



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – PRESENTACIÓN DE CASOS

# Hipercolesterolemia familiar heterocigota en manejo con anti-PCSK9



Mauricio Duque\*, María C. Gaviria, Juanita González y Juan E. Gallo

Cardiología y Electrofisiología, Genoma CES, Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 15 de diciembre de 2016; aceptado el 12 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 27 de junio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar;  
Enfermedad cardiovascular;  
Enfermedad coronaria;  
Inhibidores

### Resumen

**Introducción:** la hipercolesterolemia familiar representa un factor de riesgo sustancial para padecer enfermedad coronaria prematura, arterial periférica y valvular. Se han descrito dos formas según su alteración genética y cigocidad, así como tres mutaciones genéticas asociadas. Pese a que el tratamiento con estatinas se considera la primera línea, algunos pacientes no alcanzan metas, de modo que se han utilizado los inhibidores del PCSK9 como nueva estrategia. **Métodos y materiales:** se expone el caso de una paciente de 42 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota tratada con inhibidores del PCSK9. Se describen los criterios y estudios genéticos utilizados para realizar el diagnóstico, la cronología de tratamientos que recibió y los exámenes de laboratorio anteriores y posteriores al inicio del evolocumab. Adicionalmente se hace una revisión de tema acerca de la hipercolesterolemia familiar y su tratamiento con inhibidores del PCSK9.

**Conclusiones:** la hipercolesterolemia familiar es una enfermedad que ocasiona graves consecuencias cardiovasculares. Los inhibidores del PCSK9 se han convertido en una alternativa prometedora para aquellos que no responden a las terapias convencionales. Se requieren estudios que corroboren o contradigan los beneficios y eventos adversos encontrados hasta el momento en que los pacientes se someten a estas nuevas terapias para así ofrecer un tratamiento ideal y oportuno.

© 2017 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mauricioduquemd@gmail.com](mailto:mauricioduquemd@gmail.com) (M. Duque).

**KEYWORDS**

Familial hypercholesterolaemia;  
Cardiovascular disease;  
Coronary disease;  
Inhibitors

**Heterozygous familial hypercholesterolaemia being managed with anti-PCSK9****Abstract**

*Introduction:* Familial hypercholesterolaemia is a substantial risk factor for suffering premature coronary, peripheral arterial, and valvular disease. There are two forms described, depending on their genetics and zygosity, as well as three associated genetic mutations. Although treatment with statins is considered first line, some patients do not reach targets, as such that PCSK9 inhibitors have been used as a new strategy.

*Materials and method:* A case is presented of a 42 year-old patient with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with PCSK9 inhibitors. The criteria and genetic studies used to make a diagnosis are described, as well as the chronology of the treatments that have been received and the laboratory results before and after starting with evolocumab. A review has also been made of the subject of familial hypercholesterolaemia and its treatment with PCSK9 inhibitors.

*Conclusions:* Familial hypercholesterolaemia is a disease that may have serious cardiovascular consequences. PCSK9 inhibitors have become a promising alternative for those who do not respond to conventional therapies. Studies are required that can corroborate or contradict the benefits and adverse effects found up until now in patients subjected to these new therapies in order to offer an ideal and appropriate treatment.

© 2017 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno genético autosómico dominante que se caracteriza por un aumento importante de los niveles de colesterol de baja densidad (c-LDL, su sigla en inglés), y a su vez genera un incremento significativo en el riesgo cardiovascular, acompañado de sus patologías y complicaciones consecuentes.

Dentro de la hipercolesterolemia familiar se enmarcan dos tipos: la homocigota y la heterocigota. En ambos casos, la enfermedad coronaria aparece antes que en el resto de la población.

Se ha calculado que entre 14 y 34 millones de personas en el mundo padecen hipercolesterolemia familiar, sin embargo, en menos del 1% de los afectados se logra establecer el diagnóstico<sup>1</sup>, lo cual implica que muchos pacientes no reciban las medidas terapéuticas adecuadas para tratar una enfermedad que suele ser muy agresiva para adultos jóvenes y en edad media.

