

Página del residente

Lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota

Juan Esteban Bedoya Loaiza ¹, Andrés Flórez Romero ¹,
Yesid Camilo Hurtado Amézquita  ¹

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Bedoya-Loaiza JE, Flórez-Romero A, Hurtado-Amézquita YC. Lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota: caso clínico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e699. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.699>

Recibido: 3/Noviembre2021

Aceptado: 19/Enero/2022

Publicado: 1/Febrero/2022

Resumen

Introducción: la hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones del gen que codifica el receptor de colesterol de baja densidad (LDLR) o en moléculas asociadas al funcionamiento de este. La forma heterocigota (HFHe) se presenta con una prevalencia de 1 por cada 200 a 300 personas, con elevaciones de colesterol de baja densidad (cLDL) entre 160 a 580 mg/dL y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular temprana. Para el diagnóstico se precisa de la realización de escalas de puntuación como la del Simon Broome o Dutch Lipid Clinic Network y la confirmación a través de pruebas de diagnóstico genético. La modificación al estilo de vida y las estatinas son la terapia de primera línea, sin embargo, es frecuente que no se alcance la meta de reducción de cLDL o se presente intolerancia farmacológica, en estos casos se recomienda el uso de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Objetivo: Describir el uso de lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota.


Presentación del caso: mujer de 68 años con HFHe que presentó intolerancia a estatinas y no respondió a inhibidores de la PCSK9, por lo que se inició lomitapide con reducción del 50% del cLDL y adecuada tolerancia. Este medicamento está aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) (15).

Discusión y conclusión: La HFHe está asociada con complicaciones cardiovasculares y mortalidad. En nuestro caso no se continuó la terapia con estatinas por intolerancia, tampoco respondió al manejo con evolocumab y alirocumab. Lomitapide es un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) aprobado para HFHo, reduce el cLDL independiente de LDLR, llegando hasta el 50%. No hay literatura que soporte el uso de lomitapide en pacientes con HFHe simple, como en nuestra paciente. De este modo, lomitapide puede indicarse como una alternativa en pacientes con HFHe.

Palabras clave: hiperlipoproteinemia tipo II, dislipidemias, LDL-colesterol, hipercolesterolemia.

Destacados

- El estudio genético negativo de las mutaciones de LDLR, APOB, PCSK9 y LDLRAP1 no descarta HF, dado que la herencia puede ser poligénica o dada por mutaciones no descritas.
- La sospecha de HF es clínica y aumenta en forma directa con el valor de cLDL.
- Tras no lograrse el objetivo terapéutico con estatinas, están indicadas terapias de segunda línea como ezetimibe, secuestrantes de ácidos biliares e inhibidores de la PCSK9.
- Lomitapide puede indicarse en pacientes con HFHe, en situaciones donde no se logre la meta terapéutica o se presente una intolerancia a estatinas con o sin ezetimibe e inhibidores de la PCSK9.

 **Correspondencia:** Yesid Camilo Hurtado Amézquita, calle 10 #18-75, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.
Correo-e: camilohurtado88@gmail.com

Lomitapide in family heterozygote hypercholesterolemia

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disease caused by mutations in the gene that codes for the low-density cholesterol receptor (LDLR) or in molecules associated with its function (1). The heterozygous form (HeFH) occurs with a prevalence of 1 in 200 to 300 people (2), with elevations in low-density cholesterol (LDL-C) between 160 and 580 mg / dL and an increased risk of early cardiovascular disease (5). Diagnosis requires scoring scales such as the Simon Broome or Dutch Lipid Clinic Network and confirmation through genetic diagnostic tests (5). Lifestyle modification and statins are the first-line therapy (7), however, it is common that the goal of LDL-C reduction is not reached or drug intolerance is present; in these cases, the use of inhibitors the proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) is recommended, (13,14).

Objective: To describe the use of lomitapide in heterozygous familial hypercholesterolemia.

Case presentation: We present the case of a 68-year-old woman with HeFH who presented intolerance to statins and did not respond to PCSK9 inhibitors. Lomitapide was started, with a 50% reduction in LDL-C and adequate tolerance. This medication is approved for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) (15).

