoproteína B y los fosfolípidos para prevenir que la lipoproteína de baja densidad se aglutine con el receptor para LDL. El LDL oxidado es fagocitado por los macrófagos y los monocitos. Los monocitos luego de ingerir el LDL oxidado pierden su movilidad. Existen otros mecanismos implicados en la formación de placas de ateroma, incluyendo el desequilibrio entre la cascada de coagulación, el sistema fibrinolítico y la acumulación de radicales libres <sup>(3)</sup>. Altos niveles de homocisteína en sangre pueden producir trombosis y engrosamiento de la capa íntima <sup>(3,4)</sup>

Motivados por el incremento gradual de las enfermedades asociadas a la aterosclerosis y la deficiencia en materia de conocimiento que existe; se decide realizar la presente revisión, donde se incluyen de 68 referencias bibliográficas utilizando el método teórico de análisis y síntesis con el objetivo de identificar las opciones actuales disponibles en la prevención y reversión del proceso aterosclerótico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica de 68 artículos relacionados con el tema como guías internacionales, estudios aleatorizados y estudios de incidencia y prevalencia, publicados en bases de datos internacionales como PubMed y MEDLINE, revistas internacionales como British Medical Journal y Journal of the American Medical Association.

## **DESARROLLO**

### **El papel de óxido nítrico**

El óxido nítrico y la prostaciclina intervienen en la vasodilatación del endotelio.<sup>(5)</sup> El óxido nítrico es sintetizado del aminoácido L-arginina, en células endoteliales por la sintetasa del óxido nítrico, lo cual mantiene la homeostasis vascular por la modulación del tono vascular, regulación de crecimiento celular local, y la protección de los vasos de los daños que pueden producir las células circulantes en sangre.<sup>(6)</sup> La conversión de la angiotensina I en angiotensina II, actúa como vasoconstrictor, modulando el efecto de los vasodiladores.<sup>(5)</sup>

La interrupción de mecanismos protectores

El desarrollo de la aterosclerosis conduce a la alteración de los mecanismos protectores mencionados inherente al endotelio, favoreciendo la formación de la placa de ateroma y la trombosis. La oclusión de la arteria coronaria es el efecto directo de formación del trombo en placas quebradas y no quebradas en el sitio de aterosclerosis y es responsable de un 60 % – 80 % de los Síndromes coronarios agudos. La neovascularización mediada por la inflamación junto con la necrosis celular en el foco lipídico, es la causa de la formación del trombo.<sup>(7,8)</sup>

### **La formación de la placa de ateroma**

La aterosclerosis y la formación de trombos ha sido reconocida como la causa principal de muerte cardiovascular. Comienza en la infancia y progresa durante toda la vida, donde se expresa como síndrome coronario agudo, ictus cerebral, o como enfermedad vascular periférica. Las placas de ateroma presentan una distribución característica, ya que se presentan fundamentalmente en las grandes arterias, en zonas de flujo sanguíneo turbulento, sobre todo en la aorta abdominal, con mayor frecuencia que la aorta torácica; en el orificio de origen (ostium) de las ramas arteriales mayores. Los vasos afectados con más frecuencia son, las arterias coronarias; las carótidas internas; los vasos del polígono de Willis,<sup>(9, 10)</sup>

En un estudio de 697 pacientes con síndrome coronario agudo se abordó la morfología de la placa de ateroma. Stone evaluó a los pacientes con tres angiogramas vasculares y

ultrasonidos intravasculares periódicos, por un término medio de 3,4 años. <sup>(11)</sup> Los eventos cardiacos adversos estaban en proporción con el crecimiento del área con fibroateromas. El aumento del espesor de las capas íntima y media de la arteria carótida (medido por la ultrasonografía) estaba directamente asociado con un incremento del riesgo de infarto cardiaco sobre todo en adultos >65 años de edad sin una historia de síndrome coronario agudo. <sup>(12)</sup>

### **La Prevención Primaria**

Dado que la aterosclerosis comienza en la infancia, la prevención primaria debe comenzar lo más pronto posible. Con este fin, la dispensarización, la reducción de factores de riesgos, y el uso apropiado de medicaciones de prevención primaria están siendo aplicados a niños. Las guías del 2003 de la AHA para la prevención primaria de aterosclerosis comenzando en la infancia recomiendan que a los niños mayores de 2 años con una historia familiar de hiperlipidemia o enfermedad cardiaca les deberían realizar estudios lipídicos. <sup>(13)</sup>

Las guías del 2010 de American College of Cardiology Foundation / AHA recomienda medir el espesor de las capas íntima-media de la arteria carótida en pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular asociado. <sup>(14)</sup>

Importancia de los métodos de chequeo.

