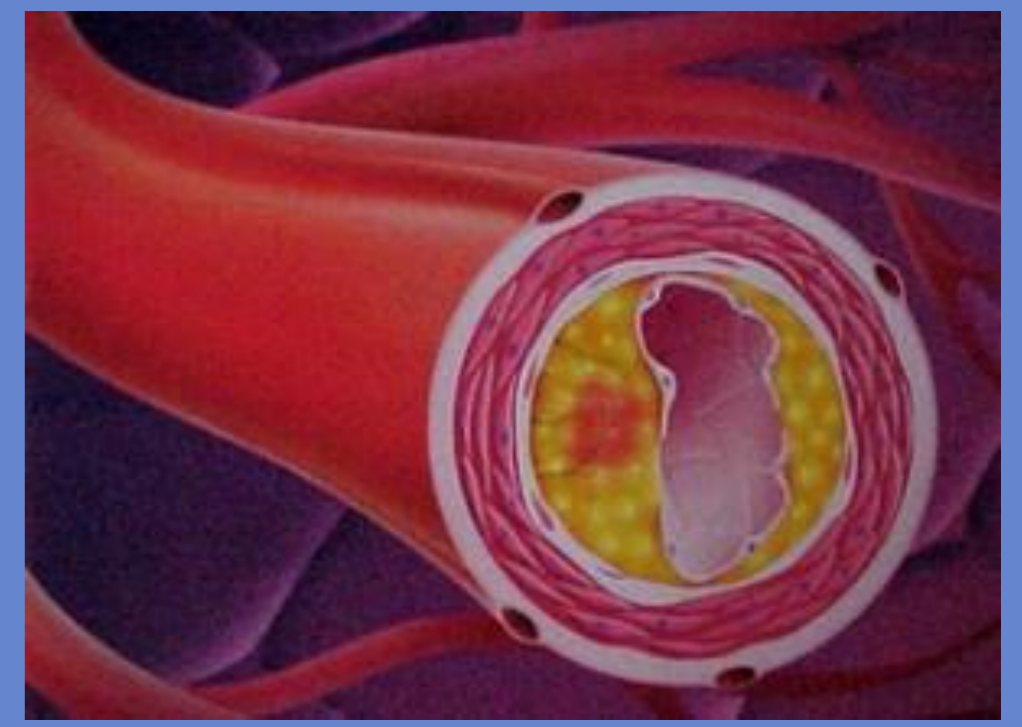




# AVANCES RECIENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Autora: Peláez Cubero, L. Tutor: Prof. Martínez Honduvilla, C.  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II.  
Facultad de Farmacia UCM, Febrero 2016.



## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

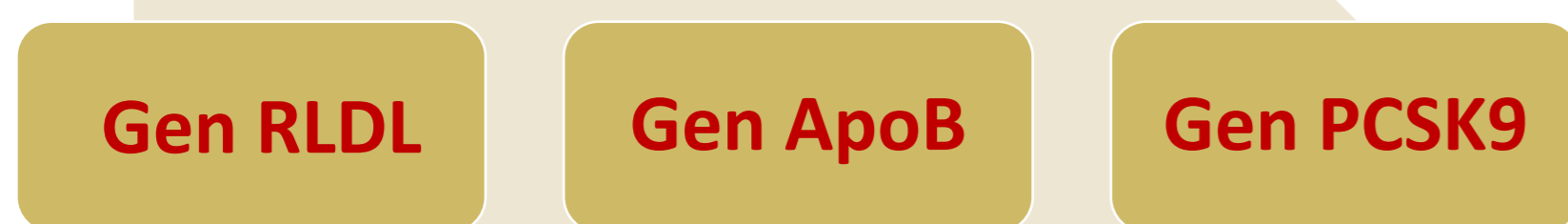
La hipercolesterolemia familiar (HF) es una patología de origen hereditario que se expresa desde el nacimiento, y que cursa con un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol. El defecto principal se produce por una mutación en el gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son los responsables de la eliminación del colesterol en sangre a nivel hepático. Al disponer de una menor cantidad de receptores, ya sea parcial o total, el colesterol LDL aumenta en la sangre, favoreciendo su depósito en las arterias y el desarrollo de una placa que puede estrechar la luz de las arterias, con elevado riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura, especialmente coronaria. De forma menos frecuente, la HF está causada por mutaciones del gen de la apolipoproteína B (ApoB) y del gen proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

