

Avances en investigación clínica para la protección vascular integral

Advances in clinical research on vascular integral protection

ALONSO MERCHÁN • BOGOTÁ, D.C.

Entre los factores de riesgo (FR) para enfermedad cardiovascular listados por el Programa Nacional para la Educación en Colesterol (NCEP) de los Estados Unidos se enumera a la hipertensión arterial, la dislipidemia y el tabaquismo, FR que son modificables. El NCEP al igual que otras sociedades científicas insisten en la importancia de tratar en forma simultánea, óptima e integral a estos factores de riesgo buscando de esta manera la prevención o el retardo en la aparición de la enfermedad cardiovascular (ECV). Son interesantes las observaciones recientemente analizadas con respecto a la asociación hipertensión -dislipidemia, específicamente sistema renina angiotensina (SRA)- dislipidemia, considerando al SRA como una de las etiologías multifactoriales de la hipertensión. Llama la atención la alta prevalencia de hipertensión en poblaciones con hipercolesterolemia como lo demostró un subestudio de Framingham en el cual 40% de los hombres y 33% de las mujeres hipertensos también eran dislipidémicos, sugiriendo que la dislipidemia puede tener injerencia en la hipertensión y que individuos con hipertensión pueden llegar a ser dislipidémicos con el tiempo. La importancia de este concepto radica en el potencial terapéutico que en la práctica clínica tendría utilizar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (BRA) simultáneamente con hipolipemiantes, específicamente inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) o estatinas buscando la prevención o tratamiento de la aterosclerosis si se tiene en cuenta que la hipertensión y la dislipidemia aisladamente o peor aún asociadas son factores de riesgo altamente aterotrombóticos. Precisamente desde el punto de vista clínico y práctico, los avances en la investigación para la protección vascular integral están encaminados al uso de los BRA más allá de su efecto antihipertensivo y renoprotector, al tener en consideración su bloqueo más específico, efectivo y directo del efecto deletéreo de la angiotensina II (AII), pero asociado a estatinas, campo en el cual igualmente continúan las investigaciones buscando el hipolipemiente "ideal".

Interacción del sistema renina angiotensina y dislipidemia

La acumulación de colesterol en los macrófagos y su posterior transformación en células espumosas son fenómenos básicos en el desarrollo de la aterosclerosis. Utilizando macrófagos de peritoneo después de inyectarle AII se demostró un incremento dramático en la biosíntesis de colesterol en los macrófagos sin efecto en el colesterol plasmático ni en la presión arterial; esta respuesta es disminuida por el fosinopril y el losartán. Esta observación confirma el papel de los receptores de la angiotensina II del tipo 1 (ATI) en la síntesis del colesterol en los macrófagos. Similar observación se presentó con la acumulación del LDL-colesterol (LDL-c) en células musculares lisas vasculares. De otra parte, la AII se puede unir al LDL-c y formar una lipoproteína modificada que es capturada por receptores de macrófagos con posterior oxidación; este LDL oxidado es también capturado por células endoteliales dependientes de la AII, efecto bloqueado por el losartán. El sitio bioquímico para la acción de la AII en la biosíntesis del colesterol es la HMG-CoA reductasa. Se deduce que el estímulo de la biosíntesis de colesterol por macrófagos, células endoteliales y el proceso de oxidación requiere o al menos es facilitado por la activación de receptores ATI.

En forma opuesta, el LDL-c incrementa la expresión de los receptores ATI en cultivos de células vasculares y las lesiones ateroscleróticas muestran incremento en la expresión de la enzima convertidora de la angiotensina que finalmente es una fuente local de producción de AII, incrementa la producción de superóxidos y produce los efectos deletéreos de la AII. Un estudio experimental con monjes alimentados con dieta hipercolesterolémica demostró cómo el losartán normalizó la actividad oxidativa, redujo el área de las placas ateroscleróticas y su infiltración por macrófagos y mejoró la función endotelial, hallazgo que sugiere el papel del SRA en la iniciación y aceleración

Dr. Alonso Merchán Villamizar: Profesor en Pregrado Universidades El Bosque, Nacional y de la Sabana. Profesor de Postgrado Cardiología, Universidad El Bosque. Jefe Depto. de Cardiología, Clínica Shaio, Bogotá, D.C.

del proceso aterosclerótico en la hipercolesterolemia y cómo su inhibición puede tener una respuesta favorable en este proceso.