Zeb y Budoff mostraron que las puntuaciones de calcio de la arteria coronaria y la evaluación del espesor de la capa íntima-media son válidas, como un marcador de aterosclerosis. <sup>(16)</sup> Los protocolos actuales internacionales recomiendan el usar el calcio en la arteria coronaria como método predictivos de riesgo cardiovascular en la población asintomática. <sup>(14,16)</sup>

La Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) realizó un chequeo no invasivo a hombres asintomáticos entre 45–75 años y a mujeres asintomáticas entre 55–75 años de edad. La meta primaria fue detectar y tratar a todos con aterosclerosis subclínica excepto los que se consideraron con riesgo muy bajo. Entre los factores de riesgos estaban el estilo de vida, la historia familiar, la presión sanguínea, la diabetes y la hiperlipidemia. <sup>(17)</sup>

En un estudio observacional de 1118 pacientes españoles mayores de 30 años, Aguilar-Shea identificó 320 elementos como riesgo cardiovascular intermedio usando la European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). <sup>(18)</sup> Después del ultrasonido Modo B, el 18.4 % de los elementos fueron reclasificados en la categoría de alto riesgo, lo que sugiere que la medida del espesor de la capa íntima-media puede ser una herramienta útil en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. <sup>(18)</sup>

Hecht (2011) revela la importancia de las modalidades imaginológicas en la prevención

primaria de la aterosclerosis <sup>(19)</sup> Ciertamente, el estudio vascular, a menudo brinda información para el establecimiento de categorías del riesgo en individuos asintomáticos independientemente de sus niveles de colesterol.

### **La influencia de los estrógenos**

Lenfant y col, (2011) en su revisión sobre la importancia y función de los estrógenos (especialmente el 17-beta estradiol) en la aterosclerosis en mujeres, ha señalado que la administración de estrógenos exógenos en edades cercanas a la menopausia puede prevenir la enfermedad coronaria. <sup>(20)</sup> Los autores del artículo revisaron las acciones vasoprotectoras de los estrógenos, especialmente en la estabilización de endotelio y la prevención temprana de la formación del ateroma. Sin embargo, sus efectos secundarios como la hipercoagulabilidad, el cáncer endometrial y cáncer de mama son las principales desventajas por lo que actualmente, el uso de estrógenos no es recomendado para la cardioprotección. <sup>(20)</sup>

### **La Infección en la aterosclerosis**

En una revisión reciente de Deniset y Pierce, fue evaluado el papel de las *neumonías por Chlamidia* en el desarrollo de aterosclerosis. Aunque hay prueba experimental para plantear que este tipo de neumonías puede favorecer el desarrollo de placas de ateroma, en ninguno de los estudios a largo plazo en los cuales se emplearon antibióticos para combatir una aterosclerosis de origen infeccioso mostró resultados beneficiosos. <sup>(21)</sup>

### **Los antioxidantes y la prevención de la aterosclerosis**

En estos últimos años, ha existido un debate significativo acerca de los antioxidantes y su influencia en la prevención de aterosclerosis. El mercado de venta de los antioxidantes es un negocio multimillonario, pero no existen estudios clínicos aleatorizados que brinden soporte científico que avalen su beneficio en la prevención de la enfermedad cardiovascular. <sup>(22)</sup>

En un estudio realizado en jóvenes adultos con riesgo cardiovascular, fue evaluada la asociación entre el consumo de café, café descafeinado, cafeína, y el té con la presencia y la progresión de placa ateromatosa en arterias coronarias y el espesor de la capa íntima-media. Este estudio de cohorte fue realizado con 5115 adultos en edades comprendidas entre 18 y 30 años, los cuales, fueron seguidos en intervalos regulares durante 20 años. Se concluyó que existe una relación inversa entre el consumo de té y la formación de placas de ateroma, la cual no es muy significativa, y que no existe asociación significativa entre el consumo de cafeína y la aterosclerosis coronaria o carotídea <sup>(23)</sup>.

En un estudio observacional prospectivo realizado por Muntendam et al. , fue evaluada la

asociación entre la imaginología y la circulación de biomarcadores como método predictivo de eventos aterotrombóticos en pacientes asintomáticos de la atención primaria con riesgo de infarto agudo de miocardio o infarto cerebral. <sup>(24)</sup>

### **La influencia de la dieta**

La American Heart Association provee algunas recomendaciones con el objetivo de modificar la dieta y los estilos de vida. La efectividad de la dieta en la prevención de la aterosclerosis fue evaluada por Dauchet y col. <sup>(25)</sup> En sus estudios, la mayor evidencia referente a las propiedades cardioprotectoras de las frutas y los vegetales está basada en estudios observacionales epidemiológicos, los cuales han reportado una débil asociación y no muy significativa. Aunque la ingestión de frutas y vegetales puede disminuir la presión arterial, no está bien definido su efecto en el metabolismo de los lípidos o si impide la formación de placas de ateroma. Jablecka y col realizaron un estudio con 38 pacientes que padecían de enfermedad vascular periférica con diabetes mellitus tipo II usando L-Arginina. <sup>(26)</sup> La población total de estudio fue de 50 pacientes. Los resultados fueron significativos estadísticamente, con una evolución satisfactoria lo que sugiere que la L-Arginina tiene efecto antioxidante.