Discussion and conclusion: Discussion and conclusion: HeFH is associated with cardiovascular complications and mortality. In our case, statin therapy was not continued due to intolerance, she did not respond to management with evolocumab and alirocumab either. Lomitapide is a microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor approved for HoFH, it reduces LDL-C independent of LDLR, reaching up to 50%. There is no literature supporting the use of lomitapide in patients with simple HeFH, as in our patient. Thus, lomitapide may be indicated as an alternative in patients with HeFH.

Keywords: Type II hyperlipoproteinemia, Dyslipidemias, LDL-Cholesterol, Hypercholesterolemia

Highlights

- Negative genetic study of LDLR, APOB, PCSK9 and LDLRAP1 mutations does not rule out FH, because inheritance may be polygenic or due to undescribed mutations.
- Suspicion of HF is clinical and increases directly with the LDLc value.
- After the therapeutic goal has not been achieved with statins, second-line therapies such as ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors are indicated.
- Lomitapide may be indicated in patients with HeFH, in situations where the therapeutic goal is not achieved or there is intolerance to statins with or without ezetimibe and PCSK9 inhibitors.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) se describió por primera vez en 1937 en una serie de casos de 17 familias y cuatro generaciones afectadas por xantomatosis, hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, sin embargo, no fue sino hasta 1973 cuando los ganadores del premio Nobel, Brown y Goldstein demostraron que la HF era causada por defectos en el gen que codifica el LDLR, afectando la eliminación del cLDL de la circulación (1).

Se ha aceptado en forma generalizada que la prevalencia de HF en su forma heterocigótica (HFHe) es de aproximadamente de 1 por cada 500 personas. La frecuencia puede aumentar a 1 por cada 200 a 300 personas, dependiendo de la población y la forma en que se realice el diagnóstico (2). En Colombia se ha estimado una

prevalencia del 0,6% o 1 por cada 167 pacientes (3). En esta patología autosómica dominante, la mutación se presenta en uno de los dos alelos de genes relacionados con el LDLR y en más del 75% de los casos se origina en el gen del LDLR, con menos frecuencia se presenta por mutaciones en la apolipoproteína B (APOB), PCSK9 o la proteína adaptadora del receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 (LDLRAP1) (4).

El estudio genético negativo de las mutaciones de LDLR, APOB, PCSK9 y LDLRAP1 no descarta HF, dado que la herencia puede ser poligénica en el 20-40% de los casos (5) o dada por otros genes raros o mutaciones no descritas. Independientemente del trastorno genético puntual o múltiple implicado, el fenotipo resultante es consecuencia de un aclaramiento defectuoso del cLDL, el cual se eleva entre 160 y 580 mg/

dL en HFHe, generando la aparición de placa aterosclerótica y enfermedad cardiovascular temprana en hombres < 60 y mujeres < 50 años.

La sospecha de HF es clínica y aumenta en proporción directa con el valor de cLDL, niveles > 190 mg/dL son sugestivos de HF y 1 de cada 5 pacientes con este valor tiene HF (3). Para el diagnóstico clínico se utilizan los criterios diagnósticos de las diferentes sociedades científicas, tales como: Simon Broome (Reino Unido), Dutch Lipid Clinic Network (Países Bajos), Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (EE. UU.) y el reciente Montreal-FH-SCORE (Canadá), entre otros. El estudio genético está recomendado y apoya el diagnóstico, pero no descarta la enfermedad como se había mencionado previamente (6). Las guías de manejo de dislipidemia de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) del 2019 recomiendan que se considere el diagnóstico de HFHe en pacientes con enfermedad coronaria temprana (hombres < 55 años y mujeres < 60 años), en personas con enfermedad cardiovascular prematura fatal o no fatal, en familiares de personas que tengan xantomas tendinosos, adultos con cLDL muy elevado (> 190 mg/dL) y en familiares de primer grado de pacientes con HF ya diagnosticada; adicionalmente, se recomienda el diagnóstico usando criterios clínicos, el cual debe confirmarse, si es posible, con análisis genético (7).

Los pacientes con HF deben ser intervenidos con modificaciones de estilo de vida, pero a menudo requieren intervenciones farmacológicas múltiples para alcanzar la meta de reducción de cLDL (8). Las guías de la ESC 2019 consideran que la meta en estos pacientes es una reducción del cLDL del > 50% del valor inicial o < 55 mg/dL (7).

