

# Aproximación al diagnóstico y al tratamiento farmacológico de las Hiperlipemias

## Approach to the diagnosis and pharmacological treatment of hyperlipaemias

Fco Javier Arroyo Díez

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Badajoz. Badajoz*

### Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica es la principal causa de muerte en la población adulta de países desarrollados. Constituye la primera causa de muerte en la población española, originando el 30% de todas las defunciones.

Si bien las manifestaciones clínicas predominan en la edad adulta, el proceso ateroesclerótico comienza en la infancia y es progresivo durante toda la vida. Además de la existencia de un componente genético que produce susceptibilidad, los factores ambientales exacerbaban e intensifican la progresión de la enfermedad con el desarrollo, en la adolescencia y en la juventud, de estrías grasas en la pared arterial y la formación de las placas de ateroma, que se expresan clínicamente en adultos con obstrucción arterial y ECV <sup>(1,2)</sup>.

Los estudios ecográficos de las arterias carótidas, para evaluar el espesor de la íntima y la media, como indicador del proceso ateroesclerótico, han demostrado que el aumento de espesor se asocia con incrementos del colesterol total (CT) y otros factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Asimismo, han encontrado este engrosamiento en niños con Hipercolesterolemia Familiar (HF) a partir de los 7 años de edad. También, se describen otras anomalías de la función endotelial como rigidez y alteración de la distensibilidad. Diversos autores han demostrado una correlación entre los factores de riesgo de ECV (dislipemias, obesidad, hipertensión, tabaquismo y diabetes) medidos en niños y adultos jóvenes con la ateroesclerosis subclínica medida en la edad adulta <sup>(3,4)</sup>.

Más de la mitad de la reducción de la mortalidad cardiovascular se ha atribuido a cambios en el nivel de factores de riesgo en la población, especialmente la reducción de la colesterolemia, la presión arterial (PA) y el tabaquismo; una tendencia favorable contrarres-

tada parcialmente por el aumento de otros factores de riesgo, principalmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

La ateroesclerosis es, por tanto, un proceso progresivo, que comienza en la infancia, y depende de la intensidad y persistencia de los factores de riesgo. La identificación precoz y el control temprano de la dislipemia reducirán el riesgo cardiovascular en la vida adulta.

### Clasificación de las hiperlipemias

Las hiperlipemias pueden ser clasificadas en primarias y secundarias.

#### Hiperlipemias primarias o genéticas

Se denominan hiperlipemias primarias cuando hay factores genéticos implicados en su etiología (Tabla 1).

Según los genes implicados, las hiperlipemias pueden ser **monogénicas**, producidas por la alteración de un solo gen responsable del metabolismo lipídico, o **poligénicas**, si están producidas por la suma de los efectos de diferentes genes.

Las primeras son formas menos frecuentes, pero más graves de dislipemias; casi siempre presentan antecedentes familiares de hipercolesterolemia y/o enfermedad cardiovascular prematura (ECVP), responsables del 20-30% de los infartos de miocardio en personas menores de 50 años.

Las formas poligénicas son más frecuentes y menos severas que las monogénicas, y su expresión fenotípica está influenciada por factores ambientales. Las principales causas son el consumo elevado de grasas (especialmente saturadas y trans) y la obesidad, fenómenos ambos de gran prevalencia actual en nuestro

Tabla 1. Clasificación de las dislipemias primarias.

| Entidad                                          | Defecto                                                                     | Herencia             | Lípidos                                                                 | Incidencia                                                               |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hipercolesterolemia familiar (monogénica)</b> | Receptor de LDL Apo-B PCSK-9                                                | Autosómica Dominante | <b>Heterocigoto</b><br>↑CT / C-LDL<br><b>Homocigoto</b><br>↑↑CT / C-LDL | 1-2/1000<br><br>1/10 <sup>6</sup>                                        |
| <b>Hipercolesterolemia poligénica</b>            | Desconocido                                                                 | Poligénica           | CT / C-LDL                                                              | 2-5% <b>(80% de las primarias)</b>                                       |
| <b>Hiperlipemia familiar combinada</b>           | Varios (alteración del metabolismo del LDL y Apo-B; Síntesis ↑↑ de ApoB100) | Autosómica Dominante | Diversos fenotipos CT/C-LDL/ TG/ ApoB100                                | 1-2% (Forma más común de hiperlipemia familiar en supervivientes de IAM) |
| <b>Déficit de Apo-B 100</b>                      | Apo-B 100                                                                   | Autosómica Dominante | CT / C-LDL                                                              | 1/1000                                                                   |
| <b>Hipertrigliceridemia familiar</b>             | Déficit de lipoprotein-Lipasa, déficit de Apo CII                           | Desconocido          | TG /C-LDL / C-HDL                                                       | Het. 1/100<br>Hom. 2/1000                                                |
| <b>Disbetalipoproteinemia familiar</b>           | Apo-E                                                                       | Autosómica Recesiva  | CT/TG                                                                   | 1/2000                                                                   |
| <b>Hipoalfalipoproteinemia</b>                   | Apo A-I                                                                     | Dominante Recesiva   | C-HDL disminuido                                                        | 1/10 <sup>6</sup>                                                        |

CT: Colesterol total. C-LDL: Colesterol-LDL. C-HDL: Colesterol HDL. TG: Triglicéridos. Apo-B: ApoproteínaB. PCSK-9: Proproteína convertasa de subtilisina hexina 9. IAM: Infarto agudo de miocardio.

medio. Son las hiperlipemias de mayor incidencia en niños y adolescentes.

