

Inhibición de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol para el manejo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica: el segundo acto “Una esperanza que renace”

ANTONIO ARTEAGA¹, ATTILIO RIGOTTI^{1,2}

¹Departamento de Diabetes, Nutrición y Metabolismo.
²Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Dr. Attilio Rigotti: financiamiento del Proyecto FONDECYT#1070634 y 1110712.

Recibido el 30 de diciembre de 2010, aceptado el 11 de abril de 2011.

Correspondencia a:
Dr. Attilio Rigotti
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Marcoleta 367, Santiago.
Fono: 3543820.
Fax: 6397780
E-mail: arigotti@med.puc.cl

Cholesteryl ester transfer protein inhibition in the management of atherosclerotic cardiovascular disease: second act “A rebirth of hope”

Despite the clinical use of statins to reduce serum levels of LDL cholesterol and treat atherosclerotic cardiovascular disease, a high proportion of patients remain at significant residual cardiovascular risk. In this context, low HDL cholesterol levels are an additional risk factor and intervention studies suggest that a fraction of the cardiovascular protection achieved with pharmacotherapy is explained specifically by the increase in serum levels of HDL cholesterol. Pharmacological inhibitors of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) can induce a significant elevation in HDL cholesterol and, potentially, lead to better control of residual cardiovascular risk beyond the benefit demonstrated by statins. While the use of torcetrapib had unexpected side effects, dalcetrapib and anacetrapib are new CETP inhibitors with a better safety profile and are currently under study to evaluate their effects on vascular lesions and clinical events in patients at high cardiovascular risk. If these studies show positive findings, we will witness a new biomedical advance as significant as was the clinical development of statins in the 1970s and 1980s.

(Rev Med Chile 2011; 139: 802-806).

Key words: Cholesterol ester transfer proteins; Cholesterol, HDL; Heart diseases.

A pesar del enorme avance que ha significado el uso clínico de las estatinas en el control de la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico, una elevada proporción (50-70%) de los sujetos en riesgo sigue presentando eventos clínicos mayores cuando son tratados con un amplio rango de estatinas de baja o alta potencia. Por ejemplo, el uso de estatinas en pacientes diabéticos si bien reduce significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, esta tasa sigue siendo mayor que la incidencia de eventos en pacientes no diabéticos tratados con placebo¹. Por otro lado, la utilización de estatinas en dosis altas

induce claramente una reducción adicional en la tasa de eventos comparado con su uso en dosis bajas¹. Sin embargo, la incidencia residual de eventos en los pacientes coronarios estables que usan estatinas en dosis altas alcanza un valor de ≈20% a 10 años¹, indicando que los pacientes permanecen en la categoría de alto riesgo cardiovascular de la escala predictiva de Framingham.

A partir de esta realidad, nace el concepto clínico-epidemiológico de riesgo cardiovascular residual, lo que conlleva a la necesidad de la aplicación de otras estrategias terapéuticas para lograr un mejor control de las complicaciones

isquémicas de la aterosclerosis, las cuales siguen constituyendo la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, con una contribución creciente de los países en vías de desarrollo². El manejo de este riesgo residual implica un mejor tratamiento de la hipercolesterolemia LDL junto con un enfrentamiento más efectivo de los otros factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la corrección de niveles séricos bajos de colesterol HDL. El colesterol HDL bajo constituye un factor de riesgo lipídico adicional y los estudios de intervención farmacológica sugieren que parte de la protección cardiovascular se explicaría específicamente por la mejoría observada en los valores de colesterol HDL³.

En este contexto, las alternativas farmacológicas actualmente disponibles (p.e., estatinas, ezetimiba, fibratos, niacina) para elevar los niveles de colesterol HDL no son muy efectivas ni muy bien toleradas. La niacina es la droga disponible en el mercado con mayor efecto sobre el metabolismo de HDL y sus nuevas formulaciones de liberación extendida⁴ o asociada a laropiprant⁵, un inhibidor farmacológico del mecanismo de *flushing*, permiten una mejor adherencia y llegar a las dosis recomendadas para lograr un óptimo efecto sobre los lípidos séricos. De hecho, estas nuevas presentaciones del ácido nicotínico están siendo evaluadas en estudios prospectivos para definir su valor clínico aditivo cuando se asocian con estatinas y/o ezetimiba^{6,7}.

