



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI



Hospital Universitari
Sant Joan
REUS



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Trabajo Final de Máster

MÁSTER EN NUTRICIÓN Y METABOLISMO ESPECIALIDAD EN NUTRICIÓN
CLÍNICA

CASO CLÍNICO: HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA

Autora:

Ruth Picó Muñoz

Tutora:

Cèlia Rodríguez Borjabad

Hospital Universitario Sant Joan de Reus

Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo (UVASMET)

Reus-Tarragona, 30 de Junio del 2021

Resumen

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de niveles extremadamente altos de lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con presencia de xantomas, arco corneal y arteriosclerosis en la primera década de la vida y con un elevado riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular antes de los 30 años. Se presenta la evolución de un caso de HFHo con una variación genética en el receptor del LDL (*RLDL*) y niveles cLDL >600 mg/dl. Durante el trabajo expongo el caso real de un paciente que está con tratamiento con estatinas, ezetimiba, LDL-aféresis, lomitapida y dieta baja en grasa. El objetivo del trabajo es describir las principales características de la dieta baja en grasa como complemento fundamental para el tratamiento con lomitapida y el análisis de la evolución de su cLDL.

Palabras clave

Hipercolesterolemia familiar homocigota, dieta baja en grasas, LDL-aféresis, lomitapida.

Abstract

Homozygous familial hypercholesterolaemia (HFHo) is an autosomal dominant disease characterised by the presence of extremely high levels of low-density lipoprotein (cLDL), with the presence of xanthomas, corneal arcus and arteriosclerosis in the first decade of life and a high risk of death from cardiovascular disease before the age of 30 years. The evolution of a case of HFHo with a genetic variation in the LDL receptor (RLDL) and cLDL levels >600 mg/dl is presented. During the paper I present the real case of a patient on statin therapy, ezetimibe, LDL-apheresis, lomitapide and low-fat diet. The aim of the paper is to describe the main characteristics of the low-fat diet as a fundamental complement to lomitapide treatment and the analysis of the evolution of his cLDL.

Keywords

Homozygous familial hypercholesterolaemia, low-fat diet, LDL-apheresis, lomitapida.

1. INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario autosómico dominante que se produce por variantes genéticas en distintos genes que regulan el metabolismo del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y que se caracteriza por niveles muy elevados de cLDL y enfermedad cardiovascular (ECV) prematura (1).

Los cromosomas 1, 2 y 19 presentan las posiciones de los cuatro principales genes causantes de HF, de mayor a menor prevalencia se encuentra en primer lugar el gen *RLDL* (95%), en segundo lugar, el gen que codifica *ApoB* (2-5%), en tercer lugar, el gen que codifica la *PCSK9* (1%) y en cuarto lugar el gen que codifica la *LDLRAP1* (1). Este último causa exclusivamente un fenotipo recesivo, ya que los padres portadores tienen perfiles lipídicos normales (2,3). En concreto se han descrito 1.718 variantes genéticas diferentes que afectan al gen *RLDL*: 1400 clasificadas como patogénicas, 210 no patogénicas y 108 de significado desconocido (4).

La HF se clasifica en heterocigota (HFHe) cuando hay un alelo afecto y en homocigota (HFHo) cuando ambos alelos están afectados (5). La HFHo es por tanto una enfermedad menos común potencialmente mortal cuyos criterios para el diagnóstico son la confirmación genética de 2 alelos con variante genética *RLDL*, *ApoB*, *PCSK9* o *LDLRAP1* gen locus o la concentración de cLDL no tratada de > 500 mg/dL, también puede ser la concentración de cLDL tratada ≥ 300 mg/dL con la presencia de xantoma cutáneo o tendinoso antes de los 10 años y niveles elevados de cLDL no tratados consistentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en ambos padres (1,2,6).

Dicha variabilidad genética conduce a que este receptor no se sintetice, no se transporte ni se presente en la superficie, por lo que su función está alterada y la captación hepática defectuosa de LDL es la consecuencia principal (**Figura 1B**) (2).

