# HDL y Cardiopatía Isquémica. ¿Qué podemos hacer?

XXIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna

Dr. Pedro Mata

Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

# Prevención Enfermedad Coronaria

- La reducción en colesterol LDL es el principal objetivo en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria.
- Sin embargo, muchos pacientes fallecen o desarrollan IM a pesar de la reducción en LDL.

# Riesgo residual de EC en pacientes tratados con estatinas: “espacio para la mejoría”

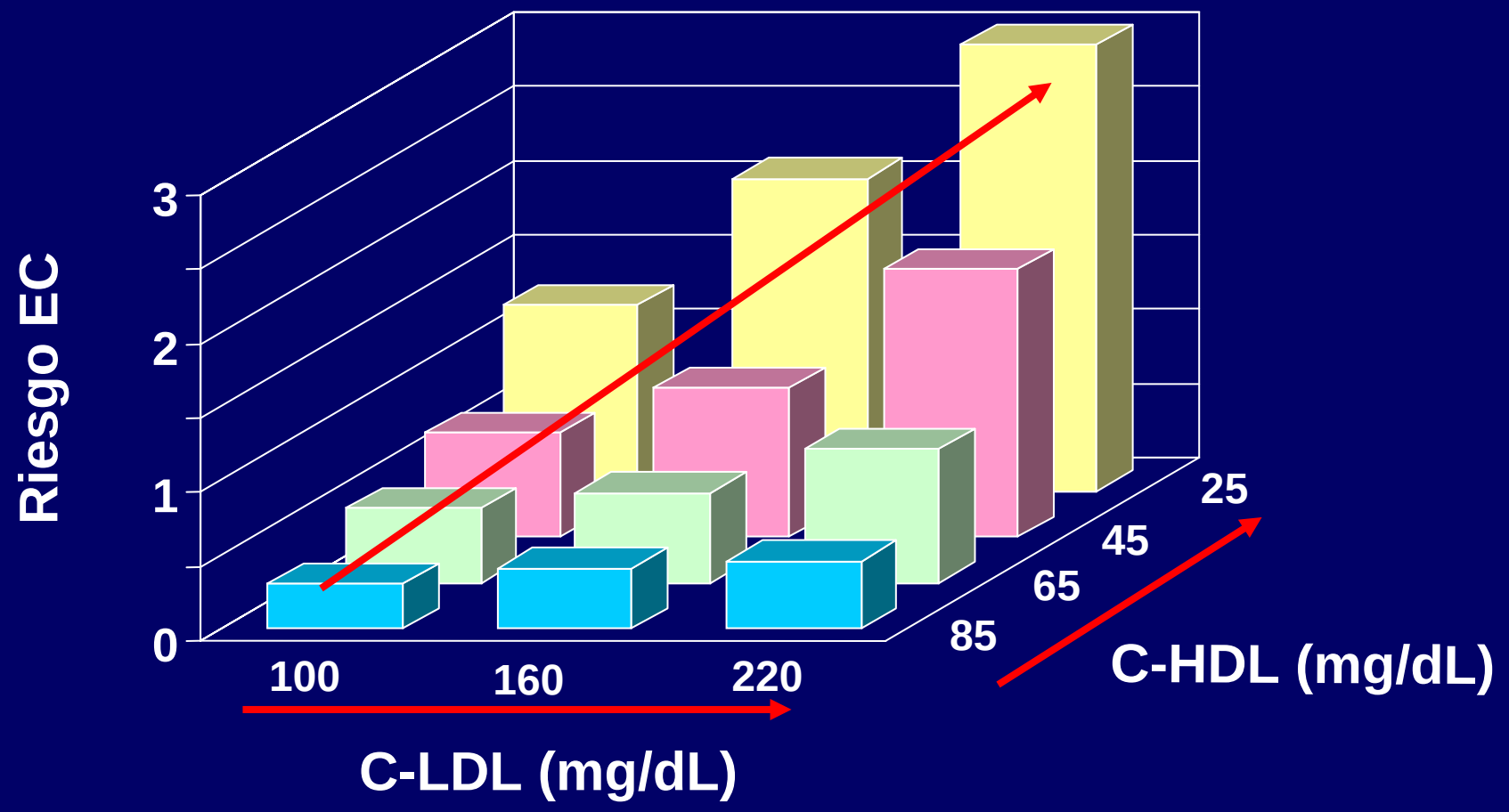
| Estudio | n | No. episodios Control | No. episodios Estatina | % RRR | % Episodios No prevenidos |
|---|---|---|---|---|---|
| 4S[1], CARE[2] WOSCOPS[3] AFCAPS[4], LIPID[5] | 30,817 | 2042 | 1490 | 26 | 74 |
| HPS[6] | 20,536 | 1212 | 898 | 27 | 74 |
| PROSPER[7] | 5,804 | 356 | 292 | 19 | 82 |
| ALLHAT-LLT[8] | 10,355 | 421 | 380 | 9 | 91 |
| ASCOT-LLA[9] | 10,305 | 154 | 100 | 36 | 84 |
| **Total** | **77,817** | **4185** | **3160** | **25** | **75** |

[1]*Lancet* 1994;344:1383-9; [2]*NEJM* 1995;333:1301-7; [3]*Circulation* 1999;99:216-23; [4]*JAMA* 1998;279:1615-22; [5]*NEJM* 1998;33:1349-57; [6]*Lancet* 2002;360:7-22; [7]*Lancet* 2002;360:1623-30; [8]*JAMA* 2002;288:2998-3007; [9]*Lancet* 2003;361:1149-58

# Colesterol HDL

- El c-HDL es un factor predictor inverso de ECV
- La evidencia epidemiológica demuestra que mientras más bajo el c-HDL, mayor es el riesgo de episodios CV
  - C-HDL <40 mg/dL aumenta el riesgo
- La evidencia disponible sugiere que un aumento en la concentración de c-HDL y/o en su función puede tener efectos vasculares protectores

