

Regresión de la Placa Ateromatosa. Papel de los Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

Eduardo Romero Vecchione,¹ Francisco Rosa Alemán²

¹Laboratorio de Estudios Cardiovasculares, Escuela de Medicina JM Vargas, Edificio II, Universidad Central de Venezuela. ²Servicio de Cardiología, Hospital Ruíz y Páez, Ciudad Bolívar. Venezuela.

Resumen

La formación de ateromas toma muchos años de evolución y este proceso es estimulado por la ingesta excesiva de colesterol, ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans, sumados a factores aceleradores como el tabaco, el estrés, la diabetes, la hipertensión arterial, el sedentarismo y la obesidad. Histopatológicamente, la placa ateromatosa recluta linfocitos T (helper Th1) y en este momento se desestabiliza, se hace vulnerable, se erosiona y agrieta, hay adhesión de plaquetas y sobreviene el infarto agudo de miocardio. La estabilización de la placa; por el contrario evita su ruptura y esto es posible disminuyendo la inflamación con medicamentos que reduzcan su contenido lipídico, o la actividad de los macrófagos; o interviniendo en procesos como: 1) detener el depósito de LDL-c en la lesión 2) aumentar el transporte reverso de colesterol con HDL-c 3) promover la emigración o muerte de las células espumosas, o macrófagos y 4) remoción de la masa necrótica central que reside en el centro del ateroma. Los estudios de regresión farmacológica de la placa ateromatosa en humanos se iniciaron hace varias décadas con niacina; luego con la simvastatina, un inhibidor de la síntesis de colesterol combinada con niacina aumentó la HDL-c en 26% y bajó la LDL-c en 42%, lo cual se asoció a reducción en 0,4% de la estenosis coronaria evaluada angiográficamente, acompañada de una reducción sorprendente de 87% de los eventos coronarios. Con la apoA-I Milano recombinante, inyectada intravenosamente en pacientes con ateromas coronarios, se logró disminuir el volumen del ateroma en 4,2%; mientras que en el grupo control que recibió placebo, el ateroma aumentó su tamaño en 0,14%. Por otra parte, el sistema renina-angiotensina-aldosterona participa activamente en el desarrollo de la lesión ateromatosa y el olmesartan, un antagonista de angiotensina II (ARA II) reduce el volumen del ateroma en 5,4% Vs. 0,6% en el grupo control; asociado a este cambio, los pacientes tratados con olmesartan tuvieron una sobrevida sin eventos cardiovasculares mayor que la observada en el grupo control, lo cual evidencia un efecto protector antiaterogénico importante de los ARA II.

PALABRAS CLAVE: Regresión del ateroma, Simvastatina, ApoA-I Milano, Olmesartan.

Abstract

ATHEROMA PLAQUE REGRESSION. ROLE OF ANGIOTENSIN II RECEPTORS ANTAGONISTS

Evolution of atheroma usually take many years and this process is stimulated by a high dietary intake of cholesterol and both, saturated and trans fatty acids, added to accelerating factors such as tobacco, stress, diabetes, arterial hypertension, sedentary life style and obesity. Histopathology of the plaque reveals recruitment of Th 1 helper lymphocytes which destabilizes the atheroma, making it vulnerable to occlusion because of erosions and fissures; then adhering platelets and blood cells to its surface ensuing a myocardial infarction. On the contrary, plaque stabilization avoids its rupture, a result that can be achieved through reduction of the inflammatory activity in the plaque with medications that reduce its lipid content or by impairing macrophage activity inside the plaque. The former objectives can be obtained by 1) stopping LDL-c deposit 2) increasing reverse cholesterol transport with HDL-c 3) promoting foam cells death or macrophage migration or 4) remotion of the necrotic core of the atheroma. Studies of pharmacological regression of the atheromatous plaque in humans started several years ago with niacin; then with simvastatin (a HMG CoA reductase inhibitor) combined to niacin that increased by 26% HDL-c and reduced 42% LDL-c, a finding associated to 0,4% reduction of angiographically demonstrated coronary stenosis and surprisingly to 87% lowering of acute coronary risk events. On the other hand, recombinant apoA-I Milano, intravenously injected, also induce 4,2% regression of the atheroma volume in comparison to 0,14% decreased volume reduction with placebo. It is worth to consider renin-angiotensin-aldosterone system actively participate in atheroma development because olmesartan, an angiotensin II antagonist molecule (ARA II), reduce in 5,4% coronary atheroma volume, compared to 0,6% reduction obtained with a control treatment; this change was associated to a longer survival of patients without major cardiovascular events in comparison to the control group. This result points to an important cardiovascular protecting effect of ARA II agents.