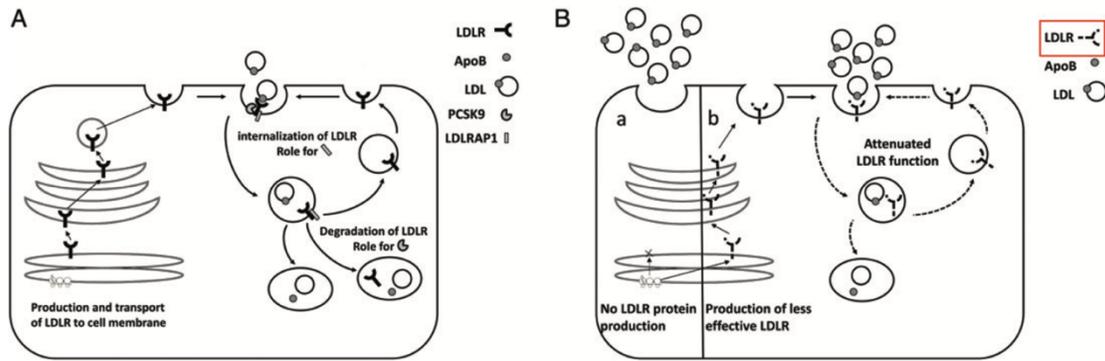


Figura 1. A: Fisiología del *LDLR*, B: Fisiopatología del *LDLR*.

Independientemente del defecto genético subyacente, la gravedad del fenotipo HFHo depende de la actividad residual del receptor de LDL. Según los ensayos *in vitro* realizados con los fibroblastos cultivados, los pacientes con HFHo definida clínicamente se han clasificado como pacientes con receptor negativo o nulos (actividad residual < 2%) o con receptor defectuoso (actividad residual 2-25%). Los pacientes con HFHo que con *LDLR* negativo tienen niveles más altos de cLDL y su pronóstico clínico es más desfavorable que los pacientes con *LDLR* defectuoso (1,4) reflejado en la **Figura 2**.

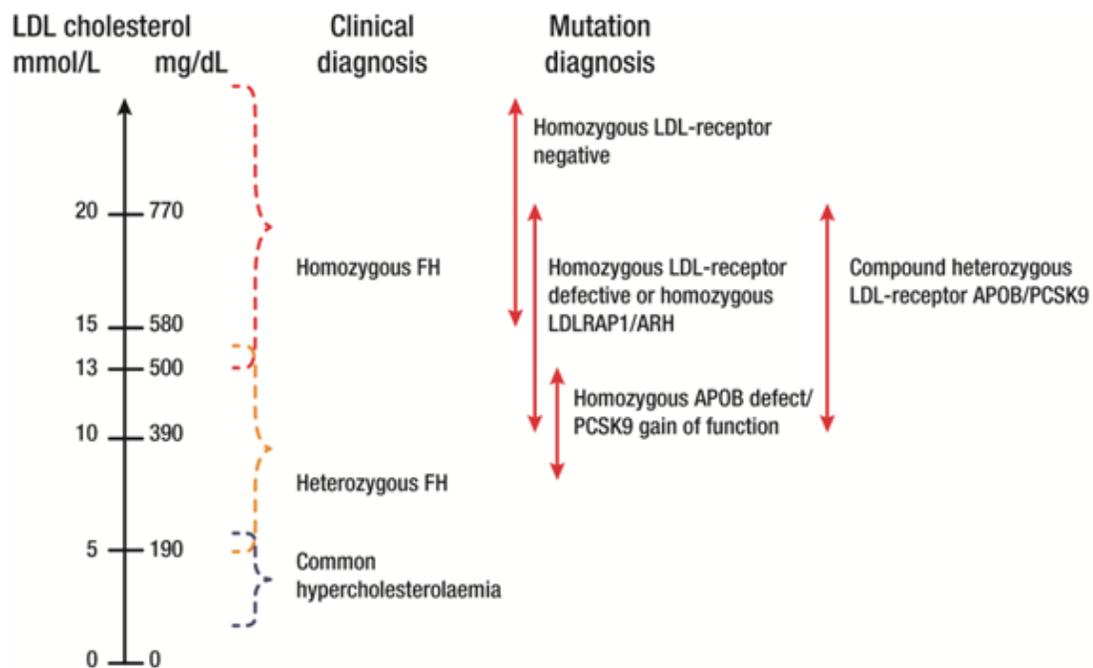


Figura 2. Variabilidad fenotípica de la HFHo.

Históricamente, se ha estimado que la frecuencia de la HFHo clínica es de 1 por cada 1.000.000 sin embargo, actualmente se han indicado frecuencias más elevadas en Dinamarca 1:160.000 (7) y también en los Países Bajos 1:300.000 (8). Concretamente en España, se recogieron datos del Registro Español de Dislipemias de la SEA y de los diagnósticos moleculares realizados de HF en España entre 1996 y 2015 (n=16.751) para establecer la prevalencia en la población española. De todos estos datos, se identificaron 97 sujetos con HFHo y se estimó una prevalencia de 1:450.000, siendo el doble de la prevalencia esperada (4).

