

ARTÍCULO ESPECIAL

Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión [☆]



Alonso Merchán^a, Álvaro J. Ruiz^b, Rafael Campo^c, Carlos E. Prada^d, Juan M. Toro^e,
Robinson Sánchez^c, Juan E. Gómez^f, Nicolás I. Jaramillo^g, Dora I. Molina^h,
Hernando Vargas-Uricoecheaⁱ, Sherien Sixto^j, Javier M. Castro^k,
Adalberto E. Quintero^l, Mauricio Coll^m, Stase Slotkusⁿ, Andrés Ramírez^o,
Harry Pachajoa^o, Fernando A. Ávila^p y Rodrigo Alonso K^q

^a Educación Continuada Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

^b Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia

^d Centro de Medicina Genómica y Metabolismo, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia

^e Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^f Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

^g Universidad CES. Laboratorio cardiovascular, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^h Clinical Research Association, Manizales, Colombia

ⁱ Departamento de Medicina Interna. Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

^j Servicio de rehabilitación cardiaca. Instituto del Corazón de Bucaramanga, Sede Bogotá, Bogotá, Colombia

^k Cardiología pediátrica. Clínica de Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco Pediátrico. Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia

^l Cardiodiagnóstico SA. Centro de investigaciones Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica, Barranquilla, Colombia

^m Universidad Nacional de Colombia. Centro Médico Almirante Colón, Bogotá, Colombia

ⁿ Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

^o Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi, Cali, Colombia

^p Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^q Clínica Las Condes, Santiago de Chile

Recibido el 6 de mayo de 2016; aceptado el 6 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 15 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar;
Colesterol LDL

Resumen La hipercolesterolemia familiar (HF) es una alteración de origen genético que clínicamente se puede manifestar desde el nacimiento y que se caracteriza por niveles plasmáticos anormalmente altos de colesterol LDL (cLDL) y por una elevada tasa de morbimortalidad cardiovascular prematura. Tiene dos formas de presentación: la HF heterocigótica (HFHe) y la HF homocigótica (HFHo); esta última más severa y de aparición clínica en los primeros años de vida. Históricamente, la prevalencia para la

[☆] Documento de revisión sobre hipercolesterolemia familiar (HF), elaborado por la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, con el apoyo académico de especialistas en Cardiología, Medicina interna, Pediatría, Endocrinología y Genética.

HFHe es de un caso en 500 personas y para la HFHo de un caso por cada millón de personas; sin embargo, los datos reales probablemente son superiores porque hay evidencia de que ambas condiciones están subdiagnosticadas. La terapia recomendada, además de los cambios en el estilo de vida, son las estatinas; sin embargo, con estos fármacos es difícil lograr en muchos casos reducciones aceptables del cLDL, por lo que se requiere asociar otras modalidades terapéuticas, algunas de ellas recientemente aprobadas. Dado que en Colombia no se ha publicado ningún documento de revisión sobre HF, la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular convocó a diferentes especialidades de la medicina para elaborar un documento sobre el tema, que resumiera, de manera práctica y actualizada, aspectos clínicos, genéticos, diagnósticos y de tratamiento.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Familial hypercholesterolemia;
LDL cholesterol

Familial hypercholesterolemia: review article

Abstract Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder that may clinically manifest since birth and is characterized by abnormally high plasma LDL cholesterol (LDLc) levels and a high early cardiovascular morbidity and mortality rate. FH has two presentation forms: heterozygous FH (HeFH) and homozygous FH (HoFH), the latter being more severe and with a clinical onset during the first few years of life. Historically, HeFH prevalence is of 1:500 and HoFH of 1:1 million; however, real data are probably higher because evidence indicated that both conditions are underdiagnosed. Recommended therapy, besides lifestyle changes, are statins; nevertheless, these drugs make it difficult in many cases to achieve reasonable cLDL reductions, therefore an association with other therapeutic models, some of which have recently been approved, is required. Since no review papers have been published in Colombia regarding FH, the Colombian Cardiology and Cardiovascular Surgery Society invited several medical specialties to draft a document on the subject that would sum up, in a practical and updated way, clinical, genetics, diagnostics and therapeutic aspects.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética, caracterizada por niveles plasmáticos anormalmente elevados de cLDL y por una alta tasa de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, principalmente coronaria, en edades tempranas¹⁻¹². La HF se transmite de forma autosómica dominante, y la causa más frecuente son mutaciones en el gen que codifica los receptores para la LDL (RLDL), mientras que es menos frecuente por mutaciones en el gen de la apolipoproteína B100 (ApoB 100), en el gen de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina 9 (PCSK9) o en el gen de la proteína adaptadora 1 del receptor de LDL (LDLRAP1)¹³⁻¹⁵.

La HF se puede manifestar de manera homocigótica (HFHo) cuando se heredan los dos alelos con mutaciones en alguno de los genes responsables, o de manera heterocigótica (HFHe) si solo uno de los alelos tiene la mutación y el otro es normal. La HFHo se caracteriza por niveles de cLDL extremadamente altos, signos clínicos por depósitos subcutáneos de colesterol (en piel, tendones y córnea), enfermedad cardiovascular, principalmente coronaria, y compromiso valvular aórtico, generalmente entre los 10 y 30 años de edad. La HFHe se caracteriza por

niveles plasmáticos de cLDL habitualmente no tan altos como en la HFHo, pero en general superan los 190 mg/dL, son menos frecuentes los signos clínicos, y los eventos coronarios se observan en edades entre los 30 y 50 años. En ambos casos, puede haber historia familiar de enfermedad coronaria prematura¹⁻¹².

La prevalencia de la HFHo se ha estimado en un caso por millón de habitantes, en tanto que la de la HFHe en un caso por cada 500 personas; sin embargo, se han publicado datos que sugieren que puede ser mayor¹⁶. Aunque el diagnóstico puede ser clínico en un alto porcentaje de los casos utilizando distintos criterios clínicos y de laboratorio, el diagnóstico definitivo se logra con el estudio genético¹⁷⁻¹⁹. En el tratamiento de la HF los cambios terapéuticos en el estilo de vida son importantes, pero necesariamente se deben incluir fármacos como las estatinas; sin embargo, debido al defecto molecular no siempre se logra una reducción eficiente de las concentraciones de cLDL con monoterapia y por ello se requiere asociar otros hipolipemiantes como ezetimibe o anticuerpos monoclonales contra la PCSK9, estos últimos recientemente aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla en inglés) para estos pacientes, pero aún no en

Colombia. El tratamiento de la HFHo es todavía más difícil; además del tratamiento combinado de estatinas y ezetimibe, actualmente se dispone de fármacos como lomitapide, mipomersén, anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 y terapia no farmacológica como la aféresis de LDL²⁻¹².

Necesidad de un documento de revisión sobre hipercolesterolemia familiar

A pesar del alto impacto social y económico de esta condición²¹, no hay una publicación en Colombia dirigida al diagnóstico y tratamiento de la misma. Por ello, la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular convocó a especialistas en Cardiología, Medicina interna, Pediatría, Endocrinología y Genética para elaborar un documento de revisión que resumiera de manera práctica y actualizada los aspectos clínicos, genéticos, diagnósticos y de tratamiento de la HF, y así mismo permitiera aumentar el conocimiento e interés de la población médica. Como objetivo principal se busca prevenir de manera temprana la aterosclerosis prematura, pero también, aumentar el interés en la detección de las manifestaciones de la HF, promover la investigación nacional y estimular la creación de registros y bases de datos epidemiológicas y clínicas, para lo cual se busca como propósito la puesta en marcha de un Registro colombiano de HF utilizando una base estructurada internacional ya existente, que permita no sólo el conocimiento detallado de las frecuencias y distribuciones de las formas de HF, sino el intercambio de datos con otros países, en particular con la región iberoamericana (www.colesterolfamiliar.org/estudio-safeheart). Este documento será particularmente útil para médicos generales, pediatras, internistas, cardiólogos, endocrinólogos, genetistas, dermatólogos y especialistas en medicina familiar, por ser estas las especialidades de mayor contacto con los pacientes con HF.

Aspectos genéticos de la hipercolesterolemia familiar

Gen del RLDL

Aproximadamente el 90% de los casos de HF son causados por mutaciones o variantes funcionales en el gen del RLDL¹³⁻¹⁵. El gen del RLDL se localiza en el cromosoma 19 y hasta la fecha se han descrito más de 1.700 mutaciones^{25,26}. La HF se puede manifestar de manera homocigótica (HFHo), cuando ambos alelos (uno de cada progenitor) del mismo gen, tienen la misma mutación (HFHo verdadero), o de manera heterocigótica (HFHe) si se hereda solamente un alelo con mutación de uno de los padres. Se pueden heredar mutaciones distintas en ambos alelos del mismo gen (HF heterocigótica compuesta), o menos frecuentemente pueden heredarse de ambos padres mutaciones en genes diferentes (heterocigóticos dobles)^{9,13}. De acuerdo con el grado de actividad residual del receptor del LDL, las mutaciones en el gen RLDL se han clasificado convencionalmente como mutación de alelo nulo si la actividad es menor del 2%, o de alelo defectuoso si la actividad está entre el 2 y el 25%²². Los pacientes homocigóticos con mutaciones de alelo nulo suelen tener valores

plasmáticos de cLDL extremadamente altos, y pronóstico y tratamiento desfavorables^{23,24}. En los pacientes con HFHe, la expresión clínica dependerá del tipo de mutación y del grado de actividad del receptor dependiente del alelo sano.

Gen de la ApoB 100

Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 2. Representa entre el 5 al 10% de los casos con HF. Las mutaciones en este gen producen una proteína con una capacidad de unión al RLDL limitada, lo que conduce a un incremento del cLDL²⁷.