### **La influencia del ejercicio.**

Actualmente se acepta que un estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de aterosclerosis. Las guías de la AHA recomiendan al menos 150 minutos por semana de ejercicio moderado o 75 minutos por semana de ejercicio intenso o una combinación de actividad moderada e intensa. <sup>(14)</sup>

Hay varios mecanismos por los cuales el ejercicio proporciona protección contra la aterosclerosis. El ejercicio reduce o previene el estrés oxidativo y la inflamación, ya que reduce la actividad oxidativa del dinucleótido de nicotinamida y adenosina y disminuye la producción del anión de superóxido, preservando el endotelio y evitando la formación de las placas de ateroma. La contracción del músculo esquelético durante el ejercicio libera citoquinas antiinflamatorias, como la interleuquina-6, que inhiben la producción del factor de necrosis tumoral alfa en el tejido adiposo. La pérdida de peso asociada con el ejercicio disminuye la presión sanguínea, mejora la sensibilidad a la insulina, y aumenta el HDL-colesterol. <sup>(27)</sup>

Una revisión de varias pruebas observacionales e intervencionistas relacionadas con los efectos de la actividad física en las enfermedades cardiovasculares evidenció que la práctica regular de ejercicio conduce a la reducción de los triglicéridos, de la apolipoproteína B, y al incremento de la HDL. Además, la actividad física favorece el

incremento de la actividad del activador tisular del plasminógeno y disminuye la calcificación en la arteria coronaria. <sup>(28)</sup>

La evaluación del factor de riesgo es el primer paso en la prevención primaria de la enfermedad aterosclerótica. La siguiente etapa de evaluación podría incluir exámenes de laboratorios tales como el perfil lipídico, proteína C Reactiva, LDL, razón Apo B/ Apo A, y la lipoproteína A.

La evaluación de la calcificación coronaria y el espesor de la capa intima-media contribuyen en la clasificación del riesgo. Ford MA y col. sugieren que la vacuna contra la gripe puede tener efecto positivo en la prevención y que una terapia genética se puede convertir en un nuevo método preventivo <sup>(29)</sup>

### **La Prevención Secundaria**

Recomendaciones de la AHA y la American Stroke Association.

La AHA y American College of Cardiology Foundation han provisto recomendaciones para la prevención secundaria y la disminución de los riesgos en pacientes con enfermedad aterosclerótica. Estos incluyen eliminar el tabaquismo, mantener la presión sanguínea por debajo de 140/90 mm Hg, LDL-C <100 mg/dL (<70 mg/dL en pacientes de alto riesgo), y el índice de la masa corporal entre 18.5 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>. La AHA también recomienda el uso de aspirina diariamente (o clopidogrel), inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los beta bloqueadores como profilaxis secundaria. El tratamiento de la depresión, especialmente en pacientes con patologías cardíacas y la rehabilitación cardíaca ha sido fuertemente recomendado. <sup>(31)</sup> La depresión tiene predominio en pacientes con enfermedades coronarias y está asociada con el incremento de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular. <sup>(32)</sup>

La AHA recomienda la rehabilitación cardíaca basada en ejercicios, con un seguimiento médico adecuado. Esta rehabilitación reduce significativamente la mortalidad cuando es comparada con pacientes que no experimentan tales programas. Varios mecanismos han estado implicados en el mecanismo protector del ejercicio. La AHA refiere que la práctica de ejercicios tiene efectos anti-isquémicos, anti-arritmicos y antitrombóticos. <sup>(33)</sup>

Las guías del 2011 de la American Stroke Association en el manejo de pacientes con enfermedad de la arteria carótida y de la vertebral fueron recomendadas la disminución de los factores de riesgo <sup>(34)</sup> lo cual incluía el tabaquismo y el tratamiento de la hipocolesterolemia, diabetes, e hipertensión. En esta guía, es recomendada la terapia antiplaquetaria con aspirina, aspirina más dipiridamol y clopidogrel (cuando la aspirina no puede ser usada).

En la guía del 2011 de la American Stroke Association en el manejo de pacientes con enfermedad de la arteria carótida se recomienda la endarterectomía carótida o la colocación de un stent en pacientes sintomáticos con un 50 % – 99 % de estenosis y en pacientes asintomáticos con un 70 % – 99 % de estenosis. <sup>(34)</sup>

### **Los nuevos antiagregantes plaquetarios**

Ticagrelor es un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> de la adenosindifosfato (ADP) P2Y<sub>12</sub>, con un inicio de acción más rápido y con una inhibición plaquetaria más pronunciada que el clopidogrel. El estudio PLATO comparó el ticagrelor (180 mg en dosis inicial, después 90 mg dos veces al día) y el clopidogrel (300–600 mg dosis inicial, y después 75 mg diarios) en un estudio aleatorio a doble ciego para la prevención de eventos cardiovasculares en 18,624 pacientes con síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST. <sup>(35)</sup> Se encontró que en comparación con el clopidogrel, el ticagrelor redujo significativamente la tasa de muerte por causas cardiovasculares o infartos cerebrales. Sin embargo, la mayor incidencia de sangrado intracraneal fue más frecuente en los pacientes que tomaron ticagrelor. <sup>(35,36)</sup>