# Riesgo de Enfermedad Coronaria en el Framingham Heart Study




***Varones de 50 a 70 años**

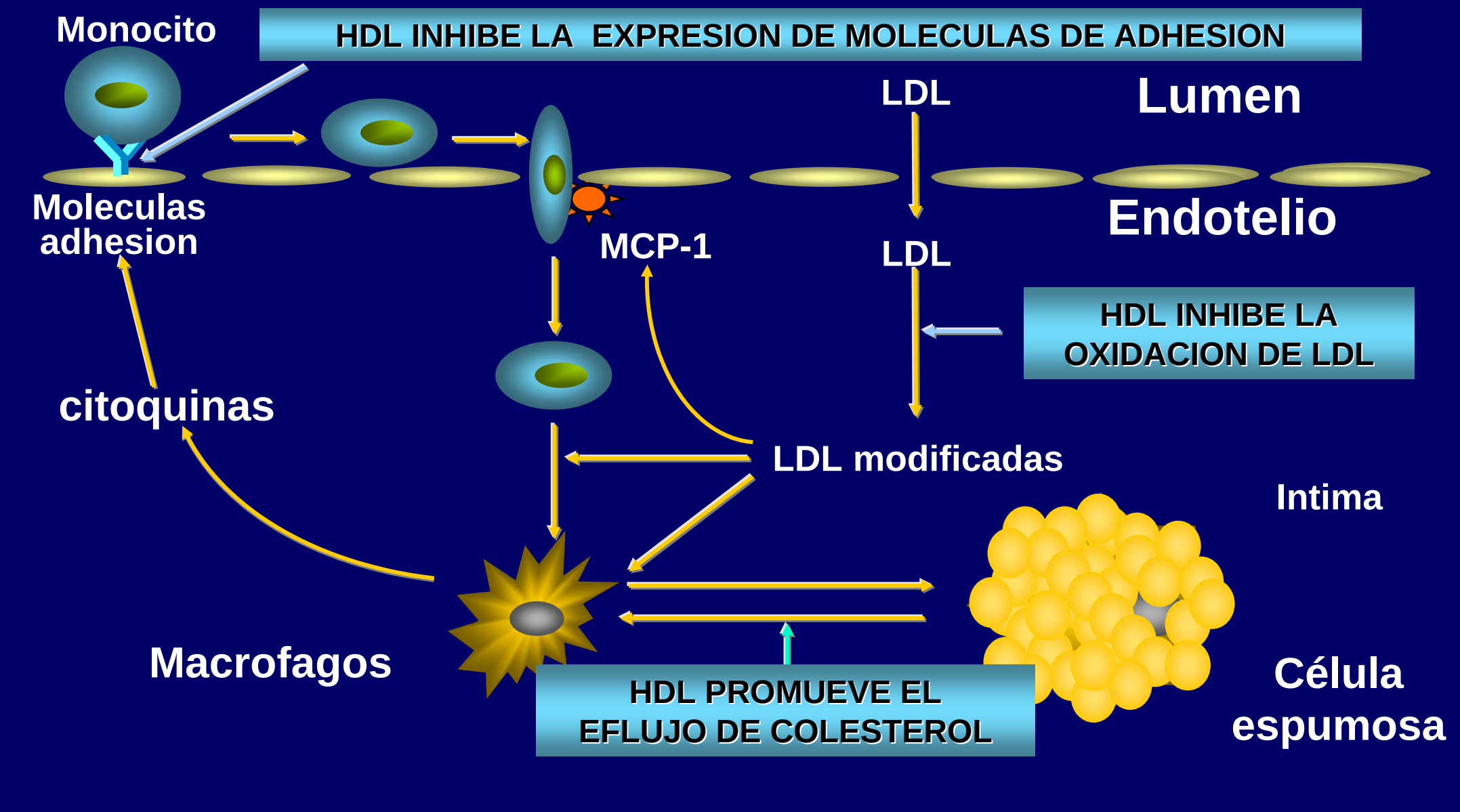
Gordon et al. *Am J Med* 1977;62:707–14.

# Funciones antiaterogénicas potenciales de las HDL

- Transporte reverso del colesterol
- Promueven el eflujo de colesterol
- Efectos ant-inflamatorias
- Efectos anti-oxidantes
- Efectos anti-trombóticas
- Efectos vasodilatadores

- Los niveles de HDL-c no predicen su funcionalidad

# Inhibición de la ateroesclerosis por las HDL



**La corrección del c-HDL bajo, inhibe la ateroesclerosis y mejora el pronóstico**

# Evidencia en modelos animales

- **La infusión de HDL en conejos promueve la regresión de la ateroesclerosis inducida por una dieta aterógena**

Badimon et al. *J Clin Invest*, 1990.