Las estatinas son la terapia de primera línea para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la HF, ya que reducen el cLDL y en estudios de cohorte en pacientes con HFHe han demostrado una reducción significativa de mortalidad y eventos cardiovasculares, ejemplo de ello es el metaanálisis publicado por Barkas *et al.*, quienes evidenciaron una reducción de accidente cerebrovascular después de la generalización de la terapia con estatinas (OR = 0,251, IC del 95%: 0,176–0,358, $p < 0,01$) (9).

Los pacientes que toman estatinas pueden experimentar efectos secundarios que resultan en intolerancia parcial o total al fármaco, el 15% de los pacientes con HFHe presentaron intolerancia o alergia a las estatinas en el registro Cascade-FH (10) y el 6,8% de los pacientes en el registro Simon Broome del Reino Unido, siendo los síntomas musculares los más frecuentes (11).

A pesar de los beneficios de la reducción de cLDL, los pacientes con HF rara vez alcanzan los niveles recomendados de cLDL con la combinación de estatinas y ezetimibe (12), por lo que se indica el uso de secuestrantes de ácidos biliares (colesevelam, colestiramina o colestipol) e inhibidores de la PCSK9 (evolocumab o alirocumab), los cuales proporcionan reducciones adicionales de -0,24 mg/dl (diferencia de medias ponderada) para los secuestrantes de ácido biliares (13), del 59% a 48 semanas para evolocumab (14) y de 54,7% a 48 meses para alirocumab (15).

Otra opción terapéutica es la aféresis de lipoproteínas, la cual ha demostrado una reducción del cLDL del 50 al 70% en HFHo con sesiones que deben realizarse cada dos semanas, sin embargo, tiene como problema el efecto de rebote 1 a 2 semanas posterior al tratamiento y que no se encuentra disponible en todas las regiones (16); recientemente se han desarrollado nuevos agentes que podrían ser útiles en el manejo de HFHe como el inclisiran y el ácido bempedoico (17). Lomitapide y mipomersen han sido aprobados para el tratamiento de HFHo.

A continuación presentamos el caso de una mujer con HFHe, con intolerancia a estatinas y sin respuesta a inhibidores de PCSK9, tratada con lomitapide.

Presentación del caso

Paciente femenina de 68 años con diagnóstico de hipercolesterolemia desde los 20 años de edad, se desconoce cLDL inicial, sin documentación previa de hipertrigliceridemia. En el examen físico se nota paciente con sobrepeso, sin xantomas, con xantelasmas y no refiere xantomas tendinosos previos. Tiene antecedente de hipotiroidismo, osteoporosis de hígado graso y microangiopatía cerebral por resonancia nuclear magnética, sin

una enfermedad cardiovascular documentada, durante el seguimiento de comorbilidades con TSH en metas, se presenta sin déficit de vitamina D. La paciente tiene antecedentes familiares de hipercolesterolemia (tres hermanos), refiere que ninguno tiene antecedente de enfermedad cardiovascular, pero no hay un estudio genético familiar.

La paciente presenta una adecuada adherencia a recomendaciones nutricionales y ejercicio. Recibió al inicio atorvastatina con dosis máxima de 80 mg, pero sin respuesta. Se indicó entonces rosuvastatina con titulación hasta 40 mg, pero al no obtener tampoco respuesta se adicionó ezetimibe de 10 mg y recibió tratamiento durante ocho años, logrando el control metabólico. Durante el tratamiento, se reportaron mialgias proximales severas y cefalea y los estudios de otras causas de miopatía fueron normales, se descartaron: hipotiroidismo, deficiencia de vitamina D, alteraciones electrolíticas y enfermedades inflamatorias, por lo cual, se consideró miopatía secundaria a estatinas, presentando mejoría de los síntomas posterior al retiro de este medicamento.

Al reiniciar nuevamente el tratamiento a dosis bajas (rosuvastatina 5 mg cada día) hubo una reaparición de síntomas musculares y no hubo medición de creatina-fosfoquinasa (CPK), por este motivo fue enviada al servicio de Endocrinología.