De hecho, si los pacientes con HFHo no reciben ningún tratamiento, la mayoría desarrollan arteriosclerosis sintomática antes de los 20 años y suelen morir de enfermedad coronaria antes de los 30 años (9) puesto que la incidencia de la enfermedad coronaria en los pacientes con HFHo es 100 veces superior a la de la población normal (10).

Por ello, el diagnóstico precoz de la HFHo, el rápido inicio de la dieta y el tratamiento hipolipemiante, así como terapias muy intensivas que reduzcan el cLDL son fundamentales. La Sociedad Europea de Arteriosclerosis (SEA) recomienda que los pacientes con sospecha de HFHo sean remitidos rápidamente a centros especializados para que se les realice una evaluación exhaustiva (2,6).

Finalmente, el estudio Bruckert E et al., indica que la HFHo representa una carga considerable para los pacientes, no solo debido a los signos físicos y a las limitaciones causadas por la enfermedad, sino también a factores psicosociales, cuestiones relacionadas con el tratamiento y el impacto en su educación y situación laboral (11). Siguiendo esta línea, se ha estudiado la asociación entre el estado mental de los pacientes con HFHo evaluado mediante el Symptom Check List (SCL-90-R) y las conductas de estilo de vida saludable. Los resultados indicaron que los pacientes con actividad física regular tienen puntuaciones significativamente más bajas en la mayoría de las dimensiones del SCL-90-R (12).

Con todo ello, se puede afirmar que la HFHo es un problema de salud pública en todo el mundo y, aunque ha habido un aumento en su investigación, se necesitan más estudios para entender el riesgo real de estos pacientes puesto que se ha visto que el pronóstico de los

pacientes con HFHo sigue siendo bastante malo incluso si reciben tratamiento por la progresión de la enfermedad cardiovascular (13).

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistematizada de la literatura de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la HFHo desde el año 2016 hasta 2021. Los buscadores bibliográficos utilizados fueron PubMed (MedLine), Google Scholar, Elsevier y Embase, siendo los términos de búsqueda: “Homozygous familial hypercholesterolaemia”, “low fat diet”, “diagnosis”, “treatment”, “classification”, “human”. Un total de 171 publicaciones científicas fueron encontradas, de las cuales se analizaron en profundidad 27: 23 de PubMed y 4 de Google Scholar según los criterios inclusión y exclusión (**Tabla 1**). Seguidamente, la dieta del paciente del caso clínico se valoró mediante un registro de consumo de 3 días, incluyendo 2 entre semana y uno fin de semana. En el registro se anotaron todos los alimentos (desayuno, almuerzo, comida, merienda, cena) y las bebidas que consumía a lo largo de esos días y con ello se calcularon los diferentes macronutrientes.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos introducidos en el trabajo.

Criterios de inclusión	Artículos científicos oficiales y presentes en fuentes fiables
	Publicados en los últimos 5 años
	Aquellos que su contenido incluya algún término de búsqueda
Criterios de exclusión	Artículos publicados en los que no se pueda acceder a consultar el texto completo
	Artículos que ofrecían una información desfasada y no acorde con el objetivo del trabajo
	Publicaciones no oficiales y sin evaluación científica

3. RESULTADOS

3.1. CASO CLÍNICO

Niño de 9 años de origen magrebí, derivado a UVASMET del Hospital Universitario Sant Joan de Reus para el estudio de hipercolesterolemia severa y presencia de xantomas desde los 3 años de edad. La analítica de derivación fue la siguiente: Colesterol total (CT): 741 mg/dL, lipoproteína de alta densidad (cHDL): 57 mg/dL, cLDL: 673 mg/dL, triglicéridos (TG): 57 mg/dL.

En cuanto a los antecedentes familiares, la madre presentaba valores de CT alrededor de 275 mg/dL con tratamiento (simvastatina 40 mg/día). El padre desconocía tener antecedentes de dislipemia. Existía consanguinidad, ya que los padres eran primos-hermanos. El abuelo materno tenía hipercolesterolemia de larga evolución, aunque se desconocían los valores. Del resto de familia no se tenía información. No había antecedentes de cardiopatía isquémica u otra enfermedad crónica vascular precoz.