Gen de la PCSK9

Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 y codifica una proteína que se une al complejo RLDL-ApoB100, favoreciendo la degradación intracelular del receptor. Representa entre el 1 y el 3% de los casos de HF. Se han demostrado dos mutaciones de ganancia de la función de la PCSK9 que invariablemente aumentan los niveles plasmáticos de cLDL (28) y una forma de mutación que genera reducciones importantes en el cLDL (pérdida de la función de la PCSK9)²⁹.

Gen de la LDLRAP1

Está localizado en el brazo corto del cromosoma 1; codifica la proteína adaptadora 1 del RLDL. Las mutaciones de este gen en homocigóticos producen un cuadro similar a la HF homocigótica conocida como hipercolesterolemia autosómica recesiva y representa menos del 1% de los casos³⁰.

Asesoría genética

Las personas con diagnóstico definitivo de HFHe tienen a uno de sus progenitores afectado, y la probabilidad de transmitirla a su descendencia es del 50%. Si ambos progenitores padecen de HFHe, la probabilidad de que sus hijos hereden la condición heterocigótica es del 50%, mientras que la homocigótica es de un 25%. Cabe anotar que hasta 25% de los hijos pueden tener valores normales de colesterol.

Mecanismos fisiopatológicos de la hipercolesterolemia familiar

Transporte de lípidos

Las células necesitan colesterol y grasas para crear y mantener la membrana celular y para organizar su estructura interna, así como para la producción de las hormonas esteroideas. Los lípidos no son solubles en el plasma y necesitan transportadores, denominados lipoproteínas, que a su vez tienen proteínas externas, llamadas apoproteínas, cuya función principal es servir como ligandos con receptores específicos³¹.

Control de los niveles séricos e intracelulares de colesterol

La síntesis y el uso del colesterol necesitan una regulación estricta para que esté disponible en sus funciones, pero también para evitar su exceso³². Todas las células están en capacidad de hacer esta regulación. El control de niveles de colesterol depende de dos aspectos principales: de la producción intracelular de colesterol y de la captación de colesterol por la célula.

Síntesis de colesterol

La producción depende de varios pasos y en el paso entre hidroximetil glutaril coenzima A y mevalonato interviene el NADPH como agente reductor, pero depende principalmente de la reductasa de HMG CoA, en una reacción que es limitante de la velocidad de síntesis del colesterol. Esta enzima es el objetivo del tratamiento farmacológico con estatinas. Cuando la estatina actúa se reduce la actividad de la reductasa y disminuye la producción intracelular de colesterol, al tiempo que aumenta secundariamente la actividad de los receptores específicos para LDL (fig. 1).

Captación del colesterol

La célula tiene control sobre los niveles de colesterol gracias a dos mecanismos principales: la expresión de la reductasa de HMG CoA (puede aumentar o disminuir la síntesis de colesterol), y la captación de colesterol extracelular. El proceso de captación de colesterol necesita la expresión de un receptor específico, RLDL, y la actividad de una proteína adaptadora para el RLDL (LDLRAP1), que interviene en el ingreso a la célula del receptor, una vez que este ha captado el colesterol³³.

El receptor RLDL, con ayuda de la proteína LDLRAP1, toma el colesterol y facilita la endocitosis. El RLDL es una proteína que se expresa en la superficie externa de la célula y que actúa como receptor para la ApoB, que está en la superficie externa de los fosfolípidos de la LDL. El RLDL también actúa como receptor para la ApoE que está en la superficie de los remanentes de quilomicrones y en las IDL. Cuando se unen el receptor y la LDL se produce una invaginación de la membrana, que luego se cierra y fusiona, formando una vesícula intracelular recubierta de clatrina, que lleva el LDL al interior de la célula a su destino intracelular³⁴. Este proceso ocurre en todas las células con

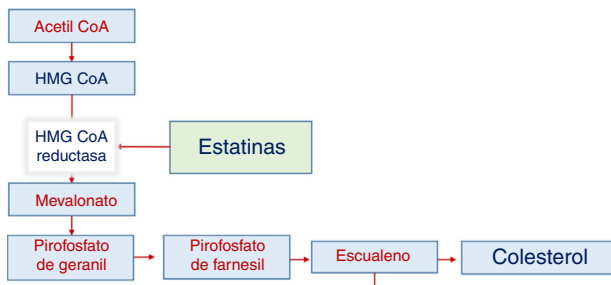


Figura 1 Síntesis del colesterol y sitio de acción de las estatinas.

núcleo, pero principalmente en el hígado, que retira más del 70% del LDL de la circulación. Una vez que la vesícula ha ingresado al medio celular, el cambio en el pH produce un cambio conformacional en el receptor, que libera la partícula de LDL y el receptor vuelve a la superficie celular, en la que el pH neutro le devuelve su conformación original y lo dispone para recibir otra partícula de LDL.

Control de los niveles plasmáticos de colesterol

La síntesis de RLDL depende básicamente del nivel de colesterol libre intracelular. Cuando hay exceso de colesterol libre se inhibe la transcripción del gen del receptor. Hay otro mecanismo para la regulación del colesterol, mediante la destrucción del RLDL antes de su salida a la superficie celular. Una proteína sintetizada en el interior de la célula, la proproteína convertasa de subtilisina-kexina (PCSK9) sale al exterior y se une al RLDL. Cuando el complejo de PCSK-9 y RLDL + LDL ingresa a la célula se libera el LDL, y la PCSK9 induce la degradación del receptor³⁵. Cuando hay ganancia en la función del gen PCSK9 se disminuye el número de receptores para LDL en la superficie celular, con dos consecuencias: al no haber ingreso de cLDL aumentan los niveles plasmáticos, y la falta de colesterol en el interior de la célula, interpretada como déficit por el núcleo, se traduce en aumento en la expresión de la reductasa de la HMGCoA, que lleva a aumento en la síntesis de colesterol y, por tanto, de las concentraciones plasmáticas.

Mecanismos fisiopatológicos de las dislipidemias

Hay dislipidemias secundarias (diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, medicamentos o hábitos de vida). Las dislipidemias primarias, de origen genético, producen dislipidemia de acuerdo con lo expuesto previamente³⁶. La figura 2 muestra las causas genéticas más frecuentes de hipercolesterolemia.

Alteración en el gen RLDL

El defecto primario en la cantidad de los receptores o en la calidad de su actividad se traduce en déficit en la captura de colesterol. El déficit en la conformación del RLDL

Hipercolesterolemia familiar

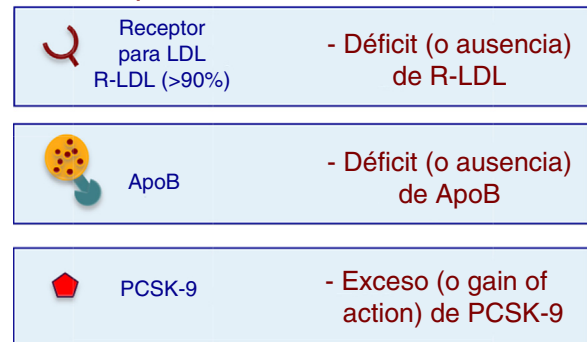


Figura 2 Principales causas genéticas de la hipercolesterolemia.

lleva a la dificultad o imposibilidad para tomar el LDL, con la consecuente elevación de los niveles lipídicos.

Alteración en el gen ApoB

La LDL se une al RLDL mediante el ligando, que es la ApoB, la cual puede estar alterada cuando el defecto está en el gen que codifica su expresión³⁷.

Alteración en el gen PCSK9

Como mecanismo interno de regulación del colesterol, la PCSK9 disminuye la recirculación de los RLDL porque estimula su degradación una vez que ha liberado el LDL en el interior de la célula²⁸. La ganancia en función del gen PCSK9 aumentará la destrucción de los receptores, y elevará los niveles de colesterol; por el contrario, la pérdida de función del gen se traducirá en niveles extremadamente bajos de colesterol³⁸, que fueron los que llevaron al descubrimiento de esta proproteína varios años después de que Goldstein y Brown³⁹ ganaran el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del RLDL⁴⁰.

Alteración en el gen LDLRAP1

Esta proteína permite la unión fácil del receptor con el ligando, la ApoB. La mutación de este gen disminuye la función y dificulta la formación del complejo RLDL-ApoB-LDL, con la elevación de los niveles de LDL como consecuencia.

Prevalencia de la hipercolesterolemia familiar

Se estima que puede haber entre 14 y 34 millones de casos de HF en el mundo y que menos del 10% están diagnosticados y tan solo 5% de ellos son tratados de manera adecuada^{1,41,42}. Históricamente, la prevalencia de la HFHe se ha estimado en un caso por cada 500 personas en la población general, y la de la HFHo en un caso por millón de habitantes; sin embargo, es una enfermedad subdiagnosticada y subtratada. De acuerdo con datos recientes, la prevalencia de la HFHe podría ser de un caso por 200 a 500 personas y de un caso por 300.000 a 600.000 personas para la HFHo⁴². Con estos datos, en Colombia se pueden estimar entre 96.000 y 240.000 y 160 y 300 las personas con HFHe y con HFHo, respectivamente. Es preciso tener en cuenta que hay grupos poblacionales en los que la prevalencia puede ser mayor por un efecto fundador o por consanguinidad. El efecto fundador consiste en la difusión por herencia de un gen en poblaciones con aislamiento geográfico o cultural. En poblaciones muy definidas, la prevalencia de HF es mucho mayor debido a este efecto⁴³. A manera de ejemplo, en Sudáfrica se encontró una prevalencia de 1 caso de HFHe en 70 personas y un caso en 30.000 para HFHo⁴⁴.

Diagnóstico fenotípico de la hipercolesterolemia familiar

A pesar de ser una enfermedad genética, la HF es una condición tratable y controlable en la que es fundamental el

diagnóstico correcto y precoz. En ocasiones éste no es preciso ya que no pasa del hallazgo de una dislipidemia^{16,45} y además no hay un código específico en la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10) emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que facilite tener en mente esta entidad.