Dado el potencial beneficio clínico de la elevación de los niveles del colesterol HDL y las limitaciones de los fármacos disponibles para este efecto, parece atractivo el desarrollo de inhibidores farmacológicos de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (*cholesterol ester transfer protein*, CETP), la cual media la transferencia de colesterol esterificado desde las partículas de HDL hacia las otras clases de lipoproteínas del plasma^{3,8}. Esta estrategia permite conseguir una mayor elevación del colesterol HDL y, eventualmente, un mejor control del riesgo cardiovascular residual post-uso de estatinas. El desarrollo de inhibidores de CETP para uso clínico en humanos incluye una nueva clase de fármacos como torcetrapib, dalcetrapib y anacetrapib⁹.

El primer acto de la ópera centrada en el desarrollo de esta clase de fármacos terminó con un final trágico^{8,10-12}. El promisorio efecto antiaterogénico del torcetrapib reportado en conejos¹³ y

su capacidad de duplicar los niveles de C-HDL¹⁴, con una reducción adicional del colesterol LDL, sufrieron un notable traspie cuando se evaluó su impacto sobre lesiones ateromatosas y eventos clínicos en pacientes en riesgo cardiovascular¹⁵⁻¹⁸. A fines del año 2006, el estudio ILLUMINATE se detuvo al observar una mayor mortalidad en el grupo tratado con la combinación torcetrapib + atorvastatina en comparación con el grupo que recibía solamente atorvastatina¹⁸. Estudios posteriores establecieron que este fármaco inducía hiperaldosteronismo secundario con desarrollo de hipertensión arterial^{19,20}, lo cual habría contrarrestado el potencial efecto protector cardiovascular derivado de su efecto favorable sobre los lípidos plasmáticos. Esto llevó a la suspensión total del desarrollo clínico del torcetrapib, sembrando serias dudas sobre la seguridad y el beneficio real de esta nueva clase de medicamentos. A pesar de este escepticismo, los programas de desarrollo de dalcetrapib y anacetrapib han seguido adelante, basándose en evidencia experimental y clínica que estos otros dos fármacos inhibidores de CETP no generan hiperaldosteronismo secundario²¹ y, por lo tanto, pudieran estar exentos de los problemas que mostró el torcetrapib.

Dentro de los otros dos inhibidores de CETP conocidos, el anacetrapib es el fármaco con el efecto más potente reportado para elevar la concentración plasmática del colesterol HDL además de reducir los niveles del colesterol LDL²². La investigación con anacetrapib ha establecido una estrategia de trabajo muy cautelosa cumpliendo un estricto programa de desarrollo clínico secuencial, esperando los resultados de la fase de estudios de seguridad antes de avanzar hacia protocolos de largo plazo centrados en el impacto sobre lesiones vasculares y eventos clínicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Transcurridos casi 4 años de intermedio operativo después del primer acto que terminó con la muerte de torcetrapib, la reciente reunión científica anual de la *American Heart Association* constituyó un privilegiado escenario para el segundo acto donde se comunicaron los resultados del estudio DEFINE (*Determining the Efficacy and tolerability of CETP INhibition with anacEtrapib*). Este estudio tuvo como objetivo primario analizar la seguridad clínica del uso de anacetrapib en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Este estudio, publicado en *The New England Journal*

