

# TERAPIA MONOCLONAL EN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EL FUTURO DE LA MEDICINA

*Monoclonal Therapy in Familial Hypercholesterolemia. The future of medicine.*

**AUTOR:** Luis Miguel Alfonso Fernández Gutiérrez<sup>1\*</sup>

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad a nivel mundial. El factor de riesgo más común para la aterosclerosis es la elevación del colesterol LDL circulante, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Estos pacientes tienen una mutación que impide el removimiento del LDL circulante, lo que los coloca en un alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares prematuras.

Por lo tanto, este artículo se enfoca en la evolución del manejo de estos pacientes, ya que se ha observado que el 50% de los pacientes tratados con dosis máximas de estatinas + ezetimibe no logran alcanzar los valores recomendados de colesterol LDL y tampoco tienen una disminución en el riesgo cardiovascular. El tratamiento más prometedor hasta la fecha ha sido el uso de anticuerpos monoclonales contra PCSK9.

Se realizó una revisión descriptiva de la literatura, para indagar sobre la terapia con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

## ABSTRACT

*Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Elevation of circulating LDL cholesterol is the most common risk factor for atherosclerosis, especially in patients with familial hypercholesterolemia. These patients have a mutation that prevents the removal of circulating LDL, having a high risk of premature cardiovascular disease.*

*For this reason, this article is focused on the evolution of the management of these patients, since it has been observed that 50% of patients with maximum doses of statins + Ezetimibe do not reach the recommended values of LDL cholesterol and do not have a decrease of their cardiovascular risk. Where the most promising treatment has been the use of monoclonal antibodies against PCSK9.*

*Objectives: A descriptive review of the literature was carried out to inquire about monoclonal antibody therapy for familial hypercholesterolemia*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares afectan a más de 85 millones de personas alrededor del mundo. La aterosclerosis es una condición de inicio temprano y continua durante toda la vida. Esta patología se caracteriza por cambios a nivel endotelial y posteriormente acumulación de LDL. Las estrías de grasa, que son las lesiones más tempranas, se encuentran en la aorta (en la primera década de vida), las arterias coronarias (en la segunda década de vida) y las arterias cerebrales (en la tercera década de vida). Estas estrías de grasa generan placas ateroscleróticas, lo que conduce a un estrechamiento del lumen, causando isquemia y, posteriormente, un evento aterotrombótico.

Diversos estudios indican que el principal factor de riesgo para contraer aterosclerosis son los niveles elevados de colesterol LDL-C. Estos niveles circulantes se determinan principalmente por el número de receptores hepáticos de colesterol LDL (LDLR) y la expresión/activación de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (1).

Los tratamientos para prevenir o tratar la aterosclerosis pueden ser costosos, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar, quienes tienen una mutación que impide el removimiento del LDL circulante y, por lo tanto, tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (2). Actualmente, se han aprobado dos anticuerpos monoclonales contra PCSK9 (Alirocumab y Evolocumab), ambos se administran por vía subcutánea (2).

## MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica: Se realizó una revisión descriptiva de la literatura, utilizando principalmente los buscadores de Cochrane y PubMed/ MEDLINE.

Se seleccionaron los estudios para su inclusión en la revisión. Los estudios se incluyeron si cumplían los siguientes criterios: ensayos controlados aleatorios, pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia, los pacientes recibieron PCSK9-mAbs y seguridad y eficacia de los hallazgos. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: informes duplicados, casos que no fueran relacionados con hipercolesterolemia familiar.

## PCSK9

Una de las mutaciones se encuentra en la PCSK9, una proteasa de 72-kd expresada en el hígado que contiene tres dominios: un prodominio N-terminal, un dominio catalítico y un carboxilo terminal. Aunque no se conoce con certeza la fisiología mediante la cual la PCSK9 reduce los receptores hepáticos de LDL, se ha propuesto una hipótesis desarrollada por el laboratorio del Dr. Jay Horton que sugiere que la PCSK9 degrada dichos receptores. La PCSK9 se une al receptor de LDL en la superficie

de las células y posteriormente el complejo PCSK9-LDL se internaliza. Una vez en el ambiente ácido del endosoma, la afinidad de la PCSK9 por los receptores de LDL aumenta considerablemente. La unión de la PCSK9 al receptor de LDL provoca la redistribución de los receptores de LDL desde la superficie celular a los lisosomas. Se cree que esta unión produce cambios conformacionales en el receptor de LDL que lo hacen incapaz de ser clasificado para el reciclado endosómico, lo que disminuye su capacidad para eliminar el LDL circulante (3)