# Aumento de HDL en estudios humanos

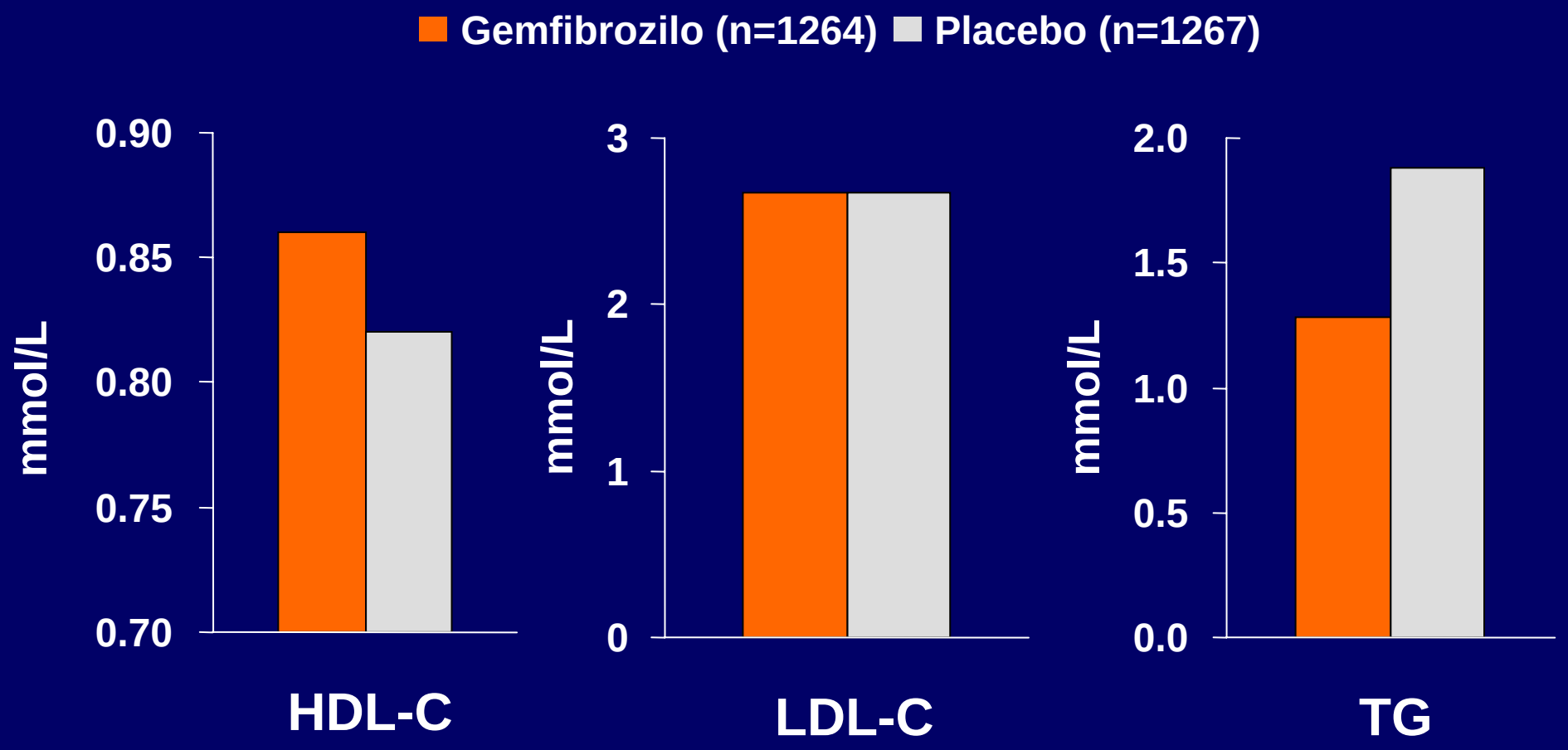
- **En el Helsinki Heart Study con gemfibrozilo, 1% de aumento en c-HDL predijo un 3% de reducción en episodios coronarios, independiente de los cambios en c-LDL**

Manninen et al. *JAMA* 1988.

- **En el estudio 4S, 1% aumento en c-HDL predijo un 1% reducción en episodios coronarios, independiente de los cambios en c-LDL**

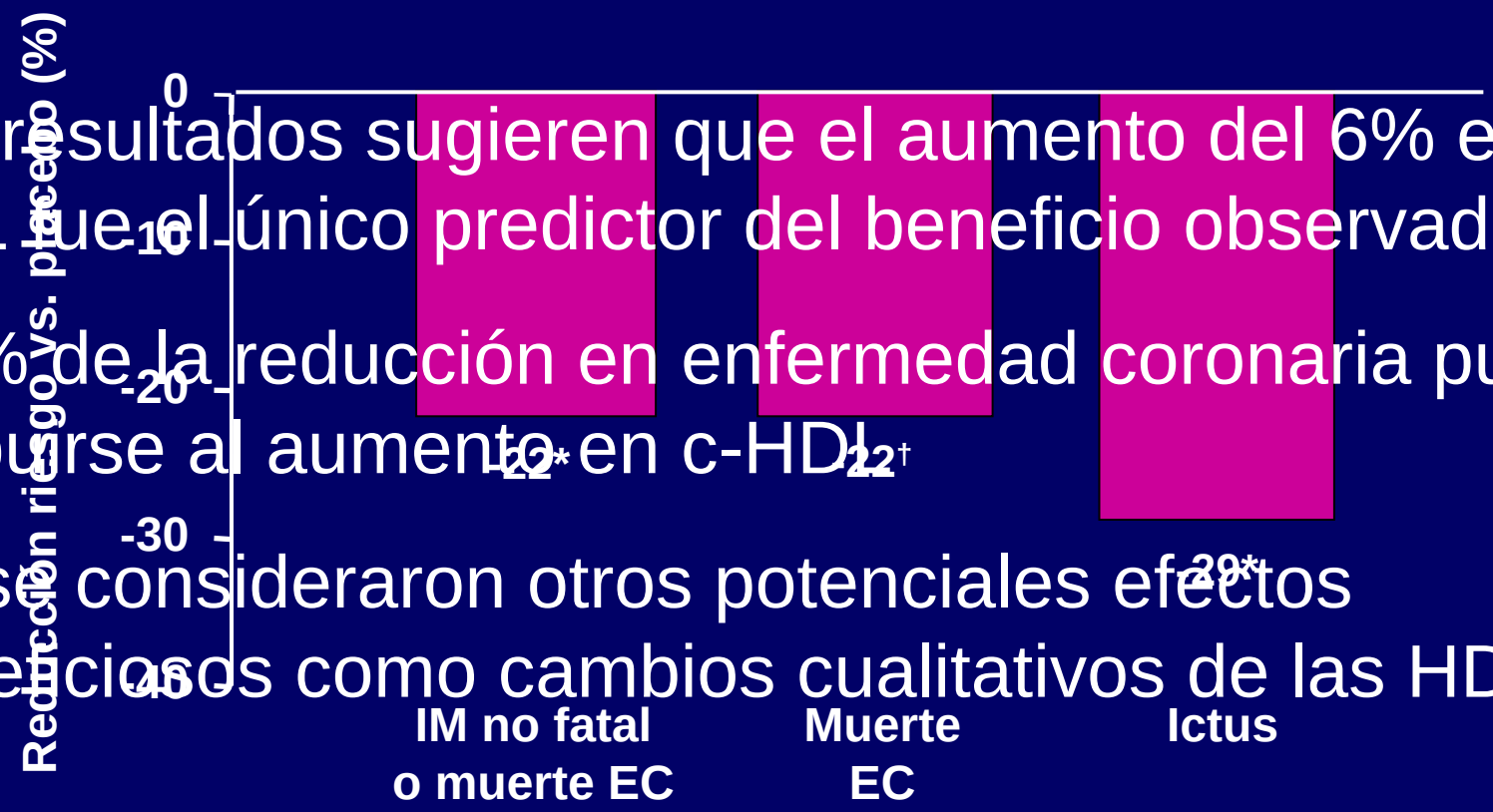
Pederson et al. Circulation 1998

# Efectos de los fibratos en el perfil lipídico en el estudio VA-HIT a 5 años




Rubins HB et al. *N Engl J Med* 1999;341:410-8

# Beneficio en el objetivo primario al aumentar el c-HDL (VA-HIT study)




Los resultados sugieren que el aumento del 6% en el c-HDL fue el único predictor del beneficio observado