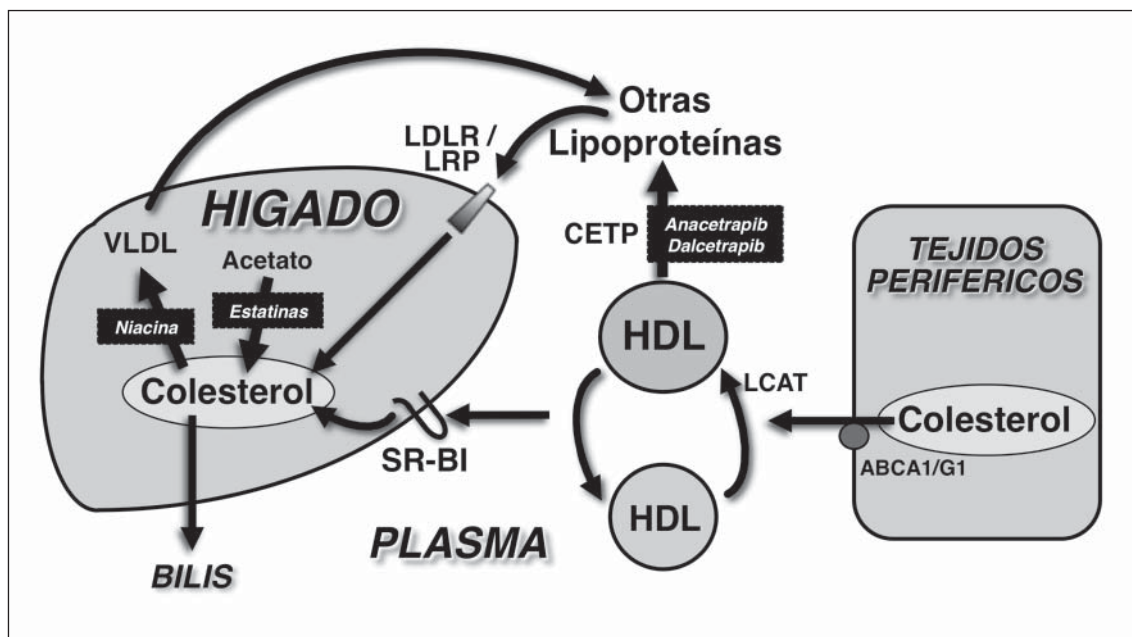


Figura 1. Metabolismo de HDL y su Modulación por Fármacos Hipolipemiantes. Las partículas de HDL remueven el exceso de colesterol libre presente en los tejidos periféricos por mecanismos dependientes de la actividad de los transportadores de membrana ABCA1 y ABCG1. Enseguida, estas partículas de HDL son procesadas por la enzima esterificadora de colesterol LCAT para generar HDL enriquecidas en ésteres de colesterol. Estas partículas de HDL maduras tienen dos destinos metabólicos principales: 1) una vía indirecta mediada por la enzima circulante CETP que estimula la transferencia de ésteres de colesterol desde HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL y quilomicrones), algunas de cuales se transforman en LDL y son catabolizadas por vía del receptor de LDL o el receptor LRP en el hígado; y 2) una vía directa determinada por la entrega de ésteres de colesterol desde las HDL directamente hacia el hígado a través del receptor de HDL SR-BI. La transferencia de colesterol desde los tejidos periféricos por medio de las HDL plasmáticas hacia el hígado, ya sea por vía directa o indirecta, se conoce como transporte reverso de colesterol. Los inhibidores de CETP como el anacetrapib y el dalcetrapib bloquean la transferencia de colesterol desde las partículas de HDL hacia las otras clases de lipoproteínas plasmáticas e inducen simultáneamente un aumento en los niveles de colesterol HDL y una reducción en el colesterol LDL. El colesterol HDL removido por el hígado puede ser destinado para secreción biliar o resecretión hacia el plasma incorporado en partículas de VLDL. La niacina induce hipotrigliceridemia bloqueando la secreción hepática de VLDL, ya sea en forma directa disminuyendo la síntesis de triglicéridos en el hígado o indirectamente reduciendo la disponibilidad de ácidos grasos liberados desde los tejidos periféricos. El aumento de los niveles de colesterol HDL inducido por la niacina se atribuye a un efecto indirecto sobre la CETP derivado de la menor secreción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos y a una inhibición directa del catabolismo endocítico degradativo de las partículas de HDL en el hígado (no mostrado en la Figura). Por otro lado, el acetato es el precursor metabólico clave en la síntesis intracelular de colesterol. La conversión de acetato en colesterol es inhibida en forma muy eficaz mediante el uso de estatinas. **ABCA1**, transportador ABC clase A tipo 1 o ATP-binding cassette transporter class A type 1; **ABCG1**, transportador ABC clase G tipo 1 o ATP-binding cassette transporter class A type 1; **CETP**, proteína de transferencia de ésteres de colesterol o cholesteryl ester transfer protein; **HDL**, lipoproteínas de alta densidad; **LCAT**, proteína esterificadora de colesterol, lecithin:cholesterol acyltransferase; **LDL**, lipoproteínas de baja densidad; **LDLR**, receptor de LDL; **LRP**, proteína relacionada al receptor LDL; **SR-BI**, receptor scavenger clase B tipo I o scavenger receptor class B type I; **VLDL**, lipoproteínas de muy baja densidad.