Respecto a los antecedentes personales, el paciente vivía con sus padres y sus 2 hermanos menores, no había alergias medicamentosas conocidas, refería buen estado de salud y desarrollo correcto, discreta microcitosis. En tratamiento con simvastatina 10 mg/día desde los 6 años por hipercolesterolemia. Desde hacia 5 meses que había abandonado el tratamiento.

En relación a la exploración física se determina peso de 30 Kg, talla de 136 cm, cuyo z-score es 0,15 englobado en el percentil 55,96, presión arterial (PA) de 111/56 mmHg, no se presentaba visceromegalias. El paciente presentaba un arco corneal incipiente en polos superiores, así como xantomas en codos, rodillas, glúteos, y en extensores de dedos de las manos. También mostraba xantomas en los tendones de Aquiles (**Figura 3**).



Figura 3: Imágenes de la presencia de arco corneal, xantomas tuberosos en codos, rodillas, glúteos, xantomas aquíleos y engrosamiento bilateral tendones Aquiles.

Se realizó una analítica sanguínea cuyos resultados fueron: CT 713 mg/dL, cHDL 36 mg/dL, cLDL 658 mg/dL, TG 94 mg/dL, ApoA1: 90 mg/dL, ApoB100: 492 mg/dL, genotipo Apo E3/E3, Lipoproteína (a) 9 nmol/L, la hormona estimulante de la glándula tiroidea (TSH) y el resto de parámetros bioquímicos fueron normales, no se detectó presencia de proteinuria enorina. Se efectuó el estudio genético y se confirmó la presencia de variaciones genética en el *RLDL* (MNO04) en ambos alelos, confirmando así el diagnóstico de HFHo y clasificado como homocigoto verdadero. Una vez detectada la variabilidad genética se estudió a toda la familia (**Figura 4**)

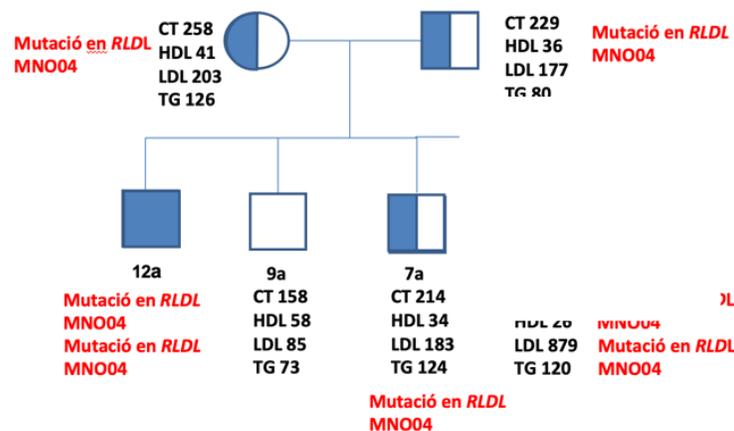


Figura 4: Árbol genealógico del paciente, reflejando las variantes genéticas de toda la familia.

Se le efectuó un el angioTAC de las arterias coronarias y no se observaron lesiones críticas pero sí contornos difusamente arrosariados (**Figura 5**).



Figura 5. AngioTAC arterias coronarias.

Se inicio tratamiento hipolipemiente de alta potencia con rosuvastatina 10 mg/día y ezetimiba 10 mg/día. Se indico el inicio de LDL-aféresis cada 15 días. El tratamiento farmacológico se combinó con la intervención de cambios de hábitos de vida con la intervención de la nutricionista de la Unidad quien pautó una dieta baja en grasa.

Tras iniciar la LDL-aféresis se consiguieron reducciones significativas de su cLDL. El paciente presentó unos descensos del 59,52% en el año 2015 hasta el 73,61% del año 2015 pasando por una reducción del 69,38%, del 60,56%, del 68,75% y del 71,93% los años 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020, tal y como se observa en la **Figura 6**.

