Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.980

Diagnóstico, nuevos conocimientos genéticos y manejo de la hipercolesterolemia en la infancia y la adolescencia

Diagnosis, new genetic knowledge and management of hypercholesterolemia in childhood and adolescence

Lourdes Rey Cordo

Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Definición

Se puede definir la hipercolesterolemia como la presencia en sangre de niveles elevados de colesterol. Se consideran niveles patológicos los superiores al percentil 95 para la población, sexo y edad cuando nos referimos a colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) o triglicéridos (TG); o inferiores al percentil 10 cuando nos referimos a apoproteína A o lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se han propuesto unos valores de referencia (Tabla 1), por encima o por debajo de los cuales se ha establecido aumento del riesgo cardiovascular, según estudios poblacionales y epidemiológicos[1] que se resumen en el Panel de Expertos en Niveles de Colesterol en Niños y Adolescentes del Programa de Reducción de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes en Estados Unidos.

Desde que se conoce la relación entre la formación de placa de ateroma y la elevación de colesterol, la investigación se ha centrado en los mecanismos implicados en su desarrollo, y se publican estrategias para su diagnóstico, control y tratamiento. Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han confirmado la asociación positiva entre colesterol total y colesterol transportado en lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), y el riesgo de desarrollar arterioesclerosis y enfermedad cardíaca coronaria, así como la asociación negativa con el colesterol de HDL (C-HDL)[2]. Además, se ha demostrado su papel en el aumento de la mortalidad[3].

La cuestión siguiente es si el diagnóstico y, sobre todo, el tratamiento pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en el adulto.

Tabla 1. Valores de referencia de lípidos en sangre.

	Aceptable mg/dL	Borderline* mg/dL	Patológico mg/dL
Colesterol total	<170 <190	170-199 190-244	>200 >225
LDL-C	<110	110-129	>130
No HDL-C	<120	120-144	>145
Apo B	<90	90-109	>110
Triglicéridos **0-9 años** **10-19 años**	<75 <90	75-99 90-129	>100 >130
C-HDL	>45	40-45	<40
ApoA-1	>120	115-120	<115
Para Jóvenes de 20-24 años de edad:			
Colesterol total	<190	190-244	>225
LDL-C	<120	120-159	>160
No HDL-C	<150	150-189	>190
Triglicéridos	<115	115-149	> 150
C-HDL	>45	40-45	<40

*Aproximadamente percentiles 75 y 95.

El primer gran estudio clínico de prevención cardiovascular realizado con un fármaco que disminuye el colesterol plasmático (colestiramina) en hombres (*Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*) confirmó la reducción de la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria al disminuir las cifras de colesterol[4]. Desde que se conoce que el proceso

ateroescleroso se inicia en la infancia[5], crece el interés por el diagnóstico de la hipercolesterolemia en la edad pediátrica.

La mejora de los métodos de diagnóstico bioquímico y los avances en medicina molecular permiten identificar a la población pediátrica con dislipemia. Este hecho constituye un gran reto de salud pública y la implementación de programas de cribado poblacional permitirán el tratamiento precoz y eventualmente la mejora de la salud cardiovascular del adulto. A este hecho se añaden los avances en el conocimiento de la homeostasis del colesterol lo que se ha traducido en un aumento considerable del arsenal terapeútico disponible para el tratamiento de estos pacientes[6].

Diagnosticar a los niños afectos de este grupo de patologías y tratarlos adecuadamente mejorará la salud cardiovascular en el adulto.

Fisiopatología

Para poder entender bien este grupo de patologías y sus tratamientos conviene repasar la fisiopatología y la homeostasis del colesterol y los TG. El colesterol es un componente de vital importancia para el organismo. A nivel celular, forma parte de la estructura y la función de la membrana celular. A nivel bioquímico, es esencial para la síntesis de las hormonas esteroideas, la vitamina D o las sales biliares[7].

El colesterol y los TG son insolubles en agua, por lo que para su transporte deben unirse a proteínas (apoproteínas), conformando estructuras complejas (lipoproteínas) formadas por colesterol esterificado y TG en su interior; y por colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas en la periferia.

Vía exógena

Es el trasporte del colesterol procedente de la dieta y los ácidos biliares desde el aparato digestivo hacia el organismo. Su lipoproteína característica es el quilomicrón (QM).

Las micelas resultantes de la emulsión de los TG de la dieta por los ácidos biliares son captadas desde la luz intestinal por el receptor FAT/CD36.

El colesterol de la dieta es captado por la proteína Niemann-Pick C1-like1 (NPC1 L1) del borde en cepillo de los enterocitos.

A nivel intracelular del enterocito, el colesterol sufre esterificación por la enzima acil-CoA colesterolaciltransferasa (ACAT), y a través de la proteína de transferencia microsómica (MTP) aglutina este colesterol esterificado con TG y apoproteína B48, formando los QM. El colesterol sobrante es enviado de nuevo al lumen intestinal a través de dos transportadores de membrana, ABCG5 y ABCG830, que actúan conjuntamente como un heterodímero, «bombeando» colesterol y esteroles fuera de los enterocitos (devuelven esteroles absorbidos al lumen intestinal). A nivel del hepatocito, estos dos transportadores están implicados en la secreción biliar de colesterol.

Los QM recién formados son transformados mediante las proteínas de tipo COP II: SAR 1a y SAR 1b. Posteriormente, son secretados a la linfa a través de la membrana basocelular del enterocito y llegan finalmente a la circulación general.

El QM queda constituido por TG en más de un 90%, colesterol esterificado y apoproteína B48 (extremo terminal de la ApoB100), y otras como ApoAI, II, IV y V.

En el endotelio vascular del tejido adiposo, el músculo cardíaco, el estriado y los macrófagos, la enzima lipoproteinlipasa (LPL) irá hidrolizando los QM extrayendo ácidos grasos libres, por lo que va disminuyendo su contenido en TG. Además, a través del intercambio con las partículas de HDL, se enriquecen de colesterol –proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP)–, fosfolípidos –proteína trasferidora de fosfolípidos (FLTP)– y proteína ApoE. El hepatocito, a través de receptores para la apoE, las retira rápidamente de la circulación. El resto lo retirarán los proteoglucanos en el espacio DISE, receptores de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de las LDL (R-LDL), LRP1, LRP5 y sindecano 1.

Tras 4-6 horas de la ingesta, los QM disminuyen rápidamente en la sangre y son indetectables a las 10 horas de la ingesta.

