



**Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense**

**Trabajo Fin de Grado**  
**“Avances recientes en el tratamiento  
de la hipercolesterolemia familiar”**

Autor: M<sup>a</sup> Cristina Vázquez Manassero

Tutor: Carlos José Martínez Honduvilla

Convocatoria: Junio 2016

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Páginas
1. Resumen .....	1
2. Introducción .....	1
2.1 ¿Qué es el colesterol? .....	1
2.1.1 Síntesis del colesterol .....	2
2.1.2. El colesterol procedente de la dieta .....	4
2.2 Función de las lipoproteínas .....	5
2.3 Hipercolesterolemia: hipercolesterolemia familiar .....	7
3. Antecedentes .....	8
3.1 Tratamientos habituales .....	8
3.1.1. Tratamiento no farmacológico .....	8
3.1.2. Tratamiento farmacológico .....	9
Estatinas .....	9
Resinas de intercambio iónico .....	10
Fibratos .....	10
Ezetimiba .....	11
Probucol .....	11
Ácido nicotínico .....	11
LDL-aféresis .....	12
4. Objetivos .....	13
5. Metodología .....	13
6. Resultados y Discusión .....	13
6.1 Nuevos tratamientos .....	13
Lomitapide .....	13
Mipomersen .....	14
Anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 .....	15
Terapia génica .....	16
7. Conclusiones .....	18
8. Bibliografía .....	19

## **1. RESUMEN**

Uno de los trastornos monogénicos más frecuentes es la hipercolesterolemia familiar. Esta enfermedad puede tener diferentes causas de origen genético, pero la más frecuente se debe a mutaciones en el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad. Como consecuencia, se eleva el riesgo ateroesclerótico.

Actualmente, además de los hábitos de vida saludable, existen una gran variedad de tratamientos hipolipemiantes, donde el más común son las estatinas o la combinación de las mismas con otro hipolipemiente como ezetimiba, fibratos o resinas de intercambio iónico. Desgraciadamente en muchos casos, especialmente en la variante homocigota de la enfermedad, estos tratamientos convencionales no son suficientes para reducir el colesterol-LDL y tampoco el riesgo cardiovascular. Por ello, surge la necesidad de investigar sobre nuevos tratamientos. En este sentido, en los últimos años han surgido tratamientos novedosos que buscan reducir el colesterol-LDL desde otras perspectivas terapéuticas, es decir, con mecanismos de acción totalmente distintos que actúan más a nivel de genoma y proteoma, e incluso se está experimentando una posible curación definitiva mediante terapia génica. Todos estos avances terapéuticos se encuentran aún en fase de ensayo clínico o han sido recientemente autorizados, de manera que aún faltan datos sobre ellos, especialmente sobre sus efectos a largo plazo, pero despuntan como las terapias del futuro para la hipercolesterolemia familiar.

**Palabras clave:** Hipercolesterolemia familiar, colesterol, LDL, receptor.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 ¿Qué es el colesterol?**

El colesterol es una molécula de 27 carbonos perteneciente a la familia de los esteroides. Este tipo de compuestos constan de un núcleo esteroideo, formado por cuatro anillos carbonados fusionados, ciclopentanoperhidrofenantreno (Fig.1). Dichos anillos no permiten la rotación alrededor de los enlaces C-C, por lo que este núcleo esteroideo es plano y relativamente rígido. Además, presentan un grupo hidroxilo en C-3<sup>1,3</sup>.

Se trata de una molécula anfipática, ya que presenta una cabeza polar (grupo hidroxilo en C-3) y una parte apolar correspondiente al núcleo esteroideo y la cadena lateral hidrocarbonada en C-17<sup>2</sup>.

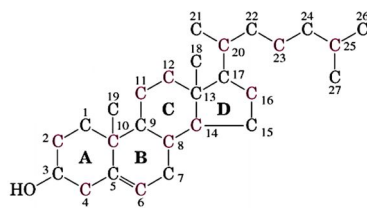


Figura 1. Estructura química del colesterol <sup>3</sup>

El colesterol constituye el esteroide característico de las células animales. Es el principal componente de las membranas celulares, además de ser precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares <sup>1,2</sup>. Las células animales pueden obtener colesterol a través de la dieta o bien pueden sintetizarlo “de novo”.

### 2.1.1. Síntesis del colesterol

El colesterol se sintetiza en el citoplasma celular, principalmente en las células hepáticas, utilizando acetil-Coenzima A (acetil-CoA) como precursor <sup>4</sup>. Su síntesis se puede dividir en tres etapas <sup>4</sup>:

#### 1- Síntesis de isoprenos activados.

Primero se condensan dos moléculas de acetil-CoA dando lugar a acetoacetil-CoA, el cual se condensa con otro acetil-CoA formando hidroximetilglutaril-CoA (HMGCoA). La primera reacción es catalizada por una tiolasa y la segunda por la HMGCoA sintasa. El HMGCoA se reduce a mevalonato gracias a la enzima HMGCoA reductasa, constituyendo la reacción limitante en la síntesis del colesterol. Posteriormente el mevalonato recibe tres grupos fosfato procedentes del ATP (adenosina-trifosfato) y sufre una descarboxilación, dando lugar a  $\Delta^3$ -isopentil-pirofosfato, que es el primer isopreno activado, y cuya isomerización da lugar a dimetilalil-pirofosfato, que es el segundo isopreno activado <sup>3</sup>.

#### 2- A partir de los isoprenos activados se forma geranil, a continuación farnesil y finalmente escualeno (C<sub>30</sub>) <sup>4</sup>.

#### 3- Ciclación del escualeno a lanosterol (C<sub>30</sub>) y conversión a través de una serie de reacciones hasta colesterol (C<sub>27</sub>) <sup>4</sup>.

La síntesis de colesterol es compleja y energéticamente costosa, ya que se consumen 18 ATP, y por ello es muy importante su regulación. La etapa limitante en la síntesis del colesterol, como se ha indicado anteriormente, es aquella en la que interviene la HMGCoA reductasa <sup>5</sup>. Esta enzima se ve afectada por distintos procesos reguladores:

- Control hormonal por modificación covalente.

La HMGCoA puede existir en forma fosforilada (inactiva) o defosforilada (activa). La fosforilación o defosforilación de la enzima está regulada a nivel hormonal por la insulina y el glucagón. El glucagón estimula fosforilación, y por tanto su inactivación. Mientras que la insulina promueve la defosforilación de la enzima, lo que supone la activación de la misma y se favorece la síntesis de colesterol<sup>5</sup>.

