



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**AVANCES RECIENTES EN EL TRATAMIENTO
DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR**

Autora: Laura Peláez Cubero

D.N.I.: 02285837M

Tutor: Prof. D. Carlos J. Martínez Honduvilla

Convocatoria: Febrero de 2016

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción y antecedentes	3
1. ¿Qué es la Hipercolesterolemia Familiar?	3
2. Diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar	4
2.1. Diagnóstico de la HF Homocigota.....	5
2.2. Diagnóstico genético de la HF.....	6
3. Objetivo terapéutico.....	6
Objetivos	8
Metodología	8
Resultados y discusión	9
1. Inhibidores de MTTP.....	9
2. Inhibidores de PCSK9	10
2.1. Ensayos en fase 3 con Alirocumab	12
2.2. Ensayos en fase 3 con Evolocumab	12
3. Oligonucleótidos antisentido	14
4. Terapia génica.....	16
Conclusiones	18
Bibliografía.....	19

RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético frecuente que se manifiesta desde el nacimiento, causando un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol-LDL (col-LDL), xantomias y enfermedad coronaria prematura. Es necesaria la detección y tratamiento precoz para reducir la morbimortalidad coronaria. A pesar de la disponibilidad de tratamientos relativamente eficaces, la HF está poco diagnosticada y tratada. La identificación de los casos índices y la posterior detección en cascada familiar utilizando los niveles de col-LDL y la detección genética es la estrategia más coste-efectiva para la detección de nuevos casos. El tratamiento crónico con estatinas ha disminuido el riesgo cardiovascular a los niveles de la población general. Los objetivos en col-LDL son < 130 mg/dl en los niños y adultos jóvenes, < 100 mg/dl en los adultos y < 70 mg/dl en los adultos con enfermedad coronaria conocida o diabetes. En la mayoría de los pacientes es difícil conseguir estos objetivos, por lo que puede ser necesario el tratamiento combinado con ezetimiba u otros fármacos.

En los últimos años se están realizando investigaciones y ensayos clínicos con nuevas moléculas que logren mayores reducciones de col-LDL y de forma mantenida, entre las que se encuentran los inhibidores de la proteína microsomal del transporte de triglicéridos- en adelante MTPP- (lomitapida), los fármacos antisentido ApoB100 (mipomersen) y los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (alirocumab y evolocumab).

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1. ¿Qué es la Hipercolesterolemia Familiar?

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, principalmente del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (col-LDL). Es un trastorno muy frecuente y se estima que al menos 1 de cada 400 personas en la población general presenta esta enfermedad. En España, se calcula que alrededor de 100.000 personas padecen hipercolesterolemia familiar¹.

La importancia de su diagnóstico precoz radica en el elevado riesgo de presentar un infarto de miocardio u otra enfermedad aterosclerótica vascular en edades tempranas de la vida. El riesgo de presentar un infarto de miocardio antes de los 60 años en personas no tratadas es de aproximadamente un 50% en varones y un 30% en mujeres.

Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante y aproximadamente la mitad de la descendencia de una persona afectada presentará el trastorno. Se produce por mutaciones

en el gen del receptor de LDL (RLDL) y, de forma menos frecuente por mutaciones del gen de la apolipoproteína B (APOB) y del gen proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

La forma más frecuente se produce por un déficit de receptores hepáticos de LDL, favoreciendo la permanencia en sangre de col-LDL. La apolipoproteína B es la única proteína de las LDL responsable de unirse a RLDL en hígado por tanto, los defectos moleculares en el gen de ApoB100 producen una proteína con capacidad reducida para unirse a receptores de LDL. Por otro lado, mutaciones en el gen de la PCSK9 hacen que la actividad de esta proteína se vea incrementada, con un papel clave en la degradación de los RLDL hepáticos, disminuyendo su reciclaje hacia la membrana del hepatocito y contribuyendo al aumento de niveles plasmáticos de col-LDL.

Actualmente, se conocen más de 1.600 mutaciones diferentes en el gen del RLDL en individuos con hipercolesterolemia familiar procedentes de diversas poblaciones a nivel mundial. Cuando una población se encuentra aislada geográfica o culturalmente, o cuando una gran proporción de personas se encuentra emparentada por descender de antecesores comunes a causa de la migración, podrán existir una o muy pocas mutaciones en un grupo amplio de población. Sin embargo, en otros países como España, donde la población es más heterogénea desde el punto de vista genético, el número de mutaciones suele ser mucho mayor. Hasta la fecha se han reconocido más de 450 mutaciones distintas causantes de HF en España. La variabilidad en la expresión clínica de la HF en cuanto a las concentraciones de colesterol y el desarrollo de enfermedad cardiovascular, y parte de la respuesta al tratamiento hipolipemiante depende en parte de la mutación del gen del RLDL.

2. Diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar.

El **diagnóstico clínico** está basado en la detección de concentraciones elevadas de col-LDL, antecedentes familiares de hiperlipidemia, antecedentes de enfermedad coronaria prematura y la presencia de xantomas y/o arco corneal. A pesar del elevado riesgo de complicaciones de la HF, la mayoría de los pacientes están sin diagnosticar ni tratar². Aunque la HF se puede sospechar con criterios clínicos, lo definitivo es el diagnóstico genético. Para ello, es recomendable realizar un cribado en cascada familiar determinando niveles de col-LDL (generalmente en adultos con niveles superiores a 200 mg/dL) con un estudio genético conjuntamente. Algunos pacientes pueden presentar además niveles plasmáticos elevados de triglicéridos.

Existen tres herramientas diferentes para establecer el diagnóstico clínico de la HF: el programa MedPed norteamericano, el registro Simon Broome británico y los criterios de la

Red de Clínicas de Lípidos holandesa (RCLH)³. Los criterios de la RCLH son los empleados en España actualmente y están basados en un sistema de puntuación según la historia familiar y personal de determinadas variables (Tabla 1).