- Concentraciones col-LDL >500mg/dL
- Antecedentes familiares de hiperlipidemia
- Antecedentes enfermedad coronaria prematura
- Presencia de xantomas y/o arco corneal



### DEFINITIVO DIAGNÓSTICO GENÉTICO Inserciones/delecciones en:



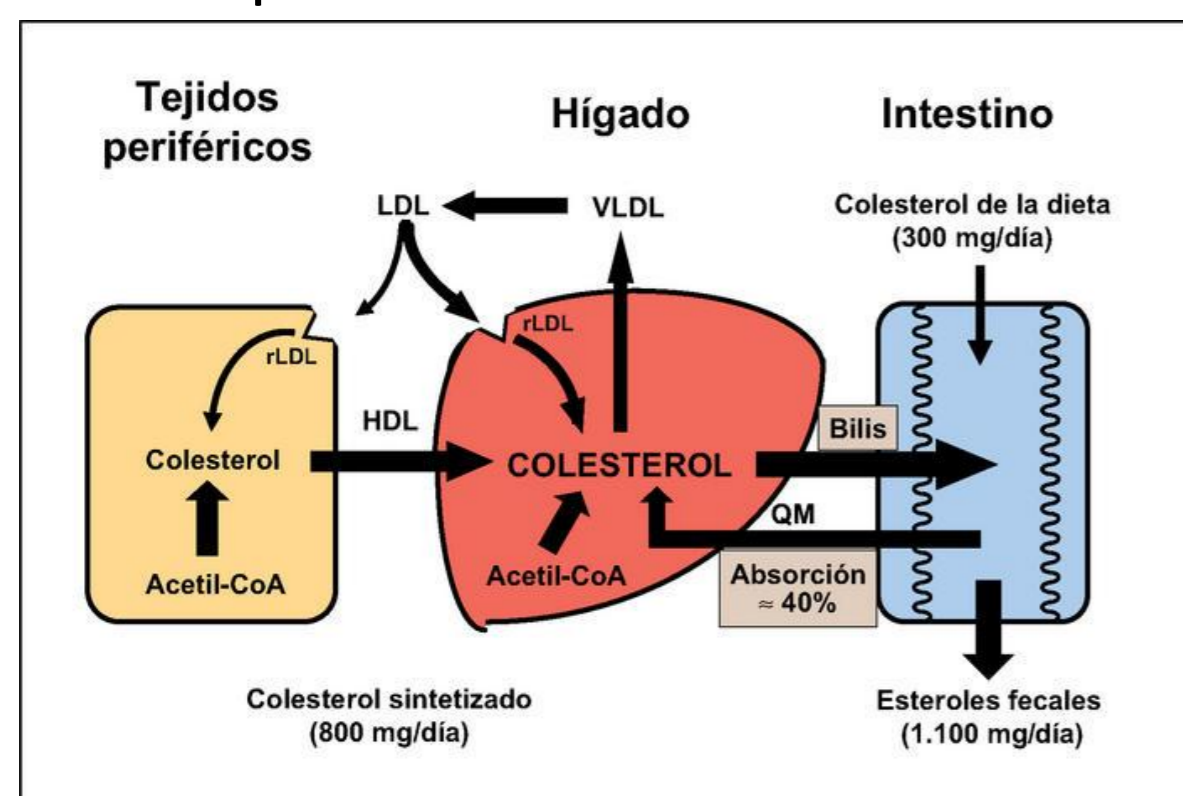
### EXISTEN DOS VARIANTES DE HF:



## OBJETIVOS

Explicar:

- Los **tratamientos innovadores** de la HF homocigota y heterocigota que, en combinación con las medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio, estilo de vida), pueden mantener niveles de col-LDL incluso a niveles inferiores a los de la población no afectada por esta enfermedad.



- Mecanismo de acción, eficacia y seguridad** de los nuevos fármacos hipolipemiantes y avances en los ensayos clínicos recientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Búsqueda bibliográfica de artículos publicados en Pubmed (National Center for Biotechnology Information), en la página web de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar y en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y el Centro de información online de Medicamentos de esta agencia.
- Palabras clave empleadas: homozygous, familiar, hypercholesterolemia, treatment, mipomersen, antisense, inhibitor, apolipoprotein B, gene therapy, PCSK9 antibodies.
- La información de este trabajo se recopiló desde el mes de noviembre de 2015 hasta enero de 2016 y, todos los artículos tienen <5 años de antigüedad.

