

que esta técnica podría eliminar las moléculas inflamatorias derivadas del estrés oxidativo secundario a la sobreproducción y acumulación de porfirinas con la consecuente mejoría de la sintomatología del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pendón-Ruiz de Mier MV, Álvarez-Lara MA, Ojeda-López R, Martín-Malo A, Carracedo J, Caballero-Villarraso J, et al. Eficacia de la hemodiafiltración con regeneración del ultrafiltrado en la reducción de cadenas ligeras en mieloma múltiple con insuficiencia renal. *Nefrología*. 2013;33:788-796.
2. Riccio E, Cataldi M, Minco M, Argentino G, Russo R, Brancaccio S, et al. Evidence that p-cresol and IL-6 are adsorbed by the HFR cartridge: towards a new strategy to decrease systemic inflammation in dialyzed patients? *PLoS One*. 2014;9:e95811. doi: 10.1371/journal.pone.0095811.
3. González-Diez B, Cavia M, Torres G, Abaigar P, Camarero V, Muñoz P. The effects of 1-year treatment with a haemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR) dialysis on biomarkers of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Mol Biol Rep*. 2012;39:629-34. doi: 10.1007/s11033-011-0780-8.
4. Calò LA, Naso A, Davis PA, Pagnin E, Corradini R, Tommasi A, et al. Hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate: Effect on heme-oxygenase-1 and inducible subunit of nitric oxide synthase and implication for oxidative stress and inflammation. *Artif Organs*. 2011;35:183-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2010.01045.x>.
5. Chevalier L, Tielemans C, Debelle F, Vandervelde D, Fumeron C, Mandart L, et al. Isonatric Dialysis Biofeedback in Hemodiafiltration with Online Regeneration of Ultrafiltrate in Hypertensive Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Study. *Blood Purif*. 2016;41:87-93. <http://dx.doi.org/10.1159/000441967>.
6. Hougardy JM, Husson C, Mackie NE, van Vooren JP, Gastaldello K, Nortier JL, et al. Hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate for severe nevirapine intoxication in a HIV-infected patient. *AIDS*. 2012;26:653-5. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283509770>.

Tania Monzón*, Yanet Parodis, F. Valga, Francisco Henríquez y Gloria Antón Pérez

Servicio de Nefrología, Centro de Hemodiálisis AVERICUM SL Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: taniarmv@msn.com (T. Monzón).

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. 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/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.09.006>

Evolocumab para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en enfermedad renal crónica avanzada y diálisis

Evolocumab for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in end-stage chronic kidney disease and dialysis

Sr. Director:

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una de las enfermedades metabólicas hereditarias más frecuentes que se caracteriza por niveles plasmáticos anormalmente elevados de colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y una elevada tasa de morbimortalidad cardiovascular prematura¹.

La HF se asocia a mutaciones en varios genes que alteran la capacidad del hígado para eliminar adecuadamente las partículas de c-LDL del torrente circulatorio. Aunque generalmente el diagnóstico es clínico y/o de laboratorio, es necesario el estudio genético para un diagnóstico definitivo^{1,2}.

Se transmite de forma autosómica dominante y la causa más frecuente son mutaciones genéticas de los receptores LDL (rLDL); menos frecuentes son las mutaciones en el gen de la apolipoproteína B100 (apo-B100) o de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)¹.

Recientemente se han aprobado 2 anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9 (evolocumab: Rephata[®] y alirocumab: Praluent[®]) para el control de la dislipemia en pacientes de alto riesgo en los que no se consigue una reducción suficiente del c-LDL con los tratamientos hipolipemiantes habituales³.

Evolocumab se ha autorizado para pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y

Tabla 1 – Perfil lipídico en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad renal crónica a lo largo de su evolución en función del tratamiento con evolocumab

	2011	2013	Feb/16	Jun/16	Oct/16	Feb/17	May/17	Ago/17	Nov/17	Ene/18	Mar/18	May/18
Tratamiento con iPCSK9	Evolocumab					Sin tratamiento			Evolocumab			
Tratamiento renal sustitutivo	Diálisis peritoneal											
Creatinina; mg/dl	1,12	1,42	2,55	3,46	4,22	5,02	4,85	5,1	4,61	5,67	5,04	4,81
FGe CKD-EPI; ml/min/1,73 m ²	90	66	32	22	17	14	15	14	16	12	14	15
ColT; mg/dl	239	260	199	120	146	115	152	163	77	112	98	117
c-LDL; mg/dl	162	185	129	58	73	51	95	103	19	47	42	50
c-HDL; mg/dl	49	47	45	42	41	42	34	37	44	45	35	49
TG; mg/dl	140	142	127	102	159	110	114	113	71	101	104	90
Lp(a); mg/dl	—	49,5	38,7	16,4	20,2	13,2	29,5	35,6	29,7	14,1	7,9	9,8

ColT: colesterol total; FGe: filtrado glomerular estimado; c-HDL: colesterol HDL; iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; c-LDL: colesterol LDL; Lp(a): lipoproteína (a); TG: triglicéridos.

no familiar), dislipemia mixta o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, como complemento a la dieta: 1) en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no alcanzan niveles objetivo de c-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien 2) solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas; y para pacientes a partir de 12 años con HF homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes⁴.