Características clínicas

La HF es una entidad que puede cursar asintomática u oligosintomática y cuyas manifestaciones derivan del depósito de colesterol en los órganos y particularmente de la aterosclerosis, que se revela principalmente como enfermedad coronaria^{46,47}. Por este motivo, es importante diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas, bien con un tamizaje dirigido o generalizado, o con búsqueda de casos que permitan controlar al paciente y al progenitor, quien posiblemente no conozca su nivel plasmático de cLDL^{48,49}.

Niveles de lípidos

El patrón característico en la HF es un nivel de cLDL superior a 190 mg/dL, con valores generalmente superiores a 500 mg/dL en la HFHo. En algunos casos, puede existir una superposición de niveles de colesterol, que dificulta diferenciar clínicamente si se trata de HFHe o HFHo, aunque generalmente los valores son superiores en la HFHo. Los triglicéridos suelen ser normales; sin embargo, la hipertrigliceridemia no excluye el diagnóstico de HF si el resto de los criterios lo apoyan^{1-12,16}. De otra parte, los niveles de cHDL pueden ser normales o discretamente bajos.

Enfermedad cardiovascular

Una de las principales características de la HF es la enfermedad aterosclerótica cardiovascular prematura. Si no se trata adecuadamente la HFHe, el riesgo de enfermedad coronaria prematura es significativamente más alto en comparación con aquellos que no tienen la enfermedad. En el caso de los pacientes con HFHo no tratada, el riesgo de eventos cardiovasculares empieza antes de los 20 años y la muerte puede ocurrir antes de los 30 años. Son menos frecuentes las alteraciones en arterias carótidas, renales y femorales. Además, en la HFHo es característico el compromiso de la válvula aórtica y la aterosclerosis de la región supraaórtica, con la posible oclusión del ostium coronario que puede ocasionar la muerte súbita^{2-9,16}.

Depósitos lipídicos

Los xantomas tendinosos son patognomónicos de la HF. En los heterocigóticos se suelen observar entre la cuarta y la quinta décadas de la vida y están presentes en menos del 30% de los casos; la localización más frecuente es en los tendones de Aquiles y en los extensores de los dedos de la mano. En los casos de HFHo son especialmente notorios los xantomas cutáneos y tuberosos que pueden aparecer a partir del segundo año de vida, y son patognomónicos los xantomas interdigitales. En ocasiones, los xantomas se asocian con dolor articular o limitación funcional y a esto se



Figura 3 Imagen de xantomas en las rodillas.



Figura 4 Imagen de xantoma cutáneo y tendinoso.

agrega el efecto estético que muchas veces altera la calidad de vida. Algunos xantomas requieren resección quirúrgica; por ello, debe reforzarse entre los dermatólogos la necesidad de estudio y referencia de estos pacientes (figs. 3-5). El arco corneal no es patognomónico de la HF, pero ayuda a



Figura 5 Imagen de xantoma cutáneo y tendinoso.



Figura 6 Imagen de arco corneal y xantelasmas en un paciente menor de 45 años.

la sospecha diagnóstica cuando aparece antes de los 45 años (fig. 6).

Historia familiar

Es fundamental realizar un análisis familiar completo, que incluye el mayor número posible de generaciones tanto de forma ascendente como descendente a partir del caso índice. En casos de HF al menos uno de los progenitores suelen cursar con hipercolesterolemia significativa; en los casos poco frecuentes de hipercolesterolemia autosómica recesiva, los progenitores generalmente tienen niveles normales y sólo con la evaluación del árbol familiar o pedigrí se podrá encontrar el patrón recesivo⁵⁰.

Tamizado. Cómo hacer la búsqueda activa de pacientes con hipercolesterolemia familiar

La búsqueda de pacientes con HF se hace principalmente con el perfil lipídico. Las estrategias dependen de la población seleccionada para la prueba.

Tamizado universal

Detección de casos en la población general. Para el caso de interés, mediante la realización de perfil lipídico a todas las personas.

Tamizado selectivo o búsqueda de casos

Cuando hay antecedentes familiares de dislipidemia o enfermedad aterosclerótica prematura.

Tamizado en cascada

A partir de un caso de HF ya conocido (caso índice) se hace una búsqueda activa a los otros miembros de la familia.

Tamizado en cascada inversa

La búsqueda de casos en los familiares se hace de forma ascendente, en su origen genealógico.

En Colombia, la "Guía de práctica clínica de dislipidemia" propuso el inicio de tamizado universal en personas asintomáticas o sin factores de riesgo, a los 45 años tanto para hombres como para mujeres⁵¹; sin embargo, esta edad es tardía para diagnosticar la HF y prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular prematura. Por lo tanto, para

el tamizado universal de HF se considera apropiado lo indicado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* y la *American Academy of Pediatrics*, que recomiendan un perfil lipídico entre los 9 y 11 años, que se repite entre los 17 y 21 años para efectos de confirmación^{9,52}. En los casos de alto riesgo, el estudio debe iniciarse a los dos años.

Cómo sospechar un caso índice

- Pacientes con niveles de cLDL mayores de 190 mg/dL (sospecha de HFHe).
- Pacientes con niveles de cLDL mayores de 500 mg/dL sin tratamiento o > 300 mg/dL en personas con terapia farmacológica específica (sospecha de HFHo)⁹.
- Signos de depósito corporal de colesterol (xantomas)
- Historia personal o familiar de enfermedad cardiovascular prematura (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 60 años).
- Historial familiar de hipercolesterolemia, con valores de cLDL en rango de HF.
- Si ambos padres tienen niveles de cLDL en rango de HFHe se debe sospechar HFHo.
- Cuando se encuentran niveles de cLDL inferiores a 300 mg/dL, en pacientes tratados, no puede excluirse el diagnóstico de HFHo¹⁷.

Qué hacer con un caso con sospecha clínica de hipercolesterolemia familiar (caso índice)

Ante la sospecha de un caso índice se recomiendan acciones para la confirmación del diagnóstico y para iniciar el tratamiento. Las recomendaciones son:

- Realizar un análisis familiar para determinar el patrón de herencia.
- Descartar causas secundarias de dislipidemias como hipotiroidismo, diabetes, síndrome nefrótico o hepatopatías, entre otras.
- Aplicar los criterios de probabilidad validados para el diagnóstico clínico¹⁷⁻¹⁹.
- Idealmente medir los niveles de lipoproteína (a) (Lp(a)) y de ApoB.
- Practicar una evaluación multidisciplinaria a cargo de profesionales con experiencia en dislipidemias severas que incluyan Nutrición, Psicología, Genética, Cardiología, Pediatría, Endocrinología, entre otras.
- Realizar estudios de aterosclerosis subclínica.
- Ordenar ecocardiograma transtorácico si hay soplos cardíacos.
- Efectuar estudios de confirmación genética si se considera necesario y está disponible.

Escalas de probabilidad de certeza clínica

Existen una serie de criterios validados para el diagnóstico clínico en adultos, generalmente no recomendados en menores de 18 años: los criterios MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death)¹⁷, los del Simon Broome (Reino Unido) que sí permiten diagnosticar a menores de 18 años¹⁸ y los de la Red de clínicas de lípidos de Holanda (DLCN: Dutch

Tabla 1 Red de Clínicas de Lípidos Holandesa (DLCN)¹⁹

Criterios	Puntos
<i>Historia familiar</i>	
Familiar en primer grado con enfermedad coronaria prematura conocida, o familiar en primer grado con cLDL por encima del percentil 95	1
Familiar en primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal, o niños < 18 años con cLDL por encima del percentil 95	2
<i>Historia clínica</i>	
Paciente con enfermedad arterial coronaria prematura (*)	2
Paciente con enfermedad arterial cerebral prematura (*) o enfermedad vascular periférica	1
<i>Examen físico</i>	
Xantomatosis tendinosa	6
Arco corneal antes de los 45	4
<i>Niveles de colesterol mg/dL</i>	
cLDL ≥ 330 mg/dL	8
cLDL entre 250 y 329 mg/dL	5
cLDL entre 190 y 249 mg/dL	3
cLDL entre 155 y 189 mg/dL	1
<i>Análisis de ADN</i>	
Mutación funcional en los genes LDLR, ApoB, PCSK9 o LDLRAP1	8
<i>Diagnóstico (se basa en el total de puntos obtenidos)</i>	
Hipercolesterolemia familiar definitiva	> 8
Hipercolesterolemia familiar probable	6-8
Hipercolesterolemia familiar posible	3-5
Hipercolesterolemia familiar improbable	< 3
• Prematura: < 55 años en hombres, < 60 años en mujeres	

Lipid Clinic Network)¹⁹. Se recomienda el uso de los criterios de la DLCN¹⁹ (tabla 1) ya que tienen validación genética. Para el diagnóstico genético, si ya se ha identificado una mutación causal en el caso índice no es necesario hacer secuenciaciones complejas en los familiares y es suficiente con un estudio dirigido a encontrar la mutación ya documentada en el caso índice. La evaluación con escalas de puntaje diagnóstico aplica para el caso índice y no para el tamizaje en cascada posterior¹⁷.

Diagnóstico diferencial de la hipercolesterolemia familiar

La HF es una enfermedad con predominio del patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por hipercolesterolemia desde el nacimiento y por un fenotipo que incluye xantomas y aterosclerosis prematura. Es preciso excluir causas secundarias de hipercolesterolemia y el diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas de hipercolesterolemia de base genética.

Hipercolesterolemia poligénica

Es la forma más común de hipercolesterolemia primaria, secundaria a la interacción entre numerosos genes y factores ambientales. La prevalencia en población general es aproximadamente del 4%. Los niveles de colesterol total suelen ser más bajos que en la HF (250-300 mg/dL) y los triglicéridos son normales. Los antecedentes familiares de hipercolesterolemia son poco frecuentes (menos del 20% de los casos). La enfermedad coronaria suele aparecer después de los 50 años. No se asocia con xantomas pero sí con obesidad, diabetes, dieta inadecuada e hipertensión arterial.