- Regulación de la síntesis de la HMGCoA reductasa:

a) Regulación de la degradación

Se trata de una regulación alostérica negativa por parte de compuestos derivados del colesterol, principalmente mevalonato<sup>4</sup>.

b) Regulación de la transcripción

El gen que codifica la HMGCoA reductasa está controlado por la familia de proteínas SREBP (Steroid Regulatory Element Binding Protein). Estas proteínas se encuentran en el retículo endoplásmico (RE) y se unen a una secuencia corta del DNA llamada SER (Steroid Regulatory Element), pero solo el dominio amino-terminal de las SREBPs es activador de la transcripción<sup>4,5</sup>.

Las SREBPs se encuentran inactivas cuando los niveles de colesterol son elevados, retenidas en el RE por otra proteína llamada SCAP (SREBP-cleavage activating protein). SCAP actúa como un sensor de esteroides, de manera que si los niveles esteroides son elevados impide la acción de las SREBPs; pero cuando los niveles de esteroides disminuyen se produce un cambio conformacional de SCAP que provoca la liberación del complejo SCAP-SREBP del RE, migrando dentro de vesículas al complejo de Golgi donde la SREBP es cortada dos veces por dos proteasas diferentes, separándose de SCAP y liberándose el dominio amino-terminal. Este dominio entra en el núcleo y activa la transcripción de sus genes diana, entre ellos el gen de la HMGCoA reductasa. Este dominio tiene una vida media corta y se degrada rápidamente por los proteasomas<sup>5,6</sup>.

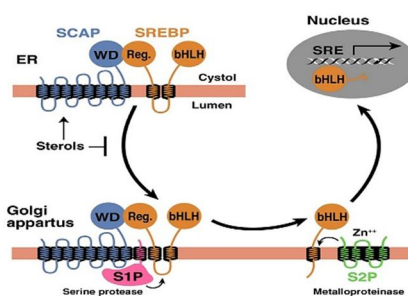


Figura 2. Modelo para la liberación proteolítica de SREBP de la membrana mediada por esteroides<sup>6</sup>.

c) Regulación de la traducción

La velocidad de traducción del mRNA de la reductasa se inhibe por el colesterol de la dieta y por compuestos derivados del mevalonato <sup>4</sup>.

### 2.1.2. El colesterol procedente de la dieta

La dieta constituye otra fuente importante de colesterol para el organismo. Este colesterol ingerido con la dieta llega al intestino, donde no puede penetrar libremente en los enterocitos debido a que sus microvellosidades están cubiertas de una capa de agua inmóvil. Por ello, el colesterol y otros lípidos deben sufrir una emulsión por las sales biliares. Las sales biliares son compuestos anfipáticos sintetizados en el hígado a partir de colesterol, por lo que también son una fuente de colesterol que puede volver a absorberse. Gracias a las sales biliares se forman micelas mixtas, lo que posibilita que las grandes gotas de grasa de la dieta se transformen en pequeñas gotitas o micelas. Esto supone un incremento de la superficie y facilita la digestión enzimática, principalmente por el complejo colipasa-lipasa pancreático y en el caso del colesterol actúa la colesterol esterasa <sup>7,9</sup>.

Los ácidos grasos, monoacilglicéridos y el colesterol libre resultantes penetran dentro del enterocito, mediante un proceso de difusión pasiva gracias a la proteína NPC1L1 (Nieman-Pick C1 Like 1), que es homóloga a la NPC1 (Nieman-Pick C1). Ya en el enterocito, se regeneran los lípidos iniciales. Es decir, se vuelven a formar los triacilglicéridos y se esterifica el colesterol de nuevo gracias a la enzima acil-CoA-colesterol-aciltransferasa (ACAT). Una vez regenerados los lípidos iniciales, como no pueden ser transportados de forma libre por el organismo, los triacilglicéridos y el colesterol esterificado se ensamblan junto a apoproteínas originando lipoproteínas <sup>10</sup>.

En el intestino la lipoproteína que se forma son los quilomicrones, la apoproteína a la que se unen los triglicéridos y el colesterol es la apoproteína B48 (apoB48), una versión más corta de la apoproteína B del hígado o apoB100 <sup>7,8</sup>.

A pesar de todo, una gran parte del colesterol que llega al intestino no se absorbe y se elimina con las heces. De hecho, existe un mecanismo en la membrana de los enterocitos que permite un transporte de colesterol desde el interior hacia la luz intestinal. Este mecanismo se utiliza para regular y eliminar los excesos de colesterol en el organismo y es llevado a cabo por proteínas transportadoras de la familia ABC (ATP binding cassette transporters), concretamente ABCG5/ABCG8 <sup>10,11</sup>.

## 2.2 Función de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son estructuras que transportan lípidos por el organismo, tanto en la sangre como en la linfa. Las lipoproteínas están constituidas por una capa externa donde se localizan los fosfolípidos, apoproteínas y colesterol libre de naturaleza anfipática, y por un acúmulo de triacilglicéridos y colesterol esterificado en el interior, de carácter hidrofóbico <sup>9</sup>.

Según su composición existen las siguientes lipoproteínas: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Tabla 1).

<b>Apolipoproteína</b>	<b>Masa molecular</b>	<b>Lipoproteína asociada</b>	<b>Función (si se conoce)</b>
ApoA-I	28331	HDL	Activa la LCAT, interactúa con el transportador ABC
ApoA-II	17380	HDL	Inhibe la LCAT
ApoA-IV	44000	Quilomicrones, HDL	Activa la LCAT, Transporte/eliminación de colesterol
ApoB-48	240000	Quilomicrones	Transporte/eliminación de colesterol
ApoB-100	513000	VLDL, LDL	Se une al receptor de LDL
ApoC-I	7000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8837	Quilomicrones, VLDL, HDL	Activa la lipoproteína lipasa
ApoC-III	8751	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la lipoproteína lipasa
ApoD	32500	HDL	
ApoE	34145	Quilomicrones, VLDL, HDL	Desencadena la eliminación de VLDL y quilomicrones residuales

Tabla 1. Apolipoproteínas de las lipoproteínas plasmáticas humanas <sup>8</sup>.

Las lipoproteínas también se pueden diferenciar por su diferente densidad y tamaño, lo que permite separarlas por electroforesis <sup>9</sup>.