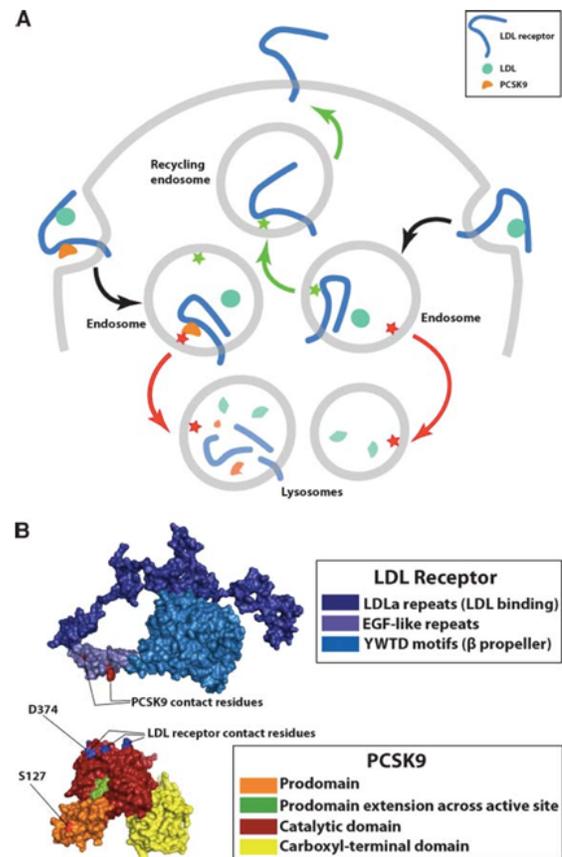


Imagen 1. Modelo de clasificación mediada por PCSK9 de receptores LDL a lisosomas [Image]. (2022). Recuperado de [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)42360-0/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)42360-0/fulltext)

## ALIROCUMAB

Desde la introducción de la lovastatina, el primer inhibidor comercialmente disponible de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, en la práctica clínica en 1987, las estatinas han demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular y niveles elevados de colesterol LDL. A pesar de los excelentes resultados de esta familia de medicamentos, la protección es subóptima en pacientes con hipercolesterolemia familiar y en casos de intolerancia, lo que conlleva un considerable riesgo residual (4).

Por lo tanto, diversas terapias, como los anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9, han demostrado su eficacia en la reducción eficiente de los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, estos tratamientos tienen un costo estimado de \$14,000 dólares por año y hay pocos estudios establecidos sobre su seguridad a largo plazo (4).

Alirocumab/ SAR236553, es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la PCSK9, este inhibe la degradación hepática de LDLR, aumenta la eliminación hepática de LDL-C y reduce su concentración plasmática, lo que se traduce en beneficios significativos para pacientes con alto riesgo cardiovascular. En el estudio ODYSSEY, se observó que Alirocumab redujo los eventos cardiovasculares y la mortalidad en estos pacientes (5).

La dosis inicial recomendada es de 75 mg, pudiendo ser aumentada a 150 mg si la reducción de LDL-C no es suficiente (5). Estudios han demostrado que con esta dosis, Alirocumab reduce el nivel de LDL-C en un 49.14%, disminuye los niveles de triglicéridos en un 10.26%, así como los niveles de colesterol total, colesterol no-HDL, Apo B y Lp, y aumenta los niveles de colesterol HDL y Apo-A1 (6).

### EVOLUCUMAB

Se ha evaluado que menos del 5% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar logran alcanzar metas de LDL-C inferiores a 70 mg/dl, y en su mayoría solo llegan a alcanzar metas de menos de 100 mg/dl utilizando Lomitapide o Mipomersen en combinación, los cuales son costosos y no están completamente exentos de riesgos. Es importante destacar que estos fármacos no han sido aprobados para su uso en la población pediátrica, a pesar de que los hallazgos de la hipercolesterolemia familiar suelen manifestarse desde edades tempranas.

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal que disminuye los niveles plasmáticos de LDL-C, disminuyendo la degradación de los receptores LDL y aumentándolos a nivel celular. Actualmente, está aprobado como complemento a la dieta y a la terapia con estatinas en la dosis máxima tolerada en pacientes con hipercolesterolemia familiar (9).

Se realizó un estudio "TESLA" (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) donde los resultados indicaron que Evolocumab redujo los niveles de LDL-C 31% en comparación a los pacientes tratados con placebo (10). Otro estudio, RUTHERFORD-2, realizado después del estudio TESLA, indicó que los pacientes tratados con Evolocumab, disminuían sus niveles de LDL-C 61% en comparación con los pacientes tratados con placebo (11). En otro estudio, más extenso, TAUSSIG, siguió a los pacientes tratados con Evolocumab por 1 año 7 meses, dando como resultado la eficacia y seguridad de este tratamiento a largo plazo como se demuestra en la figura 1 (12).