KEY WORDS: Plaque regression, Simvastatin, ApoA-I Milano, Olmesartan.

Introducción

Revertir los cambios en las arterias provocados por la ateromatosis ha sido un objetivo médico de larga data y la investigación en este campo ha sido incesante. Los resultados obtenidos en algunos estudios han logrado la estabilización de la placa inestable próxi-

ma a romperse y evitar el infarto; en otros estudios se ha logrado una reversión pequeña de las dimensiones del ateroma con repercusiones de gran magnitud en reducción del riesgo coronario y cardiovascular, lo cual ha sido denominado la paradoja de la regresión del ateroma o la paradoja de las imágenes del ateroma.

En relación con el proceso ateromatoso, la formación

de un ateroma y su modelado progresivo puede tomar muchos años de evolución. Inicialmente ocurre la lesión endotelial que hace al endotelio disfuncional, luego se forma una estría grasa en la íntima arterial y progresivamente la estría va siendo invadida por monocitos que se transforman en macrófagos, acompañados por linfocitos.¹ Los macrófagos capturan LDL-c que ha sido oxidada, fuera y dentro de la lesión, por intermedio de receptores recolectores y esta lesión se acompaña de una respuesta inflamatoria e inmunitaria con secreción de citocinas. Al mismo tiempo, se liberan factores de crecimiento que estimulan la multiplicación y migración de células musculares lisas desde la capa media arterial, las cuales se entremezclan con el colesterol y los macrófagos. Estas células musculares lisas y los fibroblastos que se multiplican en la zona, liberan colágeno y forman una capa fibrosa del lado luminal del ateroma, aislando el centro necrosado y lleno de lípidos; la sangre circulante encuentra en esta zona un obstáculo al flujo que crea turbulencia, la cual genera estrés de rozamiento que junto a otros factores como la actividad proteolítica de las metaloproteinasas contribuyen a erosionar y agrietar el ateroma.

Factores estimulantes de la aterosclerosis

La aterosclerosis es estimulada por algunos componentes de la dieta como la ingesta excesiva de colesterol, de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos trans, sumados a factores aceleradores como el tabaco, la exposición al estrés, la diabetes, la hipertensión arterial, el sedentarismo y la obesidad. En la placa de ateroma se expresan proteínas de hueso como la osteopontina y por esta razón puede calcificarse y hacerse visible a los rayos X o en imágenes de tomografía.

La placa estable y la placa vulnerable

En el corazón, la placa ateromatosa de las arterias coronarias comienza a reclutar linfocitos T ayudadores (helper Th1) y en este momento se desestabiliza y se hace vulnerable, se erosiona y agrieta, favoreciendo la adhesión de plaquetas y la obstrucción aguda por un coágulo de sangre; sobreviene así el infarto agudo de miocardio. Hasta este momento, los macrófagos han contribuido a liberar metaloproteinasas de la matriz celular que destruyen la capa fibrosa del ateroma.²

Es importante destacar que en la primera etapa de formación del ateroma no hay obstrucción de la luz arterial porque el ateroma crece hacia afuera, abultando la arteria; esto ha sido llamado remodelación positiva. La placa de ateroma permanece asintomática como una placa estable y con el paso del tiempo, esta placa aumenta de tamaño; hasta en un periodo de 50 años;¹ cuando se inflama, sufre agrietamiento interno y erosión en la superficie, convirtiéndose en una placa vulnerable, que se desestabiliza y se rompe desencadenando el infarto. Si la placa de ateroma se endurece y calcifica sin romperse,

brinda oportunidad a la formación de circulación colateral; no obstante esta calcificación no excluye su ruptura en algún momento.

La estabilización de la placa

La estabilización de la placa, en otras palabras, evitar su ruptura, es posible con medidas que disminuyan la inflamación que opera dentro de la misma, mediante la administración de medicamentos que reducen su contenido lipídico, o la actividad de los macrófagos infiltrados en su seno; o por otra parte disminuyendo los agentes inflamatorios sintetizados dentro de la placa.