### **La Prevención Secundaria en los pacientes diabéticos**

En el estudio APPROACH se evaluó la progresión de la aterosclerosis en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria <sup>(37)</sup> Fue un estudio de 18 meses controlado a ciego doble y aleatorizado con 672 pacientes entre 30 y 80 años de edad, con diabetes mellitus tipo II. Los pacientes fueron tratados con cambios en el estilo de vida, un medicamento oral, o con dos medicamentos orales a dosis bajas. Los pacientes presentaron un estrechamiento luminal entre un 10 y 50 %. El resultado primario fue la disminución del volumen de la placa de ateroma en la arteria coronaria. Secundariamente se redujo el volumen total de las placas de ateromas a otros niveles. La reducción del volumen total de placas fue más marcado con el uso de la rosiglitazona en comparación con el uso de la glipizida. <sup>(37)</sup>

En un sub-análisis del estudio APPROACH, <sup>(38)</sup> se estudió el efecto a medio plazo de la rosiglitazona y glipizida en la hiperplasia intra-stent. La restenosis fue determinada por ultrasonido intravascular y angiografía coronaria cuantitativa, evaluando a los pacientes con diabetes mellitus tipo II y enfermedad coronaria. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizados para el uso de rosiglitazona o glipizida durante 18 meses, seguidos con ultrasonidos intravasculares periódicos. Aunque este estudio no mostró la diferencia entre el tamaño de la placa después de la colocación del stent, demostró la reducción de las placas de ateroma en 18 meses en el grupo con stents de metal descubierto (- 5.6 mm<sup>3</sup> vs 1.9 mm<sup>3</sup>;  $p = 0.61$ ). No existió diferencia en los datos de la angiografía entre los



dos grupos de tratamiento en este estudio. Entonces, ambos medicamentos parecen ofrecer buenos resultados en el crecimiento de la capa íntima afectada. <sup>(38)</sup>

La regresión de la placa de ateroma

Actualmente se conoce que las placas de ateroma pueden retroceder. Esta regresión está determinada por la disminución de los lípidos, el material necrótico, la reparación endotelial, o la disminución de la proliferación celular del músculo liso vascular. Varios mecanismos explican esta regresión, como la acción de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C), y la restauración de endotelio por células vecinas. <sup>(39)</sup>

Las estatinas, los inhibidores de la fosfodiesterasa, y los tiazolidinediones

En un meta-análisis reciente de ocho estudios, 919 pacientes (461 pacientes en el grupo tratado con estatinas y 458 en el grupo tratado con placebo) fueron estudiados con ultrasonidos intravasculares. <sup>(40)</sup> No hubo diferencia significativa entre los dos grupos, con respecto a las características de la placa de ateroma. Sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al volumen de la aterosclerosis coronaria entre la terapia con estatinas y el placebo, el cual fue -3.573. Esto sugiere que los estatinas desempeñan un papel fundamental en la regresión de las placas de ateroma. Un pequeño estudio analizó los efectos de la rosuvastatina combinada con ramipril en el volumen de ateroma y su mecanismo en pacientes con enfermedad coronaria intermedia. <sup>(41)</sup> En este estudio, 21 pacientes recibieron la rosuvastatina (20 mg diarios) y 19 pacientes recibieron la rosuvastatina junto con el ramipril (20 mg y 10 mg, respectivamente) durante 9 a 12 meses. El estudio enfocó la atención en medida del volumen total de ateroma en un segmento de 10 mm, parámetros metabólicos (adiponectina, sensibilidad a la insulina), y biomarcadores (proteína C reactiva, metaloproteinas-9 de matriz). Hubo una disminución en el volumen total de ateroma en ambos grupos, con reducción en los niveles de proteína C reactiva en el grupo de tratamiento combinado.

Takayama et al estudiaron el efecto de la rosuvastatina en la aterosclerosis en 126 pacientes con enfermedad coronaria estable, con terapia hipolipemiente en 37 centros de estudio durante 76 semanas. <sup>(42)</sup> Los pacientes recibieron rosuvastatina en dosis de 2,5 mg al día (con la ventaja de poderse aumentar hasta 20 mg al día en un intervalo de 4 semanas). La disminución de la placa de ateroma fue evaluada por ultrasonido intravascular y fue de - 5.1 %  $\pm$  14.1 % en el grupo que utilizó la rosuvastatina ( $p < 0.0001$ ).