En la valoración inicial por Endocrinología trae resultados de su perfil lipídico: colesterol total 377,8 mg/dL, HDL 72 mg/dL, cLDL 282 mg/dL, triglicéridos 115 mg/dL y sus funciones hepática y renal fueron normales. Se aplicaron los criterios Ducth Lipid Clinic Network con 9 puntos (probable HF) y se solicitó estudio genético, luego se indicó manejo con inhibidores de PCSK9, inicialmente evolocumab a dosis de 140 mg cada dos semanas por tres meses (cLDL inicial 279 mg/dL y cLDL a los tres meses de 373 mg/dL) y alirocumab 150 mg cada dos semanas por tres meses (cLDL inicial de 373 mg/dL y cLDL a los tres meses de 417 mg/dL).

Se realizó una secuenciación mediante NGS para los genes ABCG5, ABCG8, APOB, LDLR,

LDLRAP1, PCSK9, encontrando la variante c.1187-1_1187delGGinsTA del gen LDLR en heterocigosis, esta variante genera el cambio de guanina por una timina en la posición -1 *upstream* del exón 9 en el sitio donador de *splicing* y el cambio de la guanina inicial del exón 9 por una adenina en la posición 1.187 del ADNc del gen, esto podría generar una proteína no funcional o un ARNm degradado por el mecanismo NMD (*nonsense mediated decay*). Esta variante no ha sido reportada en la base de datos de ClinVar, HGMD, ni LOVD, dado que variantes en el sitio donado de *splicing* de LDLR han sido catalogadas como patogénicas (18), entonces se consideró a esta variante como "probablemente patogénica" y se clasificó como hipercolesterolemia familiar 1 de herencia autosómica dominante.

Dada la persistencia de cLDL fuera de metas con el uso de dos inhibidores de la PCSK9, se inició manejo con lomitapide a 10 mg cada día. El cLDL previo al tratamiento era de 417 mg/dL y a los tres meses de tratamiento fue de 209 mg/dL (reducción del 50%), TGP 24 UI/L, TGO 13 UI/L, con síntomas leves dados por náuseas y distensión abdominal ocasional.

Al tener en cuenta la adecuada tolerancia al medicamento, pero con cLDL fuera de metas, se consideró titular una dosis de lomitapide a 20 mg cada día, obteniendo una reducción de cLDL hasta 152 mg/dL (reducción del 63% con respecto al valor inicial), con CT 234 mg/dL y cHDL 76 mg/dL, una elevación no significativa de las transaminasas respecto al control previo (TGP 32 UI/L y TGO 28 UI/L).

Se realizó también un angioTAC de arterias coronarias, encontrando una obstrucción significativa de la descendente anterior, por lo cual Cardiología indicó una angiografía coronaria con reporte de arterias epicárdicas sin lesiones significativas. Se propuso a la paciente incrementar la dosis de lomitapide para metas de cLDL menor a 70, pero por el momento ella no desea ajustar la dosis.

En la figura 1 se incluyen los valores del perfil lipídico en relación con la terapia usada.