Un proceso distinto a la estabilización y generalmente asociado con este, es la regresión de la placa, es decir, del volumen ocupado por la misma; este objetivo implica poner en reversa los procesos que formaron el ateroma; proceso que tomó muchos años de desarrollo y expansión en las tres dimensiones de la pared arterial.

La regresión farmacológica del ateroma se puede lograr interviniendo en varios procesos; por ejemplo: 1) detener el tránsito y depósito de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) en la lesión 2) aumentar el transporte reverso de colesterol con las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) 3) promover la emigración o muerte de las células espumosas, o macrófagos, que han acumulado colesterol y otros lípidos sintetizando sustancias inflamatorias y 4) remoción de la masa necrótica central que reside en el centro del ateroma y de la fibrosis interna y externa.

Este proceso de regresión toma tiempo y para lograrlo se han realizado diversos tipos de experimentos, en animales y en pacientes, utilizando fármacos, emulsiones lipídicas, y la proteína apoA-I Milano o fragmentos de ella para lograr este objetivo.

Es importante destacar que si el volumen y extensión de los ateromas es muy grande, con obstrucción arterial y repercusiones clínicas severas, los médicos deben apelar a técnicas quirúrgicas como la endarterectomía o la angioplastia, acompañada de la colocación de una prótesis endovascular para garantizar el flujo sanguíneo.

En cuanto a la regresión de la placa con medicamentos, los aspectos que lucen más difíciles de regresar son el centro necrótico del ateroma antes mencionado, la disolución de la fibrosis interna y externa; así como la calcificación de la placa. En relación con la fibrosis, vale la pena recordar que la capa fibrosa externa del ateroma está en contacto con la sangre y debe permanecer estable sin agrietarse ni erosionarse para evitar la adhesión y agregación plaquetaria; por esta razón, el tratamiento de la enfermedad ateromatosa incluye regularmente fármacos para reducir la agregación plaquetaria.

REVERSIÓN DE LA PLACA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Desde hace muchos años se ha intentado la regresión de ateromas en animales de laboratorio sometidos a hi-

percolesterolemia experimental, los cuales desarrollan placas de ateroma de diverso grado de evolución. Al respecto, en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol que han desarrollado ateromas en la aorta, se logró revertirlos parcialmente, en cuestión de una semana de tratamiento,³ mediante inyecciones de fosfatidilcolina, e igualmente en monos⁴ mediante el mismo protocolo experimental, pero luego que los conejos retornaron a su dieta habitual de herbívoros, mostraron agravamiento de las lesiones ateromatosas; al contrario de lo observado en monos Rhesus que si exhibieron regresión de las lesiones con una dieta baja en grasas;⁵ estas lesiones al regresar ampliaron la luz arterial con presencia de menos células espumosas y menos placas complejas con signos de necrosis y calcificación; vale la pena destacar que esta regresión ocurrió cuando el colesterol en plasma bajó a 70 mg/dL, después de estar considerablemente más elevado.⁶

El mecanismo de acción

Los fosfolípidos usados en estos experimentos, en forma de liposomas exentos de colesterol, al circular en sangre capturan colesterol y lo movilizan de los tejidos,⁷ de forma parecida a lo que hace la HDL-c; estos liposomas restauran la función endotelial en los conejos y remueven lípidos de las placas ateromatosas. Posteriormente se realizaron experimentos mediante la administración intravenosa de HDL y de apolipoproteína A-I, en los cuales se demostró regresión de los ateromas en conejos.⁸

Regresión de ateromas en ratones transgénicos

En ratones a los cuales se les inactiva el gen (gen knock out) que codifica la síntesis de apolipoproteína E (apoE), o el gen que codifica la síntesis del receptor de LDL (LDLr) se genera un proceso aterosclerótico rápido asociado a hipercolesterolemia con dieta; este procedimiento es un excelente modelo de ateromatosis experimental y en estos ratones se logró transferir con un adenovirus el ADN (gen) de la apoA-I que contiene la partícula de HDL; experimento que produjo regresión de las placas de ateroma.⁹ Este resultado de regresión de la placa también se obtuvo mediante la infusión de la apoA-I Milano recombinante en un complejo con fosfolípidos¹⁰ en conejos y ratones que recibieron dieta con colesterol durante 26 semanas; en estos experimentos, las placas de ateroma que regresaron fueron las ubicadas en la aorta abdominal, pero no las del cayado aórtico; lo que indica que tenían una forma más compleja o avanzada,¹¹ al examen de la placa se demostró que su contenido de lípidos bajo en 40-50% y el recuento de macrófagos disminuyó en 29-36 % comparados con los controles. En ratones sometidos a un experimento similar también se logró la regresión del ateroma transplantando la lesión ateromatosa experimental (segmento arterial) a un ratón normal (wild type)¹² lográndose la desaparición inclusive de las células espumosas,¹³ disecadas micros-