El diagnóstico de dislipemia primaria exige haber descartado antes posibles causas de dislipemia secundaria, la mayoría de las cuales suelen evolucionar favorablemente con el tratamiento de la enfermedad causal <sup>(6)</sup>.

#### Hiperlipemias secundarias

Cuando las concentraciones elevadas de colesterol y/o triglicéridos no están relacionadas con factores hereditarios sino con factores exógenos, principalmente enfermedades orgánicas crónicas o administración de ciertos fármacos, se denominan hiperlipemias secundarias <sup>(6)</sup>.

La mayoría de estas hiperlipemias no requieren tratamiento específico de la alteración lipídica si la enfermedad causal evoluciona favorablemente; en caso contrario, debe establecerse un tratamiento sobre las mismas bases que para las hiperlipemias primarias (Tabla 2).

#### Orientación diagnóstica de las hiperlipemias

Los niveles plasmáticos de lipoproteínas son diferentes en la infancia y adolescencia en comparación con

la edad adulta. Los niveles de CT, C-LDL, C-HDL y TG ascienden paulatinamente desde el nacimiento y se estabilizan entre los 2 y 4 años, manteniéndose en un mismo percentil a lo largo del tiempo durante los años prepuberales (fenómeno tracking del colesterol). A partir de los 10-12 años, los niveles plasmáticos de CT y C-LDL disminuyen entre un 5 y un 10% en ambos sexos, aunque de forma más evidente en varones, debido al descenso acusado del C-HDL. En los últimos años de la adolescencia, se produce un nuevo ascenso de CT y C-LDL alcanzando niveles medios de adulto a partir de los 20 años. De los 13 a los 19 años, el CT es más alto en mujeres que en varones. La disminución de los niveles de C-HDL (patrón más aterogénico) que se produce durante la pubertad en los varones es el cambio lipídico más importante y va a permanecer durante la etapa adulta <sup>(7)</sup>.

Internacionalmente está bastante aceptado considerar dislipemia a los valores por encima del percentil 95 para la edad y sexo de CT, C-LDL y TG, y los valores de C-HDL por debajo del percentil 10 <sup>(1)</sup> (Tabla 3).

El C-noHDL ha sido identificado actualmente como un significativo predictor de la presencia de arteriosclerosis. Tanto en niños como en adultos, el C-noHDL parece ser más predictivo de dislipemia persistente y, por lo tanto, de arteriosclerosis y eventos cardiovasculares futuros que CT, C-LDL o C-HDL solos <sup>(7,8)</sup>.

Tabla 2. Causas comunes de hiperlipemias secundarias (modificada de ref. 6).

| Endocrino / Metabólicas                                                                                                                                                     | Nefropatías                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diabetes mellitus tipos 1 y 2<br>Hipotiroidismo<br>Obesidad<br>Síndrome de Cushing<br>Lipodistrofia<br>Hipercalcemia idiopática<br>Panhipopituitarismo<br>Anorexia nerviosa | Síndrome nefrótico<br>Síndrome hemolítico-urémico<br>Insuficiencia renal crónica<br>Trasplante renal                                    |
|                                                                                                                                                                             | Tesaurismosis                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                             | Glucogenosis<br>Esfingolipidosis                                                                                                        |
| Fármacos / Agentes exógenos                                                                                                                                                 | Reumatológicas                                                                                                                          |
| Corticoides<br>Alcohol<br>Anticonceptivos orales<br>Diuréticos<br>Betabloqueantes<br>Anabolizantes<br>Ácido retinoico<br>Inmunosupresores<br>Asparaginasa<br>Antipsicóticos | Artritis crónica juvenil<br>Lupus eritematoso sistémico                                                                                 |
|                                                                                                                                                                             | Otras                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                             | Enfermedad de Kawasaki<br>Pancreatitis<br>Mielomas<br>Procesos autoinmunes<br>Síndrome de Klinefelter<br>Trasplante cardíaco ortotópico |

Tabla 3. Puntos de corte de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en niños (mg/dL).

|                                                              | Aceptable  | Limite alto     | Elevado      |
|--------------------------------------------------------------|------------|-----------------|--------------|
| <b>Colesterol Total</b>                                      | <170       | 170-199         | ≥200         |
| <b>C-LDL</b>                                                 | <110       | 110-129         | ≥130         |
| <b>Apolipoproteína B</b>                                     | <90        | 90-109          | ≥110         |
| <b>C-noHDL</b>                                               | <120       | 120-144         | ≥145         |
| <b>Triglicéridos</b><br><b>0-9 años</b><br><b>10-19 años</b> | <75<br><90 | 75-99<br>90-129 | ≥100<br>≥130 |
|                                                              | Aceptable  | Límite bajo     | Disminuido   |
| <b>C-HDL</b>                                                 | >45        | 45-40           | < 40         |
| <b>Apolipoproteína A</b>                                     | >120       | 120-115         | <115         |

Criterios del NCEP (National Cholesterol Education Program) en 1992 y asumidos por el Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction In Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) 2011. Los valores plasmáticos de ApoA<sub>1</sub> y ApoB son del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) <sup>(1,7)</sup>.

Una ventaja del C-noHDL es que puede ser evaluado sin necesidad de estar en ayunas. El panel de expertos aconseja que se incluya el C-noHDL en la valoración para identificar situaciones de dislipemia en niños.

En relación a la valoración de otros lípidos:

1. La mayoría de los estudios, aunque no todos, indican que medir ApoB y ApoA1 en el cribado universal no aporta ventajas adicionales sobre la medición de C-LDL, C-HDL y C-noHDL.