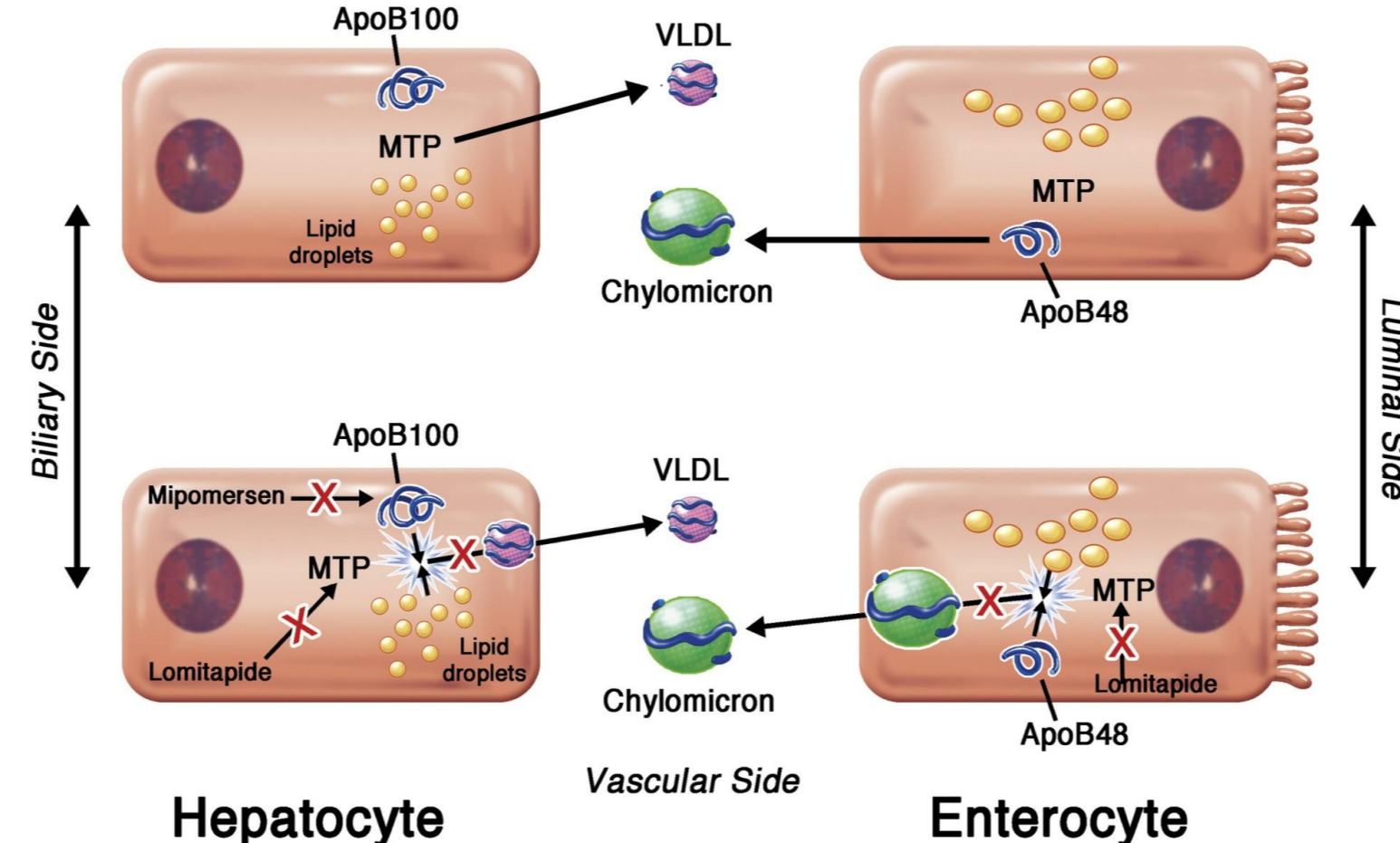
## RESULTADOS

Los **tratamientos emergentes** se recomiendan en:

- Pacientes con HF homocigota o heterocigota grave, donde:
  - ESTATINAS + EZETIMIBA = TTO. INEFICAZ

Terapias innovadoras:

**1. Inhibidores de la MTP** (proteína microsomal de transporte de triglicéridos): LOMITAPIDA (Lojuxta®), indicada como complemento a dieta baja en grasas + otro fármaco hipolipemiente con/sin aféresis de LDL en HFHo con mutaciones gen ApoB.