cópicamente con captura Laser. En estos experimentos se descubrió que las células espumosas emigran del ateroma a los nódulos linfáticos, identificándolas mediante marcadores que poseen las células dendríticas del sistema inmunitario.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE REGRESIÓN DE LA PLACA

Los estudios de regresión farmacológica de la placa ateromatosa en humanos se iniciaron hace varias décadas. El primer estudio de este tipo se realizó con niacina, la cual mejoró levemente los angiogramas femorales, indicadores de ateromas en arterias de los miembros, y disminuyeron de forma importante los eventos clínicos cardiovasculares¹⁴ severos, lo cual fue interpretado como reducción simultánea de los ateromas coronarios con este tratamiento.

En otro estudio clínico, se combinó simvastatina, un inhibidor de la síntesis de colesterol, con la niacina, en pacientes con HDL-c baja y LDL-c elevada. Este tratamiento combinado aumentó la HDL-c en 26% y redujo la LDL-c en 42% y se asoció a reducción en 0,4% de la estenosis coronaria evaluada angiográficamente, con una reducción sorprendente de 87 % de los eventos coronarios; indicando que la estabilización de la placa, más que la reducción de sus dimensiones, repercute de forma importante en la evolución de los pacientes.

Los estudios clínicos de regresión de la placa han evolucionado hasta la evaluación del puntaje de calcio coronario (calcium score) mediante tomografía computada helicoidal y también por observación directa de las placas coronarias con ecosonografía intravascular (IVUS), como comentaremos más adelante.

La reducción del calcio coronario con estatinas ha producido resultados controversiales; por ejemplo en algunos estudios se ha demostrado disminución,^{15,16} pero no en otros.¹⁷ Esta discrepancia, de nuevo indica que las lesiones calcificadas son las más avanzadas y difíciles de regresar histológicamente.

En un estudio realizado con pravastatina durante 18 meses (Reversal),¹⁸ el ateroma coronario aumentó 2,7-4,7%, a pesar de que la LDL-c bajó a 110 mg/dL; lo cual indica que la reducción del ateroma requiere de mayor disminución de la LDL-c con estatinas más potentes. El propósito antes mencionado se logró con la rosuvastatina¹⁶ en dosis que redujeron la LDL-c hasta 60,8 mg/dL; cambio que se tradujo en disminución del volumen del ateroma en 6,8%.

Tratamiento con un complejo artificial de apoA-I

Se realizó un estudio con apoA-I Milano¹⁹ de tipo recombinante, obtenido experimentalmente, el cual fue inyectado intravenosamente en pacientes con ateromas coronarios y se logró disminuir el volumen del ateroma en 4,2% (p=0,02); mientras que en el grupo control que recibió placebo, el volumen del ateroma aumentó su tamaño en

0,14%, las mediciones de los ateromas se hicieron mediante ecosonograma intravascular (IVUS). La ApoA-I Milano se halló en personas de la ciudad Limone Sul Garda del norte de Italia; estas personas, tienen una HDL-c baja en 30 mg/dL y gran longevidad con menos aterosclerosis de lo esperado para sus niveles de HDL-c, indicativo de alta eficacia para el transporte reverso de colesterol. Es de destacar que la Apo A-I Milano, experimentalmente, sorprendió a los investigadores porque redujo los lípidos y los macrófagos del ateroma con una sola infusión.²⁰

Estudios frustrantes con los inhibidores de la proteína de transferencia de esteres de colesterol