El balance global de esta vía depende de que las entradas (dieta y ácidos biliares) se equilibren con el excretado por las heces, lo que, a su vez, depende de la eficiencia de la absorción intestinal del colesterol biliar y dietético.

Fármacos hipolipemiantes relacionados con esta vía metabólica

Ezetimiba

Este fármaco, al inhibir la absorción intestinal de colesterol, lleva menos colesterol exógeno al hígado con los remanentes de QM, baja su concentración intracelular y esto induce la expresión de receptores para las c-LDL, disminuyendo su concentración plasmática. Sin embargo, el efecto de reducción del c-LDL se atempera por un aumento compensatorio de la síntesis hepática. Por este motivo, se administra generalmente asociado a estatinas, frenando este mecanismo compensador.

La inhibición de la absorción es selectiva para el colesterol y los fitosteroles, de modo que no afecta a la

absorción de ácidos grasos, ácidos biliares, vitaminas liposolubles u otras moléculas esteroides, como los estrógenos y la progesterona.

La ezetimiba actúa a través de NPC1L1[8]. NPC1L1 es crítico en la regulación de la absorción de colesterol a nivel del enterocito. Es un homólogo de la proteína Niemann-Pick C1 (NPC1), cuyas mutaciones causan la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C1, un trastorno genético caracterizado por la acumulación lisosómica de colesterol y otros lípidos. Los ratones *knock out* para NPC1L1 muestran una absorción intestinal de colesterol reducida, con niveles en sangre muy disminuidos. Es, por tanto, un modulador clave en la homeostasis del colesterol. Determinadas variantes genéticas en este receptor se asocian con los niveles plasmáticos de colesterol total y C-LDL más bajos y, por tanto, menor riesgo de enfermedad coronaria: en una cohorte de sujetos con o sin enfermedad coronaria, los investigadores del Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators[9] identificaron una mutación inactivante (R406X) en el gen *NPC1L1*. La variante, que se encontró solo en individuos de ascendencia europea, se asoció con niveles bajos de colesterol LDL y protección contra la enfermedad coronaria.

Además de regular el colesterol, NPC1L1 también es esencial para la absorción intestinal de los esteroles vegetales. Los dos principales esteroles vegetales son el sitosterol y el campesterol. Solamente un 5% de los esteroles vegetales se absorben en humanos sanos[10]. Sin embargo, en la sitosterolemia, una entidad muy rara autosómica recesiva, se produce acúmulo de esteroles en sangre, lo que causa riesgo cardiovascular similar a otras causas de hipercolesterolemia. La ezetimiba ha demostrado mejoría de los niveles de esteroles en sangre en estos pacientes[11].

Los estudios en animales muestran que la inactivación genética de NPC1L1 o el tratamiento con ezetimiba atenúan la ateroesclerosis, la enfermedad de hígado graso no alcohólica, la resistencia a la insulina y, en determinadas circunstancias, la obesidad inducida por la dieta, lo que abre una vía muy interesante para la investigación[12].

Esteroles vegetales

El consumo de esteroles vegetales se ha relacionado con la disminución de la colesterolemia, en especial LDL. Al desplazar al colesterol de las micelas de absorción que se forman en la luz intestinal, se produce una disminución, de tipo competitivo, de la incorporación del colesterol en las micelas, y, en consecuencia, se reduce su absorción intestinal y se elimina más colesterol por vía fecal. Un segundo mecanismo es el bloqueo de ACAT-2, que interfiere en la esterificación del colesterol y, por tanto, la formación de QM. El tercer mecanismo es a través de la eliminación del colesterol libre desde el enterocito hacia la luz intestinal a través de ABCA1, ABCG5 y ABCG8[13].

Los metaanálisis acerca de su eficacia en la reducción de colesterol hablan de una reducción del 8-9,5% de los niveles en sangre[14].

En 2009, la Unión Europea autorizó la alegación de salud sobre la posible reducción del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria: 'Se ha demostrado que los fitoesteroles disminuyen/reducen de manera significativa la colesterolemia. Se ha demostrado que el descenso de la colesterolemia reduce el riesgo de cardiopatía coronaria'[15].

Por todo ello, y dado que no se conocen efectos adversos, se puede considerar el uso de alimentos funcionales con vegetales que contengan esteroles/estanoles (al menos 2 g/día en la comida principal): a) para personas con altas concentraciones de colesterol y riesgo cardiovascular total intermedio o bajo que no sean candidatas a recibir farmacoterapia; b) como coadyuvante al tratamiento farmacológico de pacientes en riesgo alto y muy alto que no alcancen los objetivos de c-LDL con el tratamiento con estatinas o que no las toleren; y c) para adultos y niños (>6 años) con HF.

Otros suplementos como la levadura de arroz rojo, fibra o soja no han demostrado un efecto clínicamente significativo y no se cuenta con preparados purificados[16].

Resinas de intercambio iónico

Actúan formando complejos iónicos no absorbibles con los ácidos biliares, que son excretados con las heces. De este modo reducen los niveles de colesterol (15-30%), así como los de LDL. Por el contrario, no afectan o incluso pueden incrementar los niveles de TG. Los efectos sobre HDL son mínimos.

Mecanismo de acción: a medida que se agota la reserva de ácidos biliares, se produce una regulación por incremento de la enzima hepática, colesterol 7-alfa-hidroxilasa, y aumenta la síntesis hepática de ácidos biliares. Esto produce un aumento de las exigencias de colesterol en el hepatocito, dando lugar al doble efecto de aumento de la transcripción y actividad de la enzima responsable de la biosíntesis del colesterol, la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, y aumenta el número de receptores hepáticos de LDL. Estos efectos dan lugar a un mayor aclaramiento del C-LDL de la sangre, y a su vez a una reducción de colesterol en suero.

En España se comercializan colestiramina, colestipol y colesevelam.

La seguridad y la eficacia del colesevelam en dosis de 1,9 o 3,8 g/día se evaluaron en un estudio multicén-

trico, aleatorizado, ciego y controlado con placebo en niños y niñas posmenárquicas entre 10 y 17 años con HF heterocigótica. Para todos los pacientes se encontró reducción del C-LDL del 11% a 3,8 g/día y del 4% a 1,9 g/día, frente a un incremento del 3% en el grupo placebo. No se han dado efectos significativos en el crecimiento, la maduración sexual, los niveles de vitaminas liposolubles o factores de coagulación, y el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado con placebo[17].

Vía endógena

Representa la circulación del colesterol y TG entre los diferentes órganos[18].

Esta vía está representada por varias lipoproteínas en la que se transporta el colesterol fabricado a nivel celular, en el hepatocito, a partir de acetil-CoA bajo el control de la HMG-CoA reductasa a través de una vía metabólica compleja. El órgano fundamental de esta vía es el hígado.