Los QM son las lipoproteínas de mayor tamaño y menor densidad (elevado contenido en triglicéridos) y menor carga proteica. Se sintetizan en los enterocitos y transportan los ácidos grasos de la dieta hasta los tejidos donde serán usados o almacenados. Una vez que pierden la mayor parte de los triglicéridos, los QM residuales aún contienen colesterol, apoE y apoB48 y se dirigen al hígado, donde gracias a la apoE se unen a receptores hepáticos permitiendo su captación por endocitosis para ceder el colesterol y degradarse en los lisosomas <sup>8</sup>.

Si la dieta contiene más ácidos grasos de los que el organismo necesita inmediatamente, al llegar al hígado se convierten en triglicéridos y se empaquetan con apoproteínas

formando las VLDL, junto con algo de colesterol; aunque también se encargan de transportar los triglicéridos endógenos. Las VLDL viajan en sangre desde el hígado hasta el músculo y el tejido adiposo<sup>8</sup>. En estos tejidos se liberan los ácidos grasos a partir de los triglicéridos de las VLDL, gracias a la activación de la lipoproteína lipasa por la apoC-II de la lipoproteína<sup>9</sup>. Las VLDL residuales o también denominadas IDL, son muy ricas en colesterol y son retiradas de la sangre por el hígado uniéndose a transportadores específicos que reconocen la apoB-100<sup>8</sup>. Aunque en su viaje hacia el hígado, las IDL pueden enriquecerse aún más en colesterol gracias a la proteína transportadora de colesterol esterificada (CETP), formándose las LDL<sup>9</sup>.

Las LDL también pueden formarse a partir de las VLDL por pérdida adicional de triglicéridos. Estas LDL se encargan de transportar colesterol hasta los tejidos extrahepáticos que tienen receptores específicos que reconocen la apoB-100<sup>8</sup>.

Cuando las LDL interactúan con los receptores, ambos sufren un proceso de internalización mediado por la proteína LDLRAP1 (LDL receptor adaptor proteína 1), formándose una vesícula recubierta de clatrina. Posteriormente, se libera la clatrina y queda un endosoma no recubierto de clatrina, en cuya membrana existen bombas de protones que permiten acidificar el interior del endosoma. El medio ácido va a producir la rotura de la unión entre el receptor y la apoB-100 de la LDL, de manera que el receptor sale mediante una vesícula y se recicla dirigiéndose hacia la membrana. En el endosoma queda la LDL y ya sea en este, o en la posterior fusión con un lisosoma, la existencia de NPC1 y NPC2 (Nieman-Pick C1 y C2) permite el transporte del colesterol hacia el citoplasma, donde será esterificado por la ACAT y utilizado o almacenado por la célula<sup>12,13</sup>. En todo el proceso anterior hay que tener en cuenta la existencia una proteína llamada PCSK9 (Proteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9). Esta proteína favorece la degradación del receptor de las LDL al disminuir su reciclaje hacia la membrana cuando se encuentra en las vesículas. Esto supone una reducción de receptores, por lo que se reduce la captación de LDL desde el torrente sanguíneo<sup>14</sup>.

Finalmente, tenemos las HDL, de origen principalmente hepático, se encargan de recoger el exceso de colesterol en los tejidos periféricos y transportarlo al hígado. Además, también intercambia apoproteínas y colesterol esterificado con otras lipoproteínas, especialmente las LDL<sup>9</sup>. En un principio, contienen poco colesterol y nada de sus ésteres, gran cantidad de apoproteínas, sobre todo apoA-I y apoC-II, y LCAT (lecitina-colesterol acil-transferasa) para transformar el colesterol que captan en ésteres de colesterol<sup>8</sup>.

### **2.3 Hipercolesterolemia: Hipercolesterolemia Familiar**

La hipercolesterolemia es un tipo de dislipemia, es decir, una alteración del metabolismo lipídico, en este caso concretamente afecta al colesterol, produciéndose un incremento de las concentraciones sanguíneas del mismo. Esto supone el incremento o acúmulo de alguna de las lipoproteínas que transportan el colesterol<sup>9</sup>.

En general, las hiperlipoproteinemias son de carácter genético, pero existen muchos casos en los que se desarrollan como consecuencia de factores como la obesidad, sedentarismo, alcoholismo o los malos hábitos, tras la administración de algunos fármacos o junto algunos estados fisiológicos o en diversas enfermedades como diabetes, hipotiroidismo o colelitiasis.

En el caso de la hipercolesterolemia familiar nos encontramos con una enfermedad genética y hereditaria, que cursa con un incremento de los niveles de colesterol en sangre, especialmente del colesterol transportado por las LDL<sup>15</sup>. La mayoría de los casos de hipercolesterolemia familiar se deben a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la LDL. Esto supone una menor cantidad de receptores, incluso nula ó que estos no sean funcionales, por lo que el colesterol no se incorpora a las células e incrementan los niveles de LDL-colesterol en sangre, favoreciendo su depósito en las arterias<sup>11,15</sup>.

En este caso existen dos variantes:

- Heterocigota: uno de los alelos es normal y el otro alelo presenta una mutación en el gen del receptor LDL. El paciente presenta la mitad de la dotación de receptores normales y el resto están ausentes (mutaciones de alelo nulo) o no funcionan correctamente (entre otras las mutaciones de alelo defectuoso). Esta última es la variante más frecuente<sup>15</sup>.
- Homocigota: los dos alelos son defectuosos, lo que supone la ausencia prácticamente total de receptores. Es mucho menos frecuente que la anterior y presenta xantomas<sup>15</sup>.

Otras causas de hipercolesterolemia familiar son menos frecuentes y se dan de forma ocasional<sup>15</sup>:

- ✓ ApoB-100 defectuosa familiar: debida a mutaciones del gen de la apoB-100, que reducen la capacidad de la proteína de unirse al receptor de LDL. El análisis genético es la única prueba que permite diferenciarlo de los defectos en el receptor de LDL<sup>15</sup>.