2. La medición de Lp(a) es útil en la valoración de niños con ictus isquémicos y hemorrágicos.
3. En descendientes de un progenitor con ECVP sin otros factores de riesgo identificables se ha encontrado elevación de ApoB, ApoA<sub>1</sub> y Lp(a).
4. No se ha demostrado que la medición de las subclases de lipoproteínas y sus tamaños mediante estudios avanzados tenga suficiente utilidad clínica en niños en el momento actual <sup>(7)</sup>.

La evaluación de los lípidos y lipoproteínas en los niños y adolescentes se debe realizar en el ámbito de la Atención Primaria y reservar la consulta al especialista para los casos en que se detecten resultados fuera de los valores de referencia dados para la población infantil <sup>(9)</sup>.

Recomendaciones previas a la realización de un estudio de lípidos y lipoproteínas:

- Se requiere ayuno de 12 horas, lo cual es imprescindible para la determinación de los niveles de triglicéridos, pero tiene mínimo impacto sobre el resto del perfil lipoproteico. Durante este período, el paciente puede beber agua.
- La determinación debe efectuarse unos dos meses después de superar situaciones como enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugía para intentar conseguir un estado metabólico estable.
- Antes del estudio, el paciente debe mantener su dieta y estilo de vida habitual, y no debe suspender ningún tratamiento indicado previamente.
- Como en cualquier determinación bioquímica, puede existir cierto grado de variabilidad analítica y biológica, que para los triglicéridos es >20% y para CT, C-HDL y C-LDL del 5-10%. En caso de valores lipídicos alterados, se repetirá el estudio analítico tres o cuatro semanas después, para confirmar la alteración analítica y promediar valores <sup>(10)</sup>.

Se debe realizar una historia familiar recogiendo los antecedentes de ECV en padres o abuelos (antes de los 55 años en varones y antes de los 65 en mujeres) y antecedentes en padre o madre de dislipemia genética. En los antecedentes personales buscaremos información sobre hábitos alimentarios, estilos de vida, toma de fármacos, hábito tabáquico y se descartarán posibles causas de dislipemia secundaria.

En la exploración física, se anotarán las medidas antropométricas (peso, talla, IMC) y estadio puberal. Mediremos la tensión arterial. Se debe realizar una búsqueda cuidadosa del *arco corneal* y *xantomas tendinosos* por depósitos de colesterol localizados generalmente en los tendones extensores de los dedos, el tendón de Aquiles y los tendones de la superficie plantar del pie; *xantomas tuberosos* en codos y rodillas y *xantomas eruptivos* en glúteos, abdomen y extremidades.

En el estudio analítico, se solicitará:

- Bioquímica que incluya creatinina, glucemia, albúmina y transaminasas y hormonas tiroideas.

- Perfil lipídico: CT, TG y lipoproteínas (C-LDL, C-HDL, C-noHDL).
- Otras determinaciones según riesgo trombótico: PCR, fibrinógeno, homocisteína, Lp(a).

Se recomienda realizar estudio genético ante la sospecha de HF. La sospecha diagnóstica debe establecerse en función de los niveles elevados de C-LDL y la historia familiar de hipercolesterolemia y/o de ECV.

- Si los niveles de C-LDL son  $\geq 190$  mg/dL obtenidos en dos determinaciones consecutivas con un intervalo de 2-3 meses, las probabilidades de hallar una mutación causal de la HF son muy elevadas.
- Si los niveles de C-LDL son  $\geq 160$  mg/dL tras un periodo dietético más una historia de ECV en familiares de primer grado (hombres < 55 años, mujeres <65 años) o segundo grado (hombres <45 años, mujeres <55 años) y/o hipercolesterolemia (C-LDL  $\geq 190$  mg/dL) o alguno de los progenitores está recibiendo tratamiento farmacológico hipolipemiante, existe una alta probabilidad de ser portador de una mutación causal de HF.
- Si se ha detectado la mutación causal en alguno de los progenitores y el niño tiene niveles de C-LDL  $\geq 130$  mg/dL, muy probablemente este también será portador de dicha mutación.
- Si el progenitor ha fallecido por ECV y el niño presenta niveles de C-LDL  $\geq 130$  mg/dL se debe realizar estudio genético <sup>(11)</sup>.

La ausencia de detección de una mutación no descarta el diagnóstico ya que, entre un 5-30% de los casos son debidos a causa genética no identificada.

Si existen antecedentes familiares de ECV, se recomienda la medición de ApoB, ApoA<sub>1</sub> y Lp(a). Niveles superiores a 30-50 de Lp(a) son un buen factor predictor de ECV y el índice ApoB/ApoA<sub>1</sub> >0,82 se ha considerado un buen marcador para la detección de niños con HF <sup>(12,13)</sup>.

En la actualidad se considera que la edad ideal para su detección es entre los 8-10 años ya que es la edad de máxima discriminación y adecuada para iniciar un tratamiento si lo necesitase <sup>(11)</sup>.

Para evaluar el riesgo de ECV en función de los niveles de CT y C-LDL, el Programa Nacional de Educación en Colesterol de EE.UU. propuso una clasificación para niños y adolescentes con antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECV y que sigue vigente (Tabla 4).