22 % de la reducción en enfermedad coronaria puede atribuirse al aumento en c-HDL

No se consideraron otros potenciales efectos beneficiosos como cambios cualitativos de las HDL

*p≤0.05; †p=0.07

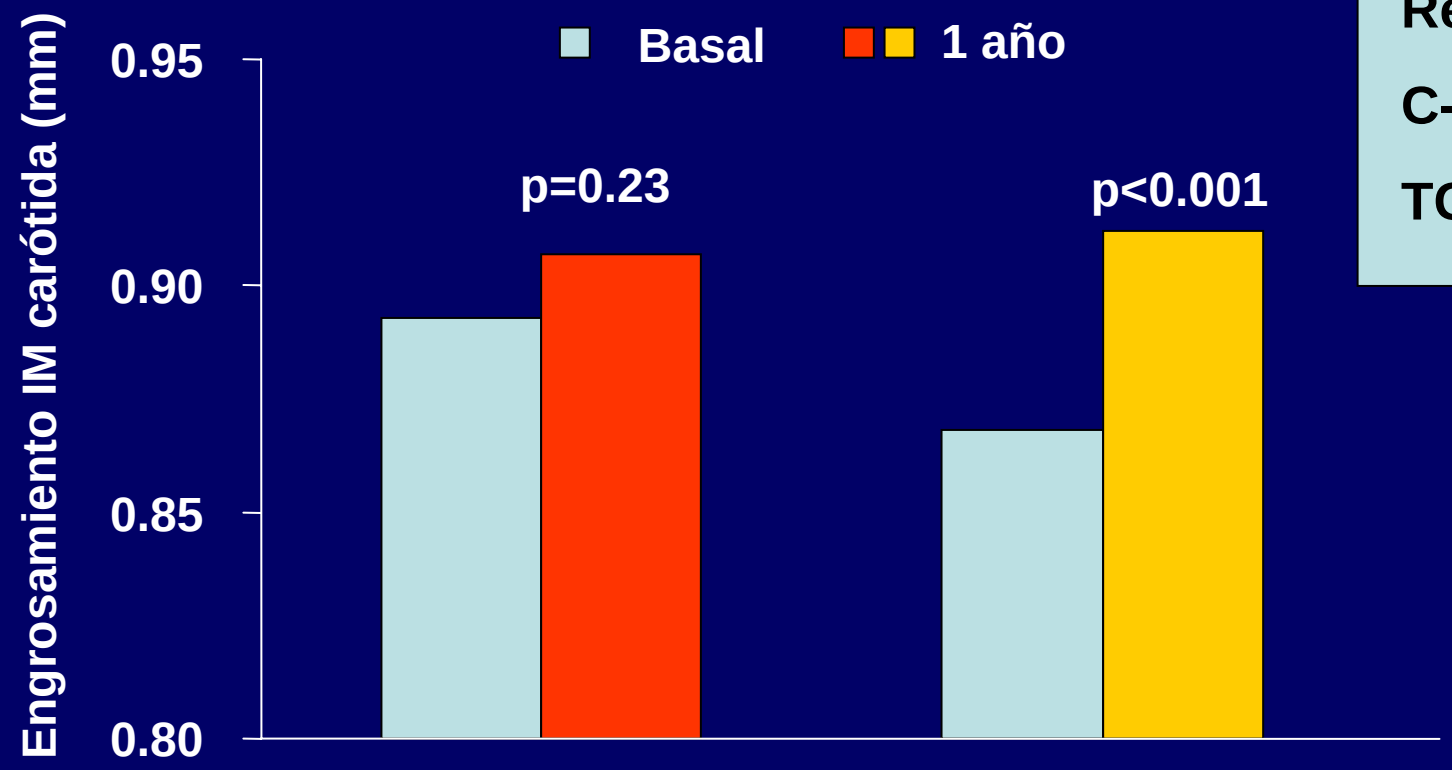
Rubins HB et al. *N Engl J Med* 1999;341:410-8

# El ácido nicotínico reduce los episodios CV: resultado de estudios en prevención 2ª

| Estudio | Tratamiento(s) | Duración (a) | Resultados eficacia |
|---|---|---|---|
| Coronary Drug Project (CDP)[1,2] | Acido Nicotínco | 6 | IM No fatal ↓27% |
| | | | Ictus/TIA ↓24% |
| | | 15 | Mortalidad total ↓11% |
| Stockholm Ischaemic Heart Disease study (IHD)[3] | Acido Nicotinico + clofibrato | 5 | Mortalidad total ↓26% |
| | | | Mortalidad EC ↓36% |

[1]CDP Research Group. *JAMA* 1975;231:360-81 [2]Canner PL et al for the CDP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55
[3]Carlson LA & Rosenhamer G. *Acta Med Scand* 1988;223:405-18

# ARBITER 2: La terapia combinada (Niaspan y estatina) frena la progresión de la ateroesclerosis carotidea




**Niaspan + estatina**
**(n=78, cambio medio: 0.014 ± 0.104 mm)**

**Estatina + placebo**
**(n=71, cambio medio: 0.044 ± 0.100 mm)**

**Resultados lípidos**

**C-HDL + 21%**

**TG – 13%**

Taylor AJ et al. *Circulation* 2004;110:3512-7

# Estrategias para aumentar el c-HDL

- Habitos de vida
- Fármacos

# Estrategias para modificar la actividad anti-inflamatoria/inflamatoria de las HDL

# Modificación de hábitos de vida

| | Incremento % neto |
|---|---|
| Reducción de peso | +1.0% |
| Actividad física | +8.5% |
| Dejar de fumar | +8.5% |
| Cambios en la dieta | +5.0% |
| Otras (alcohol ???) | +8.3% |