2.1. Diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

El diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) se produce cuando se hereda la misma mutación en el gen del receptor de LDL, por parte de ambos progenitores. Se calcula que afecta a una persona por cada 800.000-1.000.000 habitantes, siendo mayor en países con aislamiento de una población. Los pacientes presentan hipercolesterolemia grave, xantomas y aterosclerosis acelerada.

Historia Familiar:	
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II.- Familiar de primer grado con col-LDL \geq 210 mg/dl y/o	
III.- Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV.- Niño menor de 18 años con col-LDL \geq 150 mg/dl	
Historia Personal:	
I.- Antecedentes enfermedad coronaria precoz	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	1
Examen Físico:	
I.- Xantomas tendinosos	6
II.- Arco corneal antes de los 45 años	4
Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl:	
I.- col-LDL \geq 330 mg/dL	8
II.- col-LDL 250 – 329 mg/dL	5
III.- col-LDL 190 – 249 mg/dL	3
IV.- col-LDL 155 – 189 mg/dL	1
Alteración funcional del gen r-LDL	8
Diagnóstico de HF:	
Certeza \geq 8 puntos	
Probable 6-7 puntos	
Posible 3-5 puntos	

Tabla 1. Criterios de la RCLH para el diagnóstico de la HF.

Este diagnóstico se debe realizar aproximadamente a los dos años de edad, basado en una concentración de col-LDL sin tratamiento >500 mg/dL, o máximo con tratamiento >300 mg/dL, xantomas antes de los 10 años e hipercolesterolemia o diagnóstico genético en ambos progenitores. Los xantomas interdigitales entre dedos pulgar e índice son patognomónicos de HFHo. Aunque la aterosclerosis coronaria severa es la causa principal de muerte, la estenosis

aórtica también es una grave complicación y causa de mortalidad y a menudo requiere la sustitución de la válvula aórtica.

2.2. Diagnóstico genético de la HF.

Una persona afecta de HF, tiene el 50% de probabilidades de transmitir el gen anormal a sus descendientes, hijos e hijas, y un 50% de traspasar la información genética correcta. Por lo tanto, aproximadamente la mitad de los miembros de una familia heredarán la HF. Si un niño o adulto, hijo de un paciente con HF, tiene niveles normales de colesterol, es muy probable que haya heredado el gen normal, y por tanto no desarrollará la enfermedad ni la transmitirá a su descendencia. Algunos estudios han demostrado que puede existir hasta un 8% de personas portadoras de una mutación con niveles normales de colesterol. En este caso pueden transmitir el gen defectuoso a su descendencia. Por eso, es muy importante la realización del diagnóstico genético.

El diagnóstico genético solo se debe realizar en casos con puntuación ≥ 6 según criterios de la RCLH, ya que tienen mayor especificidad y sensibilidad. La detección de una mutación con efecto patogénico en los genes de LDLR establece el diagnóstico inequívoco de HF. El diagnóstico genético se debe realizar en un laboratorio acreditado y debe incluir la secuenciación completa para identificar mutaciones puntuales y deleciones o inserciones para el gen del LDLR y de la APOB y PCSK9 y confirmar la patogenicidad.

El cribado en cascada familiar para el diagnóstico de la HF se realiza según criterios de la Organización Mundial de la Salud, siendo la aproximación más coste-efectiva para detectar nuevos casos de HF³. La detección de los casos índices (CI) se realiza de forma sistemática, siendo el CI el primer miembro de una familia en ser diagnosticado y es fundamental en un cribado en cascada y, para realizar el cribado en familiares de un CI ya diagnosticado se recomienda usar una combinación de niveles de col-LDL y análisis genético. Si se identifica una variante funcional, se le debe indicar la importancia de informar a sus familiares del riesgo de presentar HF, del riesgo de enfermedad cardiovascular y de la detección precoz.

3. Objetivo terapéutico.

El objetivo terapéutico es el de alcanzar unos niveles de col-LDL inferiores a 100 mg/dL en adultos con al menos un factor de riesgo cardiovascular y <70 mg/dL si existe enfermedad coronaria, DM2 o presencia de enfermedad aterosclerótica. Conseguir estos niveles es complicado, por lo que se considera un éxito terapéutico reducir en un 50% los niveles plasmáticos de col-LDL, lo cual puede lograrse utilizando estatinas potentes en monoterapia o en combinación con ezetimiba. Un estudio demostró que solo un 21% de los pacientes con

HF alcanza un col-LDL inferior a 100 mg/dL, de los que solo una minoría recibía las dosis más altas de atorvastatina o rosuvastatina en combinación con ezetimiba⁴.

Se debe recomendar una dieta baja en grasas saturadas, grasas *trans* y colesterol, así como medidas de actividad física encaminadas a controlar el peso corporal. En niños y adultos se puede recomendar la ingesta de alimentos ricos en esteroles y esteroides vegetales que pueden reducir un 10% el col-LDL⁵. Además se deben promover actividades de deshabituación tabáquica.

La base del tratamiento es el uso de una estatina potente, como rosuvastatina o atorvastatina, a dosis altas y con eficacia y seguridad demostrada en pacientes con HF. Las estatinas han demostrado reducir los episodios cardiovasculares en distintos grupos de población, y la evidencia en la HF se basa en estudios observacionales. Sin embargo, la escasa respuesta bioquímica al tratamiento con estatinas en pacientes con HFHo confirma que las estatinas reducen el col-LDL en plasma mediante la desregulación en la expresión de receptores de LDL, los cuales son afuncionales en dichos pacientes.

La ezetimiba reduce selectivamente la absorción intestinal de colesterol de la dieta y de origen biliar, y se puede combinar de forma segura con cualquier estatina con lo que se puede conseguir una reducción adicional del col-LDL en un 20%. El uso de estatinas potentes en monoterapia o en combinación con ezetimiba ha demostrado ser coste-eficaz⁶.