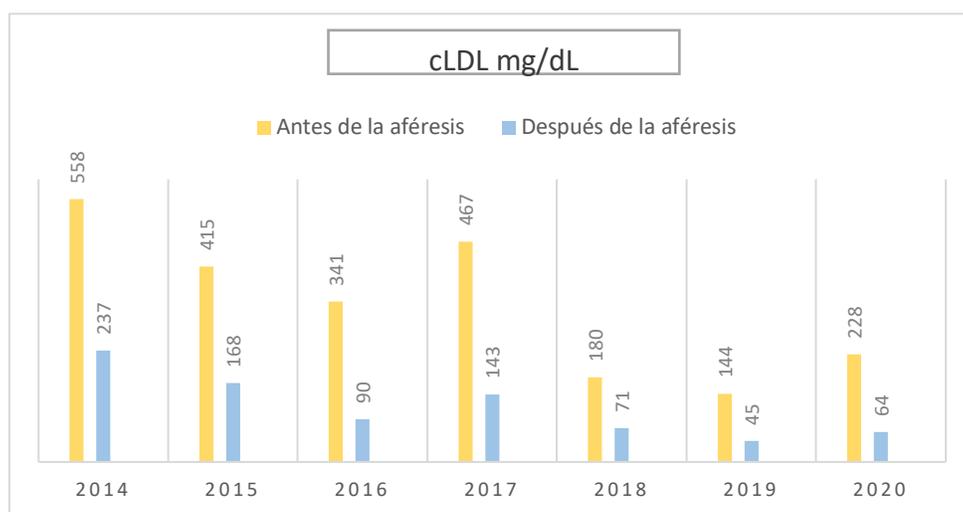


Figura 6. Niveles de cLDL antes y después de la aféresis del paciente del caso clínico.

Por lo que concierne a la evaluación nutricional hacía 5 comidas al día y la comida principal la realizaba en el colegio con menú adaptado (dieta baja en grasa). En casa no solía comer verdura ni fruta, pero refería ingerir frecuentemente zumos de fruta. Se le propuso una alimentación rica en fibra (verduras en cada comida, control de ingesta de grasas como mantequilla y aceite) y control de azúcares simples (zumos de fruta).

A continuación, la **Tabla 2** expone el registro dietético de 3 días, uno de ellos fin de semana, realizado por el paciente del caso clínico. Tras su análisis se observó una media de consumo de energía de 1.482,57 Kcal una cantidad correcta para un niño de 9 años según la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (14), de ellas 69,01g fueron de proteínas, 190,99g de hidratos de carbono y 50,73g de grasa, el porcentaje que representan respectivamente son 18,62%, 50,79% y 30,79% de la energía total.

Tabla 2. Ingesta de macronutrientes y quilocalorías del paciente.

Nutrientes	Día 1	Día 2	Día 3/ fin de semana	Media	Kcal	% ¹
Proteínas (g) ¹	70,19	65,41	71,45	69,01	276,06	18,62
Grasas (g) ¹	51,42	61,56	39,22	50,73	456,60	30,79
Carbohidratos (g) ¹	193,77	155,16	224,04	190,99	763,96	50,79
Energía (kcal) ¹	1.518,62	1.431,30	1.497,81	1.482,57		100

g, gramos; kcal, quilocalorías; %, porcentaje

Al cabo de unos años de tratamiento se inicio el tratamiento de lomitapida por uso compasivo ya que no está indicado en menores de 18 años. Tras añadir lomitapida al tratamiento descrito anteriormente, permitió disminuir la frecuencia de la LDL-aféresis a una mensual. Este hecho mejoró la calidad de vida del paciente y sus familiares. El tratamiento con lomitapida requiere de una dieta muy baja en grasa para disminuir los posibles efectos secundarios del tratamiento como los dolores abdominales y la esteatorrea. Se inicio suplementación con omega 3-6-9 y vitamina E.

El paciente al inicio del tratamiento presentó dolores abdominales y se requirió una intensificación de la dieta, así como controles más frecuentes e intensivos con la nutricionista.

Se les explicó de forma muy exhaustiva los alimentos que contienen menos grasas y como la forma de cocinar los alimentos para evitar los efectos secundarios.

4. DISCUSIÓN

Reportamos un paciente con HFHo severa y variación genética en el *RLDL* (MNO04) en ambos alelos que según la literatura científica es la variabilidad genética más prevalente (4). El niño cumple con los criterios de diagnóstico: confirmación de la presencia de dos variantes genéticas en *RLDL*, un cLDL sin tratamiento > 500 mg/dL, presencia de xantomas antes de los 10 años de edad. Sin embargo, algunos autores remarcan que la presencia de xantomas cutáneos o tuberosos en niños no se asocian exclusivamente a la HFHo y que una evidencia de arco corneal reforzaría el diagnóstico clínico. En este caso el paciente presenta ambas características y la variabilidad en la edad de aparición y la extensión de los xantomas podría explicarse en parte por las variantes genéticas subyacentes. La aparición más temprana de los xantomas se asocia con el estado de receptor negativo tal y como presenta el paciente del caso frente al estado de receptor defectuoso. Los depósitos de colesterol en los tendones y las articulaciones pueden provocar tendinitis y dolor articular, perjudicando la calidad de vida de los pacientes, y en algunas ocasiones pueden requerir su extirpación quirúrgica en edades más avanzadas (2). En este caso el paciente no refería dolor tal vez en una edad posterior sí pueda presentarlo.