- *Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)*: están constituidas en un 50-65% por TG, un 10% por colesterol esterificado y un 5% por colesterol libre. Los TG, procedentes de la esterificación de ácidos grasos de cadena larga, el colesterol libre y fosfolípidos, son empaquetados con apoproteína B 100 y, en menor proporción, ApoE y C, mediante la MTP a nivel del hepatocito. Las VLDL liberadas al plasma son hidrolizadas por la LPL, la lipasa endotelial y la lipasa hepática (reguladas entre otras proteínas por la angiopoyetina 3 (ANGPL3) y se van enriqueciendo con colesterol y Apo E convirtiéndose en remanentes de VLDL (VLDLR) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que contienen menos TG y mayor proporción de colesterol esterificado y fosfolípidos. La apoproteína principal es B 100, y las CII, CIII y E. Más del 50% de ellas son captadas a nivel hepático por el receptor de LDL.

- *Lipoproteínas de baja densidad (LDL)*: se obtienen por la acción de la LPL y la lipasa hepática. Son las partículas más ricas en colesterol y representan el 70% del colesterol plasmático en un sujeto con metabolismo normal. Están constituidas en un 35% por colesterol esterificado, un 10% por colesterol libre y en torno al 25% por fosfolípidos. La apoproteína que la constituye es la Apo B100.

Para eliminar las LDL del plasma, el receptor de LDL (identificado en 1982 por Goldstein y Brown) es imprescindible para retirar de la circulación estas partículas a nivel hepático (70%) y a nivel de los tejidos periféricos. El mecanismo es saturable y la expresión a nivel de membrana disminuye si el interior celular está saturado de LDL. El proceso está regulado por las proteínas de transcripción reguladas por esteroles (SREBP): SREBP-1c y SREBP-2.

El receptor de LDL, una vez unido a su sustrato (c-LDL), sufre un proceso de endocitosis, en el que interviene la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH), codificada por el gen *LDLRAP1*. Tras la endocitosis, el receptor de LDL puede ser reciclado y reutilizado. Si el receptor se une a la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), es destruido a nivel de lisosomas a través de la actividad de la lipasa ácida lisosómica (LAL), codificada por LIPA (OMIM: 613497).

El exceso de c-LDL no captada por su receptor específico, junto con VLDLR e IDL, que permanecen en el plasma, puede atravesar la pared endotelial y ser retenido por los proteoglucanos del espacio subendotelial y por los macrófagos (receptor *scavenger* o basurero), iniciando así el proceso ateroescleroso.

Fármacos relacionados con esta vía metabólica

Estatinas

Son fármacos que actúan inhibiendo la síntesis de colesterol endógeno a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Al disminuir la síntesis hepática de colesterol se produce un mecanismo compensador de aumento de la expresión de receptores hepáticos de LDL, contribuyendo al incremento de la absorción y catabolismo de las LDL. Constituyen la primera línea de tratamiento de la hipercolesterolemia en la infancia.

En España disponemos de rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina y atorvastatina (Tabla 2).

Ácido bempedoico

Es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL), que es una enzima secuencia arriba de la HMG-CoA reductasa en la vía de biosíntesis del colesterol. El ácido bempedoico requiere la activación de la coenzima A (CoA) por la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga (ACSVL1) a ETC-1002-CoA. Ello produce una reducción de la síntesis de colesterol en el hígado y reduce el C-LDL en la sangre mediante la regulación al alza de los receptores de las LDL. Además, la inhibición de ACL por ETC-1002-CoA produce la supresión concomitante de la biosíntesis de los ácidos grasos hepáticos[17].

Inhibidores de la PCSK9

El R-LDL es el principal receptor que elimina las LDL circulantes; por tanto, la disminución en los niveles de R-LDL por medio de PCSK9 tiene como resultado mayores niveles sanguíneos de C-LDL. Este grupo de fármacos son anticuerpos con alta afinidad y especificidad frente a PCSK9. Al inhibir a esta proteína aumenta el reciclado de los R-LDL, lo que aumenta su disponi-

Tabla 2. Estatinas disponibles en población pediátrica.

Fármaco	Edad de inicio	Dosis/presentaciones	Particularidades administración
Rosuvastatina	6 años	<10 años: 5 - 10 mg >10 años: 5 - 20 mg	- Precaución en Raza asiática - A cualquier hora
Pravastatina	8 años	8-13 años: 10 - 20 mg 14-18 años: 10 - 20 - 40 mg	Administrar por la noche
Fluvastatina	9 años	20 - 40 mg por la noche	Por la noche. Dosis máxima: 40 mg/12 horas
Atorvastatina	10 años	10 - 20 mg	A cualquier hora
Simvastatina	10 años	10 – 20 - 40 mg	Por la noche - Varones estadio II Tanner. - Mujeres: un año tras menarquia

bilidad para eliminar LDL, reduciendo así sus niveles en sangre. El R-LDL también se une a las VLDL residuales ricas en TG y a la IDL. Por consiguiente, el tratamiento puede reducir también los niveles de estas lipoproteínas residuales, como lo demuestra la reducción de los niveles de ApoB, de lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad (C-no-HDL) y de TG (TG).

Evolocumab: estaría indicado en la HF homocigótica en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años. Se ha estudiado la eficacia en pacientes pediátricos entre 10 y 18 años con hipercolesterolemia heterocigota (ensayo HAUSER-RCT, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, con doble ciego y con grupos paralelos de 24 semanas de duración realizado con 158 pacientes). La diferencia entre el evolocumab y el placebo en el porcentaje medio de cambio en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal fue del 38% (intervalo de confianza al 95%, 45%, 31%; $p < 0{,}0001$). La media absoluta de valores de C-LDL en la semana 24 fue de 104 mg/dL en el grupo de evolocumab y de 172 mg/dL en el grupo de placebo. Se observaron reducciones del C-LDL desde la primera evaluación tras el nivel basal, que se mantuvieron durante todo el ensayo[17].

Alirocumab: está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos de 8 años y mayores con HF heterocigótica, como tratamiento complementario a la dieta, en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina.

La experiencia del alirocumab en pacientes pediátricos con HF homocigótica está limitada a 18 pacientes de edades comprendidas entre los 8 y los 17 años[19].