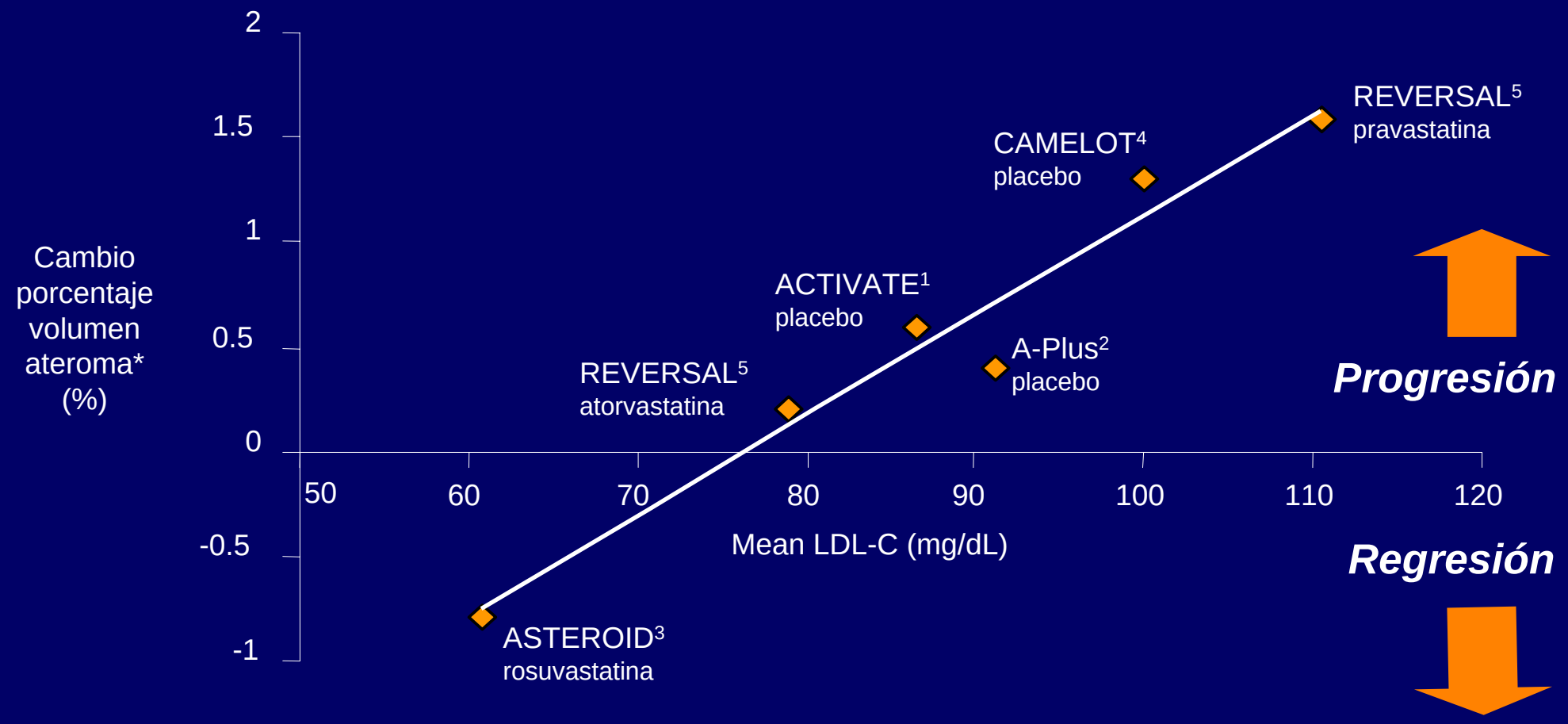
**En mg/dL significa un incremento de 2 - 6 mg/dL**

Packard C et al. IJCP 2002;56:761-77

# Efecto de los fármacos en el c-HDL

- **Fibratos:** **Aumenta el c-HDL de 10–25%**
- **Acido Nicotínico:** **Aumenta el c-HDL de 10–30%**
- **Estatinas:** **Aumenta el c- HDL de 3–12%**

# Relación entre el c-LDL medio y el cambio en el porcentaje del volumen de ateroma (PVA) en estudios con IVUS†




†ASTEROID and REVERSAL investigated active statin treatment; A-PLUS, ACTIVATE AND CAMELOT investigated non-statin therapies but included placebo arms who received background statin therapy (62%, 80% and 84% respectively).