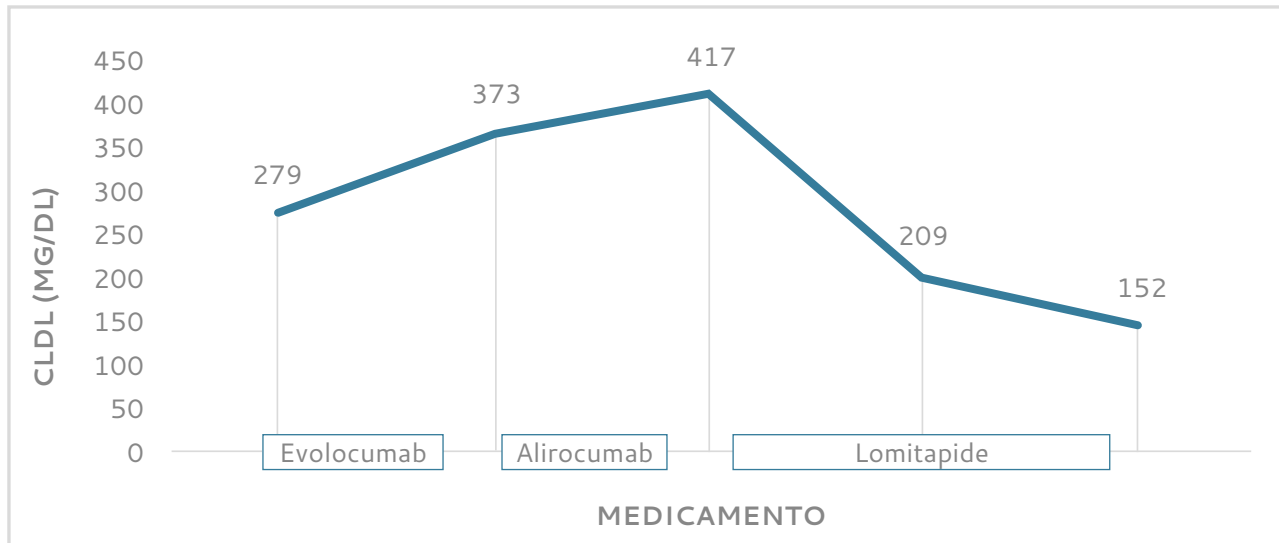


Figura 1. Evolución del cLDL

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La HFHe está asociada con complicaciones cardiovasculares y mortalidad, tal como se ha descrito previamente. En algunas oportunidades, a pesar de las intervenciones farmacológicas instauradas no se logra el objetivo terapéutico de control del cLDL. En este caso, la terapia con rosuvastatina fue bien tolerada y tuvo varios años de respuesta, sin embargo, posteriormente la paciente presentó síntomas sugestivos de miopatía. De acuerdo con una revisión sistemática, se presentan síntomas musculares en el 12,7% de los pacientes tratados con esta terapia, miositis en el 0,1% de los casos y rabdomiólisis en el 0,03% (19). Las manifestaciones musculares de las estatinas van desde mialgias, miositis (elevación de la CPK), rabdomiólisis y miopatía necrotizante autoinmune. Las características clínicas, la elevación de la CPK y las alteraciones adicionales en los paraclínicos permiten realizar un adecuado diagnóstico (20).

Al tener en cuenta el nivel del cLDL de esta paciente, es poco probable obtener metas terapéuticas con el uso exclusivo de ezetimibe. El uso de inhibidores de PCSK9 es la terapia de segunda línea en estos casos, pero la paciente tampoco respondió al manejo con evolocumab y alirocumab.

Hay varios estudios que han probado la eficacia de inhibidores de la PCSK9 en HF: evolocumab en el ensayo Tesla parte B demostró una reducción del cLDL del 30,9% en pacientes con HFHo (21) y de 59,2% en el ensayo Rutherford-2 en pacientes con HFHe, ambos estudios fueron de 12 semanas de seguimiento (22). Se ha considerado que la respuesta a estos medicamentos depende de la función residual del LDLR. Los pacientes con HFHo generalmente responden menos que aquellos con HFHe y, en general, a cualquier tratamiento que involucre el LDLR como las estatinas, donde esta respuesta es aún menor en pacientes con formas recesivas homocigotas de la enfermedad, dada la no respuesta al tener dos alelos comprometidos (23). Consideramos que la falta de respuesta e incluso el aumento del cLDL en nuestra paciente se relaciona a haploinsuficiencia del LDLR, al tener un comportamiento clínico similar a la HFHo.

En este escenario no hay opciones terapéuticas disponibles que se incluyan en las recomendaciones de las guías de manejo clínico de esta patología, salvo la aféresis de lipoproteínas que permite una reducción del 50-70% del cLDL. Si bien esta terapia está disponible en algunas instituciones en Colombia, se debe realizar cada dos semanas, con incremento frecuente de los niveles de cLDL en los periodos entre la aféresis

(16, 24). Adicionalmente, no se dispone aún en el país de medicamentos de nuevo desarrollo como inclisiran y ácido bempedoico que podrían hacer parte de una tercera línea de manejo.

El lomitapide es un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) que ha sido aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). La MTP desempeña un papel clave en el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas que contienen apoB, tanto en el hígado (VLDL) como en el intestino (quilomicrones), en individuos que tienen pérdida de la función de esta proteína se ha visto una reducción considerable de lípidos que contienen apoB, por lo que el lomitapide reduce los niveles de cLDL, independientemente de la función del LDLR (16).