Hibi y col. estudiaron los efectos del tratamiento con estatinas en la regresión de la placa de ateroma en pacientes con enfermedad polivascular versus pacientes con enfermedad

coronaria solamente. <sup>(43)</sup> Se estudiaron 252 pacientes (en 33 centros especializados) con antecedentes de enfermedad coronaria, quienes recibieron intervención percutánea para localizar la lesión seguido por el tratamiento con atorvastatina (20 mg al día) o pitavastatina (4 mg al día). Ambos grupos mostraron regresión de las placas, evaluadas por Ultrasonido Intravascular al comienzo y seguida durante 8 a 12 meses. Un subanálisis de este estudio mostró que el efecto hipolipemiente de la pitavastatina y la atorvastatina produce una marcada regresión de las lesiones de la arteria coronaria después de un síndrome coronario agudo. El estudio implicó 251 pacientes (73 fueron diabéticos) y los autores estudiaron la asociación de niveles de lípidos después de la terapia con estatinas y la regresión de lesiones ateroscleróticas en la arteria coronaria. Los resultados mostraron que la disminución de la LDL-C, proporción LDL-C y HDL-C, los niveles apo B y el aumento de HDL-C están asociados a la regresión progresiva de la aterosclerosis, sobre todo, en los pacientes diabéticos. <sup>(44)</sup>

Tani y col. estudiaron el efecto de la pravastatina en la aterosclerosis, en un estudio prospectivo de 6 meses con 64 pacientes. La pravastatina redujo el volumen de la placa un 12.6 %, medido por ultrasonografía intravascular volumétrica ( $p < 0.0001$ ). Los autores también encontraron una reducción significativa en la proporción apoB/apoA ( $P < 0.0001$ ). <sup>(45)</sup>

Un reciente estudio utilizó la resonancia magnética para medir las placas ateromatosas mayores de 1,1 mm en las arterias carótidas de 26 pacientes (edad media  $67 \pm 2$  años, 7 mujeres) con enfermedad aterosclerótica cardiovascular o cerebrovascular. <sup>(46)</sup> Los pacientes fueron evaluados al comienzo del estudio y luego de 6 meses de comenzar el tratamiento con estatinas. El tamaño de las placas de ateromas evaluadas por resonancia disminuyeron un  $5.8 \% \pm 2\%$  ( $1036 \pm 59$  a  $976 \pm 65 \text{ mm}^3$ ;  $p = 0.018$ ).

Nicholls y col. realizaron un estudio seguido con ultrasonografía intravascular a 1039 pacientes con enfermedad coronaria, al inicio y después de 104 semanas de tratamiento con atorvastatina, 80 mg diariamente, o rosuvastatina 40 mg diariamente. <sup>(47)</sup> El grupo que utilizó la atorvastatina, disminuyó un 0.99 % y un 1.22 % (los que usaron rosuvastatina ( $P = 0.17$ )). El volumen de placas de ateroma total descendió -  $6.39 \text{ mm}^3$  (Nivel de confianza de 95 %, - 7.52 a - 5.12) con rosuvastatina y -  $4.42 \text{ mm}^3$  (Nivel de confianza de 95 %, - 5.98 a - 3.26) con atorvastatina ( $p=0.01$ ). Los efectos adversos fueron aceptables en ambos grupos.

En su estudio de 6 meses, Yang y colegas estudiaron el efecto de pioglitazona en la aterosclerosis de pacientes con tolerancia de glucosa alterada y enfermedad coronaria, que tomaron atorvastatina 20 mg diarios para 3 meses, seguido por 10 mg diario por los

siguientes 3 meses.<sup>(48)</sup> A concluir el tratamiento se le realizó un ultrasonido intravascular. Comparado con el grupo control, el tratamiento de 6 meses con pioglitazona disminuyó significativamente la aterosclerosis coronaria y el porcentaje del área cardíaca necrótica. Los avances en la nano-medicina pueden tener un papel importante en la reversión de la aterosclerosis.<sup>(49)</sup> La nanotecnología ha sido esencialmente investigada en el mejoramiento de la tecnología del stent. Lobatto y col. revisaron las propiedades anti-ateromatosas de los liposomas, estructuras esféricas, artificialmente preparadas, compuestas por una doble membranas lipídica con un interior acuoso.<sup>(50)</sup> Los liposomas están siendo investigados para varias estrategias terapéuticas como revertir el proceso ateromatoso, como hipolipemiantes, antiinflamatorio, y terapia anti-reestenótica.<sup>(50)</sup> nanopartículas han sido estudiadas como sistemas potenciales anti-reestenóticos, sobre todo, después de una angioplastia.<sup>(51,52)</sup>

#### La High density lipoprotein (HDL)

Se conoce que la HDL tiene propiedades protectoras contra la aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han demostrado que niveles disminuidos de HDL-C favorecen las enfermedades coronarias, incluso en pacientes con niveles normales de LDL-C.<sup>(53, 54)</sup> Un estudio revela que, un 40 % de los pacientes con enfermedades coronarias prematuras tienen niveles bajo de HDL-C y el riesgo se incrementa de un 1 % - 3 % por cada 1 % de reducción en los niveles de la HDL.<sup>(55)</sup>