Se sabe que existen tres mutaciones genéticas asociadas con la hipercolesterolemia familiar: la del receptor de LDL (R-LDL), la de la apolipoproteína B (ApoB) y la de la proteína convertasa subtilina/kenina 9 (PCSK9). Gracias a que se han reconocido dichas mutaciones, se han podido desarrollar terapias farmacológicas que buscan un impacto en aquellos pacientes que no responden a los medicamentos de uso habitual para hipercolesterolemias sin origen genético. Dentro de esta nueva gama de medicamentos están los inhibidores de PCSK9, anticuerpos monoclonales que buscan influenciar la reducción de niveles de c-LDL.

A continuación se presenta el caso de una paciente joven con hipercolesterolemia familiar heterocigota, diagnosticada mediante estudio genético, con importantes compromisos cardiovasculares y no respuesta a tratamientos

farmacológicos convencionales, razón por la que se decidió iniciar terapia con inhibidores de PCSK9.

**Caso**

Paciente femenina, de 42 años, raza mestiza, madre de dos hijas, con antecedente de dislipidemia diagnosticada a los 32 años y en tratamiento con estatinas, sin historia de consumo de sustancias psicoactivas, alcohol, tabaquismo, sobrepeso u obesidad. Como antecedentes familiares relató enfermedad coronaria y dislipidemia en madre, hermana y tíos maternos (entre ellas dos mujeres); estos últimos murieron de infarto agudo de miocardio antes de los 50 años. Su madre tuvo el primer infarto agudo de miocardio a los 55 años y es diabética insulino-requiriente. Ambas hijas, adolescentes, tienen dislipidemia documentada.

Fue valorada por primera vez por el grupo CES Cardiología en 2014, fecha en la que consultó para continuar manejo de su dislipidemia, dolor en el miembro superior derecho y dolor precordial de varios meses de evolución.

Debido al cuadro clínico y sus antecedentes personales, se hicieron varios estudios e intervenciones. Se llevó a arteriografía selectiva de miembros superiores en la que se documentó síndrome del opérculo torácico bilateral con compromiso severo de la extremidad superior derecha. También se realizó arteriografía coronaria en la que se evidenció compromiso severo del ostium de la primera rama diagonal (ramus intermedio), y así mismo se hizo angioplastia con doble balón e implantación de un stent medicado en el tercio medio de la arteria coronaria descendente anterior y primera rama diagonal. La arteria coronaria derecha presentaba enfermedad aterosclerótica difusa sin repercusión hemodinámica.

Debido a estos hallazgos y al cuadro clínico sugestivo de hipercolesterolemia familiar, se aplicaron los criterios de la escala holandesa "Dutch lipid clinic network" para hipercolesterolemia familiar (tabla 1), la cual arrojó un puntaje de 10 y apoyó el diagnóstico definitivo con base en los siguientes criterios: familiar en primer grado con enfermedad coronaria, familiar en primer grado con dislipidemia, menores de 18 años con anomalía en el c-LDL, enfermedad coronaria prematura, enfermedad vascular periférica y niveles actuales de c-LDL entre 191-250 mg/dl. Se estableció que el riesgo cardiovascular global por la escala de Framingham era del 39%.

Cabe anotar que el diagnóstico confirmatorio de hipercolesterolemia familiar debe realizarse con un estudio genético, prueba de oro para estos casos. En concordancia, este se solicitó al grupo GENOMACES, quienes reportaron tres mutaciones asociadas a dislipidemia, ubicadas en los genes APOA5, APOE y SCARB1. Adicionalmente, la paciente tiene otras mutaciones genéticas; pese a estos cambios no se ha reportado asociación clínica en las bases de datos genómicas, si bien otros cambios genéticos dentro del mismo gen se han relacionado directamente con las dislipidemias. Dichas mutaciones se encuentran en los genes: INSR (1 mutación, 1q23.1), APOB (1 mutación, 2p24.1), GCKR (2p23.3), ABCA12 (2q35), CELSR3 (3p21.31), MTP (4q23), ABCA13 (7p12.3), LDLRAD3 (11p13), CELA1 (12q13.13), LMF1 (16p13.3), APOBR (16p11.2), ABCA10 (17q24.3), INSR (19p13.2) y CELSR1 (22q13.31).