Los pacientes con HFHo presentan un riesgo de ECV muy elevado desde la infancia debido al elevado cLDL, se realizó un angioTAC para valorar el grado de afectación de las arterias coronarias, en nuestro paciente a la edad de 9 años ya presentaba contornos difusamente arrosariados de las arterias coronarias.

El paciente no consiguió alcanzar objetivos de cLDL con la medicación habitual concordando con la literatura científica vigente la cuál hace hincapié en la dificultad de conseguir dichos objetivos (cLDL<135 mg/dL). Por ello, es necesario una terapia hipolipemiente muy intensiva desde el momento del diagnóstico junto con las recomendaciones de cambio de estilo de vida. A pesar de ello el descenso del cLDL es insuficiente y como se observa en la evolución del paciente ya que la heterogeneidad de las variantes genéticas y fenotípicas de la HFHo puede traducirse en una amplia variabilidad en

la respuesta a los tratamientos hipolipemiantes tanto convencionales como los novedosos. La mayoría de los agentes hipolipemiantes como las estatinas y los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (evolocumab) regulan los receptores de cLDL y, por tanto, son poco eficaces en la HFHo (2).

A nuestro paciente no se indicó iniciar tratamiento con evolocumab ya que se ha demostrado que no es eficaz cuando las variantes genéticas del receptor LDL son nulas como es en nuestro paciente. Al tratamiento hipolipemiante oral se añadió sesiones de LDL-aféresis cada 15 días y posteriormente tuvimos la oportunidad de iniciar tratamiento oral con lomitapida en uso compasivo.

En cuanto a la LDL-aféresis, el objetivo de la LDL-aféresis es eliminar las lipoproteínas que contienen ApoB del torrente sanguíneo mediante columnas de afinidad (filtros) que contienen anticuerpos contra la ApoB o sulfato de dextrano, o su precipitación a bajo pH, tras separar el plasma de las células sanguíneas con un separador celular (15,16).

Se utiliza en pacientes con cLDL elevado, como el expuesto en el caso clínico y su procedimiento dura entre 2 y 4 horas. La reducción de cLDL oscila entre el 70% y el 80% concorde a los resultados obtenidos en la **Figura 6**. A pesar de ello los niveles de cLDL se recuperan rápidamente después del tratamiento, volviendo al 50% y al 90% de los niveles previos a la aféresis entre los 4 y 14 días, respectivamente (15,16).

Se ha informado de que el uso a largo plazo de la LDL-aféresis favorece la regresión de los xantomas, disminuye la progresión de las placas ateroscleróticas y provoca una reducción sustancial de la inflamación de las paredes arteriales de los pacientes con HFHo, con lo que los beneficios de la aféresis de lipoproteínas sobre la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular están demostrados (17). Se recomienda que la aféresis comience en la primera infancia (a los 6-7 años) en los pacientes con HFHo (18).

En resumen, la LDL-aféresis es un tratamiento seguro y reduce sustancialmente los niveles de cLDL y los xantomas en niños con HFHo (19,20).

En relación a lomitapida, es una nueva terapia farmacológica aprobado en varios países e indicada en pacientes con HFHo mayores de 18 años y siempre debe ir acompañado de una dieta baja en grasas (21) que tiene un mecanismo de acción distinto en el que no está involucrado el receptor LDL. Es el primer fármaco inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) necesaria para el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado (22).

Al inhibir la MTP en los hepatocitos y los enterocitos, lomitapida reduce los niveles plasmáticos de todas las lipoproteínas que contienen ApoB, incluidas las VLDL, las LDL y los quilomicrones (22). Algunos estudios indican que la reducción podría llegar a ser hasta del 57% en comparación con el tratamiento hipolipemiante clásico (23).