#### Inhibidores de la CEPT (colesterol ester transfer protein)

Una clase nueva de drogas, los inhibidores de la CEPT puede tener propiedades protectoras contra el progreso de la aterosclerosis. Una posibilidad para aumentar los niveles de cHDL es inhibir la glicoproteína que transporta los ésteres de colesterol (CETP) desde las HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) que contienen apo-B. La disminución de CETP se asocia a un marcado aumento en los niveles plasmáticos de cHDL (> 89 mg/dL), mientras que en pacientes con diabetes tipo 2, el aumento de los niveles de CETP aumenta los eventos cardiovasculares y arteriosclerosis coronaria. La inhibición de la CETP con anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos antisentido o fármacos (torcetrapib, JTT-705) aumenta los niveles de cHDL. Novartis, Pharmacia y Japan Tobacco están investigando los beneficios potenciales de aumentar el colesterol HDL como un nuevo acercamiento al tratamiento de las dislipemias, particularmente en individuos con niveles bajos de colesterol HDL. Datos preliminares en humanos han mostrado que el JTT 705 de Japan Tobacco administrado a dosis de 900 mg. al día durante dos semanas, han incrementado entre un 40-45% los niveles de colesterol HDL reduciendo un 15-20% el colesterol LDL.<sup>(56)</sup>

El estudio dal-PLAQUE demostró la eficacia del dalcetrapib en la reversión de las placas de ateroma. <sup>(57)</sup> Este fue un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorio, Fase IIB de 2 años con 130 pacientes donde se comparó la eficacia de dalcetrapib (600 mg/día ) con un placebo. El efecto sobre la aterosclerosis fue valorado con Resonancia Magnética por Imágenes. Los resultados mostraron que el área total de los vasos se redujo en pacientes tratados con dalcetrapib comparado con los tratados con el placebo. El estudio de la arteria carótida mostró una reducción de un 7 % en el grupo tratado con dalcetrapib comparado con el grupo del placebo. La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

La seguridad y la eficacia del anacetrapib, un potente inhibidor de la CETP, han sido caracterizadas en estudios recientes. No posee los efectos adversos del anterior Inhibidor de la CETP, torcetrapib <sup>(58)</sup> El estudio DEFINE determinará la eficacia y la tolerancia del anacetrapib. <sup>(59)</sup>

### **La Niacina**

Chen y col. concluyeron que la combinación lanzada al mercado de niacina y laropiprant, fue superior a la atorvastatina en cuanto al incremento de los niveles de HDL después de 12 semanas de tratamiento en 2340 pacientes con hiperlipidemia mixta. <sup>(60)</sup> Previamente, el estudio ARBITER había mostrado el descenso en la progresión de la aterosclerosis en pacientes tratados con niacina, combinado con estatinas, al evaluar el espesor de la capa intima-media de la arteria carótida. <sup>(61)</sup>

El añadir niacina al tratamiento previo con estatinas, resultó ser más eficiente que al añadir ezetimibe (inhibidor de la absorción intestinal de colesterol) en 315 de los pacientes evaluados según el espesor de la capa intima-media <sup>(62)</sup>

La asociación de la niacina con la sinvastatina fue comparada con la utilización de la sinvastatina solamente, en un estudio seguido por resonancia magnética, donde la eficacia de la primera fue más significativa, y más efectiva en la reducción de ataques cardíacos o cerebrales de causa ateroesclerótica. <sup>(63)</sup> Este estudio también investigó el efecto de sinvastatina y la niacina en el proceso inflamatorio durante la formación de las placas de ateroma y en la oxidación de la HDL. <sup>(64)</sup>

### **Agonistas de los receptores activadores de los peroxisomas.**

Buse y col. han demostrado el efecto beneficioso del Muraglitazar en la elevación de los niveles de HDL <sup>(65)</sup>. De igual modo, el Tesaglitazar en dosis  $\geq$  1.0 mg al día, aumenta significativamente las concentraciones de HDL versus la pioglitazone a 45 mg al día (P 0.001), demostrado en un estudio aleatorio internacional durante 12 semanas, con 500 pacientes diabéticos Tipo 2 en edades comprendidas entre los 30 y 80 años de edad <sup>(66)</sup>

El Ragaglitazar también elevó los niveles de HDL hasta un 31 % en 177 pacientes diabéticos Tipo 2 con hipertrigliceridemia que participaron en un estudio aleatorio, doble ciego de 12 semanas. <sup>(67)</sup>

### **La terapia parenteral con HDL**

La administración por vía parenteral de HDL reconstituido muestra significativos adelantos en la regresión de la aterosclerosis y en la puntuación coronaria de la angiografía coronaria cuantitativa. Los investigadores del estudio ERASE evaluaron los efectos del HDL reconstituido en la placa de ateroma, evaluada por ultrasonido intravascular. <sup>(68)</sup> Este estudio incluía 60 pacientes que recibieron de manera aleatoria una transfusión placebo (salina) cada semana durante 4 semanas, y 111 pacientes que recibieron 40 mg/kg de HDL reconstituido, y 12 pacientes que recibieron 80 mg/kg de HDL reconstituido. El porcentaje de cambio en las placas de ateroma fue de -3.4 % en los tratados con HDL reconstituido y -1.6 % en los tratados con placebo.