Inclisirán

Es un fármaco de administración subcutánea de acción lenta que reduce la síntesis de PCSK9 utilizando un mecanismo de interferencia del ARN. Al disminuir PCSK9, se incrementan el reciclado y la expresión del receptor del C-LDL en la superficie celular de los hepatocitos, aumentando la recaptación de C-LDL y reduciendo los niveles circulantes de C-LDL. No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños[17].

Lomitapida

Es un inhibidor selectivo de la MTP: inhibe la formación de LDL al impedir la unión a la ApoB. Se utiliza también principalmente en pacientes con HF homocigota o en formas heterocigotas graves. Se administra por vía oral, pero presenta un elevado riesgo de hepatotoxicidad. No está aprobada en niños. Es de especial vigilancia farmacológica[17].

Evinacumab

Es un anticuerpo monoclonal, inhibidor de la ANGPL (angiopoyetina 3).

Aprobado en hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) a partir de los 12 años de edad y como uso fuera de ficha técnica (uso compasivo) en niños más pequeños.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg administrados por perfusión intravenosa durante 60 minutos una vez al mes (cada 4 semanas).

Reduce el c-LDL independientemente de la presencia del receptor de LDL al promover el procesamiento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los remanentes de VLDL antes de la formación de LDL a través de un mecanismo dependiente de la Lipasa Endotelial[20].

Vía reversa

Vehiculiza el colesterol desde los tejidos hasta el hígado.

La lipoproteína que define esta vía es la Lipoproteína de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés).

Son las liproteinas de menor menor tamaño. Están Constituidas por fosfolípidos (55%). Apoproteína principal: Apo AI y otras (AII, CIII, E y M). Proceden de la síntesis a nivel intestinal, hepático y desde los QM en el plasma y vehiculizan el colesterol desde los tejidos hasta el hígado. Contienen Apo A1 y fosfolípidos. El colesterol lo obtienen a través de la unión a *ATP-binding casette protein* AI, (*ABCA1*) y G1 (*ABCG1*) situadas en la membrana celular; también interviene el receptor de membrana *scanveger* tipo BI (SR-BI). El colesterol que los constituye es esterificado por medio de la LCAT (lecitin-colestrol aciltransferasa). Las HDL son cada vez más ricas en colesterol y otras apoproteínas (A, C, E) a través del intercambio con VLDL y QM.

Los hepatocitos captan las partículas HDL a través del receptor de membrana SR-B120 y el receptor CD36. El colesterol será reutilizado para la síntesis de VLDL mientras que el resto será excretado por la bilis.

Se han considerado estas partículas como "*colesterol bueno*". Se les ha asignado actividad antiinflamatoria, antioxidante, antiapoptótica, aportan colesterol para la síntesis hormonal, mantenimiento del endotelio… Sin embargo, en circunstancias especiales podrían ser lesivas para la pared arterial.

Lipoproteína (a)

Similar a la LDL en cuanto a su composición lipídico-proteica, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína (a) unida mediante un enlace covalente. Puede atravesar la barrera endotelial y contribuir a la arteriosclerosis. Los niveles elevados se han relacionado con riesgo elevado de trombosis y estenosis aórtica, al poseer carácter proinflamatorio.

Se considera que niveles de lipoproteina superiores a 50 mg/dL constituyen un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. y niveles superiores a 180 mg/dL se consideran de riesgo moderado de enfermedad cardiovascuar al mismo nivel que la hipercolesterolemia familiar heterocigota.

En los últimos años se han desarrollado fármacos basados en la tecnología de interferencia de ARN para intentar disminuir los niveles de lipoproteína a y el riesgo cardiovascular asociado a ellos. Los más destacados son Pelacarsen, Olpasiran, Zerlasiran y Lepodisiran de administración subcutánea, con resultados prometedores en los ensayos clínicos en adultos [21-23].

La Muvalaplina vía oral, actúa rompiendo la interacción entre Apo B100 y Apo A. No se asoció con problemas de tolerabilidad. Redujo los niveles de Lp(a) hasta en un 65 % tras su administración diaria durante 14 días. Aunque los resultados preliminares son prometedores, se requerirán ensayos más extensos y de mayor duración para evaluar con mayor profundidad la seguridad, la tolerabilidad y el efecto de muvalaplina sobre los niveles de Lp(a) y los resultados cardiovasculares[24].

Fármacos relacionados con esta vía

En los últimos años se han desarrollado fármacos basados en la tecnología de interferencia de ARN para intentar disminuir los niveles de lipoproteína a y el riesgo cardiovascular asociado a ellos. Los más destacados son Pelacarsen, Olpasiran, Zerlasiran y Lepodisiran de administración subcutánea, con resultados prometedores en los ensayos clínicos en adultos[20].

Otro fármaco, la Muvalaplina, vía oral, actúa rompiendo la interacción entre Apo B100 y Apo A. No se asoció con problemas de tolerabilidad. Redujo los niveles de Lp(a) hasta en un 65 % tras su administración diaria durante 14 días. Aunque los resultados preliminares son prometedores, se requerirán ensayos más extensos y de mayor duración para evaluar con mayor profundidad la seguridad, la tolerabilidad y el efecto de muvalaplina sobre los niveles de Lp(a) y los resultados cardiovasculares[20].

Diagnóstico de hipercolesterolemia

El hallazgo de niveles anormales de lípidos en sangre puede ser incidental en una analítica por otro motivo. Se han establecido unos criterios para el cribado poblacional[25] según la edad del niño y factores de riesgo subyacentes: en los lactantes no parece recomendado realizar cribado. En los niños con familiares de primer o segundo grado con trastornos lipídicos monogénicos conocidos se recomienda realizar pruebas en cascada, ya sea con pruebas de lípidos o pruebas para la variante genética identificada. Se realizan en cuanto se diagnostica la familia. En los niños con factores de riesgo familiar de enfermedad cardiovascular prematura, definida como padres, abuelos o familiares de primer grado con eventos cardiovasculares precoces (infarto de miocardio, angina, ictus, enfermedad vascular, muerte súbita o necesidad de *bypass* coronario/angioplastia en varones menores de 55 años o mujeres menores de 65 años o padres con dislipemia) se recomendaría cribado entre los 2 y los 8 años. En el caso de los niños con diabetes mellitus, las pruebas de detección deben realizarse cerca del momento del diagnóstico, después de que el control de la glucemia esté bien establecido.

Por último, en los niños sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, se sugiere realizar dos pruebas de detección de rutina: la primera prueba entre los 9 y los 11 años; y la segunda, entre los 17 y los 21 años. Entre los 12 y los 16 años no se recomienda realizar pruebas de detección a niños sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular,

porque los cambios en los niveles de lípidos que normalmente ocurren durante la pubertad disminuyen la sensibilidad y la especificidad para predecir los niveles de C-LDL en adultos y aumentan los resultados falsos negativos en este grupo de edad.