of Medicine²³ en noviembre pasado, incluyó una distribución aleatoria prospectiva doble ciego de 1.623 pacientes con historia coronaria previa o alto riesgo cardiovascular que presentaban niveles basales de colesterol LDL y HDL y triglicéridos entre 50 y 100 mg/dl, < 60 mg/dl y < 400 mg/dl, respectivamente, estando en tratamiento previo

con estatinas. La intervención farmacológica consistió en el uso de 100 mg/día de anacetrapib versus placebo por un período de 76 semanas con un estricto monitoreo de datos de seguridad a los 6 y 12 meses de inicio de la distribución aleatoria para pesquisar la eventual aparición de efectos adversos similares a los reportados para torcetra-

pi. Los *outcomes* primarios del estudio fueron la seguridad y la aparición de efectos adversos evidenciados durante las 76 semanas y el impacto sobre los lípidos plasmáticos a las 24 semanas²³.

El resultado más trascendente del estudio fue la demostración de que el anacetrapib no se asoció a un aumento en la tasa de eventos cardiovasculares como ocurrió con torcetrapib²³. Además, el análisis del resto de los posibles efectos adversos indicó que el anacetrapib no indujo mayor hipertensión arterial, hiperaldosteronismo, hiperglicemia, alteración de enzimas hepáticas, miopatía ni discontinuación del tratamiento con respecto al grupo placebo. En segundo lugar, los pacientes mostraron un aumento de 138% en los niveles de colesterol HDL, alcanzando un valor final promedio de 101 mg/dl, a diferencia de un incremento de solamente 10% en el grupo placebo. Adicionalmente, el grupo que recibió anacetrapib evidenció una reducción adicional de 40% en los niveles de colesterol LDL, alcanzándose niveles < 25 mg/dl en 18% de los pacientes. Además, se observó una disminución significativa en las cifras de triglicéridos, colesterol no HDL y lipoproteína (a). A pesar de los enormes cambios detectados en los niveles de colesterol LDL y HDL, los niveles de proteína C reactiva ultrasensible no se modificaron significativamente.

Aunque carecía de suficiente poder estadístico para evaluar *outcomes* clínicos²³, este protocolo detectó que el uso de anacetrapib se asoció a una reducción de 23%, aunque no estadísticamente significativa, en el criterio combinado predefinido para los eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto miocárdico, accidente vascular encefálico y hospitalización por angina inestable). En forma específica, el anacetrapib se asoció a una disminución significativa de 71% en la necesidad de revascularización miocárdica y de 38% en el *outcome* combinado de muerte de cualquier causa, infarto miocárdico, accidente vascular encefálico, angina inestable y revascularización. El Dr. Christopher P. Cannon, investigador principal del Grupo de Estudio TIMI en la División Cardiovascular del *Brigham and Women's Hospital* de Boston y autor principal de este trabajo, se refirió así al estudio: “*cualquiera que haya visto estos datos debiera sentirse más entusiasmado de lo que ha estado en los últimos 10 años en relación a la búsqueda de nuevos tratamientos para la enfermedad cardiovascular*”²⁴. Al haberse demostrado que los efectos adversos del torcetrapib no serían un efecto

de clase, el paso siguiente será la demostración de su impacto clínico en estudios especialmente diseñados para este propósito.