La combinación de fenofibrato con estatinas puede ser necesaria cuando además existe hipertrigliceridemia, pero no ha demostrado eficacia cardiovascular en HF. El gemfibrozilo no debe emplearse debido al mayor riesgo de miopatía y a su mayor interacción con otros fármacos. Todos los tratamientos hipolipemiantes pueden causar toxicidad hepática y muscular.

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) han demostrado beneficio cardiovascular, aunque son poco empleadas en adultos debido a sus efectos adversos gastrointestinales. En España además, está comercializado colesevelam (Cholestagel®, polímero no absorbible, hipolipemiente, que se fija a los ácidos biliares en el intestino, impidiendo su reabsorción) que es mejor tolerado y consigue una reducción adicional del 18% del col-LDL en comparación con la obtenida para la máxima dosis tolerada de estatina y ezetimiba en HF⁷.

La LDL-aféresis es el tratamiento de elección en pacientes con HFHo y ha puesto de manifiesto un efecto beneficioso en la aterosclerosis aórtica y coronaria. Se han descrito casos de HFHo con tratamientos de más de 20 años de duración, lo cual ha demostrado eficacia y seguridad, eliminando xantomas, regresión de la aterosclerosis coronaria y la reducción de

episodios coronarios. En la actualidad existen diversos métodos de LDL-aféresis y son los más empleados los sistemas de absorción con columnas de sulfato de dextrano y la absorción directa de lipoproteínas, con una disminución plasmática del 50-75% cuando se usa semanalmente o cada dos semanas. Esta terapia hipolipemiante se puede comenzar en niños a partir de los dos años y siempre antes de los 10, debido a la gran carga de enfermedad aterosclerótica por la exposición a niveles elevados de colesterol desde el nacimiento. En el año 2014 se publicaron los resultados de un estudio transversal de casos y controles en 38 sujetos que, mediante la utilización de tomografía por emisión de positrones (18FDG-PET), se investigó si la inflamación de la pared arterial es mayor en pacientes con HF y, además, si la aféresis de lipoproteínas atenúa la inflamación arterial en pacientes con HF. En dicho estudio, se demostró que pacientes con HF y con elevados niveles de col-LDL en plasma, sufrían una elevada inflamación de la pared arterial en comparación con los sujetos control⁸.

El trasplante de hígado puede ser una alternativa para los pacientes con HF homocigotos que no son tributarios para la LDL-aféresis o refractarios al tratamiento farmacológico. Antes, se debe considerar la cirugía de revascularización coronaria y el reemplazamiento de la válvula aórtica.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente Trabajo Fin de Grado son, explicar los tratamientos innovadores hallados recientemente frente a la hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota y conocer los mecanismos de acción, eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos hipolipemiantes y su papel en el futuro del tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, heterocigota severa y homocigota. Estos nuevos tratamientos se han descubierto ante la necesidad de reducir los niveles de col-LDL y con ello, la morbimortalidad asociada a las complicaciones cardiovasculares causadas por unos niveles de LDL muy aumentados de forma prolongada. Algunos de estas nuevas moléculas se encuentran en ensayos clínicos fase 3 y otros, han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y están a la espera de aprobación por la EMA (European Medicines Agency) o bien, como en el caso de la lomitapida que ya ha sido autorizada y está a la espera de ser comercializada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

METODOLOGÍA

Este trabajo ha sido elaborado mediante la realización de una revisión bibliográfica de diferentes artículos publicados en Pubmed (National Center for Biotechnology Information),

además de 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.

La información plasmada en la totalidad del presente trabajo se recopiló desde el mes de noviembre de 2015 hasta enero de 2016 y, ninguno de los artículos revisados tiene más de cinco años de antigüedad.

Palabras clave: homozygous, familial, hypercholesterolemia, treatment, mipomersen, antisense, inhibitor, apolipoprotein B, gene therapy, PCSK9 antibodies.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los tratamientos emergentes están recomendados en pacientes con HFHo o con HF heterocigota grave, donde la combinación de estatinas a altas dosis y ezetimiba no es eficaz. El desarrollo de terapias innovadoras, pueden proporcionar una reducción mantenida el col-LDL, como son los inhibidores de la MTTP, los fármacos antisentido ApoB100 (no aprobados por la Agencia Europea) y los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9.

1. Inhibidores de MTTP.

La lomitapida (AEGR-733, Juxtapid® en Estados Unidos, y Lojuxta® en Europa) es un inhibidor de la MTTP. La MTTP es una proteína microsomal del transporte de triglicéridos, esencial para el ensamblaje y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de origen hepático y de los quilomicrones de origen intestinal. La importancia de esta proteína como objetivo de tratamiento, surgió al estudiar casos con abetalipoproteinemia, enfermedad rara causada por mutaciones en esta proteína, pues estos pacientes tienen niveles muy bajos de colesterol y triglicéridos. La eficacia de lomitapida en monoterapia se evaluó en un estudio en fase 3, en pacientes mayores de 18 años y con HFHo a dosis máximas durante 16 semanas. Los pacientes siguieron una dieta muy estricta con menos del 10% del aporte energético en forma de grasas, además de suplementación de ácidos grasos esenciales y de vitaminas. La máxima reducción en col-LDL y triglicéridos fue respectivamente del 51% y 65%.

La eficacia y seguridad de lomitapida como terapia coadyuvante a otros tratamientos hipolipemiantes se evaluó en un estudio en fase 3, abierto, no aleatorizado que incluyó a 29 pacientes con HFHo⁹. En la fase de eficacia del estudio, hasta la semana 26, el tratamiento concomitante farmacológico y la LDL-aféresis no se modificaron, pero si se hicieron cambios en la fase de seguridad (de la semana 26 a la 78), en la cual los pacientes recibieron el fármaco en dosis de 5mg y aumentando progresivamente hasta los 60 mg/día o

hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. La reducción media de col-LDL en las 26 semanas fue del 40% en los 29 sujetos y del 50% en los que completaron el estudio.