Hiperlipidemia familiar combinada

Es un trastorno frecuente del metabolismo de los lípidos que afecta el 1 al 2% de la población general. Tiene un mecanismo de transmisión autosómico dominante como en la HF, pero hasta la fecha no se ha identificado un defecto molecular único asociado con este trastorno, razón por la cual no hay una prueba genética diagnóstica que la identifique. Se suele expresar a partir de la segunda década de la vida, y el 50% de los familiares del paciente pueden estar afectados. Se sospecha cuando en la familia hay varios individuos con trastornos lipídicos variables como cLDL mayor de 160 mg/dL, hiperlipidemia mixta o hipertrigliceridemia con cHDL bajo y enfermedad coronaria prematura. No se asocia con xantomas, pero sí con mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso y obesidad.

Hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia)

Es una enfermedad genética con patrón de herencia autosómico recesiva⁵³, secundaria a alteraciones en el gen ApoE, ubicado en el cromosoma 19 (19q13.2), con predominio de la isoforma ApoE2. Su incidencia en la población general es de un caso en 10.000 personas⁵⁵. Se caracteriza por la acumulación de residuos de lipoproteínas en el plasma y el desarrollo de aterosclerosis prematura; sin embargo, su fisiopatología es poco conocida y además de la presencia del genotipo E2E2 debe haber algún factor precipitante como diabetes mellitus, hipotiroidismo, obesidad, fármacos o daño renal^{54,56}. La mayoría de los pacientes cursan con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (usualmente mayor de 300 mg/dL) y en algunos casos con xantomas estriados palmares, que son patognomónicos del trastorno. Algunos pacientes pueden ser normolipémicos e incluso hipolipémicos^{54,56}. Se cree además que los hombres son más susceptibles, pues los estrógenos confieren un efecto protector a las mujeres⁵⁶.

Xantomatosis cerebrotendinosa

En estos casos, el diagnóstico diferencial se da por la presencia de xantomas y no por los niveles de colesterol, que generalmente son normales. Es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo, secundaria a mutaciones en el gen *CYP27A1*, ubicado en el cromosoma 2 (2q35) y responsable de la síntesis de la enzima esterol 27 hidroxilasa⁵⁷. La incidencia estimada de esta enfermedad es de 3 a 5 casos

en 100.000 personas; sin embargo, en judíos marroquíes es de 1 en 108⁵⁸. Se relaciona con depósitos de lípidos en el cerebro y en los tendones y se puede acompañar de diarrea crónica en la niñez, así como de aparición temprana de cataratas y problemas neurológicos en la edad adulta, como ataxia, convulsiones, demencia y depresión. Los hallazgos más comunes son: colesterol plasmático normal o ligeramente elevado, colestanol plasmático elevado, elevación urinaria de los alcoholes biliares 7 alfa-hidroxilados y deficiencia de la esterol 27-hidroxilasa^{59,60}. Se han descrito casos en los que coexisten la HF y la xantomatosis cerebrotendinosa (XCT); en ellos, la presencia de HF parece proteger del daño neurológico propio de la XCT⁶¹.

Sitosterolemia

Es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo, causada por mutaciones en los genes *ABCG5* o *ABCG8*, ambos ubicados en el cromosoma 2 (2p21)⁶², que afecta los transportadores en el enterocito. Predomina en la edad pediátrica y es poco frecuente. Tiene características similares a la HFHo, como niveles elevados de colesterol (aunque no siempre) y xantomas. Los padres pueden cursar con niveles normales de colesterol. Las alteraciones de laboratorio más comunes incluyen niveles plasmáticos elevados de betasitosterol, campesterol, esigmasterol, colesterol e hiperapobetalipoproteinemia^{63,64}. Estos pacientes pueden tener enfermedad coronaria prematura y responden satisfactoriamente al consumo estricto de fitoesteroles o a medicamentos como ezetimibe o sequestrantes de ácidos biliares.

Enfermedad aterosclerótica subclínica en la hipercolesterolemia familiar

Los altos niveles plasmáticos de cLDL desde el nacimiento, en un individuo con HF, exponen a su sistema cardiovascular a una forma intensa y continua de partículas lipídicas y sustancias inflamatorias, que conduce a la formación temprana de placas ateroscleróticas^{65,66}.

Ultrasonografía carotídea

Permite evaluar el incremento del espesor de la íntima-media (EI-M) de las arterias carótidas y la presencia de placas de ateroma. Se considera anormal un EI-M superior a 0,9 mm. El método proporciona una medida de aterosclerosis subclínica y ha demostrado ser predictor de riesgo de eventos cardiovasculares⁶⁷. El estudio ARIC mostró que la presencia de placa visible incrementa el riesgo cardiovascular⁶⁸. En adultos se recomienda esta técnica por ser predictora de aterosclerosis generalizada⁶⁹. La prueba no siempre ha sido aceptada para uso en niños⁷⁰; sin embargo, en niños con HF se ha observado mayor EI-M antes de los 8 años en comparación con sus hermanos sin HF⁷¹. Se enfatiza que la técnica debe realizarse en centros con experiencia⁷².

Puntaje de calcio coronario y angiotomografía coronaria

El puntaje normal en unidades Agatston es cero, e implica ausencia de calcificación coronaria y pronóstico excelente. Un índice de calcio entre 100 y 399 se asocia con un incremento de cuatro veces el riesgo de muerte por enfermedad coronaria o infarto de miocardio mientras que un puntaje mayor de 400 se relaciona con un riesgo seis veces mayor en comparación con puntajes menores de 100^{73,74}. En individuos asintomáticos, el puntaje de calcio coronario puede ser superior a la angiotomografía coronaria y al EI-M carotídeo para predicción de riesgo. El puntaje de calcio ha demostrado tener el mejor impacto en la reclasificación de riesgo entre todos los biomarcadores^{42,75,76}. No se recomienda su uso en niños ni en adolescentes.

Angiorresonancia y resonancia magnética

En la actualidad, la sensibilidad y especificidad de esta técnica no son suficientes para recomendar el tamizado de la estenosis coronaria en personas asintomáticas en alto riesgo, como en los pacientes con HFHo. La resonancia magnética se reserva para evaluar la enfermedad ateromatosa de la aorta, la cual es frecuente y temprana en la HFHo, en la eventualidad de que la ecocardiografía aporte datos dudosos^{77,78}.

Ecocardiografía transtorácica

Es útil en pacientes asintomáticos con HFHo y HFHe, principalmente en la HFHo, dada la acumulación temprana de colesterol y placas ateromatosas en la aorta ascendente, los ostia coronarios y el compromiso de las válvulas aórtica y mitral³, en especial cuando se detecta regurgitación valvular aórtica, que parece ser un marcador de inicio de compromiso aterosclerótico coronario⁷⁹. De acuerdo con los hallazgos del ecocardiograma transtorácico y con el criterio clínico se realiza el ecocardiograma transesofágico⁸⁰.

Ecocardiografía de estrés y perfusión miocárdica

Se recomienda si no se pueden practicar el EI-M carotídeo o el puntaje de calcio o cuando estas pruebas son positivas. En pacientes con HF es una recomendación clase IIb y nivel de evidencia C⁸¹.

Índice tobillo-brazo

Es una prueba costo-efectiva para la detección de aterosclerosis subclínica. Un índice inferior a 0,9 indica una obstrucción mayor del 50% al flujo entre la aorta y las arterias distales de la pierna. Un índice entre 0,4 y 0,9 indica reducción moderada, en tanto que un resultado menor de 0,4 indica presencia de enfermedad vascular severa. Este índice detecta enfermedad obstructiva vascular en estados subclínicos, antes de la aparición de claudicación, y es buen predictor de enfermedad coronaria y cerebrovascular⁸².

Nuevos biomarcadores

La medición de apolipoproteína B, el tamaño de las partículas y la densidad, la fosfolipasa A2 asociada con lipoproteína, la proteína C reactiva y otros biomarcadores séricos tienen poca aplicación en los pacientes con HF (Recomendación clase III, nivel de evidencia C)^{75,81}. Recientemente se le ha dado importancia a la Lp(a) como factor de riesgo independiente del cLDL en la población con HF y se ha propuesto que deberían ser tratados sus niveles altos²⁰.

Angiografía coronaria

Solo se realiza si las pruebas de provocación de isquemia son positivas o en individuos con clínica de angina⁸¹.

Metas del cLDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar

Los pacientes con HF deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular; por ello, no se recomienda estratificar este riesgo con la ecuación de Framingham o el *score* europeo⁸³⁻⁸⁵. En la actualidad, las sociedades científicas internacionales plantean distintos objetivos en cLDL para los pacientes de alto riesgo cardiovascular. Así, la guía de práctica clínica basada en evidencia publicada en 2013 por la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC)⁸³ propuso como objetivo una reducción en cLDL superior al 50% en aquellos sujetos con cLDL mayor de 190 mg/dL, donde se encuentran la mayoría de los pacientes con HF, y recomendó el uso de estatinas de alta efectividad y a las dosis más altas (atorvastatina, rosuvastatina)⁸³. Por otra parte, la *Guía europea para el manejo de las dislipidemias*⁸⁴ y la reciente *Guía de la Asociación Nacional de lípidos de los Estados Unidos de Norteamérica*^{85,86}, proponen metas concretas en cLDL; específicamente, para pacientes con HF sugieren un valor menor de 100 mg/dL. Otras recomendaciones internacionales están de acuerdo tanto con la reducción porcentual como con la consecución de metas en cLDL^{2,42}. Por último, también se recomiendan metas en el cLDL de acuerdo con las comorbilidades asociadas con la HF² (tabla 2).

Tabla 2 Metas en el cLDL en HF

Comorbilidad asociada a HF	Meta en el cLDL
HF + enfermedad coronaria, enfermedad aterosclerótica subclínica significativa o DM-2	Menor de 70 mg/dl
HF + al menos un factor de riesgo cardiovascular*	Menor de 100 mg/dl
HF en varón < de 30 y mujer < de 40 años sin otro factor de riesgo cardiovascular*	Menor de 130 mg/dl

* Factor de riesgo cardiovascular en HF: varón > de 30 y mujer > de 40 años, tabaquismo, enfermedad coronaria prematura en familiares de primer grado, hipertensión arterial, cHDL < de 40 mg/dL, Lp(a) > de 50 mg/dL. Modificada de Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al².