Respecto al tratamiento de su dislipidemia, previo al diagnóstico genético recibió diversos manejos: inicialmente fue tratada con dieta, ejercicio aeróbico (300 minutos por semana de moderada intensidad, según las indicaciones de la Sociedad Americana del Corazón<sup>2</sup>) y tratamiento farmacológico hipolipemiente intensivo (tabla 2), sin cambios significativos en los niveles de c-LDL (valores de LDL por encima de 200 mg/dl). No se reportó intolerancia a las estatinas, pero dada la intensidad del tratamiento se hicieron mediciones de creatinina quinasa (CK), que arrojaron resultados dentro de los límites normales.

Pese a todas las medidas farmacológicas y no farmacológicas mencionadas, no se logró controlar su perfil de lípidos

con la medicación de uso común: estatinas de alta intensidad, tratamiento combinado con ezetimibe y colestiramina (tabla 3). En consecuencia, se decidió iniciar manejo con evolocumab 420 mg subcutáneo con frecuencia mensual. Se ordenaron paraclínicos básicos previos al inicio de dicho medicamento para documentar la existencia o no de enfermedades reumatológicas, incluidos anticuerpos nucleares extractables (ENA), anticuerpos antinucleares (ANAS), proteína c reactiva y factor reumatoide, todos estos con resultados negativos. En la tabla 4 se muestra la evolución de los valores de laboratorio encontrados en la paciente a partir del inicio de evolocumab. Cabe anotar que hasta la fecha ha recibido 5 dosis de 210 mg quincenales, y no ha presentado eventos adversos; así mismo ha permanecido en estrecho seguimiento por parte del grupo de CES Cardiología.

## Revisión de tema

La hipercolesterolemia familiar es un desorden genético autosómico dominante que se caracteriza por niveles de c-LDL elevados en plasma, lo que ocasiona mayor riesgo para padecer enfermedad coronaria aterosclerótica prematura<sup>1,3</sup>. Este trastorno fue reconocido por primera vez en 1938 por el noruego Carl Muller, quien evidenció que existía una relación entre el nivel de c-LDL, los xantomas tendinosos y las lesiones coronarias<sup>4</sup>.

Como consecuencia del aumento del c-LDL circulante se generan unos cambios del endotelio que llevan a lesiones ateroscleróticas, enfermedad coronaria temprana, enfermedad arterial periférica y enfermedad valvular (principalmente estenosis aórtica)<sup>5,6</sup>, además de acumulación de colesterol en la piel, que conduce a la formación de xantomas, particularmente en superficies tendinosas (aquiliana y extensor de los dedos), arco presenil por depósitos en la córnea y xantelasmas por depósitos de colesterol alrededor de los ojos<sup>7,8</sup>. Los xantomas son patognómicos de la enfermedad y deben hacer sospechar el diagnóstico a cualquier edad<sup>7,9</sup>; por su parte, los xantelasmas se asocian más con enfermedad coronaria y mortalidad, de manera independiente del nivel de colesterol plasmático<sup>10</sup>.

Dentro de la hipercolesterolemia familiar se describen dos presentaciones según su alteración genética y cigocidad: hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigota. En la primera se clasifican niveles de colesterol entre 350-550 mg/dl, que se han relacionado con la aparición de enfermedad coronaria en hombres menores de 55 años y mujeres menores de 60 años<sup>7,11,12</sup>. En la segunda, los niveles de c-LDL alcanzan valores entre 650 y 1.000 mg/dl<sup>13</sup> y se relacionan con muerte por causas cardiovasculares en menores de 30 años.

Adicionalmente, se ha estimado que estos pacientes pueden padecer su primer evento coronario 20 años antes que la población general (42 años vs. 64 años)<sup>14</sup>. En un análisis de pacientes con enfermedad heterocigota hecho por el grupo "Simon Broome" en 1980, "era preestatinas", se documentó un aumento de mortalidad de hasta cien veces, a causa de enfermedad coronaria en jóvenes entre 20-39 años vs. población general<sup>15</sup>.