Los efectos adversos más frecuentes ocurrieron a nivel gastrointestinal y hepático. Se evidenció en 10 sujetos el aumento de transaminasas con al menos 3 veces el valor normal en una ocasión, aunque en ninguno fue motivo para descartar el fármaco. Además se determinó mediante resonancia magnética nuclear un aumento del 8,6% del contenido de grasa hepática al final de la fase de eficacia que se mantuvo constante durante el estudio. Dicho efecto se explica por el mecanismo de acción del fármaco y parece ser reversible al dejar el tratamiento. Lomitapida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estatinas en personas sanas, así 10 mg de lomitapida aumentan de forma significativa clínicamente los niveles de simvastatina, pero no los de rosuvastatina y atorvastatina.

De acuerdo con la ficha técnica del fármaco aprobada por las agencias regulatorias (EMA y FDA), el paciente debe llevar una dieta estricta con menos del 20% de aporte calórico en grasas y con suplementación de vitamina E y ácidos grasos esenciales. Deben acudir a revisiones periódicas para controlar la posible esteatosis y fibrosis hepáticas y aumento de transaminasas. Actualmente, lomitapida (Lojuxta®), está autorizado por la EMA pero no comercializado en España.

2. Inhibidores de PCSK9.

La PCSK9 es una serina proteasa clave en el proceso de reciclaje de los receptores de LDL, por lo que es importante en la regulación de los niveles plasmáticos de col-LDL. Actúa destruyendo los RLDL, de forma que ya no pueden unir col-LDL y éste permanece elevado en plasma. Los inhibidores de PCSK9, actúan mediante su mecanismo de reciclaje de receptores hepáticos de colesterol. Los RLDL son la principal vía de captación de partículas de LDL desde la circulación, de forma que el col-LDL es captado por el receptor para posteriormente ser internalizado y degradado en los lisosomas. Después los RLDL son reciclados hacia la superficie del hepatocito. Los anticuerpos monoclonales específicos que inhiben la unión del PCSK9 con los RLDL, favorecen un mayor tiempo de residencia y densidad de receptores en la superficie del hepatocito.

Se ha demostrado en estudios que producen una respuesta dosis dependiente en la reducción del col-LDL entre el 40 y 72% en pacientes con HF tratados con estatinas, con o sin ezetimiba. Además intervienen en la reducción de niveles de lipoproteína mediante un mecanismo aún no conocido. La administración se realiza vía subcutánea cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis¹⁰. Los anticuerpos monoclonales que inhiben PCSK9, han sido desarrollados por varias empresas farmacéuticas y a partir del año 2012 se han publicado los

resultados los respectivos ensayos de fases 1 y 2 con AMG 145 de *Amgen* y SAR 236553/REGN 727 de *Sanofi*. Los estudios en fases 1 y 2 han demostrado que ambas moléculas son bien toleradas y no producen efectos adversos serios. Además muestran que no deberían causar interacciones con estatinas u otros fármacos pues los anti-PCSK9 no se metabolizan por el citocromo P-450. La reducción de col-LDL depende de la dosis, vía de administración e intervalo de frecuencia de la dosis. Actualmente se están llevando a cabo estudios en fase 3 en pacientes con HFH y HFHo con ambas moléculas, así como estudios con objetivos cardiovasculares.

PCSK9 es el noveno miembro de la superfamilia de proteínas convertasa, una glicoproteína de 692 aminoácidos que se expresa principalmente en hígado, pero también en intestino delgado, riñones y sistema nervioso central. Es sintetizada como una pro-proteína (pro-PCSK9), con diferentes dominios. Pro-PCSK9 sufre una autocatálisis en el retículo endoplásmico, permaneciendo el pro-dominio anclado al sitio catalítico lo cual bloquea cualquier actividad proteolítica. Una vez que PCSK9 es secretado por la célula al factor A de crecimiento epidérmico (EGF-A), dominio de los receptores de LDL situados en la superficie del hepatocito y lo lleva para ser degradado en los lisosomas. Por lo tanto, el reciclaje fisiológico del RLDL a la superficie del hígado se anula y una menor cantidad de RLDL está presente en la superficie del hígado y, como resultado, los niveles circulantes en plasma de col-LDL, aumentan.

Son diversos los factores que modulan las concentraciones circulantes de PCSK9, como el ayuno (asociado a una disminución en los niveles de PCSK9), el sexo (las concentraciones PCSK9 son mayores en las mujeres que en los hombres) y la hora del día (las concentraciones valle oscilan entre las 3 y las 9 de la tarde y un pico alrededor de las 4 de la mañana). Curiosamente, PCSK9 y el RLDL son co-regulados a través de la proteína-2 de unión al elemento de unión a esteroides (SREBP-2) después del tratamiento con estatinas. Por lo tanto, el tratamiento con estatinas está asociado con un aumento en los niveles circulantes de PCSK9, así como con un mayor número de RLDL, un fenómeno que podría en parte, explicar la "regla del seis", es decir, la observación de que duplicando la dosis de estatinas se produce una disminución aproximada del 6% en los niveles plasmáticos de col-LDL.

Por otra parte, el inhibidor de la absorción de colesterol, ezetimiba, no aumenta la concentración de PCSK9 a pesar de sus efectos reductores del colesterol.

Actualmente, hay tres anticuerpos PCSK9 sometidos a ensayos de fase 3. Dos anticuerpos completamente humanos, evolocumab de *Amgen*, alirocumab de *Sanofi/Regeneron* y un anticuerpo humanizado, bococizumab (RN316/PF-04950615) de

Pfizer. Se han publicado los resultados de ensayos fase 3 con evolocumab y alirocumab: cuatro con evolocumab (en monoterapia, como una terapia de combinación, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) y en pacientes intolerantes a estatinas, así como un estudio abierto de 52 semanas) y tres con alirocumab (como una terapia de combinación y en pacientes con HFH)¹¹.