Ahora bien, ha habido controversia en cuanto a su administración en pacientes pediátricos. Un reciente estudio constituido por una serie de casos en pacientes pediátricos con HFHo que reciben lomitapida, muestra que, al igual que en los pacientes adultos, en estos pacientes es posible una reducción marcada del cLDL. Lomitapida ha sido eficaz para reducir el cLDL en pacientes pediátricos con HFHo, y sugiere que el fármaco tiene un perfil de eventos adversos y de uso similar al observado en pacientes adultos que pueden ser manejados con éxito ajustando la dieta del paciente y modificando la dosis de lomitapida de acuerdo con la tolerabilidad y la seguridad (24). De hecho, el tratamiento de los pacientes con HFHo desde edades muy tempranas puede tener el potencial de lograr mayores beneficios en cuanto a resultados mediante la prevención del desarrollo y la progresión de la aterosclerosis teniendo potencial para aumentar la esperanza de vida y retrasar el tiempo hasta el primer acontecimiento cardiovascular adverso grave (24,25). En la actualidad se acaba de iniciar un ensayo clínico en niños HFHo mayores de 5 años.

Los efectos secundarios más comunes de lomitapida son los gastrointestinales, como diarrea, vómitos, náuseas, dispepsia y dolor abdominal. El niño del caso presentó dolor abdominal. Estos episodios se describen como transitorios y se asocian a dos elementos principales; uno es la frecuencia de consumo de comidas ricas en grasas y el otro es la dosis relacionada con el fármaco (21,22,23,26), para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal la nutricionista hizo hincapié en el seguimiento de la dieta baja en grasas (21).

Además de los problemas gastrointestinales a mayor preocupación en el tratamiento con lomitapida es el riesgo potencial de hepatotoxicidad. La grasa hepática se eleva bruscamente en los primeros meses de tratamiento y, a partir de entonces, parece estabilizarse o seguir aumentando lentamente. La esteatosis hepática puede complicarse con inflamación, fibrosis y, en última instancia, cirrosis. No obstante, el riesgo de que esto ocurra en pacientes que toman lomitapida en los pacientes con HFHo es incierto, debido a la falta de datos sobre el tratamiento a largo plazo. Es importante que todos los pacientes que reciben tratamiento con lomitapida realicen un seguimiento regular de las pruebas de función hepática, tal como se ha realizado el niño que he expuesto (27).

Centrándose en la dieta baja en grasa es aquella en la que hay que limitar la ingesta energética derivada de los lípidos a <20% de la ingesta calórica total. Este tipo de dieta se requiere para minimizar estos efectos adversos gastrointestinales durante el tratamiento con lomitapida que suelen producirse si la ingesta de grasas supera el 20% de la ingesta energética diaria. El paciente expuesto tiene un consumo de grasa del 30% de ahí la presencia de efectos adversos (21, 28,29,30).

Un aspecto que preocupa sobre esta dieta son las deficiencias de energía y de algunos nutrientes. En cuanto a las deficiencias energéticas es necesario educar sobre la ingesta de energía suficiente para evitar una reducción de peso excesiva, especialmente en los pacientes con bajo peso. Por lo que concierne a la reducción de la absorción de las vitaminas liposolubles/ácidos grasos esenciales. Se deben prescribir suplementos diarios de vitamina E (dado que la vitamina E se transporta a través de los quilomicrones y las VLDL con lo que la reducción de los niveles de cLDL provoca su disminución) y ácidos grasos esenciales tales como ácido linoleico, ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) para prevenir estos efectos secundarios de deficiencia nutricional (15,30,31) así pues la nutricionista se anticipó a cualquier déficit pautando suplementación con omega 3-6-9 y vitamina E.

Hay que destacar que el mantenimiento de esta dieta no es sencillo, el paciente presentado tuvo varias sesiones para explicarle como seguir una dieta baja en grasas y aún así se ha observado que no llega a ingerir un porcentaje de grasa <20%. Siguiendo esta línea en el

estudio Kameyama N et al., se necesitaron repetidas sesiones de asesoramiento dietético que se prolongaron durante más de 6 meses. También se distribuyeron folletos en los que se informaba a los participantes de cómo reducir la ingesta de grasas, cambiar los alimentos grasos por alimentos magros, cocinar con menores cantidades de grasas y aceites, y comprobar la información nutricional de los productos alimenticios comerciales. Todo ello para controlar el contenido de grasa y así mantener la ingesta de lípidos por debajo del 20% (30).

Por tanto, el asesoramiento dietético con un nutricionista es imprescindible en el equipo multidisciplinar del tratamiento del paciente con HFHo y facilita el cumplimiento de una dieta baja en grasas por parte de los pacientes que reciben tratamiento con lomitapida.