Estos resultados generan una etapa de cauteloso optimismo para el tercer acto y final. Simultáneamente con el reporte del estudio DEFINE se anunció el inicio del protocolo clínico REVEAL HPS3/TIMI 55²⁵ dirigido a establecer el verdadero impacto protector clínico del anacetrapib en 30.000 pacientes de Estados Unidos de Norteamérica, Europa y Asia. De hecho, este medicamento no será sometido a estudio para aprobación por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos de Norteamérica hasta que finalice y se disponga de los resultados del protocolo REVEAL, lo que no ocurriría antes del año 2017. Por otro lado, actualmente existen estudios en curso sobre el impacto de dalcetrapib, otro inhibidor de CETP, sobre las lesiones vasculares y la evolución clínica de paciente con aterosclerosis²⁶, cuyos primeros resultados se esperan para el año 2013.

Si estos estudios demuestran finalmente resultados positivos, la historia de los inhibidores de CETP se asemejará al desarrollo de las estatinas. La compactina, la primera estatina utilizada para uso humano, mostró efectos adversos iniciales (cáncer intestinal en animales experimentales) generando una gran incertidumbre sobre el futuro de esta clase de drogas a comienzos de la década de 1980²⁴, aunque las estatinas han demostrado con el tiempo ser una de las clases de fármacos más notables por su impacto clínico favorable en el manejo de la aterosclerosis. Esperemos que el tercer acto de la ópera, cuyos personajes principales son los inhibidores de CETP, nos muestre un final positivo con un dueto de *bel canto* entre anacetrapib y dalcetrapib y todos podamos ser espectadores de un nuevo avance biomédico de tanta trascendencia como fue el desarrollo y el inicio del uso clínico de las estatinas en las décadas de los años 1970 y 1980.

Referencias

1. Cholesterol treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
2. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease

- in low -and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35: 72-115.
3. Laris R, Arteaga A, Cuevas A, Rigotti A. [HDL cholesterol: a new target in the treatment of lipid disorders and atherosclerosis?] *Rev Med Chile* 2005; 133: 823-32.
 4. Guyton JR. Extended-release niacin for modifying the lipoprotein profile. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1385-98.
 5. Olsson AG. Laropiprant plus niacin for dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1715-26.
 6. <http://www.aimhigh-heart.com>
 7. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/hps2-thrive>
 8. Bambs C, Rigotti A. Inhibición de CETP y aterosclerosis: ¿hay todavía alguna esperanza después del fracaso de torcetrapib? *Rev Chil Cardiol* 2007; 26: 213-6.
 9. Davidson MH. Update on CETP inhibition. *J Clin Lipidol*. 2010; 4:394-8.
 10. When good cholesterol turns bad. *Nature* 2006; 444: 794-5.
 11. The good, the bad, and the stopped trial. *Lancet* 2006; 368: 2034.
 12. Honey K. Drug designed to raise HDL levels falls down. *J Clin Invest* 2007; 117: 282.
 13. Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA, Sand TM, Zimetti F, Gao F, et al. Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits. *J Lipid Res* 2007; 48: 1263-72.
 14. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350: 1505-15.
 15. Nissen S, Tardif JC, Nicholls S, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304-16.
 16. Kastelein J, Van Leuven S, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 1620-30.
 17. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 153-60.
 18. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
 19. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ, Brown PN, Cumiskey AM, Ehrhart J, et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1465-73.
 20. Hu X, Dietz JD, Xia C, Knight DR, Loging WT, Smith AH, et al. Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesteryl ester transfer protein inhibition. *Endocrinology* 2009; 150: 2211-9.
 21. Vergeer M, Stroes ES. The pharmacology and off-target effects of some cholesterol ester transfer protein inhibitors. *Am J Cardiol* 2009; 104: 32E-8E.
 22. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet* 2007; 370: 1907-14.
 23. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406-15.
 24. <http://abcnews.go.com/Health/Cholesterol/good-cholesterol-dramatically-raised-drug-anacetrapib-study/story?id=12164378>
 25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252953>
 26. Robinson JG. Dalcetrapib: a review of Phase II data. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 795-805.
 27. Steinberg D. *The Cholesterol Wars: The Skeptics vs. the Preponderance of the Evidence*. Academic Press, New York, 2007.