- ✓ Hipercolesterolemia debida a mutaciones en PCSK-9: suponen un incremento de funcionalidad de PCSK-9, aumentándose la degradación del receptor de LDL y, por tanto, se elevan los niveles de colesterol-LDL en sangre<sup>15</sup>.
- ✓ Hipercolesterolemia autosómica recesiva: se debe a mutaciones en el gen de la LDLRAP1<sup>15</sup>.
- ✓ Hipercolesterolemia asociada a sitosterolemia: trastorno autosómico recesivo en el que se produce un incremento en la absorción intestinal de esteroides vegetales (sitosterol y colesterol) y una menor eliminación de colesterol por vía biliar<sup>15</sup>.
- ✓ Hipercolesterolemias asociadas a variantes raras de apoE<sup>15</sup>.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 Tratamientos habituales**

##### **3.1.1 Tratamiento no farmacológico**

Generalmente en las hipercolesterolemias, salvo que los valores de LDL-colesterol sean alarmantemente altos, el tratamiento no se inicia con la introducción de fármacos, sino que se basa en modificar los hábitos de vida del paciente.

En el caso de la hipercolesterolemia familiar este tratamiento básicamente se aplica a niños y jóvenes con valores elevados de LDL-colesterol, que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o se le diagnostica la misma, presentando incluso síntomas típicos como los xantomas, que son depósito de lípidos en la piel <sup>16</sup>.

Los cambios en el estilo de vida más frecuentes son el abandono del tabaco, restricción del consumo de alcohol, alcanzar un índice de masa corporal adecuado (IMC), actividad física, pero sobre todo una alimentación equilibrada con restricciones en cuanto a la ingesta de grasas, especialmente grasas saturadas <sup>17</sup> (Tabla 2). Es importante mantener estos hábitos de vida saludable también cuando se instaura el tratamiento farmacológico para mejorar los resultados del mismo <sup>17</sup>.

<b>Nutriente</b>	<b>Ingesta recomendada (sobre el % de calorías totales)</b>
Ácidos grasos saturados	< 7%
Grasa poliinsaturada	Hasta el 10%
Grasa monoinsaturada	Hasta el 20%
Grasa total	25-35%
Hidratos de carbono (fibra)	50-60% (20-30 g/día)
Proteínas	15%
Colesterol	< 200 mg/día

Tabla 2. Bases del cambio terapéutico del estilo de vida <sup>17</sup>.

### 3.1.2. Tratamiento farmacológico

#### Estatinas

Grupo de fármacos destinados a reducir los niveles de colesterol en sangre, actuando sobre la síntesis endógena de colesterol, principalmente en hígado<sup>18</sup>. Constituyen la principal estrategia terapéutica en las hipercolesterolemias<sup>18</sup>.

Se trata de inhibidores de la HMGCoA reductasa, debido a la similitud de las diferentes moléculas de estatina con la estructura del mevalonato. De esta forma, las estatinas se convierten en sustrato de la HMGCoA reductasa por su similitud al mevalonato, por lo que inhiben de forma competitiva e irreversible dicha enzima. Esto supone la inhibición del proceso de síntesis de colesterol<sup>19</sup>. Como consecuencia, se activan las SREBP y la transcripción de proteínas, incrementándose la expresión del gen que codifica el receptor de LDL. Así, el número de receptores de LDL aumenta para captar el LDL-colesterol que circula en la sangre, reduciéndose la circulación del colesterol en el torrente sanguíneo.

Existen una variedad de estatinas diferentes, algunas de origen natural como la mevastatina o la lovastatina, y otras de origen sintético como la simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o rosuvastatina<sup>19</sup> (Fig.3).

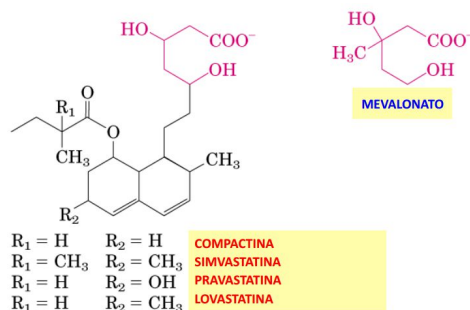


Figura 3. Estructura química de diversas estatinas<sup>19</sup>.

En algunos casos, el tratamiento con estatinas se combina con otros tratamientos hipolipemiantes para obtener mejores resultados en la reducción de los niveles de colesterol en sangre<sup>20</sup>. Por otro lado, se ha descrito que el duplicar la dosis solo supone un incremento del 6-8% de la eficacia de estos fármacos y no del 50% como cabría esperar, por lo que el incremento de la dosis no es efectivo<sup>18</sup>.

En el caso de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica se suele utilizar un tratamiento de estatinas o un tratamiento combinado. Mientras que en los homocigotos se utilizan dosis muy elevadas de estatinas combinadas con otros tratamientos<sup>21,22</sup>.

Se administran vía oral, tienen elevada unión a proteínas plasmáticas y amplia distribución en el organismo, sufren elevado metabolismo hepático y se eliminan por orina<sup>23</sup>.

Las estatinas son fármacos muy bien tolerados y sin apenas efectos adversos, los cuales suelen ser más comunes cuando las estatinas se combinan con otros tratamientos hipolipemiantes. Entre los efectos adversos más comunes encontramos dolores musculares y problemas hepáticos al incrementar las transaminasas, por lo que están contraindicadas en personas con enfermedad hepática. Además, también se encuentran contraindicadas durante el embarazo y la lactancia, ya que pasan a la leche materna<sup>18</sup>.

Las estatinas, también presentan otras acciones diferentes como efectos antioxidantes, mejora de la función endotelial, acciones antiinflamatorias, efectos antitrombóticos y de protección vascular, inhibición de la proliferación del músculo liso vascular y efectos sobre las placas de ateroma<sup>24</sup>.

### **Resinas de intercambio iónico**

Se trata de resinas catiónicas que secuestran los ácidos biliares en el intestino al formar complejos insolubles que no se absorben, impidiendo la circulación enterohepática de los mismos y forzándolos a su eliminación por heces. Esto supone que se reduce la reabsorción de colesterol y con ello se reducen los niveles de LDL-colesterol<sup>24</sup>. Aunque esto puede provocar un incremento de la actividad de la HMGCoA reductasa. Entre las más conocidas encontramos la Colestiramina y el Colestipol.

Este tratamiento suele utilizarse en niños, pero se inicia siempre con dosis bajas que se van incrementando gradualmente debido a los efectos secundarios que producen a nivel gastrointestinal como flatulencia o estreñimiento. Estos fármacos pueden afectar la absorción de sustancias y fármacos, como por ejemplo las estatinas o las vitaminas liposolubles, por lo que cualquier otro fármaco debe administrarse una hora antes o al menos cuatro horas después de la administración de las resinas<sup>18</sup>.