Como se ha visto, es difícil conseguir unos niveles correctos de cLDL en la población con HFHo. Sin embargo, hay varias terapias en el horizonte que pueden ayudar a alcanzar el objetivo como es por ejemplo introduciendo una variabilidad genética en LOF de ANGPTL3 utilizando la técnica CRISPR-Cas9 (32) las cuales serían útiles en el paciente presentado.

Estudios genéticos a gran escala han demostrado que las variantes LOF en el gen que codifica para la ANGPTL3 se asocian a niveles más bajos de cLDL y a un menor riesgo de ECV (32). Por tanto, introduciendo esa variabilidad genética podrían descender los niveles de cLDL (33).

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se han extraído de este trabajo son:

- El diagnóstico precoz de la HFHo y el inicio temprano del tratamiento hipolipemiente son primordiales para mejorar el pronóstico.
- Se requieren tratamientos muy intensivos para alcanzar objetivos de cLDL (estatinas, ezetimiba, LDL-aféresis y lomitapida).
- Una dieta baja en grasa es esencial para evitar sintomatología y evitar un mayor acúmulo de grasa en las arterias.
- Un abordaje multidisciplinar es clave para mejorar la calidad de vida del paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: Adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Famil. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2015;27(2):80–96.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–57.
3. Hernández Flores TDJ, González García JR, Colima Fausto AG, Vázquez Cárdenas NA, Sánchez López Y, Zarate Morales CA, et al. Screening of LDLR and APOB gene mutations in Mexican patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(3):693–701.
4. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(6):504–10.
5. Williams PT, Superko HR, Haskell WL, Alderman EL, Blanche PJ, Holl LG, et al. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Feb;23(2): 314–21.
6. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Semer - Med Fam*. 2015;41(1):24–33.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolemia 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*. 2013; 34:3478-3490a.

8. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015; 36:560-565.
9. Page MM, Bell DA, Hooper AJ, Watts GF and Burnett JR: Lipoprotein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28: 387-403, 2014.
10. Vuorio A, Tikkanen MJ and Kovanen PT: Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein-a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10:263-270.
11. Bruckert E, Saheb S, Bonte´ JR, Coudray-Omné´s C. Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolemia: Insights from a patient survey. *Atherosclerosis Supplements* 2014; 15:46e51.
12. Kuman Tunçel Ö, Kayıkçioğlu M, Pırıldar Ş, Yılmaz M, Kaynar L, Aktan M et al. Mental status and physical activity in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A subgroup analysis of a nationwide survey (A-HIT1 registry) *J Clin Lipidol*. 2020 May-Jun;14(3):361-370.
13. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. 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; 35:2146e57.
14. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2017;24: 402-411.
15. Gossios T, Zografou I, Simoulidou V, Pirpassopoulou A, Christou K, Karagiannis A. Multimodal Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Pharm* 2018;24(31):3616–21.
16. Feingold K, Grunfeld C. Lipoprotein Apheresis. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2021 [cited 25 April 2021].

17. Raina R, Young C, Krishnappa V, Chanchlani R. Role of lipoprotein apheresis in cardiovascular disease risk reduction. *Blood Purif.* 2019;47(4):301–16.
18. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqvi N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149–62.
19. Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP, et al. Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2019;13(1):31–9.
20. Luirink IK, Hutten BA, Greber-Platzer S, Kolovou GD, Dann EJ, de Ferranti SD, et al. Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry. *Atherosclerosis.* 2020; 299:24–31.
21. Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(5):403–14.
22. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid.* 2019; 14:19–30.
23. Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, Fountas E, Stratakis S, Zacharis E, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(2):157–65.
24. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Adv Ther.* 2019;36(7):1786–811.
25. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: a modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(17):1843–50.
26. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(12):1261–8.

27. Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, Marais AD. Lomitapide and Mipomersen—Inhibiting Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) and apoB100 Synthesis. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21(12):1–10.
28. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Chang Q and Foulds P: Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2017;24: 402-411.
29. Roeters van Lennep J, Aversa M and Alonso R: Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol*, 2015;9:607-17.
30. Kameyama N, Maruyama C, Kitagawa F, Nishii K, Uenomachi K, Katayama Y, et al. Dietary intake during 56 weeks of a low-fat diet for lomitapide treatment in japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(1):72–83.
31. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2013; 381: 40-46.
32. Chadwick AC, Evitt NH, Lv W, Musunuru K. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3. *Circulation* 2018; 137:975–77.
33. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:2054-63.