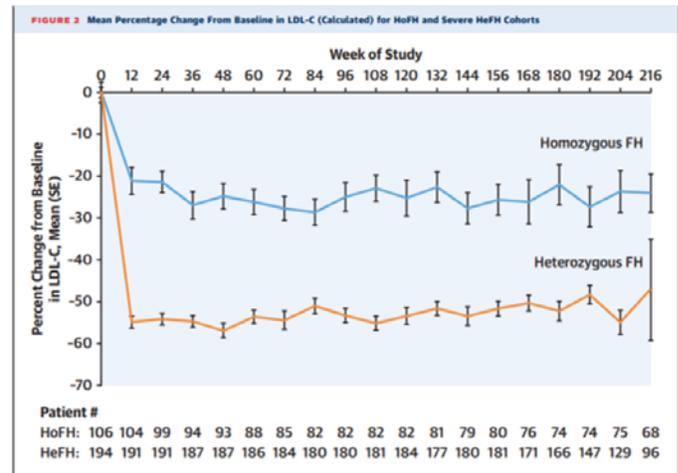


Fig 2. Los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se redujeron persistentemente con evolocumab en las semanas 12 a 216 pacientes en comparación con basal en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) e hipercolesterolemia familiar heterocigota grave (HeFH). Los cambios porcentuales medios en LDL-C fueron del 21,2 % en la semana 12 y del 24,0 % en la semana 216 para los pacientes con HoFH. Cambios porcentuales medios en el C-LDL en el grupo de HFHe grave fue del 54,9 % en la semana 12 y del 47,2 % en la semana 216. Después de la semana 216, el número de pacientes evaluados en el grupo HoFH o HeFH grave cayó por debajo de 20 y, por lo tanto, no se representa. SE ¼ error estándar

### CONCLUSIÓN

La hipercolesterolemia familiar se caracteriza por niveles elevados de LDL-C, enfermedades cardiovasculares tempranas y la aparición de xantomas. Esto se debe a una mutación en los receptores de LDL, en la apoproteína B100 y en el PCSK9. Hoy en día, se sabe que el PCSK9 es una pieza clave en el metabolismo del colesterol y se han desarrollado varios fármacos que ayudan a inhibir su función. Actualmente, solo existen tres fármacos a nivel mundial: Alirocumab, Evolocumab e Inclisiran. Sin embargo, únicamente Alirocumab y Evolocumab están aprobados por la FDA (15). Aunque el costo es relativamente alto y puede ser un problema, se requiere un enfoque interprofesional para garantizar un seguimiento adecuado del paciente. Es un gran avance que los inhibidores de PCSK9 puedan reducir drásticamente el LDL-C incluso en pacientes con hipercolesterolemia familiar que tienen dificultades para alcanzar los objetivos deseados de LDL que se encuentran en tratamiento con fármacos convencionales. Sin embargo, todavía faltan muchos estudios sobre el beneficio a largo plazo de estos anticuerpos monoclonales en términos de mortalidad por causas cardiovasculares.

### CONFLICTO DE INTERÉS

El autor no tiene conflictos de intereses a revelar.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por la Universidad Anáhuac Querétaro, del área de ciencias de la salud.

## REFERENCIAS

1. Yurtseven E, Ural D, Baysal K, Tokgözoğlu L. An Update on the Role of PCSK9 in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Sep 1;27(9):909-918. doi: 10.5551/jat.55400. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32713931; PMCID: PMC7508721.
2. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 20;10(10):CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub3. PMID: 33078867; PMCID: PMC8094613.
3. Peterson, A.S., Fong, L.G. and Young, S.G. (2008) "PCSK9 function and physiology," *Journal of Lipid Research*, 49(6), pp. 1152–1156. Available at: <https://doi.org/10.1194/jlr.e800008-jlr200>.
4. Siasos G, Oikonomou E, Tousoulis D. Alirocumab and evolocumab: an indirect comparison of cardiovascular benefits. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 May 23;7(3):236-237. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa031. PMID: 32375175.
5. Wanting Wang, Zhaoqiang Feng, Jinghui Bai. Effects of alirocumab on cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021, 22(3), 873–881. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203093>
6. Ge X, Zhu T, Zeng H, Yu X, Li J, Xie S, Wan J, Yang H, Huang K, Zhang W. A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia. *Biomed Res Int*. 2021 Oct 31;2021:8032978. doi: 10.1155/2021/8032978. PMID: 34754882; PMCID: PMC8572599.
7. Ogura M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. *J Cardiol*. 2018 Jan;71(1):1-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.07.002. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28784313.
8. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, López JAG, Bray S, Kurtz CE, Hamer AW, Raal FJ. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 18;75(6):565-574. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.020. PMID: 32057369.
9. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, 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
10. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341–50
11. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.
12. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study.
13. Buonuomo PS, Mastrogiorgio G, Leone G, Rana I, Gonfiantini MV, Macchiaiolo M, Vecchio D, Gnazzo M, Bartuli A. Evolocumab in the management of children <10 years of age affected by homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021 May;324:148-150. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.026. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33824001.
14. R.D. Santos, A. Ruzza, G.K. Hovingh, et al., Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia, *N. Engl. J. Med.* 383 (14) (2020 Oct 1) 1317–1327.
15. Pokhrel B, Yuet WC, Levine SN. PCSK9 Inhibitors. 2022 May 13. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28846236.