Elección de la prueba de detección

Los niveles de lípidos se pueden medir sin ayunas, pero, si la detección inicial se realiza con una prueba sin ayunas y el resultado es anormal, se debe obtener un perfil de lípidos en ayunas. Para el diagnóstico de dislipidemia y guiar la toma de decisiones clínicas, incluida la terapia farmacológica, se deben obtener dos perfiles en ayunas separados entre dos semanas y tres meses.

El perfil lipídico completo incluye: colesterol total (CT), TG y (C-HDL), medidos directamente.

El C-LDL se calcula de manera indirecta utilizando la fórmula de Friedewald (C-LDL = CT – (TG/5) – C-HDL), válida solo si el nivel de TG es <400 mg/dL (<4,5 mmol/L); o el método de Martin-Hopkins o la fórmula de Sampson (C-LDL = CT/0,948 – C-HDL/0,971 – [TG/0,56 + (TG × no C-HDL)/2,140 – (TG^2/16,100) – 9,44])[21,22], válida para pacientes con niveles de TG hasta de 800 mg/dL. En pacientes con hipertrigliceridemia más pronunciada, los niveles de C-LDL se pueden medir directamente (C-LDL directo). No utilizamos rutinariamente LDL directo como prueba de detección, porque el colesterol no HDL es fácilmente disponible y es menos costoso.

El colesterol no HDL (CT – C-HDL) representa el colesterol de las lipoproteínas aterógenas y correlaciona con los niveles de Apo B.

Para caracterizar mejor el perfil lipídico solicitaremos también: apoproteína a, apoproteína b y lipoproteína a (esta última es suficiente una vez en la vida).

En el estudio de determinantes patobiológicos de la ateroesclerosis en jóvenes (estudio PDAY), los niveles de colesterol no HDL y de C-HDL fueron los mejores predictores lipídicos de lesiones ateroescleróticas patológicas en autopsias de niños que habían muerto por causas no cardíacas[28].

Seguimiento después de la evaluación

En el segundo control debe incluirse la alanina aminotransferasa, la albúmina, el nivel de glucosa, las pruebas de función renal, la hormona estimulante de la tiroides y el análisis de orina para gonadotropina coriónica humana, si está clínicamente indicado.

Deben valorarse en la historia clínica y examen físico, además, patologías asociadas:

- Niveles aceptables/bajo riesgo: nivel de Colesterol LDL < 110 mg/dL/colesterol no HDL > 120 mg/dL: no requiere nuevas determinaciones.

- Niveles *borderline*: nivel de Colesterol LDL > 110 < 130 mg/dL/colesterol no HDL > 120 mg/dL< 144 mg/dL: reforzar las recomendaciones de estilo de vida saludable, como en el caso de todos los niños y adolescentes.

En la mayoría de los casos, es razonable repetir las pruebas al año. Se debe considerar terapia farmacológica si están presentes factores de riesgo cardiovascular concomitantes[29] (Tabla 3).

Tabla 3. Categorías de riesgo cardiovascular.

Alto riesgo	Riesgo moderado	Riesgo menor
- HF homocigota - Diabetes mellitus (tipo1 y 2) - Insuficiencia renal crónica - Enfermedad de Kawasaki con aneurismas persistentes - Post transplante órgano sólido - Supervivientes cáncer/post transplante médula ósea	- HF heterocigota - Obesidad grave - Hipertensión arterial > 95 percentil - IRC prediálisis - Estenosis o coartación aorta - Superviviente cáncer con Rt torácica. - Obesidad (IMC > percentil 99 o IMC > 35 Kg/m^2) - Elevación Lipoproteina (a)	- Obesidad moderada - Resistencia a insulina (+ esteatosis hepatica o síndrome de ovario poliquístico) - Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematuro - Padres con dislipemia (HF o colesterol total >240 mg/dL) - Hipertensión pulmonar - Fumador o exposición a tabaco - HTA de bata blanca - Enfermedad inflamatoria crónica (LES; AIJ) - Infección por HIV - Enfermedad de Kawasaki sin aneurismas activos - Miocardiopatía - Enfermedad cardiaca congénita intervenida: por ejemplo TGV - Superviviente de Cáncer tratado con cardiotóxicos - Adolescente con desorden depresivo o bipolar

AIJ: artritis juvenil idiopática; HF: hipercolesterolemia familiar; HIV: virus inmunodeficiencia humana; IRC: insuficiencia renal crónica; LES: lupus eritematoso sistémico; Rt: radioterapia; TGV: transposición grandes vasos.

Ante la hipercolesterolemia, hay tres preguntas fundamentales

¿Es una dislipemia secundaria?

Principales causas:

- Endocrino/metabólicas: diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, panhipopituitarismo, síndrome de ovarios poliquísticos…
- Reumatológicas/inflamatorias: artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso diseminado.
- Nefropatías: síndrome nefrótico y hemolítico-urémico, y enfermedad renal crónica.
- Enfermedades de depósito: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick…
- Fármacos: corticoides, alcohol, anticonceptivos orales, antipsicóticos, isotretinoína, algunos antirretrovirales...
- Otras: obesidad, enfermedad de Kawasaki, pancreatitis y hepatopatías con colestasis.

¿Hay antecedentes familiares presentes?

Tras analizar los resultados del perfil lipídico y la historia familiar, tendremos que establecer el fenotipo de la alteración para decidir los siguientes pasos (Tabla 4).

Actualmente contamos con paneles genéticos que permiten el cribado genético para poder establecer el diagnóstico:

Tabla 4. Características de los diferentes fenotipos de hipercolesterolemia.