Tabla 4. Factores y Condiciones de riesgo para ECV.

| Historia familiar                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Padres, abuelos, tíos y hermanos con antecedentes de IAM, angina, ictus o intervención coronaria en &lt;55 años en hombres y &lt;65 años en mujeres</li> <li>- Padres con CT&gt;240 mg/dL o dislipemia conocida</li> </ul>        |                                                                                                                                                                                                            |
| Condiciones de Riesgo Alto                                                                                                                                                                                                                                                 | Factores de Riesgo Alto                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus tipo 1 y 2</li> <li>• Enfermedad renal crónica, Insuficiencia renal terminal, postrasplante renal</li> <li>• Trasplante cardíaco ortotópico</li> <li>• Enfermedad de Kawasaki con aneurismas</li> </ul>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión que requiere medicación</li> <li>• Fumador</li> <li>• IMC &gt; p97</li> <li>• Presencia de alguna condición de riesgo alto</li> </ul>                |
| Condiciones de Riesgo Moderado                                                                                                                                                                                                                                             | Factores de Riesgo Moderado                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad inflamatoria crónica</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Artritis crónica juvenil</li> <li>• Enfermedad de Kawasaki sin aneurismas</li> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Infección por VIH</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión que no requiere medicación</li> <li>• IMC p95-97</li> <li>• HDL &lt; 40 mg/dL</li> <li>• Presencia de alguna condición de riesgo moderado</li> </ul> |

Criterios del NCEP (*National Cholesterol Education Program*) en 1992 y asumidos por el *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction In Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* 2011 <sup>(1,7)</sup>.

## Cribado en Pediatría

El cribado en el niño y adolescente está plenamente justificado:

- La hipercolesterolemia incrementa el riesgo de acelerar el desarrollo de la arteriosclerosis y, por tanto, de ECVP.
- El cribado puede identificar a esta población de alto riesgo.
- Disponemos de terapias farmacológicas efectivas y seguras que pueden enlentecer e incluso revertir la arteriosclerosis y disminuir el riesgo cardiovascular.

## Estrategias de cribado

A pesar de las evidencias, no existe un consenso único en cuanto a las estrategias recomendadas para realizar este cribado <sup>(11)</sup>.

Existen diferentes tipos de estrategias, no excluyentes entre sí, para el diagnóstico de nuevos casos entre la población pediátrica.

- **Cribado universal:** Consiste en la determinación de los niveles de CT de forma rutinaria en los niños a una edad concreta. Este método permite detectar el 90% de los niños con HF entre los 1-9 años con una ratio de falsos positivos <1% <sup>(14)</sup>. En su defecto se recomienda el **cribado oportunista**, es decir, la inclusión de la concentración

de CT en cualquier estudio analítico indicado por otras razones entre los 2 y 9 años de edad.

- **Cribado selectivo:** Consiste en la determinación de CT en los niños con historia familiar de ECVP o hipercolesterolemia en los progenitores <sup>(15)</sup>. Sin embargo, se ha visto que, con esta estrategia, se dejan de detectar entre el 30-60% de los niños afectados de HF.
- **Cribado mediante cascada directa:** Si conocemos la mutación causal de HF de un caso índice, se extiende el diagnóstico genético a los familiares de primer y segundo grado. Este tipo de cribado tiene el 100% de sensibilidad y especificidad en el estudio de los familiares y se recomienda por ser la mejor técnica por su coste-efectividad.
- **Cribado mediante cascada inversa:** A partir de la detección de hipercolesterolemia en un niño, se inicia el estudio de sus progenitores para confirmar la sospecha de HF. Diferentes guías recomiendan hacer este tipo de cribado, pero en la práctica clínica está infrutilizado.

La Sociedad Española de Arteriosclerosis publica en 2013 un Consenso de Expertos sobre su detección y manejo clínico <sup>(16)</sup> donde se propone:

- Determinación de CT como cribado universal en todos los niños entre 8-10 años.
- Cribado en cascada directa a los familiares de primer grado del paciente con diagnóstico gené-

tico de HF independientemente de sus cifras de colesterol. Si el estudio es negativo, se deben determinar cifras de C-LDL en todos los familiares de primer grado.

- Cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de los niños con C-LDL  $\geq 130$  mg/dL o bien con estudio genético establecido.
- Cribado selectivo de los niños con historia familiar de ECVP y/o hiperlipemia.

La Fundación Hipercolesterolemia Familiar publica en 2014 un documento de Consenso de Expertos <sup>(17)</sup>:

- Se recomienda cribado en cascada directa a partir de los 2 años cuando uno de los progenitores está diagnosticado y, si es posible, antes de los 8 años.
- Sospechar HF en niños con cifras de C-LDL  $>190$  mg/dL o C-LDL  $>150$  mg/dL con historia familiar de ECVP y/o hipercolesterolemia y/o confirmación genética en uno de los progenitores.

## Tratamiento

### Bases generales del tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo disminuir el riesgo de ECVP en el caso de hipercolesterolemia y de pancreatitis en las hipertrigliceridemias graves.

No hay evidencia absoluta de cuáles son los objetivos terapéuticos en los niños con HF. El objetivo terapéutico lo marcan los valores de C-LDL junto con los antecedentes familiares y la presencia de FRCV.

Existen diferentes consensos de expertos que recomiendan que en niños el nivel deseable de C-LDL debe estar por debajo de 130 mg/dL o bien conseguir una reducción de los niveles anteriores al tratamiento del 30% y hasta del 50% si existen factores de riesgo asociados. En niños mayores de 14 años con comorbilidades asociadas como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o antecedentes familiares muy fuertes de ECVP el objetivo debe ser aún mas estricto hasta conseguir niveles de C-LDL menores de 100-120 mg/dL (18-21).

