



## PUNTO DE VISTA

# Resultados del estudio REVEAL. ¿Por qué no debemos dar la bienvenida a un nuevo agente hipolipemiante?



## Results of the REVEAL study. Why Should we not welcome a new lipid lowering agent?

Luis Masana

Unitat de Medicina Vasculat i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, CIBERDEM, Reus, Tarragona, España

Recibido el 4 de octubre de 2017; aceptado el 9 de octubre de 2017

El *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification study* (REVEAL)<sup>1</sup> ha demostrado que anacetrapib, administrado de forma combinada con estatinas a pacientes con enfermedad cardiovascular y concentraciones de colesterol LDL muy bien controladas según los parámetros habituales, contribuye a reducir de forma significativa los nuevos episodios cardiovasculares de esta población. Además la reducción de eventos se alinea con la recta de regresión del *Cholesterol treatment trialist collaboration* (CTT). El estudio se ha realizado según todos los determinantes de la buena práctica clínica y la evidencia científica. Por tanto, ante esta buena nueva, ¿por qué hemos de tener recelos en incorporar una nueva herramienta al arsenal de fármacos hipolipemiantes de los que disponemos?

La respuesta a esta pregunta tiene varios componentes. Los antecedentes de otros inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) pesan en la mente de los clínicos como una losa. Ni torcetrapib, ni dalcetrapib, ni evacetrapib, en los estudios Illuminate, Dal-outcomes y Accelerate, respectivamente, consiguieron reducciones significativas de los episodios cardiovasculares<sup>2–4</sup>. Es más, si bien los efectos de dalcetrapib y evacetrapib fueron neutros, torcetrapib incrementó la mortalidad un 25%, lo que se ha atribuido a efectos asociados exclusivamente a la estructura molecular del fármaco. Dado que al parecer anacetrapib es la única molécula de esta clase que se asocia

a un impacto cardiovascular beneficioso cabe preguntarse ¿Anacetrapib es un fármaco seguro? ¿Cuáles son sus mecanismos finales de acción?

El estudio REVEAL demuestra que sí, anacetrapib es un fármaco con un buen perfil de seguridad y que a diferencia de sus predecesores de clase disminuye los episodios cardiovasculares. Sin embargo los mecanismos de acción que condicionan su efecto en la prevención cardiovascular no quedan en absoluto aclarados.

Conviene recordar que los inhibidores de la CETP se desarrollaron con el objetivo de incrementar las concentraciones de colesterol HDL, la fracción lipoproteica «protectora» y de hecho el anacetrapib produjo, en el REVEAL, un incremento del 104% del colesterol HDL. Sin embargo, los autores ignoran este efecto y concluyen que todo el impacto producido en la reducción de eventos es atribuible a la variación en las concentraciones de LDL y, en todo caso, de colesterol no HDL. De hecho, esta conclusión se ve reforzada por la correlación existente entre el descenso de colesterol no HDL (18%) y la reducción en episodios cardiovasculares, que como hemos mencionado está alineada con los datos del CTT. Debemos llamar la atención sobre el hecho de que es la primera vez que los investigadores de Oxford (CTT) utilizan el colesterol no HDL, en lugar del LDL para analizar la asociación con la reducción del riesgo relativo, ¿Por qué?

Si analizamos los efectos metabólicos de CETP y, por tanto, de su inhibición podremos darnos cuenta de que los inhibidores de CETP no son propiamente fármacos

Correo electrónico: [luis.masana@urv.cat](mailto:luis.masana@urv.cat)

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.10.002>

0214-9168/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

hipolipemiantes, a diferencia de los que utilizamos en la actualidad como las estatinas, la ezetimiba o los inhibidores de PCSK9.

La inhibición de CETP produce el bloqueo de intercambio de lípidos entre lipoproteínas, en concreto el colesterol de las HDL no es transportado a las LDL o VLDL. Teóricamente este efecto debería ser altamente beneficioso al impedir cargar de colesterol las lipoproteínas aterógenas y en cambio aumentar su contenido en las HDL que se encargarían de eliminarlo a través del hígado. Sin embargo, el metabolismo lipídico es más complejo. Al cargar las HDL de colesterol estas pierden su capacidad de reciclaje en formas más primordiales y con mayor capacidad de extracción tisular de colesterol. Por otra parte, las LDL con menor contenido en colesterol y por tanto pequeñas, pueden llegar a ser más lesivas. En definitiva, el resultado final no es una disminución de partículas aterógenas sino un trasiego de colesterol entre unas partículas y otras.

Este efecto se refleja en los resultados de los estudios como el Accelerate e Illuminate, realizados con inhibidores de CETP en los que si bien se evidencia cierto efecto sobre las concentraciones de colesterol LDL, el impacto sobre los niveles de Apo B son muy inferiores, en general en torno al 50%. Esto sugiere que en lugar de una reducción del número de partículas se tiende a disminuir su contenido en colesterol. Los resultados del estudio REVEAL son muy confusos con respecto al impacto del fármaco sobre las LDL. El colesterol LDL se redujo un 41% utilizando un método directo de determinación analítica. En función de las alteraciones cualitativas que hemos mencionado, se sabe que estos métodos, así como el cálculo de Friedewald, no son precisos al valorar el colesterol LDL tras el tratamiento con inhibidores de CETP maximizando el descenso de colesterol LDL<sup>5</sup>. Por ello los investigadores analizaron un subgrupo de 2.000 muestras postratamiento (ninguna pretratamiento)

mediante la combinación de ultracentrifugación y precipitación de lipoproteínas con Apo B (cuantificación beta)<sup>5</sup> y los resultados fueron extrapolados al conjunto de la población. La variación obtenida es sorprendente, de un 41% de descenso de LDL se pasa a tan solo un 17% (un efecto un 58% inferior) que si bien concuerda con los cambios en colesterol no HDL (18%) no se ajusta a lo que conocemos respecto al impacto sobre Apo B (18%) que, como hemos dicho, suele ser muy inferior al descenso de colesterol LDL.

Es decir que se nos crean importantes dudas de los efectos del anacetrapib sobre las LDL y debemos ignorar el importante impacto sobre HDL. Como clínicos debíamos considerar que teníamos un fármaco que reducía LDL y episodios vasculares y por tanto ¿por qué no darle la bienvenida?

Pero si hurgamos en las bases científicas, ¡qué camino tan tortuoso se nos presentaba!

## Bibliografía

1. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1217–27.
2. 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.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089–99.
4. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesenmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1933–42.
5. Davidson M, Liu SX, Barter P, Brinton EA, Cannon CP, Gotto AM Jr, et al. Measurement of LDL-C after treatment with the CETP inhibitor anacetrapib. *J Lipid Res.* 2013;54:467–72.