En cuanto a su epidemiología, se ha calculado que entre 14 a 34 millones de personas en el mundo sufren hipercolesterolemia familiar, no obstante, a menos del 1% se les realiza un diagnóstico adecuado<sup>1</sup>. La prevalencia

**Tabla 1** Criterios de "Dutch lipid clinic network" para hipercolesterolemia familiar, aplicados al caso

Criterios que cumple la paciente	Puntaje
Infarto agudo de miocardio en madre de la paciente a los 55 años por enfermedad coronaria. Requirió manejo con <i>bypass</i> coronario.	1
Hija de la paciente con hipercolesterolemia: Hija #1: 10 años, c-LDL <sup>*</sup> 141 mg/dl.	1
Menor de 18 años con c-LDL en percentil superior para edad y género (hija #1).	1
Paciente con enfermedad coronaria prematura (mujer menor de 60 años): implante de 2 <i>stents</i> medicados	2
c-LDL entre 191 y 250 mg/dl	3
<b>Total</b>	<b>8</b>

\* c-LDL: colesterol de baja densidad.

**Tabla 2** Cronología de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos recibidos por la paciente

	2012	2013	2014	2015	2016
<i>Dieta</i>	x	x	x	x	x
<i>Ejercicio*</i>	x	x	x	x	x
<i>Hipolipemiantes</i>					
Lovastatina - mg	-	20	20	-	-
Atorvastatina - mg	-	20	40	-	-
Rosuvastatina - mg	-	-	20	40	40
Ezetimibe - mg	-	-	-	10	10
Colestiramina - g	-	-	-	4	4
<i>Adherencia al tratamiento integral -%</i>	100	100	100	100	100
<i>c-LDL<sup>a</sup> más bajo identificado - mg/dl</i>	245	-	211,8	207	220,7

\* 5 veces por semana durante 2 horas cada día.

<sup>a</sup> c-LDL: colesterol de baja densidad.

de la forma heterocigota en europeos es de 1 en 500 (0,20%)<sup>13</sup>, sin embargo, un estudio más reciente de 69.016 individuos con hipercolesterolemia, familiar sugiere una prevalencia mayor: 1 por cada 200 habitantes<sup>16</sup>. Se han reconocido poblaciones con mayor prevalencia, entre estos, africanos<sup>1,7</sup>, canadienses, franceses (1 en 270), libaneses (1 en 85) y judíos Ashkenazi (1 en 72)<sup>14,17</sup>. Por su parte, la forma homocigota de la enfermedad afecta 1 de cada 1'000.000 de personas<sup>17</sup>.

Según la etiología, se sabe que esta enfermedad envuelve tres mutaciones genéticas diferentes: del R-LDL, de la ApoB y de la PCSK9<sup>18</sup>. En última instancia, todas estas alteraciones genéticas generan disminución de la degradación del c-LDL plasmático mediante diferentes mecanismos. Así, por ejemplo, los R-LDL, que están en su mayoría en la superficie hepática, son responsables de remover el c-LDL circulante. Se han documentado más de 1.288 mutaciones asociadas a este receptor, 79% de las cuales pueden generar hipercolesterolemia familiar, lo que constituye la etiología más común de la enfermedad<sup>19</sup>.

De otra parte, la ApoB es una proteína que actúa como ligando entre el c-LDL y el R-LDL; si hay mutaciones en la misma se impide la unión y, por tanto, su degradación. Esta mutación es causa del 5% de las hipercolesterolemias familiares.

El PCSK9 es el encargado de la eliminación de los R-LDL por medio de los lisosomas. Las mutaciones que aumentan la acción de esta proteína llevan a niveles disminuidos del R-LDL en los hepatocitos y en consecuencia a hiperlipidemia. Esta mutación contribuye al 1% de las hipercolesterolemias familiares<sup>7,20</sup>.

En el caso expuesto, las tres principales mutaciones encontradas se relacionan con enfermedades que claramente aumentan el riesgo cardiovascular:

La mutación en el gen ApoA5 (cromosoma 11q23.3) se asocia con hipertrigliceridemia familiar e hiperlipoproteinemia familiar tipo 5<sup>21</sup>. La mutación en el gen ApoE, ubicado en el cromosoma 19q13.32, se relaciona con aterosclerosis e hiperlipoproteinemia familiar tipo 3<sup>22</sup>, mientras que la mutación del SCARB1, cromosoma 12q24.31, se