La principal preocupación con el uso de lomitapide ha sido su potencial hepatotoxicidad (elevación de transaminasas y esteatosis), intolerancia gastrointestinal y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y ácidos grasos, por lo que en la actualidad se continúa la vigilancia para definir la relación riesgo-beneficio en la práctica clínica. Estos efectos secundarios relacionados con el tratamiento son generalmente bien tolerados y la mayoría de ellos se resolvieron rápidamente al suspender el fármaco o ajustar la dosis (25).

Diversos estudios han probado la eficacia de lomitapide en la reducción del cLDL en pacientes con HFHo y han aportado datos importantes sobre su seguridad. En el 2013 se publicó el primer estudio de fase 3, abierto y de un solo brazo, que incluyó a 29 pacientes con HFHo. El uso de lomitapide demostró reducir hasta en un 50% el cLDL, con síntomas gastrointestinales como evento adverso más frecuente, sin embargo, cuatro pacientes tenían niveles de aminotransaminasas de más de cinco veces el límite superior de la normalidad (LSN), que se resolvieron después de la reducción de la dosis o la interrupción temporal de lomitapide; en ningún paciente fue necesario interrumpir de forma definitiva el tratamiento debido a anomalías hepáticas (26).

El estudio Lower aportó datos de seguridad a largo plazo en 187 pacientes con HFHo seguidos durante cinco años, con una reducción media del 33% de cLDL

y eventos adversos en el 75,7% de los pacientes, de los cuales 22,2% fueron graves, principalmente relacionados con eventos cardiovasculares e infecciones y en 23,2% de ellos fue obligatoria la suspensión del tratamiento. Los eventos de especial interés incluyeron eventos gastrointestinales (13,5%), hepáticos (15,1%), cardiovasculares adversos mayores (10,8%, lo que resultó en cinco muertes) y tumores (2,2%). De los pacientes con alteraciones hepáticas, el 13,7% presentó elevaciones de transaminasas tres veces el LSN y el 4,9% elevaciones entre 3–5 veces el LSN (27).

Lomitapide está indicado en pacientes mayores de 18 años con HFHo. Este se debe iniciar a dosis de 5 mg día y se debe titular cada cuatro semanas dependiendo de la tolerancia, pruebas de función hepática y renal hasta una dosis máxima de 60 mg al día, aunque no se debe exceder la dosis de 40 mg día en pacientes con enfermedad renal terminal (no cuenta con estudios en esta condición) y en pacientes con disfunción hepática leve (Child Pugh A) y en casos de disfunción grave (Child Pugh B o C) está contraindicado. Se debe monitorizar la función hepática antes del inicio del tratamiento y previo al incremento de la dosis; asimismo, se debe contar al inicio del tratamiento con una imagen para descartar esteatosis, esteatohepatitis o fibrosis. Si las transaminasas están entre 3 y 5 veces elevadas por encima del LSN, se debe confirmar el valor en menos de una semana y ampliar el estudio con un perfil hepático completo, en caso de confirmarse la elevación se deberá reducir la dosis y repetir las pruebas de función hepática semanalmente hasta que se reduzcan las transaminasas por debajo de tres veces el LSN, si esto no sucede en cuatro semanas o aumentan más de cinco veces el LSN, deberá suspenderse el tratamiento (28).

No hay literatura que soporte el uso de lomitapide en pacientes con HFHe simple (una mutación en una copia del gen, en este caso del LDLR), la evidencia principalmente se encuentra en pacientes homocigotos simples, heterocigotos compuestos (dos mutaciones diferentes en ambas copias del mismo gen) o heterocigotos dobles (dos mutaciones diferentes en dos genes diferentes). Una serie de casos de 36 pacientes colombianos con HF reportó cinco casos de HFHe simple con fenotipo clínico similar a la HFHo, 20 pacientes

recibieron lomitapide a una dosis media de 12,7 mg (29), sin embargo, no se reporta si esta terapia fue recibida por alguno de los pacientes con HFHe simple. De este modo, esta terapia puede indicarse como una alternativa en pacientes con HFHe en situaciones donde no se logre la meta terapéutica o se presente una intolerancia a estatinas con o sin ezetimibe e inhibidores de PCSK9.