Sin embargo, conseguir estas metas en la HF es difícil en muchos casos y constituye un reto para el personal médico a cargo, si se tiene en cuenta que los valores basales de cLDL suelen ser muy altos en la mayoría de individuos^{87,88}. En el caso de Colombia, la "Guía colombiana de práctica clínica para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años"⁵¹ propuso los mismos grupos de intervención que la guía del ACC/AHA (los pacientes con cLDL mayor de 190 mg/dL se ubicarían en riesgo alto por considerarse que en este grupo estaría la mayoría de casos con HF)⁸³.

Cambios terapéuticos en el estilo de vida en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

La enfermedad cardiovascular prematura en pacientes con HF está determinada, además de los factores genéticos inherentes a la enfermedad, por factores ambientales y metabólicos adicionales que actúan en conjunto con la hipercolesterolemia^{42,65,89,90}. Distintos estudios han demostrado el papel de factores de riesgo como el sexo masculino, la edad, el tabaquismo, el índice de masa corporal elevado, la hipertensión arterial, la diabetes, los niveles bajos de cHDL y los niveles altos de Lp(a) en el desarrollo y pronóstico de enfermedad cardiovascular en pacientes con HF^{20,89-92}.

Todos los pacientes con HF deben recibir consejos acerca de los cambios terapéuticos en el estilo de vida y en todos los casos deberá advertirse sobre la importancia de modificar los factores de riesgo adicionales al cLDL elevado, además de enfatizar que la adopción de estas medidas no excluye ni sustituye el manejo farmacológico y que son fundamentales ya que tienen un efecto aditivo que facilita el logro de las metas terapéuticas. Igualmente, deberá recalarse que la HF es un trastorno en cuyo tratamiento debe participar el núcleo familiar^{42,91,92}. Los cambios terapéuticos en el estilo de vida deben estar a cargo de un equipo multidisciplinario y articulados con el personal de atención primaria en salud y se deben iniciar desde el diagnóstico⁴².

Cambios dietarios

Las modificaciones dietarias para disminuir la ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol contribuyen a mejorar el perfil lipídico plasmático. En este sentido, una dieta tipo mediterránea, con frutas y verduras, baja en grasas saturadas y alta en grasas monoinsaturadas (aguacate, aceitunas, nueces y aceite de oliva), así como peces con alto contenido de ácidos grasos insaturados, puede tener efectos benéficos en personas con HF^{42,65}. De acuerdo con las recomendaciones recientes de la Asociación Nacional de Lípidos de Norteamérica, hay controversia sobre si el consumo de colesterol aportado por un huevo al día se asocia con incremento del colesterol sérico y eventos cardiovasculares; parece existir una respuesta individual⁸⁶. Puede recurrirse a suplementación dietaria con fitoesteroles y estanoles, que logran reducciones adicionales en los niveles de cLDL plasmáticos⁶⁵. En el caso de niños y adolescentes, la alimentación podría constituir la base del tratamiento, toda vez que en ellos el recurso farmacológico puede ser más limitado que en los adultos; con estas medidas en este grupo etario podrían alcanzarse reducciones de hasta un 15%

en los niveles de cLDL^{42,92}. En estos pacientes es esencial un aporte adecuado de energía y nutrientes para permitir el crecimiento y desarrollo apropiados.

Ejercicio

En todos los pacientes con HF se recomienda la práctica diaria de ejercicio aeróbico, que permita acumular al menos 150 minutos por semana. Esta recomendación debe ser reforzada en quienes tengan obesidad o sobrepeso, en cuyo caso se recomienda la práctica de ejercicio aeróbico durante 300 minutos a la semana. Antes de iniciar el régimen de ejercicio es pertinente en algunos pacientes realizar una valoración previa, con electrocardiograma, ecocardiograma o pruebas de provocación de isquemia según su pertinencia⁴².

Modificación de otros hábitos y factores de riesgo

Es necesario moderar el consumo de alcohol, si existe el hábito, así como valorar el estrés psicosocial. Se debe evitar el hábito tabáquico y suspenderlo en los que ya lo tienen. También deberá desaconsejarse el tabaquismo pasivo en las familias con HF⁶⁵. Los factores de riesgo adicionales (diabetes mellitus, hipertensión arterial) deben controlarse de manera más estricta en quienes tienen HF por su alto nivel de riesgo basal. El médico y el equipo de salud deben tener claro que aún con adherencia estricta a los cambios terapéuticos en el estilo de vida, estos pueden tener poco impacto en la reducción del cLDL (entre el 10 y 15%), y aún menos en HFHo, concepto que debe explicársele al paciente y a su familia, para no dar lugar a falsas expectativas, causa frecuente de suspensión de las medidas.

Tratamiento tradicional para la hipercolesterolemia familiar

En la HF, el uso de los hipolipemiantes tradicionales necesariamente debe ir asociado con los cambios terapéuticos en el estilo de vida y con el tratamiento simultáneo de los otros factores de riesgo que estén presentes. El mensaje principal es el inicio del tratamiento una vez se ha hecho el diagnóstico.

Estatinas

Han demostrado beneficio cardiovascular al reducir la morbilidad y la mortalidad total y la de origen cardiovascular en población de alto riesgo cardiovascular; así mismo, han demostrado eficacia en reducir los niveles de colesterol. El beneficio de las estatinas en pacientes con HFHe también se ha demostrado en estudios observacionales en pacientes con y sin cardiopatía isquémica^{93,94}. Aunque los pacientes con HF han sido excluidos de los grandes estudios de intervención para demostrar beneficio cardiovascular, es probable que en los estudios 4S, WOSCOPS y LRC-CPPT se hayan incluido casos con HF de acuerdo con los niveles de cLDL mayores de 190 mg/dL que tenían parte de los pacientes. De manera interesante, también en este subgrupo se demostró reducción de eventos cardiovasculares⁹⁵⁻⁹⁷. De igual forma, en

los pacientes con HFHo se ha observado cierta respuesta al tratamiento con estatinas a pesar de tener poca o nula actividad del receptor LDL⁹⁸⁻¹⁰⁰. En este punto, en la era previa a las estatinas, la sobrevida de los pacientes con HFHo era alrededor de los 13 años, pero hoy su uso la ha ampliado a 33 años¹⁰⁰. Los pacientes con HF difícilmente logran las metas estipuladas, hecho que se explica por la gran elevación plasmática de los niveles de colesterol y por la menor respuesta a las estatinas en esta población, lo cual conlleva riesgo cardiovascular residual y requerimiento frecuente de combinación de hipolipemiantes. Las estatinas más efectivas como la atorvastatina y la rosuvastatina en sus dosis más altas, reducen el cLDL plasmático entre un 50 y un 58%; en los individuos con HF estos porcentajes son insuficientes para alcanzar las metas en el cLDL, sin embargo, son el pilar fundamental en el tratamiento y la base para los diferentes esquemas de combinación.

Ezetimibe

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol; inactiva de forma reversible la acción de la proteína transportadora intestinal similar a la proteína 1 Niemann-Pick C1 (NPC1L1). Tiene una vía metabólica hepática diferente de la del citocromo P450, que brinda la posibilidad de menor interacción farmacológica¹⁰¹. Su efecto sinérgico con las estatinas reduce los valores plasmáticos del cLDL. Se ha demostrado su eficacia en el grupo de pacientes con HF; ofrece una reducción adicional alrededor del 20% en el cLDL¹⁰²⁻¹⁰⁴. El espacio principal para su uso es el grupo de pacientes que no llegan a metas en el cLDL a pesar de la dosis máxima de las estatinas más efectivas. Su combinación con estatinas tiene buena tolerancia y baja probabilidad de efectos adversos. También ha demostrado ser seguro en la población pediátrica¹⁰⁴.

Secuestrantes de ácidos biliares

Disminuyen la recaptación de grasas en la circulación enterohepática y aumentan la eliminación de sales biliares. No tienen absorción sistémica, lo que explica los mínimos efectos adversos generales; la mayoría de los síntomas se limitan al sistema digestivo^{105,106}. Su inconveniente es la administración durante varias veces al día y la frecuente intolerancia por molestias digestivas (estreñimiento, náuseas, dispepsia, vómito y flatulencia), que los hacen de pobre adherencia. La reducción promedio de los niveles plasmáticos de cLDL es de 15 a 20 mg/dL. Pueden empeorar la hipertrigliceridemia. En nuestro medio se encuentra disponible la colestiramina en sobres de 4 gramos para disolver en agua y tomar 3-4 veces al día. En los pacientes con HF la mayor evidencia la tiene colesevelam, que además presenta menos efectos adversos¹⁰⁷.

Niacina y fibratos

La niacina puede reducir los niveles plasmáticos del cLDL aproximadamente en 20%. Sus inconvenientes principales son los efectos adversos (rubor, prurito y náuseas) y la no demostración de reducción de eventos cardiovasculares, al

menos en pacientes con enfermedad coronaria⁸⁶. Los fibratos en la HF tienen poca utilidad⁸⁶.

Utilidad de nuevas moléculas hipolipemiantes: lomitapide, mipomersén y anticuerpos monoclonales antiPCSK9 en hipercolesterolemia familiar

La mayoría de pacientes con HF no consiguen el objetivo terapéutico en el cLDL mencionado anteriormente¹⁹¹. Recientemente, distintas agencias regulatorias ha probado nuevos fármacos hipolipemiantes que buscan reducir aún más los niveles de cLDL en especial en la población con HFHo, HFHe o con cLDL muy elevado, de difícil tratamiento.