**Tabla 3** Exámenes de laboratorio antes del inicio de los inhibidores del PCSK9

	2009	2012	2014		2015		2016	
			Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
<i>Perfil lipídico</i>								
Colesterol total - mg/dl	254	301	258	257	270	299	283	270
c-HDL* - mg/dl	52	40	31	34	47	-	44,5	32
c-LDL <sup>a</sup> - mg/dl	187	245	214	211,8	207	237,8	220,7	222,6
Triglicéridos - mg/dl	75	78	64	56	80	76	100,9	77
Apolipoproteína B- mg/dl	-	-	143	-	-	-	202,9	122
Apolipoproteína A1- mg/dl	-	-	130	-	-	-	129	133
Lipoproteína - mg/dl	-	-	-	-	-	-	-	10,1
<i>Perfil tiroideo</i>								
Hormona estimulante de tiroides - mU/ml	-	-	3,16	-	3,21	2,5	-	3,58
Tiroxina libre - ng/dl	-	-	-	-	-	-	-	0,98
<i>Creantina quinasa total - UI/L</i>	-	-	-	-	-	-	-	66,41

\* c-HDL: colesterol de alta densidad.

<sup>a</sup> C-LDL: colesterol de baja densidad.

**Tabla 4** Exámenes de laboratorio posteriores al inicio de los inhibidores del PCSK9 (evolocumab)

	A las 4 semanas	A las 8 semanas
<i>Perfil lipídico</i>		
Colesterol total - mg/dl	215,6	181
c-HDL* - mg/dl	51	48
c-LDL <sup>a</sup> - mg/dl	149,8	121,6
Triglicéridos - mg/dl	-	57
<i>Perfil hepático</i>		
Aspartato aminotransferasa - U/L	-	19
Alanino aminotransferasa - U/L	-	13
Fosfatasa alcalina - U/L	-	50,4
Gamma glutamil transferasa U/L	14	16
<i>Perfil renal</i>		
Creatinina - mg/dL	0,68	0,68
Nitrógeno ureico - mg/dL	11,67	13,63
<i>Perfil tiroideo</i>		
Hormona estimulante de tiroides - mU/mL	2,14	2,82
Tiroxina libre (T4) - ng/dL	0,95	

\* c-HDL: colesterol de alta densidad.

<sup>a</sup> C-LDL: colesterol de baja densidad.

asocia con niveles bajos de proteínas de alta densidad (c-HDL)<sup>23</sup>.

Hasta la fecha la hipercolesterolemia familiar es subdiagnosticada y, por ende, subtratada. Se estima que solo se reconoce el 20% de los casos<sup>13</sup>. Un diagnóstico adecuado debe incluir, por tanto, una combinación entre historia familiar, signos clínicos y concentración de c-LDL. Así mismo, es pertinente excluir todas las causas secundarias de hiperlipidemia (diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad hepática y renal, medicamentos, sedentarismo, entre otras)<sup>4</sup>. Para ello existen dos herramientas diagnósticas frecuentemente utilizadas: los criterios de "Dutch Lipid Clinic Network" y los de "Simon Broome", ambos combinan el nivel de LDL en plasma, historia familia y marcadores genéticos<sup>24</sup>.

Otra forma de diagnóstico es la tamización con un individuo como caso índice, necesaria debido a la alta prevalencia, mortalidad y morbilidad de la enfermedad; es de anotar que es más efectiva cuando se realiza en familiares en primer grado de consanguinidad del caso índice<sup>25</sup>. Los casos índices deben ser sometidos a estudios genéticos, y la mutación hallada es la que se estudia en los familiares. Este método identifica el 50% de los casos totales de hipercolesterolemia familiar<sup>26</sup>. Se debe aclarar que hasta un 40% de pacientes diagnosticados con criterios clínicos no presentan una mutación genética identificable; en consecuencia, estos individuos tienden a presentar menores niveles de c-LDL y a tener mejor pronóstico<sup>24,27</sup>.

El objetivo principal del tratamiento de la hipercolesterolemia familiar es la reducción de los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Hasta la fecha, éste se basa en los niveles de c-LDL y no en las mutaciones genéticas específicas<sup>3</sup>. La Asociación Americana de Lípidos (NLA) y el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido, recomiendan una reducción de la concentración de c-LDL mayor al 50% del nivel previo al tratamiento<sup>13,28</sup>.