### **Fibratos**

Fármacos derivados del ácido fibrico que actúan activando los receptores activados de proliferación de peroxisomas (PPAR), concretamente el PPAR-alfa, regulando así los genes de enzimas implicadas en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos<sup>24</sup>.

Están indicados especialmente en hipertrigliceridemias, pero también tienen efectos sobre el colesterol y se pueden utilizar combinados con las estatinas. Generalmente se toleran bien, pero están contraindicados en embarazo, en niños o cuando exista enfermedad hepática<sup>18</sup>. Los más conocidos son el Clofibrato, Bezafibrato, Fenofibrato y Gemfibrozilo<sup>24</sup>.

### **Ezetimiba**

Fármaco hipolipemiante cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la proteína transportadora NPC1L1 de las microvellosidades intestinales, impidiendo así la absorción del colesterol de origen exógeno<sup>24</sup>. Es habitual la combinación de la ezetimiba con estatinas, ya que se ha demostrado efectos aditivos en la reducción del LDL-colesterol, obteniendo mejores resultados e incidiendo tanto en la síntesis endógena de colesterol como en la absorción de colesterol exógeno. También es una alternativa para aquellas personas que no toleran las estatinas<sup>18</sup>.

Sus efectos adversos son sobre el hígado incrementando las transaminasas y sobre el músculo esquelético<sup>24</sup>. No debe utilizarse en niños menores de 10 años ni en mujeres embarazadas<sup>18</sup>.

### **Probucol**

Es un fármaco capaz de aumentar la tasa del catabolismo de la LDL, además inhibe la síntesis de colesterol e incluso ralentiza y reduce la absorción intestinal de colesterol, pero a diferencia de los fibratos no tiene una actividad tan significativa sobre los triglicéridos. Parece que actúa sobre ABCA1<sup>25</sup>. El mayor problema que presenta es que no solo disminuye las LDL, sino que también disminuye las HDL<sup>24</sup>.

### **Ácido nicotínico**

También denominada niacina o vitamina B<sub>3</sub>, el ácido nicotínico fue el primer agente utilizado para el tratamiento de las dislipemias hasta la aparición de las estatinas, las cuales presentaban menos efectos adversos<sup>26</sup>. Se trata de una vitamina hidrosoluble que inhibe la síntesis hepática de VLDL y, por tanto, del metabolito derivado de esta, las LDL. Además, incrementa los niveles de HDL al reducir su aclaramiento, ya que disminuye el catabolismo hepático de la apoA1, y la transferencia de colesterol desde las HDL a las VLDL<sup>26</sup>.

La disminución de la síntesis de VLDL posiblemente se deba a que el ácido nicotínico bloquea la lipólisis en el tejido adiposo<sup>26</sup>, reduciendo así los triglicéridos en sangre y también estimula la lipoprotein-lipasa (LPL) incrementando así el aclaramiento de triglicéridos desde los QM y VLDL<sup>24</sup>.

Presenta una baja tolerancia debido a efectos adversos como enrojecimiento de la cara y el cuello, prurito, náuseas, parestesias y elevación de transaminasas<sup>26</sup>.

### LDL-aféresis

Consiste en una técnica por la que se extrae un volumen de sangre o plasma del paciente y se hace pasar por una columna con el objetivo de eliminar las lipoproteínas aterogénicas, para luego devolverla de nuevo al paciente<sup>27</sup>.

Su introducción en la práctica clínica se produce en los años 80 del siglo pasado. Actualmente existen cinco sistemas comercializados de LDL-aféresis<sup>28</sup>:

- Filtración diferencial por membrana
- Inmunoadsorción (IA)
- Precipitación extracorpórea de LDL inducida por heparina
- Adsorción de LDL mediante dextrano sulfato (DSA)
- Hemoperfusión o adsorción directa de lipoproteínas (DALI)

Este procedimiento (Fig.4) se utiliza sobretodo en pacientes con dislipemias severas, hipercolesterolemia familiar homocigota y en los heterocigotos que no responden a la terapia farmacológica habitual<sup>27</sup>.

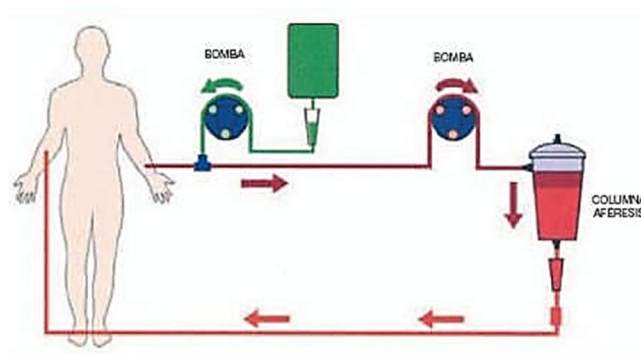


Figura 4. Procedimiento de la LDL-aféresis<sup>27</sup>

Esta terapia consigue reducir el LDL-colesterol entre el 40-80% en una sesión, mejorándose estos resultados si se asocia con estatinas. También permite reducir, aunque de forma aguda los triglicéridos, y el HDL-colesterol. Este procedimiento no se recomienda para tratamiento rutinario en embarazadas, aunque se puede realizar<sup>28</sup>.

El principal efecto adverso es la hipotensión, aunque también pueden aparecer dolor torácico, arritmia, hemólisis o rubor con una menor incidencia. Aquellos pacientes tratados con IECAs no pueden ser tratados por LDL-aféresis por riesgo de reacción anafiláctica y en aquellas personas que no pueden recibir heparina, salvo DALI o DSA adaptado, tampoco pueden ser tratados con estas técnicas<sup>28</sup>.

#### **4. OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre los avances y nuevos tratamientos que se han desarrollado durante los últimos años para la hipercolesterolemia familiar.

#### **5. METODOLOGÍA**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diferentes artículos científicos y publicaciones que se pueden encontrar mediante diferentes bases de datos, entre ellas PubMed, Scielo y Google Académico.

#### **6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **6.1 Nuevos tratamientos**

###### **Lomitapide**

Se trata de un fármaco reciente, dirigido a inhibir la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP)<sup>29</sup>.

La MTP es una proteína que interviene en el ensamblaje y secreción de las VLDL de origen hepático y los QM de origen intestinal<sup>14</sup>. Esto permite una reducción del LDL-colesterol aproximadamente del 40-50%, ya que las LDL derivan de las VLDL, y la reducción de los niveles de triglicéridos en sangre de un 60%<sup>29</sup>.