La expresión de la enzima convertidora de la angiotensina y de los receptores ATI se han identificado en lesiones ateromatosas en estudios experimentales; en humanos se han confirmado estos hallazgos en regiones susceptibles a ruptura de placa, regiones que además presentan alta inflamación, acumulación de macrófagos y apoptosis. En humanos la asociación entre hipertensión y dislipidemia ha sido demostrada. La administración de AII en hipercolesterolémicos indujo un exagerado incremento en la presión arterial, respuesta que se pudo reducir con el uso de estatinas. También se encontró una alta densidad de receptores ATI en las plaquetas de acuerdo con la concentración de LDL-c plasmático. La disminución en la expresión de receptores ATI se ha demostrado con el uso de estatinas en células musculares lisas vasculares y en células endoteliales. Lo importante de estos hallazgos es que la activación del SRA y de los receptores ATI han sido implicados en la patobiología de la aterosclerosis, ruptura de la placa, disfunción miocárdica y falla cardíaca.

Moduladores del SRA y estatinas en la interacción hipertensión-dislipidemia

El uso de quinapril en pacientes con enfermedad coronaria mejoró la función endotelial si el LDL-c estaba menor a 130 mg/dL, comparado a si estaba menor a este valor, lo que indica que en pacientes hipercolesterolémicos hay disfunción endotelial que puede ser controlada con ECA. El aumento de la LDL-c oxidada por acción de la AII sobre receptores ATI puede ser bloqueado por BRA; esto implica que la AII y el LDL-c oxidado pueden ejercer un efecto dañino celular y que los BRA lo pueden disminuir.

La respuesta en la presión arterial a la prueba mental aritmética es mayor en hipercolesterolémicos que en normocolesterolémicos. Cuando se administró estatina por seis meses, el grupo que recibió estatinas además de disminuir sus niveles de LDL-c presentó en forma significativa disminución en la presión arterial sistólica pero no en la diastólica, demostrando así que la hipercolesterolemia induce una respuesta exagerada en la presión arterial sistólica y que la terapia con estatinas puede revertirla.

Varios estudios pequeños han mostrado que el tratamiento con estatinas puede producir efectos favorables en la presión arterial aunque su mecanismo se desconoce, pero se propone a la interacción SRA-dislipidemia como una de las explicaciones que debe analizarse en grandes estudios clínicos.

Es llamativa la demostración en un estudio, en el cual la adición de pravastatina a fármacos antihipertensivos condujo a disminución en la masa ventricular izquierda en pacientes hipertensos y con dislipidemia, resultado que permite postular la interacción SRA-dislipidemia. En ratas la adición de estatina en el grupo con falla cardíaca después

de inducirles un infarto miocárdico mejoró la remodelación ventricular, sugiriendo de esta manera que las estatinas pueden retardar la progresión a falla cardíaca; una vez más se postula la interferencia de las estatinas en el SRA.

Algunos estudios clínicos han analizado el SRA y las dislipidemias en pacientes con enfermedad coronaria; sus resultados se pueden resumir así: en el estudio TREND el quinapril mostró una mayor eficacia en la mejoría de la función endotelial en el grupo con LDL-c > a 130 mg/dL. En el estudio QUIET la progresión de la enfermedad coronaria fue menor en el grupo que recibió quinapril y los niveles de LDL-c eran mayores a 130 mg/dL. En el estudio ELITE II la mortalidad en los pacientes con falla cardíaca fue similar en los grupos que recibían Captopril y losartán; sin embargo, el subgrupo que tomaba estatina mostró una disminución adicional en la mortalidad. El estudio HOPE demostró que en pacientes de alto riesgo cardiovascular por antecedentes de enfermedad coronaria, cerebral o de miembros inferiores, el ramipril redujo significativamente los eventos vasculares aun en pacientes con función ventricular normal y no hipertensos; el subestudio del HOPE, el MICROHOPE, mostró prevención en la progresión de la aterosclerosis carotídea en el grupo que recibía ramipril. El irbesartán mostró disminución de los marcadores de inflamación en pacientes con aterosclerosis prematura. En el estudio LIFE, el losartán y el atenolol disminuyeron en forma similar la presión arterial, pero significativamente el grupo aleatorizado a losartán comparado con el atenolol disminuyó la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Lo anterior demuestra que ya existe alguna evidencia que demuestra beneficios con la asociación entre moduladores del SRA, hipercolesterolemia y estatinas a pesar de tratarse de estudios no diseñados específicamente para demostrar el beneficio de asociar ambas terapias. A la fecha no hay investigaciones grandes que asocien moduladores del SRA y estatinas; sin embargo, se esperaría una mayor disminución en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular con esta asociación y probablemente mayor respuesta con el uso de BRA por su selectividad en el bloqueo de la AII en el receptor ATI. La mayor indicación - modulador del SRA -estatina- es en el hipertenso con dislipidemia, o en el dislipidémico que tiene alto riesgo cardiovascular sin hipertensión como el grupo aleatorizado en el estudio HOPE. El estudio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) incluirá 23400 pacientes de alto riesgo cardiovascular por antecedente de enfermedad coronaria, cerebral o periférica similar al grupo aleatorizado en el HOPE y responderá si el telmisartán o el ramipril tienen diferencias en la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, evento cerebrovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca. Un subgrupo de 7800 pacientes responderá si hay ventajas en utilizar simultáneamente estos dos fármacos. Igualmente dará respuestas sobre

disfunción endotelial e hipertrofia ventricular. Es posible que por el alto volumen de pacientes del estudio ONTARGET quede incluido un subgrupo que reciba simultáneamente estatinas y telmisartán o ramipril o ambas.