Dentro de las opciones farmacológicas, la primera línea de tratamiento para la hipercolesterolemia familiar heterocigota son las estatinas de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día o la rosuvastatina 40 mg/día)<sup>29</sup>, las cuales disminuyen la enfermedad coronaria hasta un 80% si se inician como tratamiento preventivo en la adultez temprana<sup>30</sup>. La respuesta inicial debe ser monitorizada uno a tres meses después del inicio. Si el objetivo de disminución de más del 50% del valor inicial de c-LDL no se ha logrado después de tres meses, el paso a seguir es la adición de un segundo medicamento, en cuyo caso el más usado es el ezetimibe, que disminuye los niveles de c-LDL un 15-20% adicional y aumenta la cantidad de R-LDL en la superficie hepática<sup>3,4,31</sup>. Si pese a la doble terapia, tres meses después, el objetivo no se cumple, se agrega un tercer medicamento (PCSK9 o sequestrador de sales biliares)<sup>3</sup>.

En pacientes con intolerancia a las estatinas, la combinación entre ezetimibe, niacina, sequestradores de ácidos biliares y posiblemente inhibidores PCSK9 representa la única alternativa de tratamiento<sup>24</sup>. Contrario a lo anterior, un estudio en 1.249 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota evidenció que de 96% de los casos tratados con estatinas, solo el 47% lograba la meta (reducción del 50% del c-LDL inicial) y sólo el 21% alcanzaba niveles de c-LDL menores de 100 mg/dl. Casi un tercio (27%) de los pacientes que no cumplían las metas ya tenían prescripción de terapia combinada con ezetimibe<sup>4,32</sup>. Por todo ello, en los últimos 5 años se han intentado crear nuevas tecnologías en busca de medicamentos que controlen de manera más eficiente la hipercolesterolemia familiar y sus complicaciones subsecuentes. En 2012 y 2013, respectivamente, surgieron el lomitapide (inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal) y el mipomersen (inhibidor de oligonucleótido antisentido de Apo B100) para hipercolesterolemia familiar homocigota. En 2015 se aprobaron dos inhibidores de PCSK9 (alirocumab y evolocumab)



**Tabla 5** Características de los inhibidores del PCSK9 aprobados para aplicación en seres humanos

	Alirocumab	Evolocumab
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea
Biohabilidad	75%	82%
Indicaciones	Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota que se encuentren con máximas dosis de estatinas y control dietario.	Pacientes mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigota que no logran alcanzar las metas del c-LDL con las dosis máximas de estatinas tolerables y dieta.
	Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieran reducción adicional de c-LDL o que no toleren las estatinas.	Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren reducción adicional del c-LDL
Dosis	150 mg cada 15 días	Pacientes intolerantes a las estatinas 420 mg cada 4 semanas (eficacia similar con dosis de 140 mg cada 2 semanas)
Resultados hasta la fecha	Reducción del c-LDL del 50%	Reducción promedio del c-LDL del 51% al adicionarse con estatinas.
Efectos adversos	Nasofaringitis (10,5%), infecciones de vía aérea superior (9,3%), influenza (7,5), dolor lumbar (6,22%).	Nasofaringitis (11,3%), reacciones en el sitio de inyección (7,2%), influenza (5,7%), infección urinaria (4,8%)
En estudio	Eventos cardiovasculares a largo plazo (estudio ODYSSEY)	Eventos cardiovasculares a largo plazo (estudio FOURIER)

para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota<sup>33</sup>.

Los efectos clínicos del PCSK9 fueron reconocidos inicialmente por Abifadel et al., quienes en 2003, describieron en dos familias francesas mutaciones que potencian la función del gen de PCSK9. Estos pacientes tenían c-LDL elevado en asociación con aumento de enfermedad coronaria<sup>34</sup>. Posteriormente, estudios en animales identificaron la función del PCSK9, molécula sintetizada en el hígado que en circulación se une al R-LDL hepático y al complejo PCSK9/R-LDL, que es endocitado e internalizado en el lisosoma donde es sometido a degradación. Este proceso reduce la capacidad de remover el c-LDL circulante y se traduce en niveles aumentados del mismo<sup>35,36</sup>. El "Dallas Heart Study" encontró individuos con mutaciones que disminuían la función del gen PCSK9 llevando a 28% menos c-LDL circulante que la población general<sup>37</sup>. Estos estudios plantearon la posibilidad de que la inhibición farmacológica del PCSK9 podría disminuir el c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia.