Presenta muy buena tolerancia, aunque pueden aparecer efectos secundarios, mayoritariamente a nivel gastrointestinal y hepático. Principalmente pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea, incremento de las transaminasas y esteatosis hepática<sup>29,14</sup>.

El Lomitapide se ha desarrollado para administrarse por vía oral y se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo que se debe evitar el uso de antifúngicos azólicos, antibióticos de tipo macrólido, inhibidores de proteasa y bloqueadores de canales de calcio, ya que son fármacos que inhiben de forma potente el CYP3A4<sup>14</sup>.

Se ha autorizado en Estados Unidos y en Europa para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota en adultos mayores de 18 años, pero solo como terapia coadyuvante al tratamiento farmacológico convencional y a una dieta baja en grasas, e incluso si es posible junto con LDL-aféresis<sup>29,30</sup>.

El Lomitapide puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las estatinas, por ello puede tener una gran importancia en cuanto al efecto reductor de LDL-colesterol, ya que las estatinas son el tratamiento de primera elección en la hipercolesterolemia familiar<sup>14</sup>.

### Mipomersen

Se trata de un oligonucleótido antisentido de segunda generación, cuya función es unirse a una secuencia de bases nitrogenadas específica y complementaria del ARN mensajero de la ApoB100. Su unión a dicha secuencia se traduce en la inhibición de la síntesis de la ApoB100 necesaria para la producción de las LDL y otras lipoproteínas<sup>14</sup> (Fig.5).

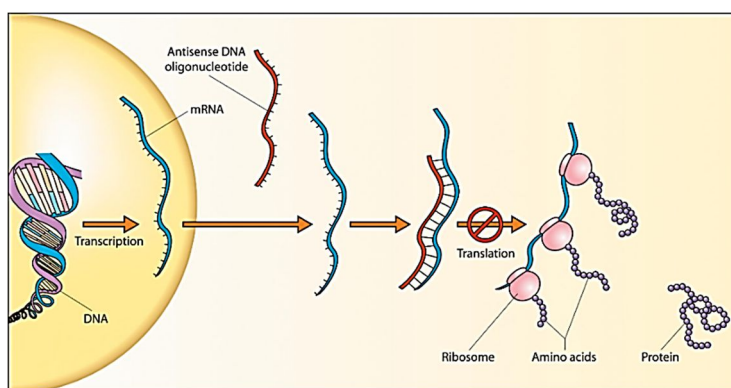


Figura 5. El Mipomersen interfiere en la traducción (translation) de proteínas<sup>31</sup>.

El Mipomersen se administra por inyección, presenta una vida media elevada, entre 23 y 46 días, dependiendo de la dosis. Se metaboliza por endonucleasas y exonucleasas, no se metaboliza por isoenzimas del citocromo P450, por lo que tampoco las inhibe y tampoco presenta interacciones con otros fármacos. Se elimina por vía renal<sup>14</sup>.

Recientemente, el medicamento se ha aprobado por la FDA como droga huérfana para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota, siempre que se administre en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes y en presencia de cambios en el estilo de vida del paciente. La EMA aún no ha autorizado su uso<sup>30</sup>.

Esta molécula ya ha sido evaluada en estudios de fase II y de fase III, observándose en todos ellos que sus efectos son dosis-dependiente. Los estudios de fase II han permitido establecer y seleccionar una dosis de 200 mg semanales, mientras que en los estudios de

fase III se ha evaluado esta dosis y los efectos en cuanto a la reducción de los niveles de LDL-colesterol en sangre y las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas<sup>14</sup>. Según los estudios de fase III, el máximo efecto en la reducción de los niveles de LDL-colesterol aparece a las 5 semanas del tratamiento y se mantiene estable hasta dos semanas después de suspender el tratamiento<sup>14</sup>.

Se ha demostrado que es un fármaco bien tolerado, aunque se han observado algunos efectos secundarios. Las reacciones en el lugar de inyección son los efectos adversos más frecuentes, entre las cuales encontramos cambios en la coloración de la piel, prurito o enrojecimiento, en todos los casos de tipo leve pero que hacen peligrar la continuación con el tratamiento por las molestias. También se ha visto que aparecen, pero con menor frecuencia, síntomas similares a la gripe y una leve elevación de transaminasas. Parece ser que Mipomersen también se ha relacionado con un incremento del contenido graso en el hígado, aunque parece existe cierto grado de adaptación del hígado que permite cierta reversibilidad de la esteatosis hepática<sup>14</sup>.

### **Anticuerpos monoclonales anti-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)**

La PCSK9 es una serin-proteasa que favorece la degradación intracelular de los receptores de LDL que se encuentran en las membranas celulares, lo que permite reducir su reciclaje de vuelta a la membrana plasmática, disminuyendo el número de receptores. Esto supone una menor captación celular del LDL-colesterol circulante e incremento de sus niveles en sangre<sup>14</sup>.

Se ha comprobado que en muchos casos de hipercolesterolemia grave existen mutaciones en el gen que codifica la PCSK9 que incrementan su función. Aunque también se ha puesto de manifiesto la existencia de mutaciones en dicho gen que suponen pérdida de función de esta proteína y que se asociarían a bajas concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol<sup>14</sup>. Cuando se conocieron estos datos, la inhibición o reducción de la funcionalidad de la PCSK9 se convirtió en una diana terapéutica para conseguir reducir los niveles de LDL-colesterol en sangre.

Actualmente, una de las estrategias para inhibir la PCSK9 es la utilización de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9. La investigación de estos fármacos se encuentra en etapas muy avanzadas, ya se han realizado estudios de fase I y II, encontrándose ya en la realización de los estudios de fase III<sup>14</sup>.

Los estudios de fase I han demostrado que es un fármaco bien tolerado, ya que no se han observado efectos adversos serios más allá de reacciones en el lugar de inyección. No presenta interacciones con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes ya que los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 no se metabolizan por el citocromo P450<sup>14</sup>.

Tanto los estudios de fase I como los de fase II han demostrado su eficacia en la reducción de los niveles de LDL-colesterol, aunque dicha reducción depende de la dosis, vía de administración e intervalo de administración de dosis, observándose una biodisponibilidad similar por vía subcutánea a la de la vía endovenosa. También se ha manifestado una reducción en los niveles de lipoproteínas, aunque se desconoce el mecanismo<sup>14</sup>.