Conclusiones

La hipertensión y la dislipidemia son dos factores de riesgo para aterosclerosis frecuentemente asociados, principalmente el SRA y la dislipidemia, predisponiendo en forma bidireccional las dos patologías. Hay bastante evidencia en esta asociación y el beneficio de utilizar moduladores del SRA y estatinas, pero en realidad aunque es muy probable su beneficio, faltan estudios clínicos que sustenten que utilizar las dos terapias simultáneamente en hipertensos dislipidémicos disminuirá en forma significativa la morbimortalidad cardiovascular.

Bibliografía

1. Abetel G, Poget PN, Bonnabry JP. Hypotensive effect of an inhibitor of cholesterol synthesis (fluvastatin): a pilot study. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; **128**: 272-277.
2. Aviram M. Modified forms of low-density lipoprotein and atherosclerosis. 1993; **98**: 1-9.
3. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001; **104**: 982-985.
4. Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Baccheli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; **35**: 549-555.
5. Dahlof B, Devereux RB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**: 995-1003.
6. Diet F, Prat RE, Berry GH, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; **94**: 2756-2767.
7. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-2497.
8. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 2000; **36**: E1-E2.
9. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; **343**: 425-430.
10. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993; **87**: 1816-1828.
11. Gross CM, Gerbaulet S, Quensel C, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in human coronary arteries with variable degrees of atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 2002; **97**: 327-333.
12. Jonkers IJ, de Man FH, van der Laarse A, et al. Bezafibrate reduces heart rate and blood pressure in patients with hypertriglyceridemia. *J Hypertens* 2001; **19**: 749-755.
13. Keidar A, Attias J, Heinrich R, Coleman R, Aviram M. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular biosynthesis. *Atherosclerosis* 1999; **146**: 249-257.
14. Keidar S, Kaplan M. Angiotensin II-modified LDL is taken up by macrophages via the scavenger receptor, leading to cellular cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1996; **38**: 97-105.
15. LÍDY, Zhang YC, Phillips MI, Sawamura T, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res* 1999; **6**: 1043-1049.
16. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PWF, Levy D. Cross-classification of JNC VI blood pressure stages and risk groups in the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999; **37**: 2206-2212.
17. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; **103**: 919-925.
18. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction). *Circulation* 1996; **94**: 258-265.
19. Mehta JL, Li D. Facilitative interaction between angiotensin II and oxidized LDL in cultured human coronary artery endothelial cells. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; **2**: D70-S76.
20. Mitanchi H, Bandoh T, Kumura M, Totsuka T, Hayashi S. Increased activity of vascular ACE related to atherosclerosis lesions in hyperlipidemic rabbits. *Am J Physiol* 1996; **271**: H1065-H1071.
21. Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV. Irbesartan an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; **59**: 440-444.
22. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, et al. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension* 1999; **55**: 719-725.
23. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Bqhm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; **95**: 473-478.
24. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bqhm M. Statin-sensitive dysregulated ATI receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; **100**: 2131-2134.
25. O'Callaghan CJ, Krum H, Conway EL, et al. Shortterm effects of pravastatin on blood pressure in hypercholesterolaemic hypertensive patients. *Blood Press* 1994; **5**: 404-406.
26. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 1058-1063.
27. Pitt B, Pepine C, O'Neill B, Haber H, Pressier M, Mancini GBJ, for the TREND Investigators. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low-density lipoprotein cholesterol (abstract 714-5). *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 70A.
28. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial, the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE. *Lancet* 2000; **355**: 1582-1587.
29. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; **101**: 1372-1378.
30. Singh BM, Mehta JL. Interactions between the Renin-Angiotensin system and dyslipidemia. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1296-1304.
31. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramirez JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1497-1493.
32. Straen WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; **101**: 1586-1593.
33. Su SF, Hsiao CL, Chu CW, Lee BC, Lee TM. Effects of pravastatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 514-518.
34. Sung BH, Izzo JL, Wilson MF. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens* 1997; **10**: 592-599.
35. Tonolo G, Melis MG, Formato M, et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000; **30**: 980-987.
36. Wassman S, Nickenig G, Bohm M. HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin downregulates ATI receptor gene expression and cell proliferation in vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 1999; **21**: 392-393.
37. Yang BC, Phillips MI, Mochucz D, et al. Increased angiotensin II type 1 receptor expression in hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998; **18**: 1433-1439.
38. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145-153.