Enfermedad	Prevalencia estimada	Perfil lípidos	Clínica	
			adultos	niños
Hipercolesterolemia familiar heterocigota *	1/200 a 1/300	↑ CT y C-LDL LDL: 190-450 mg/dL TG normal	Xantomas Xantelasmas Arco corneal Ateromatosis prematura	Ateromatosis subclínica
Hipercolesterolemia familiar homocigota *	1/1.000.000	CT y C-LDL muy elevados C-LDL > 500 mg/dL	Xantomas extensos Ateroesclerosis progresiva grave	Xantomas cutáneos desde edad lactante Enfermedad coronaria en la infancia
Hiperlipemia familiar combinada	1 - 2%	Fenotipo heterogéneo Aumento CT y/o TG C-LDL/ApoB ratio<1.2	Xantelasmas Arco corneal Enfermedad coronaria prematura	No manifestaciones en infancia Perfil lipídico similar en familiares de primer/ segundo grado
Hiperapobetalipoproteinemia familiar *	<1%	Apo B > 135 mg/dL C-LDL<160 mg/dL C-LDL/ApoB ratio<1.2	Xantelasmas Enfermedad coronaria prematura Obesidad	Obesidad (no suele haber otras manifestaciones) Perfil lipídico similar en familiares de primer/ segundo grado
Disbetalipoproteinemia Familiar*	1/5000	CT y TG	Xantomas tuberoeruptivos Xantomas palmares Enfermedad coronaria prematura	Sin manifestaciones en la infancia
Hipoalfalipoproteinemia	1/1000000	HDL muy Bajo Apo A muy baja o inddetectable	Opacidades corneales. Ateromatosis precoz. Xantomas	A veces es adolescentes hay manifestaciones
Sitosterolemia	Muy infrecuente	C-LDL elevado CT elevado Esteroles vegetales elevados	Ateroesclerosis precoz	No manifestaciones en la infancia
Hipercolesterolemia poligénica	>25%	CT y C-LDL elevado TG usualmente normales C-LDL130-250 mg/dL	Enfermedad coronaria prematura	No manifestaciones en la infancia

*Indicado Estudio genético. Abreviaturas: CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

Hipercolesterolemias familiares monogénicas

La forma más frecuente es la HF heterocigota por defecto del receptor de LDL (OMIM 606945), cuya frecuencia es de 1/200 a 1/500. Es de herencia autosómica dominante, con riesgo elevado de enfermedad vascular.

Se debe sospechar si el C-LDL del paciente y el de uno de los progenitores son mayores del percentil 98 (aproximadamente ≥ 150 y ≥ 170 mg/dL, respectivamente), y otro familiar (tíos o abuelos) tiene CT > 300 mg/dL y/o antecedentes de enfermedad cardiovascular. La HF homocigota (más rara, 1 de cada 300.000-500.000) se caracteriza por niveles mucho más elevados de C-LDL (por encima de 500 mg/dL), la presencia de xantomas en edad infantil y la resistencia al tratamiento farmacológico.

Otras hipercolesterolemias monogénicas con herencia autosómica dominante se deben a variantes patógenas en el gen de la ApoB (OMIM107730): La ApoB100 es producida por el hígado y es un componente esencial de las VLDL y las LDL. El mismo gen codifica la ApoB48, componente de los quilomicrones y que contiene la misma secuencia N-terminal que la ApoB100 necesaria para la secreción, pero carece del dominio de unión al receptor de LDL. Las variantes patógenas que afectan al dominio de unión al receptor de LDL de la ApoB100 pueden causar hipercolesterolemia al perjudicar la unión al receptor de LDL. El más común de ellos ocurre en el codón 3500. Sin embargo, las variantes patógenas que causan el truncamiento de la ApoB100 se asocian a hipobetalipoproteinemia caracterizada por hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia, y pueden causar esteatosis hepática.

Las variantes con ganancia de función en el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9, OMIM607786) son poco frecuentes y pueden causar un fenotipo de HF grave que comprende <1% de los casos de HF identificados genéticamente.

Una forma autosómica recesiva (por tanto, sin antecedentes familiares) es la hipercolesterolemia autosómica recesiva (OMIM: 605747), causada por variantes en el gen *ARH* que codifica una proteína adaptadora que interactúa con la cola citoplásmica del receptor de LDL e interviene en la maquinaria de eliminación del receptor de LDL. Este trastorno recesivo, caracterizado por hipercolesterolemia grave, xantomatosis y enfermedad coronaria prematura, es poco frecuente, excepto en la isla de Cerdeña, Italia[25]. Se han publicado algunos casos en España, pero la incidencia es muy baja (1 caso por cada 6,5 millones de personas)[31].

La disbetalipoproteinemia es una hiperlipemia mixta debida a la acumulación de lipoproteínas remanentes, VLDL y QM, y se caracteriza por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se denomina así porque en la electroforesis da lugar a una banda β ancha. En situación normal, los QM y las VLDL remanentes se retiran rápidamente de la circulación plasmática por endocitosis mediante la unión de la ApoE presente en estas lipoproteínas al receptor de las LDL. El genotipado de ApoE es diagnóstico[32].

La hipoalfalipoproteinemia-2 primaria es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una producción disfuncional de ApoA-I, que da lugar a niveles indetectables de ApoA-I en el suero y niveles marcadamente bajos de C-HDL. El trastorno se asocia con ateroesclerosis extensa, xantomas y opacidades corneales (OMIM: 618463, 604091). Algunos pacientes son asintomáticos hasta una edad adulta avanzada, pero otros pueden presentar ya en la adolescencia una combinación de visión borrosa debida a opacidad corneal o cataratas, xantomas tuberoeruptivos, tendinosos, palmares o plantares, xantelasmas y enfermedad coronaria prematura (como infarto de miocardio o ateroesclerosis carotídea). Con menor frecuencia, la deficiencia en ApoA1 se puede manifestar con signos neurosensoriales (por ejemplo, ataxia cerebelosa, pérdida de audición neurosensorial o retinopatía proliferativa) u otras manifestaciones multiorgánicas de amiloidosis sistémica (como hepatomegalia, nefropatía o cardiomiopatía), todas ellas con potencial de progresar hacia insuficiencia orgánica en fase terminal (fallo hepático, renal o cardíaco). El cuadro clínico depende del tipo de mutación: las mutaciones que afectan gravemente la expresión de ApoA-1 (como las mutaciones puntuales de parada o de desplazamiento de pauta de lectura o las reordenaciones genómicas) provocan enfermedad coronaria prematura. Las mutaciones de cambio de sentido asociadas a ApoA-1 detectable en el plasma y niveles extremadamente bajos de C-HDL provocan síntomas cardiovasculares más leves y, ocasionalmente, amiloidosis sistémica o neurológica, o están asociadas a pacientes sanos sin signos de ateroesclerosis.

El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad de Tangier, la deficiencia de LCAT (lecitin-colesterol -aciltransferasa) y causas secundarias de niveles extremadamente bajos de C-HDL, que incluyen fármacos (esteroides androgénicos y respuesta paradójica a fibratos) y tumores malignos[28].

La sitosterolemia se debe a variantes patógenas en el gen del transportador *ABCG5/ABCG8*. Se caracteriza por elevación del CT, el C-LDL y los esteroles vegetales. Tiene un riesgo cardiovascular elevado. Es autosómica recesiva.