La proteína de transferencia de esteres de colesterol (PTEC) facilita el transporte reverso de esteres de colesterol desde la HDL-c al hígado y su inhibición aumenta la permanencia y la concentración de HDL-c en plasma, de forma razonable se pensó que este tipo de moléculas inhibidoras de la PTEC, como el torcetrapib, reduciría el tamaño de las placas de ateroma y evitaría los eventos cardiovasculares severos; paradójicamente, esta molécula administrada por vía oral, a pacientes de alto riesgo cardiovascular, aumentó notablemente la HDL-c en plasma y aumentó la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular,²¹ sin mejorar la estructura de las arterias coronarias enfermas de aterosclerosis; por otra parte el estudio con dalcetrapib, otro inhibidor de la PTEC fue detenido en 2012 porque a pesar de aumentar la HDL de manera importante, no redujo los eventos cardiovasculares graves.²² Este resultado paradójico fue interpretado (y posteriormente demostrado) como una consecuencia de la síntesis de partículas de HDL disfuncionales; es decir, carentes de su propiedad fundamental de realizar el transporte reverso de colesterol y mucho menos de lograr la emigración y apoptosis de los macrófagos residentes en la placa.

Participación del sistema renina- angiotensina- aldosterona en la aterosclerosis

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) participa activamente en el inicio y desarrollo de la lesión ateromatosa, efecto demostrado experimental y clínicamente, como describiremos más adelante. En estudios en roedores, la angiotensina II (ANG II) actúa sobre receptores del tipo AT1 en las células endoteliales y células musculares lisas de las arterias; en relación con esto, la infusión intravenosa de ANGII promueve la inflamación y el estrés oxidativo en estas células, estimula la molécula de adhesión vascular VCAM-1 por un mecanismo transcripcional dependiente del factor $\text{N}\kappa\text{B}\alpha$ y estos efectos son bloqueados por el losartan, uno de los más antiguos bloqueantes del receptor AT1.²³

La ANGII es un potente activador de las oxidasas dependientes de NADPH a través de la estimulación de receptores AT1, fuente vascular de anión superóxido (O_2^-) y la

LDL-c regula hacia arriba el receptor AT1, de manera que al aumentar esta lipoproteína, la formación de O_2^- , un oxidante energético, es aumentada con el consiguiente incremento de la lesión endotelial, punto de partida de la aterosclerosis. La hipercolesterolemia inducida experimentalmente, aumenta en 66% la expresión y densidad de receptores AT1 en la aorta; hecho que produce disfunción endotelial (evaluada con el método clásico de estimulación de la relajación con acetilcolina), formación de abundante anión superóxido y de placas ateromatosas. Estos experimentos indican un papel patogénico importante de la ANGII en las primeras etapas de la aterosclerosis.²⁴

En otro tipo de experimentos, en roedores diabéticos por estreptozotocina y deficientes en apo E, la aterosclerosis es prevenida mediante la administración de perindopril,²⁵ un agente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la vía más importante de síntesis de ANG II. Estos experimentos ponen en evidencia el papel del SRAA en la patogenia de la aterosclerosis porque adicionalmente la ANGII no solo induce la formación de ateromas, sino la aparición de aneurismas abdominales, cambio indicativo de un daño extenso en la pared vascular.²⁶ Otro indicador importante es que el SRAA es activado localmente en las lesiones ateroscleróticas,^{27,28} con formación local de ANGII.

Otras evidencias indican que la ANGII, en lesiones ateromatosas avanzadas, estimula la expresión de metaloproteinasas de la matriz celular²⁹ y del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)³⁰ contribuyendo a desestabilizar la placa.

Evidencias clínicas de la participación de la angiotensina II en la estabilización de las placas de ateroma

Un hallazgo clínico importante que indica la participación de la ANGII en la aterosclerosis ha sido la disminución en 25% de la incidencia de infarto agudo de miocardio recurrente en pacientes tratados con IECA (captopril) en el estudio SAVE; este resultado ha sido interpretado como una disminución o al menos estabilización de las placas de ateroma en las coronarias,³¹ aunque el tratamiento concomitante con otros medicamentos como aspirina, trombolíticos y betabloqueantes introdujo un factor de confusión estadístico en dicho estudio.

Regresión de la aterosclerosis coronaria con olmesartan

Los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARAI) han sido ampliamente usados en el tratamiento de la hipertensión arterial;³² no obstante hay diferencias entre estos agentes farmacológicos, en particular el olmesartan se destaca porque posee efecto antiinflamatorio y antioxidante,³³ evaluado con el cociente de albumina oxidada/no-oxidada, lo cual le convierte en un agente ventajoso para bloquear el efecto de la ANGII en el desarrollo y progresión de la placa ateromatosa.