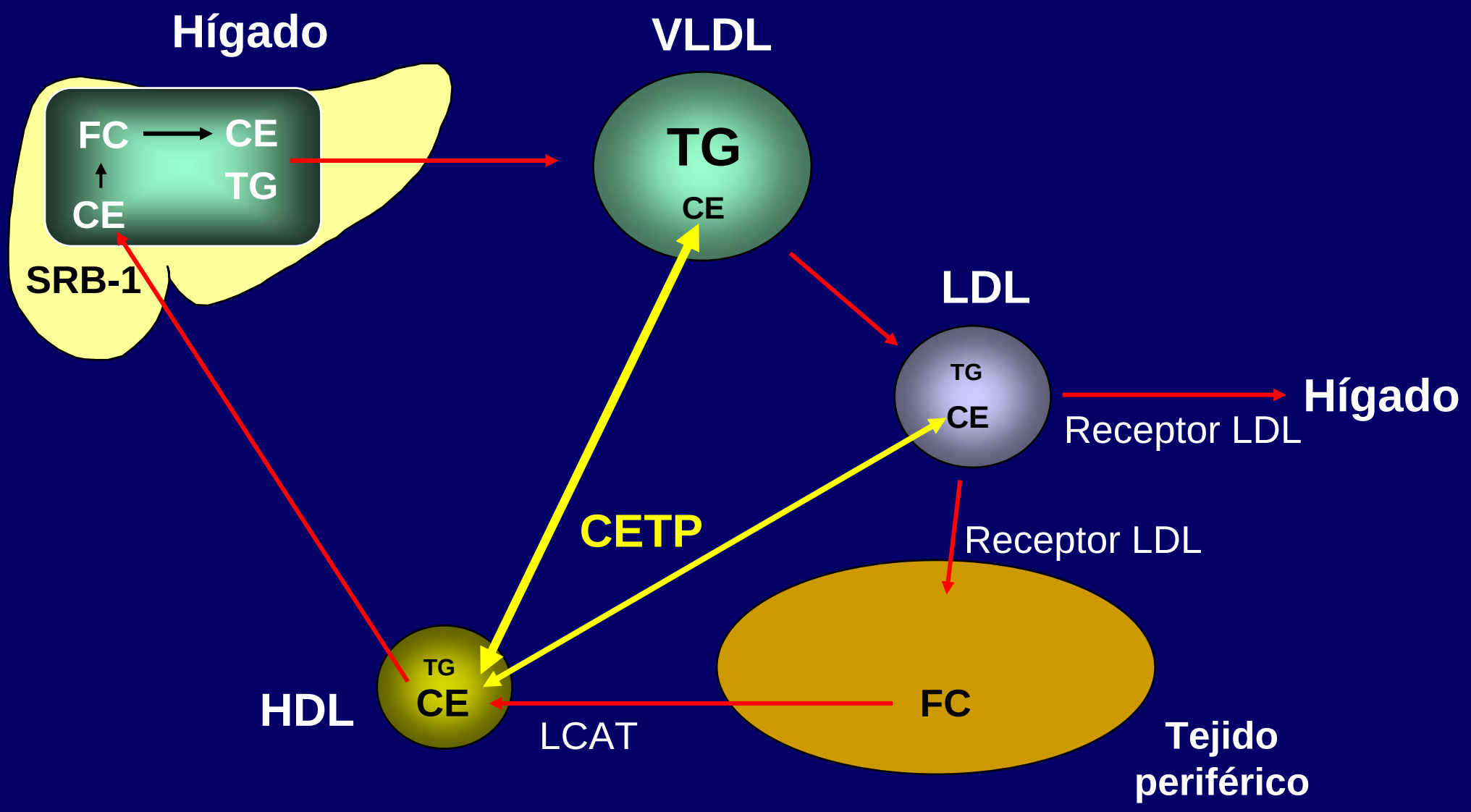
*Median change in PAV from ASTEROID and REVERSAL; LS mean change in PAV from A-PLUS, ACTIVATE AND CAMELOT

**1** Nissen S et al. N Engl J Med 2006;354:1253-1263. **2** Tardif J et al. Circulation 2004;110:3372-3377. **3** Nissen S et al. JAMA 2006;295 (13):1556-1565 **4** Nissen S et al. JAMA 2004;292: 2217–2225. **5** Nissen S et al. JAMA 2004; 291**:**1071–1080

# Nuevos Fármacos

- Péptidos HDL miméticos (D-F4)
- Inhibidores de CETP
- Agonistas PPAR $\alpha$ / $\gamma$
- Antagonistas de receptores canabinoides
- Nuevas estatinas (rosuvastatina)
- Activadores ABC A1
- Otros (vacuna CETP)