### **CONCLUSIONES**

La formación y la progresión de la aterosclerosis es un proceso complicado donde juega un papel fundamental el proceso inflamatorio local. Existe un interés continuo en el campo de la investigación para precisar los mecanismos involucrados en su fisiopatología y un esfuerzo intenso por los investigadores está dirigido a comprender las complejidades de esta enfermedad. Las enfermedades coronarias repercuten directamente sobre la sociedad, razón suficiente para que varios organismos nacionales e internacionales hayan diseñado recomendaciones claras para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis.

Impulsar la prevención es la principal arma, sobre todo desde edades tempranas. En las últimas décadas han surgido nuevos métodos terapéuticos para prevenir y tratar la enfermedad aterosclerótica. La mayoría involucra alguno de los elementos esenciales de la patogénesis de la enfermedad. Estas modalidades incluyen la dieta, los estilos de vida, terapéutica farmacológica y la nanotecnología. Las estatinas aportan significativos beneficios y recientes estudios han evidenciado su eficacia en la reversión de la aterosclerosis. La incorporación de nuevos medicamentos a la terapéutica de la aterosclerosis evidencia los logros alcanzados por los investigadores. Probablemente la terapia óptima para garantizar los mejores resultados deberá incluir el tratamiento farmacológico, no farmacológico y el quirúrgico.

Referencias bibliográficas.

1. Roger VL, Go AL, Lloyd-Jones DM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125:188–197.
2. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Stroke Council. Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Council on Clinical Cardiology and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–944.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2011;58(5):513–522.
4. Fleming RM. The effect of high-, moderate-, and low-fat diets on weight loss and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol*. 2002;5(3):10–118.
5. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2010;115(10):1285–1295.
6. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4–18.
7. Shah PK. Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr Opin Lipidol*. 2011;18(5):492–499.
8. Calabresi L, Simonelli S, Gomaraschi M, Franceschini G. Genetic lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):299–306.
9. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1326–1337.
10. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;47(Suppl 8):C7–C12.
11. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. PROSPECT Investigators A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226–235.
12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK., 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*. 2009;340(1):14–22.
13. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, American Heart Association American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*.

2013;107(11):1562–1566.

14. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. American College of Cardiology Foundation. American Heart Association 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):e50–e103.

15. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, et al. Implementing American Heart Association pediatric and adult nutrition guidelines: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, and Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2009;119(8):1161–1175.

16. Zeb I, Budoff MJ. MESA: The NIH-sponsored study that validates atherosclerosis imaging for primary prevention. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(5):353–358.

17. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient – Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2011; 98(2A):2H–15H.

18. Aguilar-Shea AL, Gallardo-Mayo C, Garrido-Elustondo S, Calvo-Manuel E, Zamorano-Gómez JL. Carotid intima-media thickness as a screening tool in cardiovascular primary prevention. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(5):521–526.

19. Hecht HS. The role of atherosclerosis imaging in redefining normal and abnormal cholesterol values, and risk reduction in primary prevention statin trials. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(5):422–430.

20. Lenfant F, Trémollières F, Gourdy P, Arnal JF. Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies: why protective early, and not when delayed? *Maturitas.* 2011;68(2):165–173.

21. Deniset JF, Pierce GN. Possibilities for therapeutic interventions in disrupting *Chlamydomydia pneumoniae* involvement in atherosclerosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(5):607–617.

22. Pashkow FJ. Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *Int J Inflam.* 2011;2011:514–623.

23. Reis JP, Loria CM, Steffen LM, et al. Coffee, decaffeinated coffee, caffeine, and tea consumption in young adulthood and atherosclerosis later in life: the CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(10):2059–2066.

24. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. High-Risk Plaque Initiative The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of



atherosclerotic cardiovascular disease – study design and objectives. *Am Heart J.* 2010; 160(1):49–57.

25. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruits, vegetables and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6(9):599–608.

26. Jablecka A, Bogdański P, Balcer N, Cieślewicz A, Skołuda A, Musialik K. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA<sub>1c</sub>, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(3):342–350.

27. Szostak J, Laurant P. The forgotten face of regular physical exercise: a “natural” anti-atherogenic activity. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121(3):91–106.

28. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, Rivera JJ, Blumenthal RS. Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2012;109(2):288–295.

29. Ford MA, Allison TG, Lerman A. New approaches to the concept of primary prevention of atherosclerosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2010;10(1):73–82.

30. Smith SC, Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011 Nov 29;124(22):2458–2473.

31. Smith SC, Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011; 124(22):2458–2473.

32. Lichtman JH, Bigger JT, Jr, Blumenthal JA, et al. American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2011; 118(17):1768–1775.

33. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. American Heart Association. Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2012;111(3):369–376.

34. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. American College of Cardiology Foundation. American Stroke Association. American Association of Neurological Surgeons, and Society for Vascular Surgery. *Circulation.* 2011;124(4):489–532.

35. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.*



2009;361(11):1045–1057.

36. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON–TIMI 38 Investigators Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;357(20):2001–2015.

37. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, et al. APPROACH Study Group Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation.* 2010;121(10):1176–1187.

38. García-García HM, Garg S, Brugaletta S, et al. APPROACH study group Evaluation of in-stent restenosis in the APPROACH trial (assessment on the prevention of progression by Rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history) *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012; 28(3):455–465.

39. Francis AA, Pierce GN. An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression. *Exp Clin Cardiol.* 2011; 16(3):77–86.

40. Bedi U, Singh M, Singh P, Molnar J, Khosla S, Arora R. Effects of statins on progression of coronary artery disease as measured by intravascular ultrasound. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(7):492–496.

41. Han SH, Chung WJ, Kang WC, et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: Comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):217–224.

42. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. COSMOS Investigators Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS) *Circ J.* 2009;73(11):2110–2117.

43. Hibi K, Kimura T, Kimura K, et al. JAPAN-ACS Investigators Clinically evident polyvascular disease and regression of coronary atherosclerosis after intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: serial intravascular ultrasound from the Japanese assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-ACS) trial. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):743–749.

44. Arai H, Hiro T, Kimura T, et al. JAPAN-ACS Investigators. More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome – sub-analysis of JAPAN-ACS study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(10):1096–1107.

45. Tani S, Nagao K, Anazawa T, et al. Relation of change in apolipoprotein

B/apolipoprotein A–I ratio to coronary plaque regression after Pravastatin treatment in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010; 105(2):144–148.

46. Migrino RQ, Bowers M, Harmann L, Prost R, LaDisa JF., Jr Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: comparison with ultrasound intima media thickness. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:37.

47. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078–2087.

48. Yang HB, Zhao XY, Zhang JY, Du YY, Wang XF. Pioglitazone induces regression and stabilization of coronary atherosclerotic plaques in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med.* 2012;29(3):359–365.

49. Godin B, Sakamoto JH, Serda RE, Grattoni A, Bouamrani A, Ferrari M. Emerging applications of nanomedicine for therapy and diagnosis of cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(5):199–205.

50. Lobatto ME, Fuster V, Fayad ZA, Mulder WJ. Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(11):835–852.

51. O'Neil CP, van der Vlies AJ, Velluto D, et al. Extracellular matrix binding mixed micelles for drug delivery applications. *J Control Release.* 2009; 137(2):146–151.

52. Chan JM, Zhang L, Tong R, et al. Spatiotemporal controlled delivery of nanoparticles to injured vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(5):2213–2218.

53. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 2007;62(5):707–714.

54. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A–I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2013;104(10):1108–1113.

55. Forrester JS, Shah PK. Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein. *Am J Cardiol.* 2010;98(11):1542–1549.

56. Van der Steeg, W. A.; Kuivenhoven, J. A.; Klerkx, A. H. et al.: *Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipidemia.* *Curr. Opin. Lipidol.* 2004 15: 631-636.

57. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al. dal-PLAQUE Investigators Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2011; 378 (9802):1547–1559.

58. Gutstein DE, Krishna R, Johns D, et al. Anacetrapib, a novel CETP inhibitor: pursuing a new approach to cardiovascular risk reduction. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(1):109–122.
59. Cannon CP, Dansky HM, Davidson M, et al. DEFINE investigators Design of the DEFINE trial: determining the Efficacy and tolerability of CETP INhibition with AnacEtrapib. *Am Heart J.* 2009;158(4):513–519.e3.
60. Chen F, Maccubbin D, Yan L, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of co-administered extended release niacin/laropirant and simvastatin versus atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. *Int J Cardiol.* 2012 Epub Feb 3.
61. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2013;110(23):3512–3517.
62. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2721–2726.
63. University of Washington ClinicalTrialsgov [website on the Internet] Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2010. Carotid plaque characteristics by MRI in AIM-HIGH (Carotid MRI Substudy) [updated June 19, 2012]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01178320>. NLM identifier: NCT01178320. Accessed July 5, 2012.
64. National Heart Lung, and Blood Institute Clinical Trials gov [website on the Internet] Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2009. Plaque inflammation and dysfunctional hdl cholesterol in participants receiving niacin and statins in the AIM-HIGH Study (The HDL Proteomics Study) [updated February 23, 2012]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880178>. NLM identifier: NCT00880178. Accessed July 5, 2012.
65. Buse JB, Rubin CJ, Frederich R, et al. Muraglitazar. A dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2012; 27(8):1181–1195.
66. Goldstein BJ, Rosenstock J, Anzalone D, Tou C, Ohman KP. Effect of tesaglitazar, a dual PPAR alpha/gamma agonist, on glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes: a 12-week dose-ranging trial. *Curr Med Res Opin.* 2010; 22(12):2575–2590.

67. Saad MF, Greco S, Osei K, et al. Ragaglitazar Dose-Ranging Study Group Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm. *Diabetes Care*. 2012; 27(6):1324–1329.
68. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;97(15):1675–1682.