Fármacos que alteran la producción y secreción de lipoproteínas con ApoB (lomitapide y mipomersén)

Lomitapide

Esta molécula de administración oral inhibe la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTTP, del inglés microsomal triglyceride transfer protein), una enzima clave en el ensamblaje 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 y así es capaz de reducir los niveles plasmáticos de CT, TG, cLDL y VLDL. Debido a su mecanismo de acción, el bloqueo de la MTTP no tiene efecto en los receptores de LDL, cualidad que lo hace muy atractivo para el manejo de la HFHo¹⁰⁸⁻¹¹⁰. El lomitapide ha demostrado ser útil como complemento a una dieta baja en grasa y otros tratamientos reductores del colesterol, incluyendo la aféresis de LDL cuando sea posible, para bajar el cLDL en un 40% en pacientes con HFHo. De acuerdo con las recomendaciones de la EMA y la FDA se sugiere comenzar con una dosis de 5 mg por vía oral una vez al día (2 horas después de la cena) y titular cada 4 semanas según tolerancia, hasta llegar a una dosis máxima de 60 mg/día. Además, se recomienda realizar una dieta estricta con menos del 20% de aporte calórico en grasas, con suplementación de vitamina E y ácidos grasos esenciales. Se hace mención especial en no utilizar dosis altas de estatinas de manera concomitante (por ejemplo, dosis de simvastatina mayor de 40 mg diarios). Así mismo, debe realizarse periódicamente un análisis de los niveles de transaminasas (ASAT y ALAT) y buscar de manera intencionada la presencia de esteatosis hepática.

Mipomersén

Es un oligonucleótido antisentido que se une a la secuencia del ARN mensajero que codifica la ApoB 100, inhibe su traducción ribosomal y evita así la formación de la proteína, fenómeno que lleva a la disminución en el ensamblaje de VLDL. Fue aprobado por la FDA en enero de 2013 para la HFHo como terapia adicional del tratamiento habitual. Se aplica semanalmente en forma subcutánea y reduce los niveles plasmáticos de cLDL entre 25 y 36%, de TG, de Lp(a), de ApoB y de colesterol no-HDL¹¹¹⁻¹¹⁸. Las lipoproteínas que contienen ApoB 48, como los quilomicrones, no se ven afectadas porque su origen es intestinal y no hepático^{119,120}.

El efecto adverso más frecuente, y que está relacionado con su mecanismo de acción, es la esteatosis hepática. También pueden aparecer reacciones en el sitio de inyección. Se describe la aparición de síntomas similares a un cuadro de influenza en el 70% de los pacientes, pero estos síntomas disminuyen en el mediano plazo. No está disponible en Colombia.

Fármacos que intervienen en la inhibición de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)

La PCSK9 es una proteína enzimática de la familia de la subtilisina de serinas-proteasas, que se sintetiza primariamente en el hígado, aunque también se encuentra en el intestino y riñón. La PCSK9 produce una subregulación de la expresión del complejo RLDL-LDL; dicho complejo es internalizado y degradado en los lisosomas, lo que resulta en degradación del RLDL; como resultado, se reduce la recirculación de RLDL a la membrana celular y por lo tanto menor captación de cLDL y finalmente aumento de sus niveles plasmáticos. La inhibición de la síntesis de PCSK9, el antagonismo de su interacción con el RLDL o el incremento de su depuración son estrategias que pueden modificar el nivel de cLDL. En la actualidad se cuenta con medicamentos que hacen su efecto por los dos primeros mecanismos (inhibición de la síntesis de PCSK9 y por el antagonismo de la interacción con el RLDL). Las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales (ACm) inhiben la interacción entre la PCSK9 y el RLDL, lo cual permite el reciclaje normal del RLDL. En la actualidad hay tres anti-PCSK9 (ACm/PCSK9): alirocumab, evolocumab y bococizumab, de los cuales los dos primeros tienen ya aprobación clínica por parte de la FDA y de la EMA; el tercero se encuentra en estudios de fase III. Se han estudiado sus efectos en monoterapia y adicionados a estatinas o a otros hipolipemiantes, en pacientes con riesgo cardiovascular alto en personas con intolerancia a las estatinas y en pacientes con HFHe e HFHo^{121,122}.

Alirocumab

Este ACm/PCSK9 se administra por vía subcutánea. Fue aprobado por la FDA en julio de 2015 y por la EMA en septiembre del mismo año, para pacientes con HFHe como adición a la terapia con la máxima dosis tolerada de estatinas y dieta, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieran reducción adicional de cLDL o en intolerantes a las estatinas. El programa de estudios clínicos *ODYSSEY* comprende 14 estudios clínicos experimentales, con duración entre 24 y 104 semanas y más de 23.500 pacientes de diferentes poblaciones, en riesgo cardiovascular. Los estudios muestran reducción del cLDL y bajo porcentaje de eventos adversos. Se ha utilizado en monoterapia o en terapia asociada con estatinas o ezetimibe, en pacientes con alto riesgo para enfermedad cardiovascular, en intolerantes a las estatinas y en HFHe. Con la aplicación subcutánea de 150 mg cada 15 días, el promedio de reducción del cLDL es del 50%. La respuesta también es favorable para el colesterol total, ApoB, colesterol no-HDL y Lp(a)¹²³⁻¹²⁸. El estudio *ODYSSEY long-term*, demostró, en 2.341 pacientes de alto riesgo para eventos cardiovasculares, una efectividad en la reducción

del cLDL del 62% con alta seguridad¹²⁹. A la fecha, se evalúa esta molécula en cuanto a resultados cardiovasculares a largo plazo (estudio *ODYSSEY outcomes*).

Evolocumab

Este ACm/PCSK9, también para administración subcutánea, fue aprobado en mayo de 2015 por la EMA y en agosto del mismo año por la FDA para el tratamiento de adultos con HFHe, mayores de 12 años con HFHo que no logran alcanzar las metas en el cLDL con las dosis máximas de estatinas tolerables y dieta, y pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren reducción adicional en el cLDL o que son intolerantes a las estatinas. Los estudios muestran un efecto seguro en la reducción del cLDL tanto en monoterapia como en terapia asociada con estatinas o ezetimibe. Al adicionarse a las estatinas, el evolocumab logra una reducción promedio del cLDL del 51%; además, se asocia con una reducción sustancial en el nivel de colesterol total, ApoB, colesterol no-HDL y Lp(a). La dosis de 420 mg administrada cada 4 semanas tiene una eficacia similar a 140 mg cada 2 semanas, pero con la dosificación mensual se observa mayor variabilidad en los niveles de cLDL debido al consumo de los ACm que tienden a presentarse al final de las cuatro semanas¹³⁰. El programa de estudios clínicos fase III, *PROFICIO*, consta de 22 experimentos clínicos y planea incluir aproximadamente 35.000 pacientes para evaluar el evolocumab en diferentes poblaciones con riesgo cardiovascular¹³¹⁻¹³⁷. Recientemente se publicó el estudio *OSLER*, el cual también demostró en 4.465 pacientes una eficacia para reducir el cLDL en un 61% y alta seguridad¹³⁸. En la actualidad se realiza el estudio *FOURIER* sobre eventos cardiovasculares a largo plazo.

Bococizumab

Tres experimentos clínicos de fase III (*SPIRE*) avalúan la seguridad y eficacia del bococizumab sobre el cLDL en personas de riesgo cardiovascular alto y muy alto que reciben simultáneamente manejo con estatinas y ezetimibe^{130,139}.

En los tres ACm/PCSK9 los estudios en fases I, II y III han mostrado que dichas moléculas son bien toleradas y no se han producido efectos adversos serios. No se espera que haya interacciones con las estatinas u otros fármacos ya que los ACm/PCSK9 no se metabolizan por el citocromo P450. En personas con intolerancia a las estatinas se produjeron mialgias hasta en un 15%, aunque no se relacionaron con la dosis del medicamento. Se han reportado hasta la fecha casos esporádicos de prurito, aumento en los niveles de CPK y vasculitis. La reducción del cLDL con evolocumab y alirocumab es en promedio de 50 a 60 mg/dL respecto a los niveles basales^{140,141}. Estas moléculas a la fecha no han sido aprobadas para su uso en Colombia.

Aféresis de LDL, trasplante hepático y otros enfoques terapéuticos en hipercolesterolemia familiar

Aféresis de LDL

Es una opción terapéutica para los pacientes con HFHo que no logran reducir su cLDL de manera satisfactoria con los

hipolipemiantes disponibles. Ha demostrado beneficios para la prevención de eventos cardiovasculares y en los pacientes con HF y aterosclerosis aórtica y coronaria¹⁴². Es una estrategia terapéutica costo-efectiva y segura. Se han descrito casos de HFHo tratados durante más de veinte años, en los que se ha demostrado la eliminación de xantomas, la regresión angiográfica de las lesiones ateromatosas coronarias y la reducción de episodios coronarios mortales y no mortales¹⁴³⁻¹⁴⁶. Existen diferentes técnicas de aféresis: plasmáféresis de doble filtración, inmunoabsorción específica, absorción mediante sulfato dextrano, precipitación extracorpórea de la LDL o absorción directa de lipoproteínas (DALI), que permiten la posibilidad de extraer las partículas de LDL a partir de sangre entera en lugar de hacerlo a partir del plasma como ocurre en los cuatro primeros métodos. La reducción de cLDL y Lp(a) conseguida está entre 50 y 75% de los niveles basales y se pueden obtener niveles de cLDL cercanos a los normales cuando se realiza semanalmente o cada dos semanas¹⁴⁴. Está indicada en las siguientes situaciones: 1) HFHo a partir de los 5 años y siempre antes de los 8 años (si se requiere), 2) HF con enfermedad coronaria sintomática y cLDL mayor de 200 mg/dL, a pesar de tratamiento farmacológico intenso, 3) HF con enfermedad coronaria progresiva sin posibilidad de revascularización, 4) cLDL mayor de 125 mg/dL y Lp(a) mayor de 60 mg/dL, a pesar de tratamiento farmacológico intenso, 5) En el embarazo y la lactancia durante el tiempo de suspensión del tratamiento farmacológico¹⁴²⁻¹⁵². La edad de inicio, la frecuencia y la duración del tratamiento dependen de la disponibilidad, los costos, la necesidad clínica de lograr el objetivo de cLDL según el riesgo cardiovascular, la severidad de la enfermedad y la elección del paciente. La aféresis de LDL es un procedimiento bien tolerado, con efectos adversos en menos del 5%, que incluyen hipotensión, dolor abdominal, náuseas, hipocalcemia, anemia ferropénica y aquellos relacionados con el acceso venoso¹⁵³. A la fecha no está disponible en Colombia.