Las pruebas genéticas negativas no excluyen el diagnóstico de HF si el individuo cumple los criterios. Estos individuos pueden tener una variante que no se incluyó en el panel de pruebas genéticas o variantes en genes aún no descritos, u otra forma de hipercolesterolemia, como la HF poligénica.

En todas las personas con HF, el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica aumenta con la edad, lo que se correlaciona con una mayor exposición a lo largo de la vida a C-LDL alto. El riesgo también depende de cómo la variante afecta a la función de la proteína (receptor defectuoso frente a receptor nulo), otros factores genéticos, otras comorbilidades, como la diabetes y la obesidad, y contribuyentes ambientales, como el tabaco y la dieta.

¿Cómo la trato?

Ante un niño con hipercolesterolemia se debe valorar su riesgo cardiovascular individual. Se han establecido categorías de riesgo cardiovascular en función de comorbilidades, antecedentes familiares, estudio genético y perfil del paciente (Tabla 3).

En todas las edades, el primer pilar del tratamiento es fomentar un estilo de vida cardiosaludable, modificaciones dietéticas, actividad física, pérdida de peso y evitar factores de riesgo como el humo de tabaco. Se recomienda una dieta baja en grasas saturadas, por debajo del 10% en grasas *trans*, aumento de la ingesta de grasa monoinsaturada y poliinsaturada, y mayor ingesta de fibra dietética a través de frutas, verduras y cereales integrales. Se puede recomendar suplementación con estanoles y esteroles vegetales (2 g al día).

Esta medida será posiblemente insuficiente y, según su categoría de riesgo cardiovascular, se pueden establecer los siguientes objetivos del tratamiento:

- Categoría de alto riesgo: el objetivo es un C-LDL < 100 mg/dL (2,6 mmol/L).
- Categorías de riesgo moderado y de riesgo bajo (incluidos aquellos sin factores de riesgo o comorbilidades adicionales): el objetivo es un C-LDL < 130 mg/dL (3,4 mmol/L).

Terapia farmacológica

Estatinas

Las estatinas constituyen la terapia de primera línea (Tabla 2). Deben iniciarse en la dosis más baja, una vez al día y teniendo en cuenta la edad del paciente para la elección de la más adecuada. De media reducen los niveles de C-LDL 25-40 mg/dL y la progresión de ateroesclerosis subclínica (el grosor de la íntima-media carotídea y la dilatación mediada por flujo). Además, cuanto más precoz sea el tratamiento, los beneficios parecen mantenerse con el tiempo, reduciendo los posibles eventos futuros.

Efectos secundarios son raros e incluyen cefalea, miopatía, elevación de las enzimas hepáticas e hiperglucemia. Son más frecuentes con altas dosis y en combinación con otras medicaciones (particularmente ciclosporina, antifúngicos azólicos, y otras medicaciones y alimentos, como el pomelo, que actúan a través del citocromo P450).

Deben suspenderse/reducir la dosis ante la elevación de las enzimas hepáticas ≥ 3 veces el límite alto de la normalidad, la elevación de creatinfosfocinasa ≥ 10 veces el límite alto de la normalidad o cifras de glucemia compatibles con diabetes.

Titulación del tratamiento: se usará la mínima dosis eficaz. Si no se cumple el objetivo de C-LDL, se aumenta la dosis en cuatro semanas. Si no se cumplen los objetivos después de aumentar la dosis o si no son bien toleradas, se sigue una de las siguientes opciones.

Agentes farmacológicos de segunda línea

Ezetimiba

Es el más utilizado, debido a su perfil de seguridad y sus escasos efectos secundarios. En monoterapia en niños (que no toleran estatinas) es capaz de reducir los niveles de C-LDL hasta un 28% y el colesterol total hasta un 21%, según los estudios. La dosis es de 10 mg/día.

Secuestrantes de ácidos biliares

Presentan efectos secundarios (estreñimiento, flatulencias y malabsorción de otros medicamentos) que provocan una escasa adherencia. Son altamente seguros, ya que no se absorben de forma sistémica. Se han descrito descensos del C-LDL entre el 10 y el 20%. Dosis: colestiramina, 2-4 g o 240 mg/kg/día (dosis máxima: 8 g); colestipol, 2,5-5 g/día (dosis máxima: 12 g); y colesevelam, 1,25 g/día (dosis máxima: 3,75 g).

Inhibidores de PCSK9 (evolocumab y alirocumab)

Su uso es subcutáneo. Son seguros y con escasos efectos secundarios, salvo síntomas pseudogripales. Las reducciones de LDL son aproximadamente hasta de un 40%. Estudios en adultos han demostrado reducciones en los eventos cardiovasculares.

La dosis inicial recomendada de evolocumab en la HF homocigota en niños mayores de 10 años es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

El alirocumab puede usarse en niños mayores de 8 años afectos de HF heterocigota o dislipidemia mixta, en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con intolerancia a las estatinas o en los que se contraindique su

uso. Dosis: en menos de 50 kg, 150 mg 1 vez cada 4 semanas; y en más de 50 kg: 300 mg.

Evinacumab

Se ha utilizado en adolescentes con HF homocigota.

Inclisirán, ácido bempedoico y lomitapida

Por el momento no está incluido su uso en niños en su ficha técnica.

Alternativa para casos graves refractarios

Lipoaféresis

Para pacientes con riesgo muy elevado de eventos cardiovasculares graves (pacientes con hipercolesterolemia homocigota) en los que los objetivos de C-LDL no se han alcanzado con otros tratamientos.

Trasplante hepático.

Genética de la respuesta a los fármacos

La farmacogenética desempeña un papel fundamental en la medicina personalizada, y tiene como objetivo principal prevenir la aparición de efectos adversos y mejorar la eficacia de los fármacos. En el caso de las estatinas, es bien conocida la presencia de reacciones adversas, sobre todo miopatía, y el fracaso terapéutico puede ser mayor.

Determinadas variantes genéticas se asocian con mayor riesgo de efectos adversos.

De los genes estudiados, los que alcanzaron mayor nivel de evidencia en su asociación con la aparición de las reacciones adversas fueron *SLCO1B1* (variante rs4149056), *ABCG2* (variante rs2231142) y *CYP2C9* (rs1799853 y rs1057910), y se ha establecido una serie de recomendaciones que podrían ayudar a reducir los efectos adversos[29].

Variaciones genéticas en *SLCO1B1* (rs4149056) se han asociado con mayores concentraciones plasmáticas de todas las estatinas, lo que hace que los portadores sean más susceptibles a la toxicidad muscular y deben controlarse de manera cuidadosa.