Ante la falta de evidencia clínica es importante que se adelanten estudios de investigación, con el objetivo de probar la eficacia y la seguridad de este tipo de medicamentos para la HFHe simple. Si bien es una entidad de baja prevalencia, tiene un alto impacto clínico dada su asociación con desenlaces cardiovasculares y mortalidad. Al tener en cuenta que es una enfermedad huérfana, no es posible realizar un balance costo-beneficio de terapias como lomitapide en estos pacientes.

Conclusiones

La HFHe es una enfermedad con un alto impacto cardiovascular, sus diagnóstico y tratamiento temprano disminuyen los eventos cardiovasculares y la mortalidad, y la modificación de estilos de vida y las estatinas constituyen la terapia inicial.

Por intolerancia o tras no obtener las metas de cLDL, generalmente se requiere el uso de otros medicamentos, aunque el uso de inhibidores de la PCSK9 puede ser insuficiente para lograr el objetivo de control del cLDL, en pacientes con baja función residual del LDLR. En este caso, el lomitapide resultó ser eficaz y bien tolerado, por lo tanto, debe considerarse como una opción terapéutica en pacientes con HFHe.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores manifiestan que no existió financiación para la elaboración de este reporte de caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés.

Referencias

- [1] Schmidt EB, Hedegaard BS, Retterstøl K. Familial hypercholesterolaemia: history, diagnosis, screening, management and challenges. *Heart*. 2020;106(24):1940–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316276>
- [2] Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-García U, Ostolaza H, Martín C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3426. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113426>
- [3] Toro JM, Román-González A, Builes-Barrera CA. Identifying familial hypercholesterolemia in Colombia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):1106–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.008>
- [4] Shah NP, Ahmed HM, Wilson-Tang WH. Familial hypercholesterolemia: Detect, treat, and ask about family [published correction appears in *Cleve Clin J Med*. 2020 my.;87(5):311]. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(2):109–20. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19021>
- [5] Mikhailova S, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, Shakhtshneider E. Genes Potentially Associated with Familial Hypercholesterolemia. *Biomolecules*. 2019;9(12):807. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9120807>
- [6] Moldovan V, Banescu C, Dobreanu M. Molecular diagnosis methods in familial hypercholesterolemia. *Anatol J Cardiol*. 2020;23(3):120–7. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.95038>
- [7] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).

- Eur Heart J. 2020;41(1):111–88. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [8] McGowan MP, Hosseini–Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013225. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>
- [9] Barkas F, Elisaf M, Milionis H. Statins decrease the risk of stroke in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta–analysis. *Atherosclerosis.* 2015;243(1):60–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.038>
- [10] deGoma EM, Ahmad ZS, O’Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman C, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE–FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(3):240–9. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001381>
- [11] Pang J, Chan DC, Watts GF. The Knowns and Unknowns of Contemporary Statin Therapy for Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(11):64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00884-2>
- [12] Santos RD. Screening and management of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(5):526–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000660>
- [13] Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;227:850–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.011>
- [14] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott S, Murphy S, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–22. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- [15] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt D, Bittner V, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097–107. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- [16] Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018;277:483–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859>
- [17] Polychronopoulos G, Tziomalos K. Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: what does the future hold?. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(11):1229–34. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1839417>
- [18] Chmara M, Wasag B, Zuk M, Węgrzyn A, Bednarska–Makaruk M, Pronicka E, et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *J Appl Genet.* 2010;51(1):95–106. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03195716>
- [19] Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin–induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J.* 2014;168(1):6–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.019>
- [20] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association’s Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 suppl.):S58–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>
- [21] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Kees–Hoving G, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double–blind, placebo–controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9965):341–50. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X)

- [22] 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(9965):331-40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4)
- [23] Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CW. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):279-95. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.964>
- [24] Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Joy T, Bewick D, Brophy J, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. *Can J Cardiol*. 2018;34(12):1553-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.09.005>
- [25] Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):403-14. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1602606>
- [26] Cuchel M, Meagher EA, du Toit-Theron H, Blom D, Marais D, Hegele R, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0)
- [27] Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14(6):807-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.006>
- [28] Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid*. 2019;14:19-30. DOI: <https://doi.org/10.2147/CE.S174169>
- [29] Ruiz ÁJ, Patiño LF, Amaya K, Gómez JE, Ordóñez F, Paternina S, et al. Hipercolesterolemia familiar: serie de 36 casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigótica. *Rev Col Cardiol*. 2020;27(6):498-507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.10.006>