### **Terapia génica**

Las enfermedades o trastornos de origen genético presentan una dificultad añadida a la hora de encontrar un tratamiento, de manera que en muchos casos solo se pueden establecer tratamientos que mitiguen los efectos de las mismas. Se trata de enfermedades que se originan debido a la existencia de uno o varios genes defectuosos dentro del genoma celular, lo que supone la generación de proteínas defectuosas, por ello la única opción para la curación definitiva sería la modificación del genoma celular, algo muy complejo. A pesar de la dificultad, se ha investigado procedimientos para tratar estos trastornos y, entre varias técnicas que se han desarrollado con este fin, se encuentra la terapia génica<sup>32</sup>.

La terapia génica consiste en un conjunto de técnicas que permiten introducir secuencias de DNA o RNA sanas o normales en el interior de una célula que contiene uno o varios genes defectuosos, con el objetivo de modificar dichos genes, para que finalmente la expresión de los mismos en proteínas se vea alterada hacia la producción de las proteínas correctas y que no dan lugar a enfermedad o trastorno alguno<sup>33</sup>. Por lo tanto, para aplicar este tipo de procedimiento a una enfermedad genética es imprescindible identificar el gen o los genes defectuosos responsables<sup>34</sup>.

En función del tipo de célula diana, la terapia génica puede ser de células germinales o de células somáticas. En el primer caso, se modifica la dotación genética de las células precursoras de óvulos y espermatozoides, que son las que portan la dotación genética de un nuevo ser y, por lo tanto, se transmite a la descendencia. Esta opción se convierte en la posibilidad ideal para corregir definitivamente enfermedades congénitas, pero

actualmente no se desarrolla debido a limitaciones tecnológicas y consideraciones éticas. En el segundo caso, se trata de modificar la dotación genética de las células no germinales, por lo tanto no se transmite la información genética a la descendencia y apenas tiene consideraciones éticas<sup>35</sup>.

En función de la estrategia utilizada, la terapia génica puede ser “in vivo” o “ex vivo”. La terapia “in vivo” se caracteriza por introducir directamente en las células diana del organismo el material genético, con los inconvenientes de que el grado de control sobre la transferencia es menor, así como la eficiencia global del proceso y el grado de especificidad tisular. En el caso de la terapia “ex vivo” se extraen las células diana del paciente, se aíslan, se cultivan y se transfieren los genes correctos a las mismas in vitro; posteriormente se seleccionan aquellas células que han sido transducidas con éxito, es decir, que han incorporado el gen de interés en su genoma, y se expanden en cultivo para introducir las finalmente en el paciente. En este último caso, la eficacia de transducción genética y la especificidad tisular son mayores, aunque la complejidad y coste del proceso son superiores, y solo se puede realizar con tejidos susceptibles de crecer en cultivos y siempre existe la posibilidad de problemas de contaminación al realizar la manipulación de las células<sup>35</sup>.

En la hipercolesterolemia familiar la aplicación de terapia génica como tratamiento consiste en una terapia “ex vivo” que utiliza como diana los hepatocitos, que son células somáticas, y se intenta modificar los genes defectuosos implicados en la síntesis del receptor de LDL en esas células<sup>32,34,35</sup>.

El proceso (Fig.6), consiste en diseccionar el lóbulo hepático izquierdo y disociar los hepatocitos que contienen el gen mutante usando colagenasa, para posteriormente hacerlos crecer en un cultivo celular. Mediante un vector viral, normalmente un retrovirus o un adenovirus modificados para resultar inocuos, que tiene insertado el gen correcto del receptor de LDL humano para modificar el cultivo celular de hepatocitos y permitir la integración de la copia normal del gen del receptor-LDL en el ADN de la célula huésped. Tras un tiempo se seleccionan aquellos hepatocitos que han incorporado con éxito el gen correcto del receptor de LDL y se trasladan a otro cultivo para expandirlos. Estos hepatocitos serán los que se administren al paciente a través de la vena mesentérica inferior, de manera que conseguiremos que el paciente presente una pequeña población de hepatocitos que sintetizarán adecuadamente el receptor de LDL, lo que supondrá una mayor funcionalidad hepática para captar el LDL-colesterol circulante en sangre<sup>32,34</sup>.

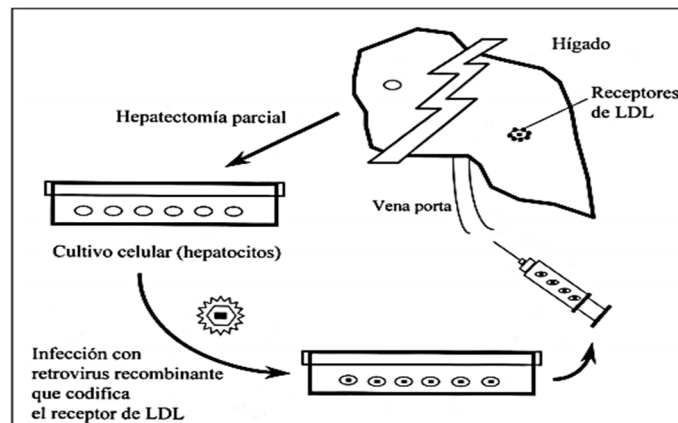


Figura 6. Introducción del gen que codifica el receptor de LDL en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar monogénica mediante transferencia génica "ex vivo"<sup>35</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad monogénica, que principalmente afecta a los receptores de LDL, afectando en consecuencia a la eficacia de eliminación de LDL de la sangre. La aparición de nuevos tratamientos para la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol en los últimos años, con mecanismos de acción diferentes a los tratamientos convencionales suponen una nueva alternativa terapéutica, que por el momento se aplica como tratamiento coadyuvante junto al tratamiento convencional, especialmente en la hipercolesterolemia familiar severa, homocigota o en casos de intolerancia a estatinas. Los estudios realizados hasta el momento muestran sus beneficios como tratamiento hipolipemiante y su tolerabilidad, pero aún se necesitan evidencias de su efectividad y seguridad a largo plazo, especialmente sobre sus efectos en la reducción de los eventos cardiovasculares.