Así pues, se ha logrado la inhibición del PCSK9 mediante la creación de anticuerpos monoclonales humanizados que no atraviesan la barrera hematoencefálica y que son

capaces de aumentar la remoción del c-LDL circulante<sup>33</sup>. Al ser inyectado el anticuerpo anti-PCSK9 se une al PCSK9 circulante agotándolo rápidamente, y en consecuencia se genera menor degradación de R-LDL en compartimentos lisosomales, aumento de R-LDL en la superficie hepática y disminución de los niveles de c-LDL<sup>35</sup>. Se han creado tres medicamentos de este tipo: alirocumab, evolocumab y bococizumab. Los dos primeros ya están aprobados por la FDA y la EMA para uso en seres humanos. En la [tabla 5](#) se resumen algunas características de estos dos medicamentos<sup>38,39</sup>.

El evolocumab es un anticuerpo monoclonal humano completo tipo IgG2. Los estudios hechos hasta el momento estiman que este fármaco logra reducir en un 60% la concentración de c-LDL cuando se administra en las dosis probadas por estudios de fase III<sup>40-42</sup>, con una disminución de los niveles circulantes de PCSK9 del 85-95% después de una semana de la administración<sup>43</sup>.

El primer estudio de fase III que evaluó el evolocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota fue el RUTHERFORD-2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo controlado, en el que se incluyeron 331 pacientes: un grupo recibió 210 mg de evolocumab cada

**Tabla 6** Comportamiento de los parámetros básicos del perfil lipídico de la paciente posterior al inicio de los inhibidores del PCSK9

	A las 4 semanas	A las 8 semanas
Colesterol total - mg/dl	↓20,14	↓32,96
c-HDL* - mg/dl	↑59,3	↑50
c-LDL <sup>a</sup> - mg/dl	↓32,7	↓44,92
Triglicéridos - mg/dl	-	↓25,97

\* c-HDL: colesterol de alta densidad.

<sup>a</sup> c-LDL: colesterol de baja densidad.

2 semanas (420 mg mensuales), y el otro placebo. Luego de 12 semanas, el grupo que había recibido dosis quincenales de evolocumab presentaba una disminución del c-LDL entre el 59-60% comparado con el placebo. También se demostró una disminución del 15% en los triglicéridos y un incremento del 7% en el c-HDL. Al parecer, la respuesta al evolocumab es independiente del tipo de mutación que cause la hipercolesterolemia familiar heterocigota<sup>42</sup>. Para el caso expuesto se calcularon los valores porcentuales en los que aumentaron o disminuyeron los parámetros básicos del perfil lipídico respecto a los valores inmediatamente previos al inicio de la aplicación de evolocumab (tabla 6).

Existen reportes de efectos adversos generados por la administración del evolocumab. En los estudios de fase II y III se informa un abandono al tratamiento entre el 1,9 al 2,3% por eventos adversos<sup>44</sup>. Los más reportados hasta la fecha son: nasofaringitis (5,9% en el grupo de evolocumab vs. 4,8% en el grupo control), infecciones de vía respiratoria superior (3,2 vs. 2,7%), cefalea (3,0 vs. 3,2%), dolor de espalda (3,0 vs. 2,7%) y mialgias (2,5 vs. 2,6%). Entre los efectos adversos de interés se encuentran reacciones en el sitio de punción (3,3 vs. 3,0%), elevación de creatinina quinasa más de 5 veces el límite superior de normalidad (0,7 vs. 0,7%), elevaciones de ALT y/o AST más de 3 veces al límite superior de normalidad (0,4 vs. 1%) y alteraciones neurocognitivas (amnesia, delirium, desorientación y alteraciones en la memoria) (0,1 vs. 0,3%) las cuales están en estudio en el EBBINGHAUS<sup>44,45</sup>. Entre 2-8% de los pacientes en los estudios discontinuaron el medicamento, sin claridad sobre la causa de ésta. Así mismo, por la composición del inhibidor de PCSK9 (anticuerpo humanizado) se pueden generar anticuerpos contra el inhibidor de PCSK9, pero hasta ahora no se han demostrado con frecuencia y no han disminuido la eficacia del medicamento<sup>33</sup>.