Trasplante hepático y otras intervenciones quirúrgicas

Se considera en los pacientes con HFHo cuando el resto de los tratamientos utilizados fallan, y en este caso se remiten a un centro con alta experiencia. La reducción de cLDL que se logra con el trasplante es equivalente a la que se obtiene con la combinación de estilo de vida, fármacos y aféresis de LDL. Otras razones para su uso limitado son el alto riesgo de complicaciones trans- y postoperatorias, mortalidad, escasez de donantes y necesidad de tratamiento inmunosupresor de por vida¹⁵⁴.

La cirugía de puente ileal parcial o porto-cava no son procedimientos recomendados a la fecha^{155,156}.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en la niñez y la adolescencia

En niños y adolescentes con HF se ha demostrado la presencia de lesiones ateroscleróticas tempranas, secundarias a la hipercolesterolemia propia de esta entidad y en algunos casos agravada por la coexistencia con otros factores de riesgo¹⁵⁷. En ocasiones, desde temprana edad

Tabla 3 Recomendaciones generales para niños con HF

En los pacientes con perfil lipídico alterado se debe completar una evaluación clínica. Se indagará sobre los antecedentes cardiovasculares, el perfil lipídico de los familiares en primer grado (padres, hermanos) y la condición de riesgo cardiovascular del paciente.

Si el paciente presenta obesidad o sobrepeso y se sospecha dislipidemia secundaria al peso, el tratamiento debe dirigirse a normalizarlo.

Si el cLDL es mayor de 190 mg/dL, confirmado con segunda medición, el niño deberá derivarse al equipo o pediatra especialista en lípidos.

Es probable que un niño con cLDL mayor de 150-160 mg/dL y con uno de sus padres con hipercolesterolemia, tenga HF. En este caso, se inicia dieta hipolipemiante y se evalúa la respuesta a los 3-6 meses. Si persiste el cLDL mayor de 150 mg/dL se deriva al equipo especializado.

Los niños con cLDL mayor de 150-160 mg/dL y condiciones de riesgo cardiovascular o antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, deben referirse al equipo especializado.

Los padres con perfil lipídico alterado deberán derivarse al especialista respectivo.

Adaptado del Consenso sobre manejo de las dislipidemias en Pediatría¹⁶³.

hay anomalías en el EI-M carotídeo y en el puntaje de calcio¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Tanto la HFHe como la HFHo son la principal causa de enfermedad cardiovascular prematura en pediatría¹⁶¹, razón por la cual se justifican las medidas que permitan el diagnóstico oportuno y el abordaje terapéutico temprano y óptimo¹⁵⁷⁻¹⁶².

Recomendaciones generales

La [tabla 3](#) esquematiza las recomendaciones generales para niños con HF o sospecha de HF¹⁶³.

Diagnóstico

Las escalas de probabilidad de certeza clínica¹⁷⁻¹⁹ no fueron diseñadas para niños; por ello en esta población la aproximación diagnóstica de HF se hace mediante un cLDL mayor de 190 mg/dL o mayor de 150 mg/dL con confirmación genética o evidencia de transmisión vertical o enfermedad coronaria prematura en sus progenitores¹⁶⁶. La HFHo es una enfermedad que suele manifestarse en la infancia; su diagnóstico se hace cuando el cLDL es superior a 500 mg/dL sin tratamiento o mayor de 300 mg/dL con tratamiento, presencia de xantomas antes de los 10 años, historia de hipercolesterolemia en ambos padres o diagnóstico genético¹⁶⁷.

Edad de detección

Se considera apropiado tamizar con perfil lipídico entre los 9 y 11 años. En los casos de alto riesgo el estudio debe iniciarse a los dos años^{9,52}.

Metas de cLDL

Se propone un valor menor de 130 mg/dL en los mayores de 14 años y menor de 160 mg/dL en menores de 14 años sin otros factores de riesgo². Es preciso considerar metas más estrictas ante la presencia de otros factores de riesgo o de historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura. También se propone que en niños entre 8 y 10 años se reduzca el cLDL al menos en un 50% del valor basal, en tanto que en mayores de 10 años se recomienda conseguir una meta en cLDL de menos de 130 mg/dL⁷. Se debe tener en consideración la dificultad para lograr estas metas o valores aceptables de cLDL, principalmente en HFHo^{164,165}.

Tratamiento no farmacológico

Para niños con perfil lipídico normal pero con antecedente familiar para riesgo cardiovascular se diseñaron las guías dietarias CHILD-1 (Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet) y para los niños con hipercolesterolemia se dispone de la CHILD-2, que intensifica la restricciones en la grasa dietaria¹⁵⁷; ambas están disponibles en la página web del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos (www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines).

Tratamiento farmacológico

Estatinas

Para niños entre los ocho y los diez años solo la pravastatina ha sido aprobada por la FDA y por la EMA¹⁶⁸. Tanto pravastatina, lovastatina y simvastatina como atorvastatina, están aprobadas por la FDA para mayores de 10 años⁸. La rosuvastatina está aprobada por la FDA y por la EMA en HF en mayores de 10 años¹⁶⁸. En niños, el tratamiento con estatinas se ha considerado eficiente y seguro a corto plazo pero los efectos con su uso prolongado aún se desconocen^{170,171}. Las limitantes para su utilización antes de los 8 años se relacionan con el desarrollo cerebral, puesto que se considera al colesterol un componente esencial de la mielina¹⁷²; sin embargo, en los niños con HFHo se pueden usar a partir del segundo año de vida, teniendo en cuenta que no hay evidencia de paso de colesterol de la sangre al sistema nervioso central y se ha demostrado que el cerebro lo sintetiza de novo¹⁷³. Las estatinas disponibles pueden inhibir en forma parcial la síntesis de colesterol cerebral, lo que significaría un potencial riesgo de daño en niños pequeños¹⁷⁴.

Fibratos

Su seguridad y eficacia no está establecida en pediatría^{165,171}.

Ezetimibe

La dosis de 10 mg al día asociada con estatinas logra una reducción adicional en el cLDL cercana al 20%^{175,176}. No está establecida su eficacia y seguridad en menores de 10 años.

Colestiramina

Se recomienda como segunda opción para buscar metas o cuando hay contraindicación o intolerancia a las estatinas. No tiene efectos sistémicos y puede reducir el cLDL entre

un 10 y un 20%¹⁷⁷. Se inicia a dosis de dos gramos al día y se incrementa hasta cuatro gramos al día, repartida en tres a cuatro dosis. La adherencia es baja por sus efectos gastrointestinales. Se recomienda usar suplementos de vitaminas liposolubles.

Aféresis de LDL y trasplante hepático

Ya mencionados previamente.

En la [figura 7](#) se propone un algoritmo sobre el tratamiento en la población pediátrica y adolescente^{2,9}.

Anticoncepción y embarazo en hipercolesterolemia familiar

Las principales causas secundarias de hipertrigliceridemia y de cLDL elevado en la mujer, incluyen el uso de estrógenos, anticonceptivos, embarazo y menopausia; por ello se analizan estos aspectos en personas con HF.

Anticoncepción

Las mujeres con HF en edad reproductiva deben recibir consejería gestacional y recomendaciones sobre anticoncepción e instrucciones para suspender la estatina, el ezetimibe, los fibratos o la niacina, desde uno a tres meses antes de suspender los métodos de planificación familiar¹⁷⁸⁻¹⁸¹. Los métodos de anticoncepción de barrera, dispositivos intrauterinos, ligadura de trompas o vasectomía se prefieren sobre los anticonceptivos orales (ACO) porque no afectan el perfil lipídico ni el riesgo cardiovascular. En caso de utilizar ACO se opta por aquellos con bajo contenido de estrógenos¹⁸¹.

Embarazo

Durante el embarazo, los niveles de colesterol aumentan entre 30 y 50% (hasta 66% el cLDL) como resultado del incremento en la síntesis hepática de colesterol secundario a los niveles elevados de estrógenos, siendo mayor el incremento en las mujeres con HF¹⁸²⁻¹⁸⁵. Este aumento de colesterol empieza a partir del primer trimestre y se acentúa en el tercero; los niveles de triglicéridos se elevan hasta tres veces¹⁸². La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia gestacionales tienen explicación fisiológica por la necesidad de incrementar la síntesis de esteroides sexuales y mantener un adecuado aporte de nutrientes para la madre y el feto.