El objetivo terapéutico de las hipertrigliceridemias depende de su asociación a hipercolesterolemia. Lo ideal es mantener niveles de TG por debajo de 150 mg/dL y deseable por debajo de 200 mg/dL. En el caso de hipercolesterolemia con cifras de TG entre 200 y 500 mg/dL, tendrá prioridad lograr los objetivos de C-LDL, pero si los niveles de TG están por encima de 500 mg/dL el descenso de los TG adquiere un papel primario por el alto riesgo de pancreatitis <sup>(22)</sup>.

**Debe remitirse a consulta especializada en los siguientes casos:**

- Detección en el perfil lipídico inicial C-LDL  $>250$  mg/dL o TG  $>500$  mg/dL.
- C-LDL entre 160-250 mg/dL o TG 150-500 mg/dL con antecedentes familiares positivos de hiperlipemia.
- C-LDL  $>160$  mg/dL con antecedentes familiares positivos de ECVP o FRCV.

### Tratamiento no farmacológico

El diagnóstico de sospecha y el tratamiento deben iniciarse en Atención Primaria. Los casos más frecuentes son aquellos con hiperlipemias leves o moderadas asociadas a obesidad y malos hábitos alimentarios. El tratamiento no farmacológico está indicado en todos los niños con hiperlipemias a partir de los 2 años de edad e incluye una alimentación equilibrada y saludable, actividad física, cambios en el estilo de vida, evitar o tratar la obesidad y control de otros factores de riesgo (HTA, tabaquismo, estrés, sedentarismo). La intervención debe ser progresiva y ajustada al nivel sociocultural y económico del paciente y su familia.

Debemos incentivar la lactancia materna de forma exclusiva hasta los 6 meses y mantenerla junto con la alimentación complementaria durante el primer año de vida.

El aporte calórico de la dieta buscará como objetivo lograr y mantener un IMC  $\leq p85$  para la edad y el sexo. Se debe reducir el aporte total de lípidos con un perfil más rico en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados y más bajo en ácidos grasos saturados, ácidos grasos tipo trans y colesterol. Además, debe reducirse los azúcares de absorción rápida y aumentar los de absorción lenta, estimular el aporte de fibra y el diseño de un horario equilibrado de comidas

Las directivas para el tratamiento dietético o nutricional ya han sido establecidas <sup>(7,15)</sup>. Se ha observado que la dieta puede reducir entre un 10-15% los niveles de C-LDL, siendo su eficacia muy variable según el tipo de paciente y de mutación <sup>(17)</sup>.

### Tratamiento farmacológico (Tabla 5)

Cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos tras un periodo de 3-6 meses con tratamiento dietético y cambios en el estilo de vida, existen indicaciones precisas para el inicio de tratamiento farmacológico.

Este se indica en niños mayores de 8 a 10 años, aunque en algunos casos se puede iniciar a edades menores como en las HF homocigotas (HFHo) o en pacientes con HF heterocigotas (HFHe) con valores

Tabla 5. Tratamiento farmacológico.

| PRINCIPIO ACTIVO  | EDAD     | DOSIS                                                                                                                                           | REDUCCIÓN C-LDL (%) |
|-------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>ESTATINA</b>   |          | Empezar con la dosis más baja 1 vez/día (preferentemente al acostarse)                                                                          |                     |
| ROSUVASTATINA     | >6 años* | Iniciar a 5 mg/día<br>Dosis máxima de 6-10 años: 10 mg/día<br>Dosis máxima en >10 años: 20 mg/día                                               | 41-47<br>41-52      |
| PITAVASTATINA     | >6 años* | Iniciar a 1 mg/día<br>Dosis máxima de 6-10 años: 2 mg/día<br>Dosis máxima en >10 años: 4 mg/día                                                 | 30-45               |
| PRAVASTATINA      | >8 años* | Iniciar a 10 mg/día<br>Dosis máxima de 8-14 años: 20 mg/día<br>Dosis máxima en >14 años: 40 mg/día                                              | 24-30<br>24-36      |
| ATORVASTATINA**   | >10 años | Dosis inicial: 10 mg/día<br>Dosis máxima: 20 mg/día                                                                                             | 36-41               |
| SIMVASTATINA      | >10 años | Dosis inicial: 10 mg/día<br>Dosis máxima: 40 mg/día                                                                                             | 30-41               |
| FLUVASTATINA      | >10 años | Dosis inicial: 10 mg/día<br>Dosis máxima de 10-13 años: 20 mg/día<br>Dosis máxima de 14-18 años: 40 mg/día                                      | 14-20<br>14-26      |
| <b>EZETIMIBA</b>  | >10 años | 10 mg/día<br>No interactúa con las comidas                                                                                                      | 20                  |
| <b>RESINAS</b>    |          | Tomar 1 vez al día antes de la cena o dividir en 2 tomas si es mucha cantidad (de/ce)                                                           |                     |
| COLESTIRAMINA     | >6 años  | Dosis inicial: 2-4 g/día una semana<br>Mantenimiento: 8 g/día si buena tolerancia<br>Dosis máxima: 4 g/día de 6-10 años<br>8 g/día en > 10 años | 10-20               |
| COLESTIPOL        | >10 años | Se recomienda a partir de los 10 años<br>Dosis inicial: 2,5 g/día una semana<br>Seguir con 5 g/día; 2-3 meses                                   | 10-15               |
| COLESEVELAM       | >10 años | Posterior: 10 g/día si buena tolerancia<br>1,8-3,7 g/día. Muy buena tolerabilidad                                                               | 6-12                |
| <b>ANTI PCSK9</b> | >12 años | 140 mg/14 días                                                                                                                                  | 25-30               |

\*En casos graves de HF. \*\*De elección si insuficiencia renal.

de colesterol muy elevados o factores de riesgo de FRCV.

