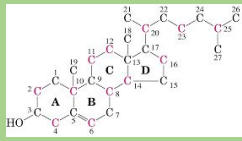


# AVANCES RECIENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Autora: M<sup>a</sup>Cristina Vázquez Manassero.

TRABAJO FIN DE GRADO – Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid



## Introducción

### Colesterol

La hipercolesterolemia familiar (HCF) es una dislipemia o alteración del metabolismo lipídico, que afecta al colesterol. Se trata de una enfermedad genética y hereditaria que provoca un incremento de los niveles de colesterol en sangre, especialmente el transportado por las LDL. En la mayoría de los casos se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la LDL (rLDL).

Síntesis "de novo" en los hepatocitos

Procedente de la dieta

- Regulación alostérica negativa
- Regulación de la transcripción: SREBP/SCAP
- Regulación de la traducción

Transporte en sangre por lipoproteínas

Las LDL son lipoproteínas formadas en el hígado a partir de IDL o VLDL, transportan el colesterol desde el hígado hasta los tejidos extrahepáticos con rLDL, que reconocen la apoB-100.

Incorporación del colesterol en las células y eliminación de la sangre

## Antecedentes

### Estatinas

- Inhibidores competitivos e irreversibles de HMCoA reductasa
- Supone el incremento de la síntesis de rLDL
- Es frecuente su administración con otros hipolipemiantes

### Probucol

- ↑ catabolismo LDL
- Inhibe síntesis de colesterol
- ↓ absorción intestinal de colesterol

### Fibratos

Activan PPAR-alfa → regulan el metabolismo de lipoproteínas

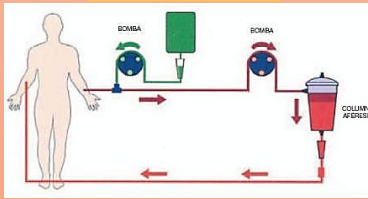
### Ácido nicotínico

- Vitamina hidrosoluble
- Inhibe la síntesis hepática de VLDL → inhibe la síntesis de su metabolito derivado: LDL

### Resinas de intercambio iónico

- Secuestran ácidos biliares
- Impiden el ciclo enterohepático
- Se reduce la reabsorción de colesterol
- Puede incrementar la síntesis de colesterol

### LDL-aféresis



### Ezetimiba

- Inhibe NPC1L1 de las microvellosidades intestinales
- Combinación con estatinas.

## Objetivo

Realizar una revisión bibliográfica sobre los avances y nuevos tratamientos que se han desarrollado durante los últimos años para la hipercolesterolemia familiar.

## Material y Método

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.

## Resultados y Discusión

### Lomitapide

Inhibe la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), que interviene en el ensamblaje y secreción de las VLDL de origen hepático y los QM de origen intestinal.

- Sé administra vía oral y se metaboliza por CYP3A4.
- Autorizado en EEUU y Europa para el tratamiento de HCF homocigota en >18 años.

### Mipomersen

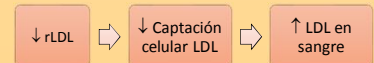
Oligonucleótido que se une a una secuencia de bases nitrogenadas específica y complementaria del mRNA de la ApoB-100, inhibiendo su traducción, necesaria para producir LDL y otras lipoproteínas.

- Administración por inyección y vida media de 23-46 días.
- Metabolismo por endonucleasas y exonucleasas, no por cit.P450: no presenta interacciones.
- Aprobado por la FDA para HCF homocigota junto con otros hipolipemiantes y cambios del estilo de vida<sup>16</sup>.

### Anticuerpos monoclonales anti-PCSK9

Inhiben la proteína PCSK9.

- La PCSK9 es una serin-proteasa que favorece la degradación intracelular de los rLDL:

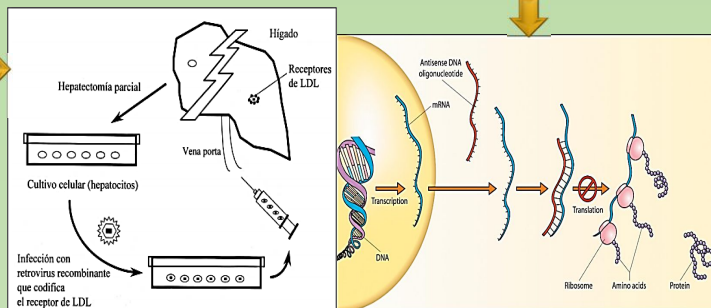


- El gen de la PCSK9 puede mutar incrementándose su función de degradación de rLDL.
- Se encuentran en estudios de fase III.
- No se metabolizan por cit.P450: no presenta interacciones.

### Terapia génica

Terapia "ex vivo" en la que se extraen hepatocitos del paciente, se aíslan, se cultivan y se les transfiere el gen correcto implicado en la síntesis del rLDL in vitro.

Posteriormente se seleccionan las células que han incorporado con éxito el gen a su genoma y se expanden en cultivo para introducir las en el paciente.



## Bibliografía

- Nelson D, Cox M. El colesterol se forma a partir del acetil-CoA en cuatro fases. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 831-836.
- Feduchi Canosa E, Blasco Castiella I, Romero Magdalena CS, Yañez Conde E. La biosíntesis del colesterol. Bioquímica. 1ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 272-276.
- 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.
- 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/PMC150988/>
- Nelson D, Cox M. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 836-841.
- Feduchi Canosa E, Blasco Castiella I, Romero Magdalena CS, Yañez Conde E. Metabolismo de los lípidos. Bioquímica. 1ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 256-261.
- 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>
- ¿Qué es la Hipercolesterolemia Familiar? Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colectorofamiliar.org/hipercolesterolemia-familiar/que-es-la-hipercolesterolemia-familiar/>
- Nelson D, Cox M. La hidrólisis lipídica y el desarrollo de las estatinas. Lehninger: Principios de bioquímica. 5ª Edición. Barcelona: Omega; 2009. p. 842-843.
- Vindas Morera CA. Fármacos hipolipemiantes. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX (607) 529-537 [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcosta/rmc-2013/rmc133z.pdf>
- Probucol. PubChem [Internet]. PubChem.ncbi.nlm.nih.gov. Publicado 2005. Modificado 2016. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Probucol?section=Discontinued-Drug-Products>
- Martínez-Ortiz JA, Páez L, von Saalfeld K. Tratamiento de dislipidemias con ácido nicotínico. Rev. costarric. cardi. [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)
- ¿Qué es la LDL-aféresis? Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colectorofamiliar.org/tratamiento/tratamiento/ldl-aferesis/>
- Nuevos fármacos. Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. Disponible en: <https://www.colectorofamiliar.org/tratamiento/nuevos-tratamientos-de-las-hiperlipemias-severas/>
- Cuevas A, Farías M.M. Alonzo 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)
- Allan D, Sniderman MD, Sotiros 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>
- 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>
- 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/>
- Ronchera-Oms CL, González JM. Terapia génica. Farmacia hospitalaria [Internet]. 2001;25 (4): 919-927. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/htom20/CAPO6.pdf>

## Conclusiones

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 hipolipemiantes 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.