Está claro que estos nuevos tratamientos hipolipemiantes se convertirán en las estrategias terapéuticas del futuro para tratar la hipercolesterolemia familiar y otros trastornos del metabolismo lipídico. De hecho, algunos de ellos están dando sus primeros pasos para introducirse en la terapéutica, destacando que la FDA en Estados Unidos ha autorizado la indicación de lomitapide y mipomersen para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota y la EMA ha autorizado solo el lomitapide. En el caso de la terapia anti-PCSK9 se encuentra ya en estudios de fase III tanto para la hipercolesterolemia familiar homocigota como heterocigota. Mientras que en el caso de la terapia génica es una técnica que abre el camino hacia la posible curación de la hipercolesterolemia familiar, aunque aún se encuentra en estudios en fase preclínica o de experimentación animal.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Nelson D, Cox M. Los esteroides tienen cuatro anillos hidrocarbonados fusionados. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 355-357.
2. Feduchi Canosa E., Blasco Castiñeyra I., Romero Magdalena C.S, Yáñez Conde E. Esteroides: colesterol y sus derivados. Bioquímica. 1ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 50-51.
3. Nelson D, Cox M. El colesterol se forma a partir del acetyl-CoA en cuatro fases. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 831-836.
4. Feduchi Canosa E., Blasco Castiñeyra I., Romero Magdalena C.S, Yáñez Conde E. La biosíntesis del colesterol. Bioquímica. 1ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 272-276.
5. Nelson D, Cox M. La biosíntesis del colesterol está regulada a diversos niveles. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 841-842.
6. Horton J, Goldstein J, Brown M. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2002; 109(9):1125-1131. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC150968/>
7. Nelson D, Cox M. Las grasas de la dieta se absorben en el intestino delgado. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 648-649.
8. Nelson D, Cox M. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 836-841.
9. Feduchi Canosa E., Blasco Castiñeyra I., Romero Magdalena C.S, Yáñez Conde E. Metabolismo de los lípidos. Bioquímica. 1ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 256-261.
10. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez J, Ceballos Reyes G, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas [Internet]. 2012;43(2):7-22. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-01952012000200002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-01952012000200002&script=sci_arttext)
11. García Ríos A. Efecto de variantes polimórficas en los genes ABCG5/ABCG8 sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Helvia.uco.es. [Internet] Disponible en: <http://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/2752/9788478019625.pdf?sequence=1>
12. LDLRAP1 [Internet]. Genetics Home Reference. 2016 [Publicado: Abril 2016]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LDLRAP1#resources>

13. Riba L. Genes implicados en las formas monogénicas de la hipercolesterolemia familiar. Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol.16, No1. Ener-Marzo 2008 [Internet]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2008/er081e.pdf>
14. Cuevas A, Farías M.M., Alonso R. Nuevos fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Rev. méd. Chile [Internet]. 2014; 142(7): 880-888. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000700008](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000700008)
15. ¿Qué es la Hipercolesterolemia Familiar? Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/hipercolesterolemia-familiar/que-es-la-hipercolesterolemia-familiar/>
16. Tratamiento dietético. Fundación hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/tratamiento/tratamiento-de-las-hipercolesterolemias-familiares/medidas-no-farmacologicas/>
17. Bases para la evaluación farmacoeconómica de la hipercolesterolemia. Dfarmacia [Internet]. 2002. Disponible en: [http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=37&id=13028956](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13028956)
18. Tratamiento farmacológico. Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/tratamiento/tratamiento-de-las-hipercolesterolemias-familiares/tratamiento-farmacologico/>
19. Nelson D, Cox M. La hipótesis lipídica y el desarrollo de las estatinas. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 842-843.
20. Rigotti A. Terapia hipolipemiente combinada [Internet]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/20051/articulo5.pdf>
21. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. Curr ATHEROSCLER Rep 4 (1):19-25. Mayo 2005 [Internet]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-hipercolesterolemia-familiar-criterios-diagnosticos-tratamientos-13075041>
22. Repas TB, Tanner JR. Preventing early cardiovascular death in patients with familial hypercholesterolemia. J Am Osteopath Assoc 114 (2): 99-108. Febrero 2014 [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481802>
23. Departamento de Ciencias Fisiológicas [Internet]. Med.javeriana.edu.co. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c513.htm>
24. Vindas Morera C.A. Fármacos hipolipemiantes. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX (607) 529-537 [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133z.pdf>

25. Probuco. PubChem [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Publicado 2005. Modificado 2016. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/probuco#section=Discontinued-Drug-Products>
26. Martínez-Ortiz JA, Páez L, von Saalfeld K. Tratamiento de dislipidemias con ácido nicotínico. Rev. costarric. cardiol. [Internet]. 2002 Apr [cited 2016 May 03]; 4 (1):23-27. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-41422002000100005&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422002000100005&lng=en).
27. ¿Qué es la LDL-aféresis? Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/tratamiento/tratamiento/ldl-aféresis/>
28. Díaz Díaz JL, Argüeso Armesto R, Pose Reino A, Fernández Álvarez O, De Toro Santos JM, Suárez Tembra M, Rodríguez González A. LDL-aféresis en la hipercolesterolemia familiar. Galicia Clin 2010; 71 (3): 111-116.
29. Nuevos fármacos. Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/tratamiento/nuevos-tratamientos-de-las-hiperlipemias-severas/>
30. Allan D. Sniderman MD, Sotirios Tsimikas MD, Sergio Fazio, MD. The severe hypercholesterolemia phenotype [Internet]. J Am Coll Cardiol. 2014;63(19):1935-1947. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1842665#tab1>
31. Robinson R - RNAi Therapeutics: How Likely, How Soon? Robinson R PLoS Biology Vol. 2, No. 1, e28. Disponible en: [doi:10.1371/journal.pbio.0020028](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020028)
32. Terapia génica: una solución a la hipercolesterolemia familiar. Biotecnología Fundación Telefónica [Internet]. Noviembre 2013. Disponible en: <https://biotecnologia.fundaciontelefonica.com/2013/11/28/terapia-genica-una-solucion-a-la-hipercolesterolemia-familiar/>
33. Austin-Ward ED, Villaseca C. La terapia génica y sus aplicaciones. Rev. méd. Chile [Internet]. 1998 Jul; 126(7):838-845. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98871998000700013&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98871998000700013&lng=es)
34. Rozalén J, Fernández Gómez FJ, Ceña V, Jordán J. Aplicaciones de la terapia génica. OFFARM [Internet]. 2003; 22 (10):142-150. Disponible en: <http://www.uclm.es/profesoradO/jjordan/pdf/review/12.pdf>
35. Ronchera-Oms CL, González JM. Terapia génica. Farmacia hospitalaria [Internet]. 2001;25 (4): 919-927. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP06.pdf>