El ultrasonido intravascular (IVUS, del Inglés: Intravas-

cular ultrasound) es un excelente método para observar directamente el desarrollo y los cambios que sufre la placa de ateroma en las arterias coronarias; se trata de una técnica invasiva mediante un minitransductor de ultrasonido colocado en la punta de un catéter que avanza hasta las arterias coronarias. La onda ultrasónica dibuja el perfil del ateroma en la luz arterial, sus dimensiones y el espesor de la capa fibrótica, el centro necrótico y la pared arterial; las mediciones permiten calcular su volumen antes y después de administrar un medicamento que produzca regresión de ateroma.

El estudio OLIVUS

El estudio Impacto del Olmesartan sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria (OLIVUS), fue realizado en 247 pacientes con angina de pecho estable que requerían de una intervención coronaria percutánea para identificar la arteria causante del dolor (culprit artery) y las arterias no causantes de dolor; es decir, con menos de 50% de obstrucción documentada por angiografía coronaria. Estos pacientes fueron divididos aleatoriamente en varios grupos: un grupo recibió 10-40 mg/día de olmesartan y el segundo recibió una combinación de antagonistas de calcio, betabloqueadores, nitratos, diuréticos, agentes para controlar la glicemia o estatinas de acuerdo con lo indicado por el médico; durante 14 meses de tratamiento. A todos se les practicó un examen coronario con IVUS, antes y después del tratamiento, el cual permitió medir el área de la luz arterial, la placa, el volumen de la arteria, el volumen del ateroma y el porcentaje de cambio del ateroma al inicio y al final del tratamiento. Los resultados demostraron que el volumen total del ateroma fue reducido en 5,4% en el grupo que recibió el olmesartan Vs. 0,6% en el grupo que recibió otro tratamiento y el porcentaje de reducción del volumen del ateroma fue 3,1% Vs. -0,7% en el grupo control que recibió el tratamiento alternativo ($p < 0,05$).³⁴

Estos pacientes fueron objeto de seguimiento clínico para evaluar su evolución durante 4 años para cuantificar la tasa de presentación de eventos adversos de la medicación y eventos cerebrovasculares y se encontró que los tratados con olmesartan tuvieron una sobrevida libre de eventos cardiovasculares significativamente mayor que la observada en el grupo control ($p=0,04$); y los pacientes que presentaron eventos adversos exhibieron una progresión anual de sus ateromas coronarios, (evaluadas con IVUS) mayor que la observada en el resto de los pacientes (23,8% Vs. 2,1%, $p < 0,001$).³⁵ Estos resultados indican que la reducción en el volumen del ateroma con olmesartan administrado a largo plazo mejora el pronóstico de los pacientes con obstrucción coronaria ateromatosa. Es importante destacar que la proteína C reactiva (alta sensibilidad) (mg/L), un marcador de inflamación de gran utilidad clínica por su poder predictivo de eventos cardiovasculares coronarios, disminuyó con el tratamiento

de olmesartan³⁶ y no mostró cambios en el grupo control antes mencionado (diferencia entre los grupos: 0,5-0,7; intervalo de confianza: 0,2-0,8 y -1,3 a -0,1; $P= 0,001$ y 0,02, respectivamente). Este último hallazgo de tipo bioquímico indica que el olmesartan ejerce un efecto antiinflamatorio en las placas de ateroma que reduce su volumen y repercute beneficiosamente en la evolución clínica de los pacientes con enfermedad coronaria.