La decisión para indicar el tratamiento farmacológico se basa en la evaluación del tipo de colesterol elevado y del riesgo de cada paciente según la presencia de antecedentes familiares de ECVP u otros FRCV (Tabla 4) <sup>(23)</sup>.

#### Indicaciones

Se planteará el tratamiento farmacológico en las siguientes situaciones:

a. Elevación de C-LDL tras fracaso de modificaciones dietéticas durante 6 meses:

- C-LDL  $\geq 190$  mg/dL.
- C-LDL  $\geq 160$  mg/dL con AF positivos o un factor/condición de riesgo alto o dos ó más de riesgo moderado.
- C-LDL  $\geq 130$  mg/dL con AF positivos o dos factores/condiciones de riesgo alto o un factor de riesgo alto y dos de riesgo moderado.

b. Elevación TG  $\geq 500$  mg/dL (por riesgo alto de pancreatitis).

## Estatinas

Son los fármacos de primera elección tanto para todas las hipercolesterolemias como para las hipertriglicéridemias moderadas. Reducen la síntesis de colesterol en el hígado al inhibir competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) (enzima clave en la biosíntesis de colesterol hepático) y aumentan la expresión de receptores de LDL en los hepatocitos con lo que aumentan la captación de C-LDL de la sangre con una disminución concomitante de sus concentraciones plasmáticas <sup>(24,25)</sup>. Reduce los niveles de C-LDL hasta un 40% (efecto dosis-dependiente), los TG hasta un 30% y eleva hasta un 10% los de C-HDL <sup>(26)</sup>.

El uso de estatinas estaba restringido en niños, pues se les presumían riesgos colaterales como alteraciones en el crecimiento, el desarrollo sexual y el desarrollo psico intelectual. Sin embargo, la necesidad de tratamientos más eficaces, los efectos secundarios de las resinas y los estudios sobre seguridad y eficacia de las estatinas, han modificado esta restricción.

La eficacia y tolerancia de las estatinas en niños y adolescentes han sido confirmadas por muchos estudios observacionales y metanálisis <sup>(26,27)</sup>. El tratamiento con estatinas es generalmente bien tolerado y con buena adherencia al tratamiento <sup>(28)</sup>. Los resultados publicados a largo plazo indican que la terapia con estatinas iniciadas durante la niñez en pacientes con HF ralentiza la aterosclerosis de la íntima carotídea y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte <sup>(29)</sup>.

La terapia con estatinas se realizará de forma deseable a partir de los 8-10 años, en niños con Tanner >2 o en niñas tras la menarquía, salvo en los casos de HFHo en que serán empleadas desde el momento del diagnóstico <sup>(22)</sup>.

Las estatinas actualmente disponibles incluyen lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, aprobadas para niños mayores de 10 años. La pravastatina está aprobada a partir de 8 años, mientras que rosuvastatina y pitavastatina están aprobadas en niños mayores de 6 años <sup>(24,30-32)</sup>.

Las estatinas a dosis altas (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día) pueden reducir el C-LDL en un 40-50% mientras que a dosis moderadas (atorvastatina 10-20 mg/día o pravastatina 40-80 mg/día) pueden conseguir una reducción de un 30-40%. La pitavastatina es la estatina más nueva en el mercado y consigue una reducción de un 30-45% de C-LDL a dosis de 1-4 mg/día. Las pautas actuales recomiendan tratar a los niños con HFHo lo antes posible una vez realizado el diagnóstico. Los niños con HFHe deben iniciar tratamiento entre los 8-10 años de edad con la dosis mínima recomendada (como pravastatina 20 mg, atorvastatina 10 mg o rosuvastatina 5 mg) por

las noches y se progresa de acuerdo con la respuesta de reducción del C-LDL y su tolerabilidad <sup>(24)</sup>.

La toxicidad de las estatinas es principalmente hepática (hipertransaminasemia que excepcionalmente progresa a insuficiencia hepática), y muscular (mialgias, elevación de CPK y excepcionalmente rabdomiolisis). En menor frecuencia pueden producir riesgo aumentado de disglucemia y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (especialmente en ancianos y obesos), neuropatía periférica y teratogenia en embarazadas. Dicha toxicidad aumenta al interaccionar con otros fármacos que usan la vía citocromo p450 como fibratos, ciclosporina, macrólidos y azoles antifúngicos, aunque la pravastatina y la rosuvastatina no son metabolizadas por esta ruta. Los efectos adversos de las estatinas son muy poco frecuentes en niños debido a la utilización de dosis bajas en esas edades <sup>(26,33)</sup>. En caso de elevación del triple de las transaminasas o de diez veces de la CPK deben suspenderse y reiniciar en 15 días la toma con dosis crecientes y controles en 2 a 4 semanas buscando la mínima dosis eficaz no tóxica. Si el niño realiza ejercicio intenso, recomendaremos suspenderlo al menos tres días antes de la extracción de sangre para evitar elevaciones de CPK secundarias al ejercicio.

Los pacientes con enfermedad renal crónica necesitan modificar las dosis de estatinas y solo deben utilizar atorvastatina y simvastatina <sup>(30)</sup>.