2.1. Ensayos en fase 3 con Alirocumab.

Los ensayos ODYSSEY han sido diseñados para conocer la eficacia y seguridad de alirocumab. El programa consiste en 14 ensayos, con más de 23.500 sujetos y alrededor de 2000 centros en todo el mundo y evalúa a alirocumab en diferentes escenarios: en terapia combinada con estatinas, en monoterapia en pacientes intolerantes a estatinas (ODYSSEY ALTERNATIVE), y en pacientes en terapia combinada con estatinas con eventos cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES).

Hasta la fecha han sido publicados los resultados del primer ensayo ODYSSEY Mono, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de alirocumab con ezetimiba. Este ensayo demostró que alirocumab es capaz de reducir significativamente los niveles del col-LDL plasmáticos en comparación a ezetimiba después de 24 semanas de tratamiento a dosis de 75mg, alcanzando una disminución superior o igual al 50% en la mayoría de los pacientes. Los efectos adversos fueron comparables entre ambos grupos.

2.2. Ensayos en fase 3 con Evolocumab.

El evolocumab es un fármaco experimental, un anticuerpo monoclonal totalmente humano desarrollado para inhibir selectivamente la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9). Con el fin de evaluar la eficacia y tolerabilidad de evolocumab, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos de fase 3.

El ensayo DESCARTES, demostró que evolocumab más una dieta específica y sólo o con dosis bajas de atorvastatina, o elevadas dosis de atorvastatina, con o sin ezetimiba reduce significativamente los niveles de col-LDL en pacientes con una serie de riesgos cardiovasculares en un período de 52 semanas.

El ensayo LAPLACE-2, mostró que en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipemia, evolocumab sumado a una terapia a dosis moderadas/elevadas de estatinas promueve una disminución adicional del col-LDL.

El ensayo RUTHERFORD-2 en pacientes con HF heterocigota (HFH), demostró que a dosis de 140 mg cada dos semanas o 420 mg cada mes, evolocumab llega a reducir el col-LDL un 60% y, curiosamente la respuesta a evolocumab no estaba relacionada con el defecto genético subyacente que causa HFH.

El ensayo TESLA parte B, demostró que en pacientes con HFHo y con tratamiento hipolipemiante de base estabilizado (no aféresis), evolocumab a una dosis de 420 mg cada cuatro semanas redujo significativamente col-LDL en comparación con el placebo y además fue bien tolerado.

El ensayo MENDEL-2, el mayor ensayo hasta el momento con inhibidores de PCSK9 en monoterapia demostró que evolocumab reduce significativamente los niveles de col-LDL en comparación con placebo o ezetimiba, siendo a su vez bien tolerado en pacientes con hipercolesterolemia. Este ensayo tuvo una duración de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y ezetimiba en 2.067 pacientes de 17 países. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir inicialmente un tratamiento con estatinas de intensidad moderada diaria (atorvastatina, 10 mg, simvastatina 40 mg o rosuvastatina 5 mg) o de alta intensidad (atorvastatina 80 mg), rosuvastatina 40 mg, con estatinas. Después de un periodo de estabilización de los lípidos de 4 semanas, los pacientes (n=1889) fueron asignados al azar para comparar evolocumab (140 mg cada dos semanas o 420 mg mensuales) con placebo (cada dos semanas o mensuales) o ezetimiba (10 mg o placebo diariamente).

Los resultados mostraron que el evolocumab redujo los niveles de col-LDL en un 66% (IC_{95%} 58 a 73) a 75% (IC_{95%} 65 a 84) (cada dos semanas) y en un 63% (IC_{95%} 64 a 71) a 75% (IC_{95%} 67 a 83) (mensual) frente a placebo en la media de las semanas 10 y 12 en los grupos tratados con estatinas en dosis moderadas y de alta intensidad. Para los grupos tratados con estatinas de alta intensidad, evolocumab cada dos semanas redujo el col-LDL a partir de una línea base media de 89 a 94 mg/dL a una media de tratamiento de 33 a 35 mg/dL. Se informaron eventos adversos en el 36%, 40% y 39% de los pacientes tratados con evolocumab, ezetimiba y placebo, respectivamente, siendo los eventos adversos más comunes en los pacientes tratados con evolocumab dolor, artralgia, dolor de cabeza, espasmos musculares y dolor en las extremidades (todos con una incidencia inferior al 2%).

Los anticuerpos PCSK9 son una opción terapéutica revolucionaria que podría beneficiar a una amplia gama de pacientes, como los pacientes con intolerancia a las estatinas y los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto que no puede alcanzar sus niveles de col-LDL con las terapias hipolipemiantes disponibles en la actualidad.

Curiosamente, los eventos adversos graves relacionados con los músculos que se pueden ver en pacientes tratados con estatinas no parecen producirse con el uso de anticuerpos PCSK9. Por otra parte, el resto de fracciones lipídicas se modifican y además se produce una disminución significativa en los triglicéridos y el aumento de col-HDL. Es posible alcanzar con los anticuerpos de PCSK9 niveles de col-LDL muy por debajo de 50 mg/dL.

Aunque las preocupaciones sobre la seguridad, se continúan centrandose principalmente en las asociaciones con el cáncer, muerte violenta y accidente cerebrovascular hemorrágico, ha habido muy poca evidencia en los resultados de estos ensayos para establecer una relación.

Los fármacos evolocumab (Repatha®) y alirocumab (Praluent®) no se encuentran actualmente comercializados en España.

3. Oligonucleótidos antisentido.

El término antisentido se aplica a secuencias cortas de ADN o ARN (oligonucleótidos) diseñadas para ser complementarias de secuencias génicas específicas para interferir en el flujo de información genética.