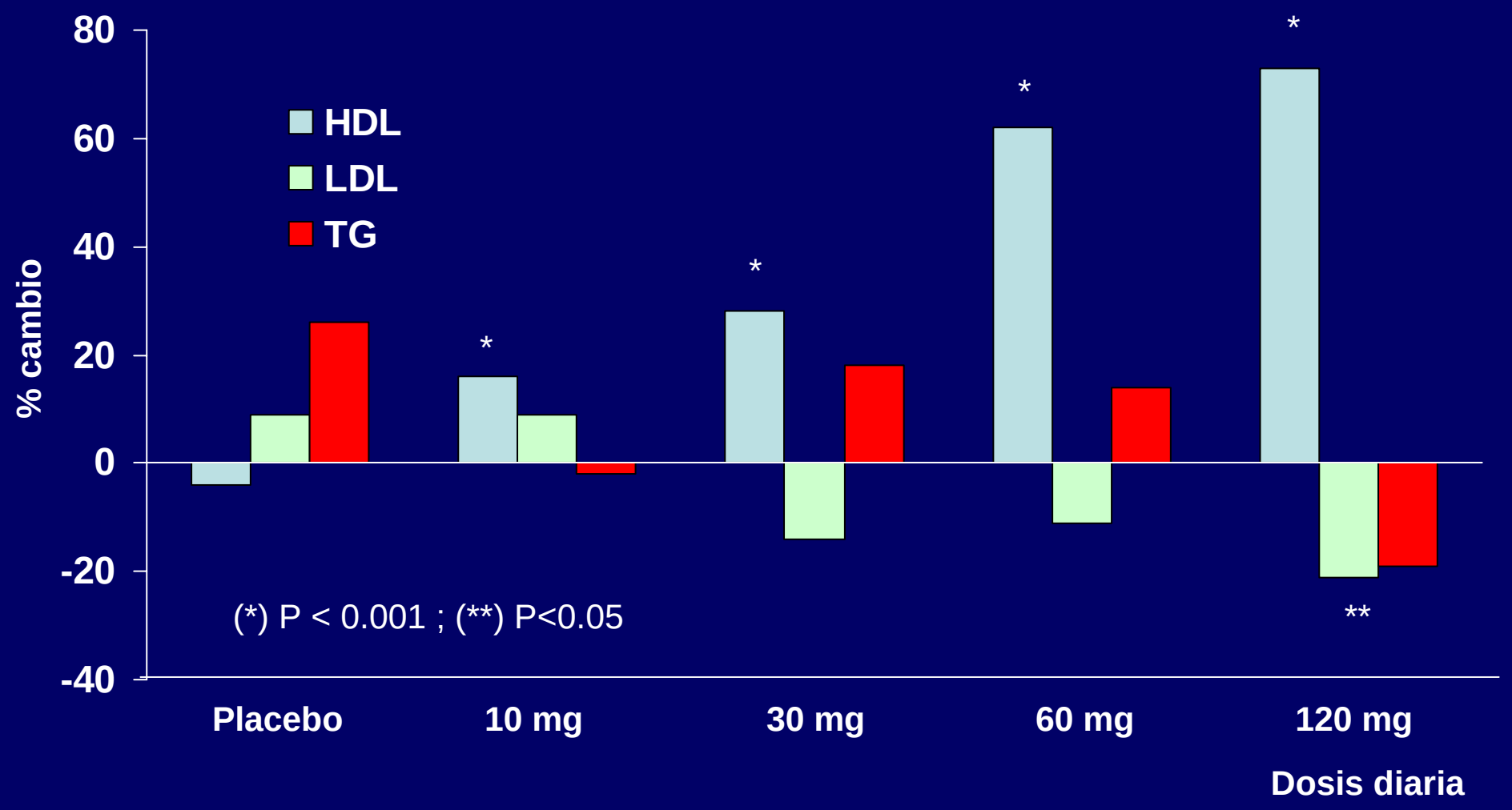
# Transferencia de c-HDL mediante CETP



# Inhibidores de CETP, HDL y enfermedad coronaria

- Pacientes japoneses con déficit de CETP, tienen c-HDL muy elevado.
- Algunos polimorfismos en CETP se asocian con menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria
- No existen datos de asociación entre déficit de CETP e HTA.

# Torcetrapib en sujetos sanos




Clark R et al. ATVB 2004;24:490-7

# Estudios clínicos con Torcetrapib

- ILLUSTRATE (Mar 2007)
- RADIANCE 1 (Abr 2007)
- RADIANCE 2 (Jul 2007)

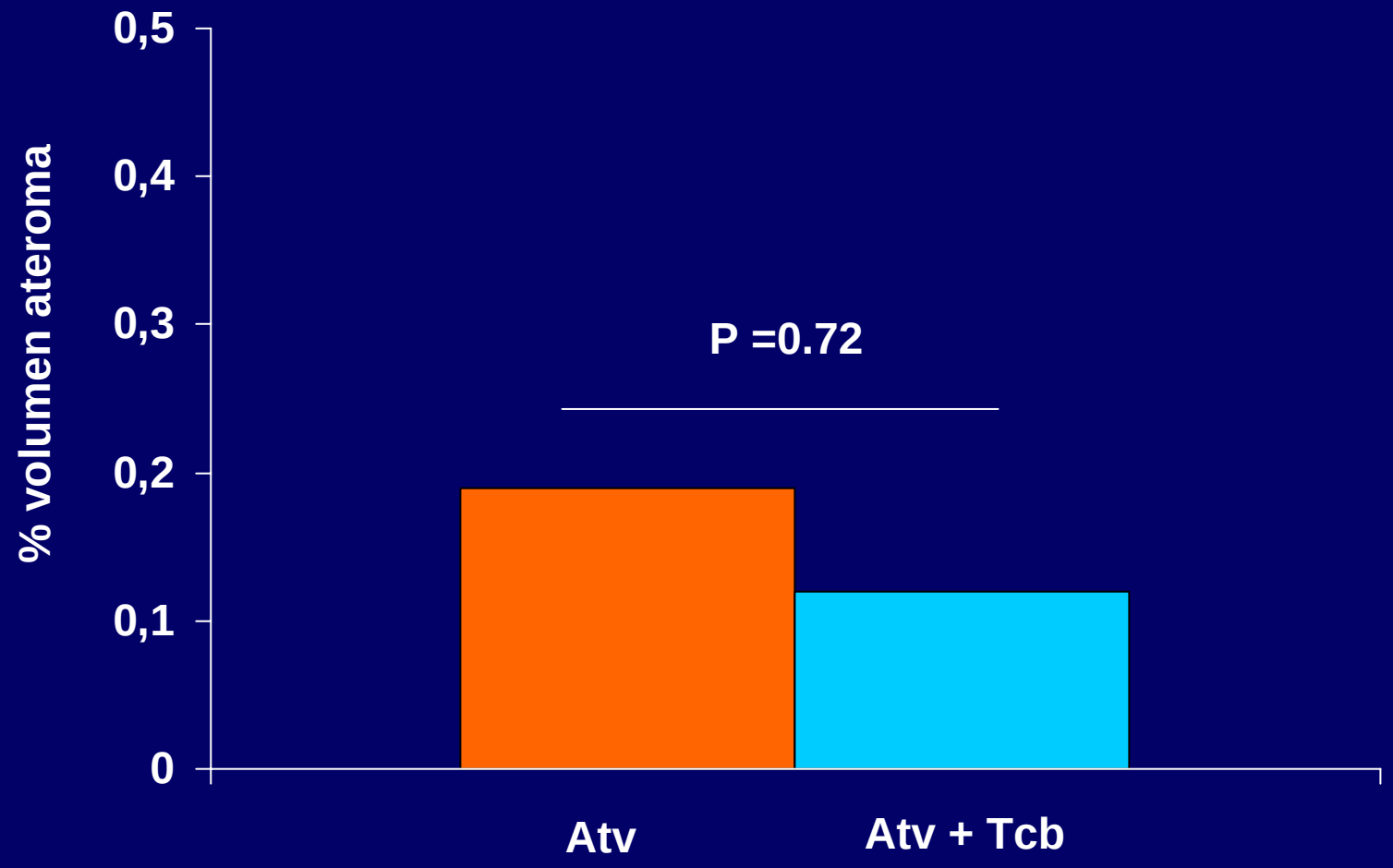
} Imagen

- ILLUMINATE (Nov 2007) → Episodios CV

# The ILLUSTRATE Study

- 1188 pacientes con enfermedad coronaria
- LDL < 100 mg/dl
- Aleatorización a Atv (dosis fija) + Tcb 60 mg (A) vs Atv + Pbo (B) durante 2 años.
- Se excluyeron aquellos pacientes con HTA, TG > 500 mg/dl, creatinina > 1,7.
- 910 sujetos finalizaron el estudio.