Referencias

1. Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009; 122 (Suppl): S3-S14.
2. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94:2493-2503.
3. Friedman M, Byers SO, Rosenman RH. Resolution of aortic atherosclerotic infiltration in the rabbit by phosphatide infusion. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;95:586-588.
4. Williams KJ, Feig JF, Fisher EA. Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature. *Nature Clin Pract Cardio Med.* 2008;5:91-102.
5. Armstrong ML. Evidence of regression of atherosclerosis in primates and man. *Postgrad Med J.* 1976;52:46-461.
6. Daoud AS, Jarmolych J, Augustyn JM, Fritz KE. Sequential morphologic studies of regression of advanced atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105:233-239.
7. Williams KJ, Scalia R, Mazany KD, Wendi VR, Lefer AM. Rapid restoration of normal endothelial functions in genetically hyperlipidemic mice by a synthetic mediator of reverse lipid transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1033-1039.
8. Mizayaki A, Sakuma S, Morikawa W, Takiue T. Intravenous injection of rabbit apo A-I inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1882-1888.
9. Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH, Usher D, Pure E, Rader DJ. Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apoA-I in mice. *Circulation.* 1999;100:1816-1822.
10. Shah PK, Yano J, Reyes O, Chyu KY, Kaul S, Bisgaier CL, Drake S, Cercek B. High-dose recombinant apoA-I (Milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apo-E deficient mice: potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation.* 2001;103:3047-3050.
11. Rosenfeld ME, Polinsky P, Virmani R, Kauser K, Gabor R, Schwartz SM. Advanced atherosclerotic lesions in the innominate artery of the ApoE knockout mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2587-2592.
12. Llodra J, Angeli V, Liu J, Trogan E, Fisher EA. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:11779-11784.
13. Trogan E, Feig JE, Dogan S, Rothblat GH, Angali V, Tacke F, Randolph GJ, Fisher E. Gene expression changes in foam cells and the role of chemokine receptor CCR7 during atherosclerosis regression in ApoE-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:3781-3786.
14. Ost CR, Stenson S. Regression of peripheral atherosclerosis during therapy with high doses of nicotinic acid. *Scand J Clin Lab Invest.* 1967; Suppl. 99:241-245.
15. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis N, Russo DJ. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Eng J Med.* 1998;339:1972-1978.

16. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-1565.
17. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, Reid J, Burton J, Northridge DB, Boon NA, Newby DE. Progressive coronary calcification despite intensive lipid lowering treatment: a randomized controlled trial. *Heart*. 2006;92:1207-1212.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2004;291:1071-1080.
19. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M. Effect of recombinant Apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-2300.
20. Chiesa G, Sirtori CR. Recombinant apoA-I (Milano): a novel agent for the induction of regression of atherosclerotic plaques. *Ann Med*. 2003;35:267-273.
21. Nissen SE, Tardiff JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Eng J Med*. 2007;356:1304-1316.
22. Schwartz G, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM. Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *N Eng J Med*. 2012;367:2089-2099.
23. Tummala PE, Chen XL, Sundel C, Laurien JB, Hammes P, Alexander W, Harrison DG, Medford RM. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule -1 expression in rat vasculature. A potential link between renin angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100:1223-1229.
24. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99:2027-2033.
25. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z, Nesteroff SP, Burns WC, Twigg SM, Dilley R, Cooper ME, Allen TJ. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apoE deficient mice. *Circulation*. 2002;106:246-253.
26. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apoE-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;105:1605-1612.
27. Luchtfeld M, Grote K, Grothusen C, Bley S, Bandlow N, Selle T, Struber M, Haverich A, Bavendiek U, Drexler H, Schieffer B. Angiotensin II induces MMP-2 in a p47phox-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;328:183-188.
28. Hoshida S, Kato J, Nishino M, Egami Y, Takeda T, Kawabata M. Increased angiotensin-converting enzyme activity in coronary artery specimens from patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2001;103:630-633.
29. Daugherty A, Rateri DL, Lu H, Inagami T, Cassis LA. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through AT1A receptor. *Circulation*. 2004;110:3849-3857.
30. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest*. 1995;95:995-1001.
31. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricle dysfunction after myocardial infarction- Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Eng J Med*. 1992;327:669-677.
32. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16-29.
33. Kadowaki D. Evaluation of antioxidant renoprotective activity of olmesartan using nephrectomy rats. *Biol Pharm Bull*. 2009;32:2041-2045.
34. Hirohata A, Yamamoto K, Hatanaka K, Hirohata S; Yamawaki H, Komatsubara I, Murakami M, Hirose E, Sato S, Ohkawa K, Ishizawa M, Yamaji H, Kawamura H, Kusachi S, Murakami T, Hina K, Ohe T. Impact of olmesartan on coronary atherosclerosis. Serial volumetric ultrasound analysis from the OLIVUS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:976-982.
35. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, Hatanaka K, Hirohata S; Yamawaki H, Hirose E, Kobayashi Y, Ohkawa K, Ohara M, Takafuji H, Sano F, Toyama Y, Kusachi S, Ohe T, Ito H. Four year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis*. 2012;220:134-138.
36. Miyoshi T, Hirohata A, Usui S, Yamamoto K. Olmesartan reduces inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OLIVUS trial. *Heart and Vessels*. 2013. DOI 10.1007/s00380-013-0343-0.