## Conclusiones

Pese a que la hipercolesterolemia familiar no se presenta en un gran porcentaje de la población, merece ser sospechada y diagnosticada, a raíz de las consecuencias cardiovasculares significativas que genera. Por tanto, su detección temprana permite impactar en intervenciones oportunas.

En la actualidad, los inhibidores del PCSK9 se han convertido en una alternativa prometedora para aquellos que no responden a las terapias convencionales y cursan con enfermedades tan severas como la hipercolesterolemia familiar. Por ahora, dichos inhibidores, especialmente, el evolocumab en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota, parecen ser una terapia prometedora en términos de disminución de valores de colesterol total, c-LDL y triglicéridos y aumento de c-HDL. Falta estudios y seguimientos muy estrechos y objetivos en el tiempo, que corroboren o contradigan los beneficios y eventos adversos encontrados hasta el momento en los pacientes que se someten a estas nuevas opciones terapéuticas.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* [Internet]. 1 de diciembre de 2013 [Acceso 7 Nov 2016];34(45). Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=23956253&site=eds-live>
- Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, Ekelund U, Freedson PS, Gary RA, et al. Guide to the assessment of physical activity: clinical and research applications: a scientific statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2259–79.
- Gidding SSM, Ann Champagne MR, de Ferranti SDM, Defesche J, Ito MKP, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. [Miscellaneous Article]. *Circulation*. 2015;132:2167–92.
- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013;34:962–71.
- Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 1995;238:451–9.
- Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1438–43.
- Cartier JL, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia: advances in recognition and therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59:125–34.
- Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:1079–88.
- Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJG. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009;207:311–7.
- Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d5497.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973;52:1544–68.

12. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223:262–8.
13. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 3 Suppl:S1–8.
14. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1974;49:476–88.
15. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991; 303(6807):893–6.
16. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956–64.
17. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:407–20.
18. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:214–25.
19. Usifo E, Leigh SEA, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012;76:387–401.
20. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146–57.
21. APOA5[*gene*] - ClinVar - NCBI [Internet]. [Acceso 21 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=APOA5%5Bgene%5D>
22. APOE[*gene*] - ClinVar - NCBI [Internet]. [Acceso 21 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=APOE%5Bgene%5D>
23. SCARB1[*gene*] - ClinVar - NCBI [Internet]. [Acceso 21 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SCARB1%5Bgene%5D>
24. Hughes DP, Viljoen A, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia in the era of genetic testing. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:42.
25. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:791–803.
26. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MAW, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJP, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med*. 2004;4:97–104.
27. Clarke REJ, Padayachee ST, Preston R, McMahon Z, Gordon M, Graham C, et al. Effectiveness of alternative strategies to define index case phenotypes to aid genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia. *Heart Br Card Soc*. 2013;99:175–80.
28. Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R, NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2009;59:773–6.
29. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577–81.
30. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
31. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
32. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BPM, Liem AH, Kastelein JJP, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209:189–94.
33. Wierzbicki AS, Grant P. Drugs for hypercholesterolaemia—from statins to pro-protein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibition. *Clin Med*. 2016;16:353–7.
34. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–6.
35. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108–18.
36. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J*. 2015;36:2415–24.
37. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* [Internet]. 1 de febrero de 2005 [Acceso 16 Nov 2016];37(2). Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mcd&AN=15654334&site=eds-live>
38. Merchán A, Ruiz AJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:4–26.
39. Gupta S. Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:421–33.
40. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2531–40.
41. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541–8.
42. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD- 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331–40.
43. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 8 de mayo de. 2014;370:1809–19.
44. Keating GM. Evolocumab: a review in hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs Devices Interv*. 2016;16:67–78.
45. Toth PP, Sattar N, Genest J, Descamps OS, Dent R, Djedjios C, et al. A comprehensive safety analysis of 6026 patients from phase 2 and 3 short and long term clinical trials with evolocumab (AMG 145). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 [Acceso 17 Nov 2016];65(10.S). Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2198685>