## Ezetimiba

Actúa inhibiendo la proteína Niemann-Pick tipo 1 (NPC1) encargada de la absorción de colesterol a nivel intestinal y secundariamente aumenta la expresión de receptores LDL que a su vez conduce a una mayor eliminación del colesterol en sangre <sup>(34)</sup>. Inhibe selectivamente la absorción del colesterol y esteroides vegetales a nivel del intestino delgado sin afectar la absorción de las vitaminas liposolubles.

En general es un fármaco hipolipemiante de segunda línea. Está indicado en monoterapia si existe intolerancia a las estatinas, aunque generalmente se administra asociado a las estatinas para reforzar su acción.

Su uso está autorizado por las Agencias Americana y Europea del medicamento (FDA y EMA) en niños a partir de diez años de edad. Se pauta en una sola dosis de 10 mg/día. Reduce los niveles de C-LDL un 10% en monoterapia y un 15-25% adicional cuando se agrega a las estatinas en comparación con el 6% de reducción que se consigue normalmente al doblar la dosis de estatinas <sup>(35,36)</sup>.

Puede provocar diarrea (habitualmente transitoria), hipertransaminasemia y elevación de CPK. No se metaboliza por la vía del citocromo p450 por lo que la posibilidad de interacción con otros fármacos es mínima.

ma<sup>(37)</sup>. Los estudios que han evaluado su seguridad y eficacia han sido realizados a corto y medio plazo. No existen datos de seguridad en niños a largo plazo<sup>(38)</sup>.

### Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico fueron los primeros fármacos utilizados en Pediatría como hipolipemiantes. Actúan inhibiendo la absorción de los ácidos biliares a nivel intestinal<sup>(39)</sup>. No se absorben y son seguras a largo plazo. Sin embargo, por su baja palatabilidad y por sus efectos adversos a nivel intestinal como flatulencia y estreñimiento han caído en desuso. Para mejorar su sabor, se recomienda disolver la presentación de polvos o granulados en zumos de frutas y administrarlo antes de las comidas. No se debe administrar conjuntamente con otros fármacos (1 hora antes o 4 horas después). En tratamientos prolongados se puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de ácido fólico por lo que puede ser necesaria su monitorización y suplementación. Reducen el nivel de C-LDL un 16-19%<sup>(12)</sup>.

Existen diferentes resinas comercializadas como la **colestiramina** y el **colestipol**. La dosis recomendada es de 0,25-0,35 g/kg/día con una dosis máxima de 10 g/día para el colestipol y de 8 g/día para la colestiramina<sup>(32)</sup>.

El colesevelam es la resina comercializada más recientemente. Puede administrarse en monoterapia o en combinación con estatinas en niños mayores de 10 años. Se presenta en comprimidos y se tolera mejor que el del resto de las resinas<sup>(40)</sup>.

### Inhibidores PCSK9

Son un nuevo grupo de fármacos con gran eficacia y seguridad. La PCSK9 es una proteína enzimática sintetizada en el hígado que induce la degradación de los receptores hepáticos de LDL. El anticuerpo monoclonal se adhiere a PCSK9 impidiendo su acción. La inhibición de la PCSK9 da como resultado una mayor expresión de los receptores LDL aumentando así su densidad en la superficie celular con la subsiguiente reducción del colesterol plasmático<sup>(41)</sup>.

En España están aprobados los anticuerpos monoclonales evolocumab y alirocumab.

Alirocumab en combinación con estatinas a dosis máxima tolerada consigue una disminución adicional de C-LDL del 62%<sup>(42)</sup>. Evolocumab está aprobado en HFHe en población adulta en la que con dosis máxima tolerada de estatinas no se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos. No se ha establecido la seguridad en niños menores de 12 años. Consiguen reducciones superiores al 50% de C-LDL sin efectos secundarios importantes<sup>(43)</sup>.

Se han publicado efectos beneficiosos con el uso de los inhibidores de la PCSK9 en pacientes con alto riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, pero se necesitan más estudios a largo plazo para poderlo determinar<sup>(44,45)</sup>.

### Lomitapida

Esta molécula inhibe la proteína de transferencia microsomal de TG clave en el acoplamiento y la secreción de lipoproteínas que contienen ApoB, tanto en el hígado (VLDL con ApoB 100) como en el intestino (quilomicrones con ApoB 48). Por tanto, la inhibición de esta enzima disminuye la síntesis y secreción de la VLDL y de los quilomicrones, reduciendo los niveles plasmáticos de CT, TG, C-LDL y C-VLDL.

Es de administración oral y ha sido aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de la HFHo. Puede reducir hasta un 50% adicional las concentraciones de C-LDL. Los efectos secundarios son de tipo gastrointestinal y son muy frecuentes. También se han descrito elevación de transaminasas y desarrollo de esteatosis hepática<sup>(46)</sup>.

### Mipomersen

Es un oligonucleótido que inhibe la transcripción del ARNm de la ApoB. La reducción de la síntesis de la ApoB da lugar a una disminución de las VLDL a nivel intrahepático y consecuentemente, del C-LDL. Fue aprobado por la FDA en 2013 a partir de 12 años de edad y puede usarse como tratamiento en adolescentes con HFHo. No ha sido aprobado por la EMA debido a la presencia de numerosos efectos adversos, fundamentalmente reacciones locales en el lugar de la inyección y elevación de las transaminasas. Es útil solo en pacientes que no han tenido éxito con otras terapias<sup>(47)</sup>.