# Objetivo de eficacia primario (Cambio porcentual del volumen de ateroma)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 22, 2007 VOL. 357 NO. 21

# Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events

Philip J. Barter, M.D., Ph.D., Mark Caulfield, M.D., M.B., B.S., Mats Eriksson, M.D., Ph.D., Scott M. Grundy, M.D., Ph.D., John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., Michel Komajda, M.D., Jose Lopez-Sendon, M.D., Ph.D., Lori Mosca, M.D., M.P.H., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., David D. Waters, M.D., Charles L. Shear, Dr.P.H., James H. Revkin, M.D., Kevin A. Buhr, Ph.D., Marian R. Fisher, Ph.D., Alan R. Tall, M.B., B.S., and Bryan Brewer, M.D., Ph.D., for the ILLUMINATE Investigators*

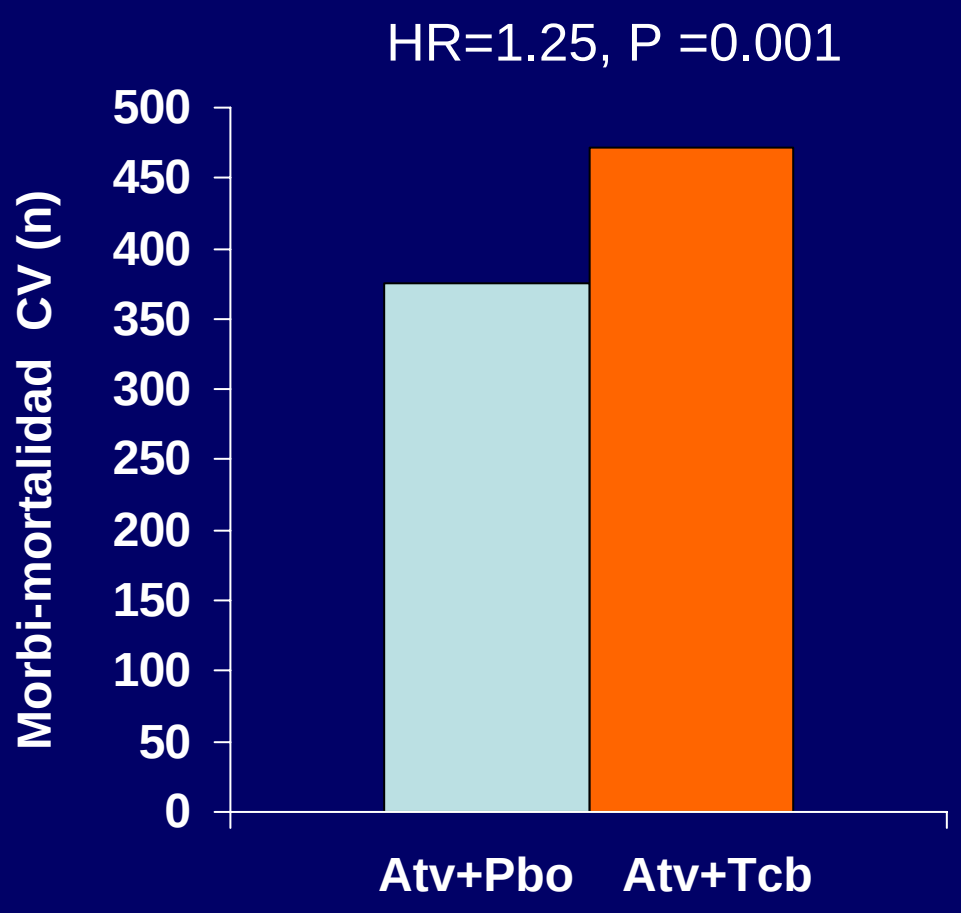
**Después de finalizar los estudios de imágenes, pero antes de abrir el ciego, los datos de seguridad del estudio ILLUMINATE recomendaron la finalización del mismo debido a un mayor número de episodios cardiovasculares y muerte por cualquier causa.**

**Diciembre 2006.**

# Resultados

**Atv + Tcb vs Atv + Pbo**

- Aumento del 72% en c-HDL
- Disminución del 25% en c-LDL
- Aumento de la PAS en 5,4 vs 0,9 mmHg.
- Disminución del $K^+$, y aumento de $Na^+$, $Cl^-$ y $HCO_3^-$
- Hiperaldosteronismo



# Riesgo relativo para los objetivos CV

| Objetivo | Atv+Pbo | Atv+Tcb | H.R | P |
|---|---|---|---|---|
| Objetivo primario | 373 | 464 | 1.25 | 0.001 |
| Muerte por EC | 33 | 40 | 1.21 | 0.41 |
| IM no fatal | 118 | 142 | 1.21 | 0.13 |
| Ictus | 40 | 43 | 1.08 | 0.74 |
| Hosp. Angina Inest | 201 | 270 | 1.35 | 0.001 |
| Muerte cualquier causa | 59 | 93 | 1.58 | 0.006 |

La mortalidad fue mayor cuando el aumento en el bicarbonato y la disminución en el potasio fue mayor que la media.

# Porqué fallaron los estudios con Torcetrapib ?

**¿ Fue el mecanismo de acción o un efecto propio de la molécula ?**

# Inhibición de CETP con torcetrapib y funcionalidad de HDL

- Dosis de 60 mg al parecer es insuficiente para inhibir la enzima y producir HDL protectoras. (hipótesis)
- HDL no funcionales o pro-aterogénicas (1)
- HDL inducen un eflujo modesto de colesterol “in vitro” (2)
- Ineficientes en estimular la NO sintasa lo que podría predisponer al vasoespasmo o agregación plaquetaria.
- Mayor vida media de apo AI, que podría aumentar la susceptibilidad al estrés oxidativo (3)
- Inducción de secreción de endotelina 1

(1) JAMA 2007; 298:786-98; (2) ATVB 2007;27:1132-38; (3)ATVB 2005;25:1057-64

# Conclusiones

- HDL bajo es un predictor de enfermedad coronaria, incluso en pacientes con LDL <100 mg/dl
- Los niveles de HDL no predicen su funcionalidad
- HDL es una diana terapéutica a pesar de los resultados conflictivos
- Subir el c-HDL por otros medios ha demostrado ser seguro y efectivo
- Modificación de los estilos de vida
- Tratamiento combinado