Los agentes terapéuticos antisentido inhiben la síntesis proteica al interferir los procesos de transcripción y/o transducción. Las secuencias antisentido derivan de ácidos nucleicos que se hibridan con ARNm citosólico (hebras con sentido, portadoras de la información necesaria para sintetizar proteínas en los ribosomas), o de ARNhn (precursor nuclear del ARNm), a través de puentes de hidrógeno, por la complementariedad de bases con el ácido nucleico. Normalmente, las secuencias antisentido son ácidos nucleicos con secuencias muy cortas, con 16 a 20 nucleótidos por lo que es más apropiado hablar de oligonucleótidos antisentido.

Mipomersen (Genzyme/ISIS 301012, *Kinamro*® en Estados Unidos)¹² es un oligonucleótido antisentido quimérico (*ASO-chimeric antisense oligonucleotide*) de segunda generación diseñado para unirse a una secuencia específica de bases del ARN mensajero (ARNm) de la ApoB100. Como resultado de la unión se produce la inhibición de la síntesis hepática de la apolipoproteína B-100, importante en la producción de LDL y otras lipoproteínas aterogénicas. Este compuesto está indicado en los Estados Unidos como terapia coadyuvante en hipercolesterolemia familiar homocigota a dosis de 200 mg vía subcutánea una vez por semana.

➤ Propiedades farmacéuticas de Mipomersen:

Mipomersen es un oligonucleótido sintético PS (sal de sodio), de 20 nucleótidos de longitud, con la siguiente secuencia: 50-GCCUC AGTCTGCTTC GCACC-30, donde las secuencias subrayadas son 2'-O-metoxietil nucleósidos y el resto son residuos 2-desoxinucleósidos (Figura 1). Citosina (C) y uracilo (U) se modifican en posición 5 con un grupo metilo. La fórmula molecular de mipomersen sódico es C₂₃O₃H₃N₆O₁₂₂P₁₉S₁₉Na₁₉, y su peso molecular es 7.594,90 g/mol. Para uso clínico, mipomersen se formula en una jeringa precargada que contiene 200 mg de mipomersen en 1 ml de solución acuosa (pH 7,5-8,5).

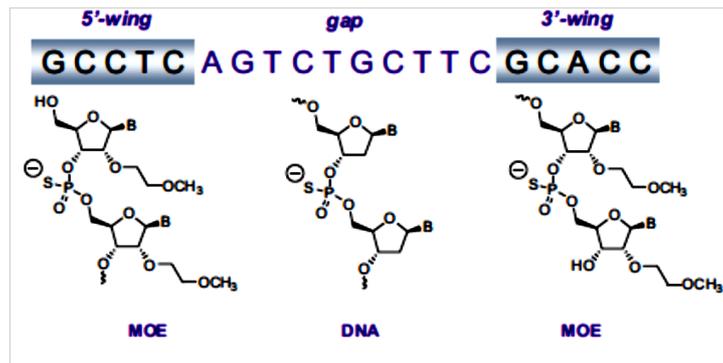


Figura 1. Secuencia de oligonucleótidos de Mipomersen.

El medicamento ha sido aprobado por la FDA como droga huérfana para el tratamiento de la HFHo, en combinación con otros agentes hipolipemiantes y cambios de estilo de vida. La reducción de col-LDL y ApoB100 depende de la dosis y del tiempo de exposición al fármaco. Las propiedades farmacocinéticas de Mipomersen en humanos se estudiaron en un ensayo fase 1 doble ciego, randomizado, controlado con placebo, con escalado de dosis en voluntarios con dislipemia. La $C_{máx}$ es dosis dependiente después de la administración subcutánea, pero aproximadamente cinco veces inferior a la dosis administrada vía intravenosa en días alternos en el ensayo. La $t_{máx}$ de Mipomersen se observó a las 3-4 horas posterior a la administración subcutánea¹³.

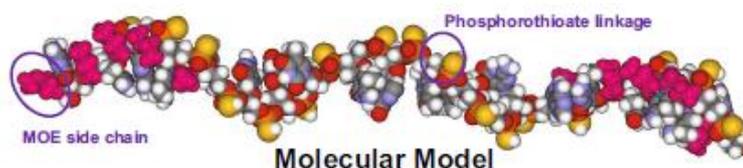


Figura 2. Modelo molecular de Mipomersen.

La molécula ha sido evaluada en 5 ensayos fase 3 incluyendo a 425 pacientes con HFH y HFHo, hipercolesterolemia severa, pacientes intolerantes al uso de estatinas con riesgo cardiovascular muy elevado y/o enfermedad coronaria en tratamiento hipolipemiante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 200mg de mipomersen una vez por semana o placebo vía subcutánea durante 26 semanas y el objetivo primario fue la reducción del col-LDL a las 2 semanas de la última dosis de fármaco. En todos los estudios se obtuvo una reducción significativa que varió desde el 24,7% en pacientes HFHo hasta el 47,3% en pacientes intolerantes a las estatinas. La máxima reducción del col-LDL se consigue a las 5 semanas de inicio y el tratamiento se mantiene estable, hasta dos semanas, tras la suspensión

del mismo. Los principales efectos adversos asociados al fármaco fueron las reacciones en el lugar de la aplicación, síntomas similares a la gripe y una leve elevación de transaminasas. El aumento de transaminasas se relacionó con la reducción en los niveles de ApoB100, y ha sido motivo de discontinuación del tratamiento en <4% de casos con HFH.

4. Terapia génica.

La dotación genética de una célula puede ser modificada introduciendo un gen normal en el organismo diana para sustituir el gen defectuoso en su función. La terapia génica es un conjunto de técnicas empleadas para vehiculizar secuencias de ADN o ARN al interior de las células diana, con la finalidad de modular la expresión de proteínas que se encuentren alteradas, revirtiendo con ello el trastorno biológico que ello genera.