Por otro lado, *ABCG2* (rs2231142) codifica un transportador implicado en el metabolismo de la rosuvastatina y determinadas variantes se han relacionado con reacciones adversas.

CYP2C9 codifica una enzima metabolizadora de fármacos responsable de la oxidación de algunas estatinas (fluvastatina). Determinadas variantes están asociadas a incremento de reacciones adversas de tipo muscular y, por tanto, a baja adherencia al tratamiento. Además, diversos fármacos inhibidores de estos transportadores y enzimas de biotransformación incrementan la exposición sistémica de las estatinas, lo que favorece la aparición de las reacciones adversas.

Aunque los estudios fueron realizados en adultos, es posible que los datos sean trasladables a la población pediátrica, por lo que la realización de pruebas farmacogenéticas antes del inicio de tratamiento puede ser recomendable en un futuro cercano[34].

Bibliografía

1. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011 Dec;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084329; PMCID: PMC4536582.Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute.

2. M.T. Cooney, A. Dudina, D. de Bacquer, L. Wilhelmsen, S. Sans, A. Menotti, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. Atherosclerosis, 206 (2009), pp. 611-616. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.041.

3. Dawber, Thomas Royle. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease, Cambridge, MA and London, England: Harvard University Press, 1980. https://doi.org/10.4159/harvard.9780674492097.

4. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA, 251 (1984), pp. 365-374.

5. Gerald S. Berenson, Bogalusa Heart Study: A Long-Term Community Study of a Rural Biracial (Black/White) Population, The American Journal of the Medical Sciences, Volume 322, Issue 5, 2001, Pages 267-274, ISSN 0002-9629, https://doi.org/10.1097/00000441-200111000-00007. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915345596).

6. Vera Bittner, Familial hypercholesterolaemia: how to further improve outcomes, European Heart Journal, 2025, ehae834, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae834.

7. Maxfield FR, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. Nature. 2005 Dec

1;438(7068):612-21. doi: 10.1038/nature04399. PMID: 16319881.

8. Altmann SW, Davis HR, Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science. 2004;303:1201–4. doi: 10.1126/science.1093131.

9. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators; Stitziel NO et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2072-82. doi: 10.1056/NEJMoa1405386. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25390462; PMCID: PMC4335708.

10. Salen G, Ahrens EH Jr, Grundy SM. Metabolism of beta-sitosterol in man. J Clin Invest. 1970 May;49(5):952-67. doi: 10.1172/JCI106315. PMID: 5441548; PMCID: PMC535768.

11. Salen G, Von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, et al; Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. Circulation. 2004;109:966-71.

12. Labonté ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, Ioannou YA, Tso P, Hui DY, Howles PN. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc1l1-/- mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 Oct;295(4):G776-83. doi: 10.1152/ajpgi.90275.2008. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18718999; PMCID: PMC2575916.

13. POLLAK OJ. Reduction of blood cholesterol in man. Circulation. 1953 May;7(5):702-6. doi: 10.1161/01.cir.7.5.702. PMID: 13042924.

14. Gylling H, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols Plant. sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2014;232:346–360.

15. Diario Oficial de la Unión Europea L277/3. Reglamento de la Comisión Europea número 983/2009 de la Comisión de 21 de octubre de 2009 sobre la autorización o la denegación de autorización de determinadas declaraciones de propiedades saludables en los alimentos relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños [consultado 31 de enero de 2025].

16. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular, Revista Española de Cardiología, Volume 73, Issue 5, 2020, Pages 403.e1-403. e70, ISSN 0300-8932. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.031.

17. https //cima.aemps.es/cima/dochtml [consultado en enero 2025].

18. Gofman J.W, Delalla O, Glazier F, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. J Clin Lipidol, 1 (2007), pp. 104-141. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2007.03.001.

19. Sanofi, Resumen de las características del producto. Disponible en https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20231115160914/anx_160914_en.pdf [consultado en enero 2025].

20. Agencia española del medicamento: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-234-Evkeeza-evinacumab.pdf. Consultado en marzo 2025.

21. Saad ALGhasab N, Fogacci F, Avagimyan A, Cicero AFG. Expanding therapeutic options: overview of novel pharmacotherapies for dyslipidemia. Expert Opin Pharmacother. 2024 Sep;25(13):1795-1805. doi: 10.1080/14656566.2024.2406270. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39286934.

22. Yeang C, Karwatowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, Tsimikas S. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2022 Mar 22;79(11):1035-1046. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.032. PMID: 35300814; PMCID: PMC8972555.

23. Lepodisiran — A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). Authors: StevenE. Nissen, M.D, Wei Ni, Ph.D., Xi Shen, Ph.D., Qiuqing Wang, M.S., Ann Marie Navar, M.D., Ph.D., Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D.,Kathy Wolski, M.P.H., Laura Michael, Ph.D., Axel Haupt, M.D., and John H. Krege, M.D., for the ALPACA Trial Investigators Published March 30, 2025 DOI: 10.1056/NEJMoa2415818.

24. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(11):1042–1053. doi:10.1001/jama.2023.16503.

25. Sarah D de Ferranti. Dyslipidemia in children and adolescents: Definition, screening, and diagnosis. En: UpToDate, David R Fulton (Ed), UpToDate (Consultado en febrero, 2025.)

26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative

ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 Jun;18(6):499-502. PMID: 4337382.

27. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. JAMA Cardiol. 2020 May 1;5(5):540-548. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0013. Erratum in: JAMA Cardiol. 2020 May 1;5(5):613. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0526. PMID: 32101259; PMCID: PMC7240357.

28. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, Scheer WD, Roheim PS, McGill HC Jr, Strong JP. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Mar;19(3):753-61. doi: 10.1161/01.atv.19.3.753. PMID: 10073983.

29. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2019; 139:e603 https://doi.org/10.1177/21501351241311280.

30. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis Arca, Marcello et al. The Lancet, Volume 359, Issue 9309, 841 - 847.

31. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain. Sánchez-Hernández, Rosa María et al. Atherosclerosis, Volume 269, 1 – 5.

32. Disbetalipoproteinemia y otras alteraciones relacionadas con la apolipoproteína Ana Cenarro et al. Clin Invest Arterioscl. 2021;33 Supl 2:50-5 DOI: 10.1016/j.arteri.2021.01.002.

33. Disponible en http://www.orpha.net. Último acceso febrero 2025.

34. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022 May;111(5):1007-1021. doi: 10.1002/cpt.2557. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35152405; PMCID: PMC9035072.