Presentamos el caso de un varón de 33 años con antecedentes de obesidad, hiperuricemia e infarto agudo de miocardio a los 25 años con angioplastia e implante de stent en arteria coronaria descendente anterior.

Tras el evento cardiaco y el hallazgo de cifras elevadas del c-LDL (>160 mg/dl), se inició tratamiento con rosuvastatina 20 mg/día y ezetimiba 10 mg/día. El estudio genético localizó una mutación en el rLDL, confirmando el diagnóstico de HF heterocigota, (mutación M079, identificación genética c.1342C>T, identificación proteica p.Gln427X).

En 2011, a los 27 años, había sido remitido a nefrología por proteinuria (0,5 g/día) y microhematuria. A los 2 años de seguimiento se plantea biopsia renal por persistencia de proteinuria (0,8 g/día), microhematuria y deterioro de la función renal (creatinina 1,42 mg/dl), filtrado glomerular estimado (FGe) por CKD-EPI 66 ml/min/1,73 m², que el paciente desestima, discontinuando seguimiento nefrológico.

En 2016 se inicia tratamiento con evolocumab (140 mg/15 días) por insuficiente control del c-LDL logrando un óptimo control de las cifras.

Se remite de nuevo a nefrología un año después con creatinina 4,22 mg/dl, FGe CKD-EPI 17 ml/min/1,73 m². Ante la rápida progresión de la insuficiencia renal (IR), aunque probablemente debida a la evolución natural de la enfermedad renal, se decide la retirada de evolocumab tras 12 meses de tratamiento al no estar probado en pacientes con IR avanzada. Se observa entonces un ascenso del c-LDL, a pesar de mantener tratamiento con rosuvastatina y ezetimiba. Dado el elevado riesgo cardiovascular del paciente por la HF y la IR, se decide reiniciar evolocumab a los 6 meses con la misma dosis, manteniendo rosuvastatina y

ezetimiba. El paciente inicia programa de diálisis peritoneal en 2018 conservando un adecuado control lipídico y sin evidencia de efectos adversos atribuibles al anticuerpo monoclonal. En la [tabla 1](#) se observa la evolución del perfil lipídico y la función renal antes y después del tratamiento con evolocumab.

La seguridad y la tolerabilidad de evolocumab fue probada en el estudio OSLER para pacientes con hipercolesterolemia⁵, sin embargo los pacientes con IR grave (FGe <30 ml/min/1,73 m²) no han sido estudiados en ensayos de fases II y III⁶. En pacientes con IR leve o moderada no es necesario ajuste de dosis⁷. En fase I los resultados de farmacocinética y farmacodinamia mostraron que la exposición media a evolocumab fue menor en los pacientes con IR grave o en hemodiálisis en comparación con sujetos sin IR⁷. Los datos de seguridad fueron similares entre los grupos y no se observó una diferencia clínicamente significativa del c-LDL^{4,7}.

A pesar de su elevada prevalencia, la HF sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada e infratada¹. El screening y el diagnóstico precoz son necesarios para una adecuada estratificación del riesgo cardiovascular y un tratamiento eficaz antes de la aparición de eventos mayores¹.

Existe una gran controversia en las guías clínicas para el manejo de la dislipemia en el paciente renal⁸, pero son varios los estudios que avalan la inocuidad de la reducción del c-LDL hasta cifras inferiores a las recomendaciones actuales⁹.

En nuestra experiencia, evolocumab ha resultado ser una opción eficaz y segura en el tratamiento lipídico de un paciente con HF en estadios de IR avanzada y diálisis peritoneal.

BIBLIOGRAFÍA

- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Primers*. 2017;3:17093.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Aten Primaria*. 2015;47:56-65.

3. Banach M, Aronow WS, Serban MC, Rysz J, Voroneanu L, Covic A. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids Health Dis.* 2015;14:167.
4. Evolocumab. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Evolocumab. [consultado 19 May 2018]. Disponible en: <http://www.eudra.org/ema.html>.
5. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation.* 2014;129:234-43.
6. Zheng-Lin BB, Ortiz A. Lipid management in chronic kidney disease: Systematic review of PCSK9 targeting. *Drugs.* 2018;78:215-29.
7. Lee E, Gibbs J, Wasserman SM, Block B, Emery MG, Abosaleem B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab in patients with renal impairment [abstract]. *Eur Heart J.* 2016;Suppl 37:343.
8. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PW, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. 2015;65:354-66.
9. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, de Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: A prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390:1962-71.

Silvia González Sanchidrián *, Pedro Jesús Labrador Gómez, José Carlos Aguilar Aguilar, Elena Davin Carrero, Sandra Gallego Domínguez y Juan Ramón Gómez-Martino Arroyo

Servicio de Nefrología, Hospital San Pedro de Alcántara, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: silvia_goz@hotmail.com
(S. González Sanchidrián).

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. 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/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.09.005>