En función de la estrategia aplicada, la terapia génica se puede clasificar en:

- Terapia génica in vivo: técnicas mediante las cuales el material genético se introduce directamente en las células del organismo sin manipulación o extracción in vitro. Los inconvenientes son el menor grado de control sobre el proceso de transferencia y menor eficiencia global, siendo difícil además conseguir un alto grado de especificidad tisular.
- Terapia génica ex vivo: las células a tratar son extraídas del paciente, se cultivan y someten al proceso de transferencia. Se seleccionan las que han sido transducidas correctamente, se expanden en un cultivo y son introducidas de nuevo en el paciente. Esta técnica permite elegir el tipo de célula a tratar, controlar estrechamente todo el proceso y una mayor eficacia de la transducción génica. Los inconvenientes son el mayor coste de la técnica y la mayor complejidad, además del riesgo inherente de contaminación.

Para alcanzar el efecto biológico deseado en terapia génica, es necesario introducir de manera eficaz la secuencia génica deseada en la célula diana para conseguir su expresión. La introducción de material genético foráneo en una célula con técnicas de terapia génica, se denomina transferencia génica, transducción o transfección. Los métodos de transferencia más habituales son: métodos físico-químicos y vectores virales. Los vectores virales son los más eficaces para transferir genes, pues son capaces de infectar una elevada proporción de células diana y, en algunos casos la eficacia de transfección alcanza el 100%.

El empleo **de terapia génica**, ofrece la posibilidad de disponer de vectores eficaces y seguros que actúen sobre los receptores de LDL para corregir a largo plazo el defecto fundamental en la HFHo. Los vectores administrados vía intravenosa deben ser capaces de inducir la expresión a largo plazo de RLDL en células hepáticas.

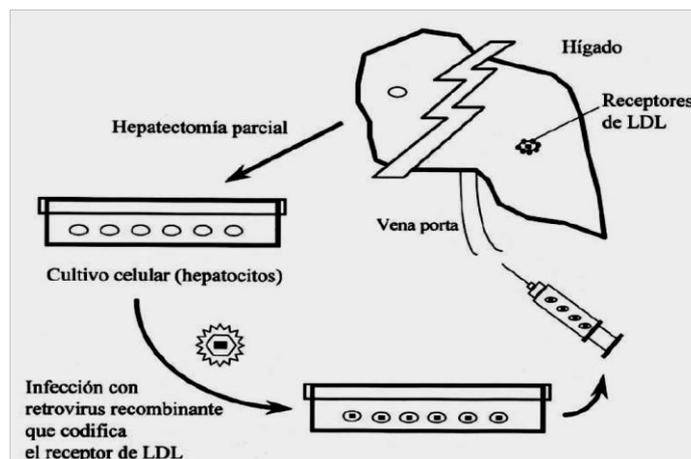


Figura 3. Modelo de transferencia génica ex vivo: introducción del gen que codifica el receptor de LDL en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar monogénica.

Por ejemplo, los vectores basados en el serotipo 8 del virus adeno-asociado (AAV8) de la *Familia Parvoviridae*, parecen ser prometedoras. Una aproximación complementaria para mejorar la eficacia consiste en insertar una versión modificada del receptor de LDL, diseñada para mejorar su capacidad de catabolizar las partículas circulantes de LDL.

Esta estrategia es análoga a la utilización de alipogén tiparvovec (AAV1-LPLS447X; Glybera® solución inyectable), contiene una variante del gen de la lipoproteinlipasa (LPL) humana, LPLS447X, unida a un vector. El vector está formado por una cubierta proteínica derivada del virus adenoasociado de serotipo 1 (AAV1), el promotor del citomegalovirus (CMV), un elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota y repeticiones terminales invertidas derivadas del AAV2¹⁴. Alipogén tiparvovec se produce utilizando células de insectos y tecnología de *Baculovirus*. Es un tipo de terapia génica recombinante para la deficiencia de lipoproteinlipasa en la que una forma hiperfuncional de la enzima se inserta en un vector adenoviral.

La expresión hepática del receptor de LDL está regulada por el SREBP-2, proteína de unión al elemento regulador de esteroides. Una disminución del colesterol celular activa a SREBP-2 y se produce una activación de la transducción de ARNm que dirige la síntesis de enzimas celulares que participan en la producción de colesterol intracelular. Por otro lado, las estatinas inhiben a la HMGCoA reductasa, haciendo descender el colesterol celular y activando a SREBP-2, lo cual aumenta el número de RLDL para conseguir finalmente una disminución del col-LDL plasmático. Los RLDL se reciclan hasta que finalmente son degradados mediante 2 rutas descritas recientemente (Figura 4).

En el artículo *Terapia Génica en Hipercolesterolemia*¹⁵, se describe el desarrollo y eficacia del vector AAV8.

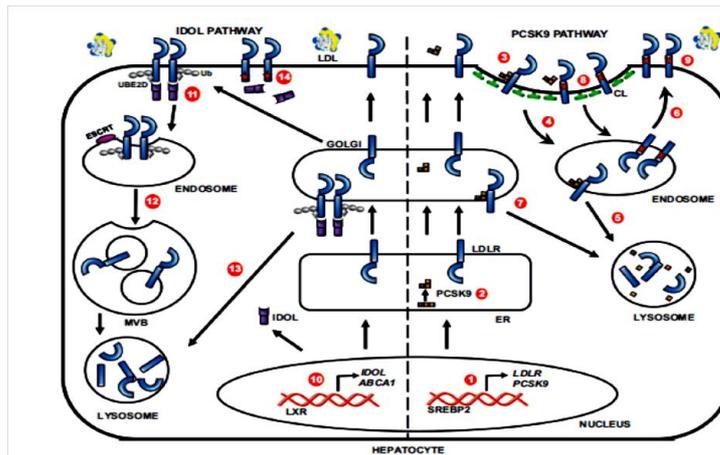


Figura 4. Rutas de reciclaje de los receptores de LDL.