### LDL-Aféresis

Es el tratamiento de elección para los pacientes con HFHo. Ha demostrado tener un efecto beneficioso en la aterosclerosis aórtica y coronaria mejorando a supervivencia. Permite la eliminación específica de C-LDL y Lp(a) con una disminución plasmática del 50-75% cuando se usa de forma semanal o cada 2 semanas. Debe mantenerse el tratamiento con estatinas para retrasar el efecto rebote en el aumento del C-LDL. Está indicado en las siguientes situaciones: a) HFHo a partir de los 6 años y siempre antes de los 10 años. b) HF con enfermedad coronaria sintomática y C-LDL > 200 mg/dL a pesar de tratamiento farmacológico intenso y c) HF con enfermedad coronaria progresiva sin posibilidades de revascularización y C-LDL > 125 mg/dL y Lp(a) > 60 mg/dL a pesar de tratamiento farmacológico intenso<sup>(48,49)</sup>.

## Controles de la evolución del tratamiento

Las visitas de seguimiento deben realizarse inicialmente cada tres y seis meses, y cuando se alcancen los objetivos se distanciarán hasta un año. Se aconseja:

- Control de cumplimiento dietético y farmacológico.
- Control antropométrico (peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento), Tanner y desarrollo intelectual.
- Realizar perfil lipídico en ayunas que incluya CT, C-HDL, C-LDL, TG.
- Control de otros FRCV (glucemia, tensión arterial).
- Controles de toxicidad medicamentosa (GPT, CPK) al principio del tratamiento o con cambios en la dosificación.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

## Referencias Bibliográficas

1. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3):495-501.
2. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281(8):727-35.
3. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;114(2):307-10.
4. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104: 2815-9.
5. Vaneeta B. Update on Screening, Etiology, and Treatment of Dyslipidaemia in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9):3093-3102.
6. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362 (9385):717-731.
7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescent; National Heart, Lung and Blood Institute. Integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescent: summary report. *Pediatrics* 2011;128 (Suppl 5):S 213-256.
8. Frontini MG, Srinivasan SR, XuJ, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2008;121:924-929.
9. Muñoz Calvo MT. Dislipemias. *Pediatría Integral* 2015; XIX (5):355-364.
10. Braamskamp MJ, Hutten BA, Wiegman A; Kastelein JJ. Management of hypercholesterolemia in children. *Paediatr Drugs* 2014;16(2):105-14.
11. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. *Clin Investig Arterioscler* 2017;29:129-40.
12. Match F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290:140-205.
13. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, et al. Lipid and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOPIN Project. *Clin Investig Arterioscler* 2018;30:170-8.
14. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: screening needs a fresh approach. *BMJ* 2007;335(7628):1007-8.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3):495-501.
16. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investg Arterioscler* 2013;25:182-93.
17. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Ate Primaria* 2015;47:56-65.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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. *Eur Heart J* 2020; 41 (1):111-88.

19. Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34:1553-63.
20. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolemia-HEART UK statement of care. *Atherosclerosis* 2019; 290:1-8.
21. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al. Guidance for paediatric familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:539-53.
22. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2017;70 (2):115e1-64.
23. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel lipidologists, cardiologists, pediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and patient organization. *Atherosclerosis* 2011; 218(2): 272-80.
24. Jing Pang, Dick C Chan, Gerald F Watts. The knowns and unknowns of contemporary statin therapy for familial hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Report* 2020;(22) 64:1-10.
25. Nicola Ferri y Alberto Corsini. Clinical pharmacology of statin: an update. *Current Atherosclerosis Report* 2020;(22) 26:1-9.
26. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tostad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U. Statin for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue Art. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006401>.
27. Mamann N, Lemale J, Karsenty A, Dubem B, Girardet JP, Tounian P. Intermediate-term efficacy and tolerance of statin in children. *J Pediatr* 2019; 201:161-5.
28. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. *Paediatr Drugs* 2015;17:159-66.
29. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381:1547-56.
30. Olga Maliachova y Stella Stabouli. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescent: Diagnosis and Treatment. *Current Pharmaceutical Design* 2018;(24):3672-3677.
31. Marimon Blanch C, Feliu Rovira A, Rodríguez Borjabad C, et al. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016;7(1):38-47.
32. Corredor Andrés B, Güemes M y Muñoz Calvo MT. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral* 2020; XXIV(3):166-73.
33. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy- European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012-22.
34. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303(5661):1201-4.
35. Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzara RA, Brady We, Tereshakovec AM. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3(2):93-102.
36. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid screening in childhood and adolescent for detection of familial hypercholesterolemia: Evidence report and systematic review for the US preventive service task force. *JAMA* 2016; 316(6):645-55.
37. Araujo MB, Botto PM MC. Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescent. *An Pediatr* 2012;77:37-42.
38. Kusters DM, Cáceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2015;166:1377-84.
39. Pintó X, Zuñiga M. Tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante la inhibición de la reabsorción de ácidos biliares con resinoolestiramina. *Clin Invest Arterioscler* 2011;23:9-16.
40. Davinson M. The efficacy of colesevelan HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. *Clin Ther* 2013;35:1247-52.
41. Ferri N, Corsini A, Macchi C, Magni P, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and high-density lipoprotein metabolism: experimental animal models and clinical evidence. *Translational Research* 2016;173:19-29.

42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99.
43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-22.
44. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-107.
45. Voutyritsa E, Damaskos Ch, Farmaki P, et al. PCSK9 antibody-based treatment strategies for patients with statin intolerance. *In Vivo* 2021;35:61-68.
46. Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein- a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:263-70.
47. Seth Parham J, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(2):127-131.
48. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. Severe hypercholesterolemia: Therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:492-98.
49. Szczepiorkowski ZM, Winterris JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Application Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.