### 2. Inhibidores de PCSK9

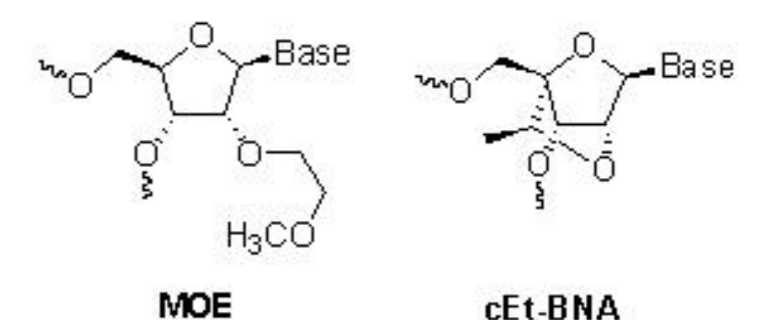
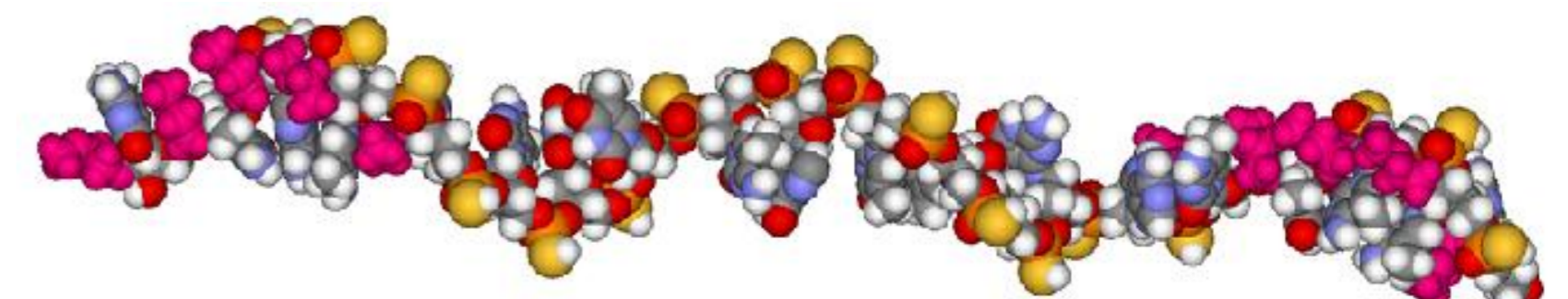
- ALIROCUMAB (Praluent®):** Ac monoclonal IgG1 humano; +dieta + estatina en pacientes que no alcanzan objetivos de col-LDL con dosis máxima tolerada de estatina o en intolerantes a estatinas. Vía SC 75mg/semana.
- EVOLUCUMAB (Repatha®):** Ac monoclonal IgG2 humano. Indicado en intolerantes a estatinas + dieta y en HFHo con otros ttos. hipolipemiantes. Vía SC 140 mg cada 2 semanas o 420 mg/mes.

Ambos producen modificación lipídica:

- Disminución TAG
- Aumento del col-HDL

**3. Oligonucleótidos antisentido:** MIPOMERSEN (Kinamro® en EEUU). Inhibe síntesis hepática de ApoB al unirse al ARNm de la apolipoproteína.

- Vía SC 200 mg /1 vez por semana
- Oligonucleótido sintético de 20 nucleótidos.



**4. Terapia génica:** administración vía IV que inducen la expresión a largo plazo de RLDL en células hepáticas. Vectores basados en serotipo 8 del virus adeno-asociado (AAV8) de la Familia Parvoviridae. Alipogén tiparvovec (AAV1-LPLS447X; Glybera® solución inyectable con variante gen de la LPL humana.

## CONCLUSIÓN

- Pacientes con HF: elevado riesgo desarrollo **prematureo** de ECV → detección precoz → prevenir ECV y ahorro en gasto social y sanitario.
- Todos los pacientes con HF: candidatos a tratamiento farmacológico, pues las medidas higiénico-dietéticas son **INSUFICIENTES** pero **NECESARIAS**.
- Nuevas terapias farmacológicas coadyuvantes c/ mecanismos de acción novedosos.
- Investigaciones en **progreso** lento pero **constante** que se produce en la terapia de la HF.
- Estudios a corto plazo** han evidenciado su gran efecto hipolipemiente y un perfil aceptable de seguridad.
- Se requieren **estudios adicionales** para establecer su beneficio y seguridad a largo plazo y su impacto en la reducción de eventos cardiovasculares.