Se introdujeron mutaciones en el cDNA de los RLDL gracias a la comprensión de las vías de degradación de los RLDL, lo que altera los aminoácidos necesarios en la degradación mediada por las rutas anteriormente citadas. Las mutaciones se predijeron para hacer que el receptor sea resistente a los mecanismos de degradación. En hígado, el efecto neto de estos receptores mutantes es un aumento en la densidad de RLDL en la superficie del hepatocito, consiguiendo aumentar la recaptación de col-LDL plasmático¹⁶.

Los criterios para seleccionar una enfermedad humana como candidata al tratamiento mediante terapia génica son:

- La enfermedad ha de amenazar gravemente la vida del paciente.
- Los órganos, tejidos y tipos celulares afectados deben estar bien caracterizados.
- La versión normal del gen defectuoso debe haber sido aislada y clonada.
- El gen normal ha de poder ser introducido en una fracción significativa de células del tejido afectado.
- El gen debe poder expresarse adecuadamente, para generar una cantidad suficiente de proteína normal.

CONCLUSIONES

Los pacientes con HF constituyen una población con un elevado riesgo para el desarrollo prematuro de enfermedad coronaria. Una detección precoz puede prevenir miles de infartos de miocardio a nivel mundial con un considerable ahorro en el gasto social y sanitario. Todos los pacientes con hipercolesterolemia familiar son candidatos a un tratamiento farmacológico para reducir el colesterol y/o los triglicéridos, esto es debido a que las medidas higiénico-dietéticas no suelen ser suficientes para controlar los niveles de colesterol y triglicéridos.

Los investigadores en terapia traslacional han centrado su atención en la búsqueda de nuevos tratamientos de la HF heterocigota y homocigota con la finalidad de combatir las elevaciones

extremas de niveles de col-LDL plasmático. Aunque los enfoques farmacológicos tales como lomitapida y mipomersen y, los inhibidores de PCSK9 han emergido recientemente, todas las investigaciones realizadas hasta el momento nos recuerdan el progreso lento pero constante que se produce en la terapia para la HF.

Los nuevos tratamientos reductores del col-LDL que tienen mecanismos de acción novedosos y diferentes a los previamente conocidos, han surgido como terapia coadyuvante al tratamiento convencional en la hipercolesterolemia familiar homocigota o severa e incluso en casos con alto riesgo cardiovascular y con intolerancia al uso de estatinas. Los estudios a corto plazo han evidenciado su gran efecto hipolipemiante y un perfil aceptable de seguridad; sin embargo, se requieren estudios adicionales para establecer su beneficio y seguridad a largo plazo y principalmente su impacto en la reducción de eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. FHF [Fundación de Hipercolesterolemia Familiar]. (Consultado el 15/11/2015). Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/>
2. Pedro Mata, Rodrigo Alonso, José R. González-Juanatey, Lina Badimón, Antonio Ruiz, José L. Díaz-Díaz, María Teresa Muñoz y cols. *Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España*. Documento de consenso. Madrid, FHF; 2014. (Consultado el 17/11/2015). Disponible en: http://www.semergenandalucia.org/docs/Consenso_Hipercolesterolemia.PDF
3. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia. Report of a second WHO Consultation, Human Genetics Programme, Division on Non-communicable diseases. Geneva, Switzerland: WHO; 2012. (Who publication no. WHO7HGN/FH/CONS/12.2)
4. Piljman AH et als. *Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolaemia: a large-cross sectional study in The Netherlands*. *Atherosclerosis*. 2010; 209:189-94.
5. Musa Veloso K, Poon TH. *A comparison of the LDL lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*. 2011; 85:9-28.
6. Alonso R., Fernández de Bobadilla J., et als. *Cost-effectiveness of managing familial hypercholesterolemia usin atorvastatin-base prevented therapy*. *Rev. Esp. de Cardiología*. 2008; 61:382-93

7. Huijgen R. et al. Triple study group. *Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double blind controlled trial*. Clin. Ther. 2010; 32: 615-25.
8. Diederik F. van Wijk, MD, Barbara Sjouke, MD, Amparo Figueroa, MD, Hamed Emami, MD, Fleur M. van der Valk, MD, Megan H. MacNabb, BA, Linda C. Hemphill, MD, et als. *Nonpharmacological Lipoprotein Apheresis Reduces Arterial Inflammation in Familial Hypercholesterolemia*. Journal of the American College of Cardiology. 2014; Vol. 64. No. 14.
9. Cuchel M, Meagher EA, et al. *Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a singlearm, open-label, phase 3 study*. Lancet 2013; 381: 40-6.
10. Stein EA, Gipe D et al. *Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterocygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: A phase 2 randomised controlled trial*. Lancet. 2012; 380: 29-36.
11. Ioanna Gouni-Berthold and Heiner K. Berthold. *PCSK9 Antibodies for the Treatment of Hypercholesterolemia*. Review; Nutrients 2014; 6: 5517-5533.
12. FDA [US Food and Drug Administration]. Press Announcements. (Consultado el 06/12/2015). Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm337195.htm>
13. Richard S. Geary, Brenda F. Baker, Stanley T. Crooke. *Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of Mipomersen (Kinamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of Apolipoprotein B*. Review article. Clin Pharmacokinet 2015; 54:133-146.
14. Ficha técnica de Glybera®. (Consultado el 10/12/2015). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002145/WC500135472.pdf
15. Murray W. Huff, Julia M. Assini, Robert A. Hegele. *Gene Therapy for Hypercholesterolemia. Sweet Dreams and Flying Machines*. American Heart Association. Inc. Circ Res. 2014; 115:542-545.
16. C. L. Ronchera-OMS, J. M^a González. *Terapia génica*. (Consultado el 16/12/2015). Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP06.pdf>