Consecuencias de la hipercolesterolemia en el embarazo

No se ha definido aun si el aumento de los niveles de colesterol durante el embarazo en pacientes con HF se asocia con mayor aterosclerosis o riesgo cardiovascular. Se ha descrito mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y abortos recurrentes^{150,182,185}. El único medicamento hipolipemiante que se puede administrar durante el embarazo son los secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colesevelam), pero deben considerarse sus efectos

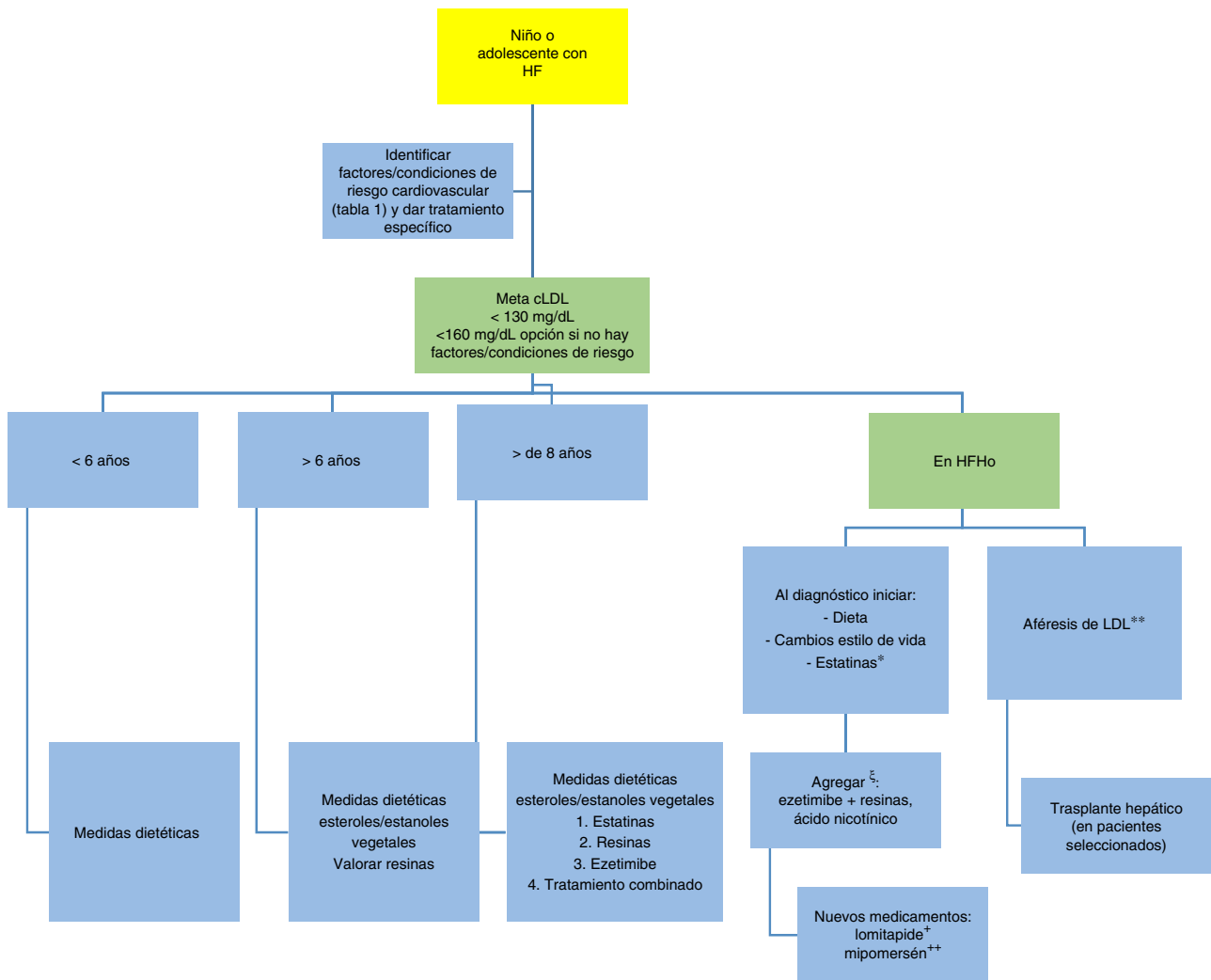


Figura 7 Algoritmo de tratamiento en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar.

* Más eficaz a mayor dosis, dependiendo de la tolerancia.

** Inicio tan temprano como sea posible, no más tarde de los dos años, cada una o dos semana.

§ Según tolerancia.

+ Aprobado por la FDA en adultos con HFHo. Aprobado por la EMA.

++ Aprobado por la FDA en adultos con HFHo.

Adaptado de: Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España² y Consenso en hipercolesterolemia familiar de la Sociedad europea de aterosclerosis⁹.

adversos (estreñimiento, dispepsia y aumento de triglicéridos), que son más frecuentes durante el tercer trimestre del embarazo, los cuales se deben balancear con la reducción del cLDL que es del 15-20%. Si se utilizan estos medicamentos, se recomienda emplear suplementos de las vitaminas liposolubles. Otra opción, dependiendo de la condición y riesgo cardiovascular del paciente, es la aféresis de cLDL^{9,150,178,181-183,186,187}.

Consecuencias del colesterol en el feto

Hay controversia sobre si el feto adquiere y utiliza el colesterol materno para sus requerimientos metabólicos; se ha descrito que la hiperlipidemia durante el embarazo se asocia con aterosclerosis en las arterias espirales

uteroplacentarias, hipercoagulación, trombosis, infarto placentario e insuficiencia placentaria, que pueden llevar a complicaciones fetales^{150,184,185}. Adicionalmente, se han identificado cambios en la aorta fetal que determinan una mayor susceptibilidad a largo plazo en los niños para desarrollar estrías grasas y aterosclerosis. Se han encontrado lesiones aórticas preateroscleróticas más abundantes y más largas, así como mayor progresión de estas en comparación con los hijos de madres no hipercolesterolémicas^{182,188}.

Resumen de puntos principales en la hipercolesterolemia familiar

Se extractan por medio de preguntas, los principales aspectos para tener en cuenta en HF.

¿Qué es la HF?

Es una alteración genética presente desde el nacimiento, caracterizada por niveles plasmáticos marcadamente elevados de cLDL y por enfermedad coronaria prematura¹⁻¹².

¿Cuántos tipos de mutaciones intervienen?

De acuerdo con la mutación en sus genes, hay cuatro tipos. Todos tienen en común la elevación plasmática del cLDL:

- Mutaciones en el gen que codifica el receptor del LDL (RLDL)²⁶.
- Mutación en el gen que codifica la apolipoproteína B (ApoB)²⁷.
- Mutaciones en el gen que codifica la proproteína convertasa de subtilisina kexina 9 (PCSK9) y que expresan ganancia en su función²⁹.
- Mutaciones en el gen que codifica la proteína adaptadora del receptor del LDL tipo 1 (LDLRAP1)³⁰.

¿Cuál es la variabilidad fenotípica de la HF?

- HFHe: es la forma más común, en la cual el paciente está afectado por mutaciones solamente en un alelo, heredado de uno de sus progenitores.
- HFHo: el descendiente está afectado por mutaciones en dos alelos idénticos, heredados de sus dos progenitores. Se ha clasificado convencionalmente como HFHo con RLDL negativo o nulo, en quienes tienen actividad del RLDL menor del 2% e HFHo con RLDL defectuoso en quienes tienen actividad del RLDL entre el 2 y el 25%.
- Heterocigóticos compuestos: ambos alelos tienen mutaciones diferentes^{9,13}.
- Heterocigóticos dobles: presentan mutaciones distintas en dos genes diferentes; uno de ellos es el gen del RLDL y la otra mutación puede ser ApoB o PCSK9^{9,13}.

¿Cuál es la prevalencia de la HF?

La prevalencia histórica de la HFHe es de 1 en 500 habitantes y la de la HFHo de 1 en 1 millón de habitantes. Sin embargo, debe ser más alta puesto que la HF está subdiagnosticada y además se han demostrado prevalencias más altas que las mencionadas en algunas poblaciones¹⁶.

¿Cuáles son los niveles plasmáticos de cLDL en pacientes con HF?

En general los pacientes adultos con HFHe tienen niveles plasmáticos de cLDL superiores a 190 mg/dL y los niños y adolescentes niveles superiores a 160 mg/dL. Los afectados con HFHo muestran niveles de cLDL por encima de 500 mg/dL sin tratamiento farmacológico y mayores de 300 mg/dL con tratamiento. Se ha demostrado una gran variabilidad en los niveles de cLDL y el fenotipo de HF^{3,9}. En algunos casos puede ser difícil predecir si se trata de HFHe o HFHo solo con los niveles plasmáticos de cLDL. Es importante recordar que pueden encontrarse concentraciones anormales de cLDL sin que haya HF.

¿Cuáles son las consecuencias de la HF?

Los altos niveles plasmáticos de cLDL en la HF llevan a aterosclerosis prematura, principalmente de las arterias coronarias^{14,15}. Aproximadamente 20% de los infartos de miocardio antes de los 45 años y 5% antes de los 60 pueden ser atribuidos a HF; a los 50 años, los hombres y las mujeres con HF tienen un riesgo de evento cardiovascular del 50 y el 30%, respectivamente¹⁶. La HF también induce acumulación de colesterol en la piel, en la córnea, en los senos coronarios o en la válvula aórtica, condiciones más comunes, más precoces y más severas en la HFHo^{3,9}.

¿Cómo se diagnostica la HF?

Para diagnosticar la HF se recomienda analizar cinco criterios:

- Niveles plasmáticos de cLDL.
- Signos clínicos.
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura o de niveles altos de cLDL.
- Presencia de otras causas de elevación del cLDL.
- Estudio genético.

Se han propuesto tres guías de criterios clínicos para hacer el diagnóstico en adultos, aunque la Guía holandesa es la más utilizada¹⁷⁻¹⁹. En niños el diagnóstico se sospecha con cLDL mayor de 190 mg/dL o mayor de 150 mg/dL con confirmación genética de HF o evidencia de transmisión vertical o enfermedad coronaria prematura¹⁶⁹. Para el diagnóstico de HFHo se incluyen las siguientes variables: a) Confirmación genética o b) cLDL > 500 mg/dL sin tratamiento y > 300 mg/dL con tratamiento, junto con c) Xantomas cutáneos o tendinosos antes de los 10 años o d) Niveles de cLDL sin tratamiento en ambos progenitores compatibles con HFHe¹⁶⁷.

¿Cuáles son las metas para el cLDL en la HF?

No hay consenso sobre cuáles deben ser las metas en la HF. La Guía americana de ACC/AHA⁸³ y la colombiana⁵¹ especifican que no hallaron evidencia para el concepto de metas para el cLDL y aceptan que un nivel de cLDL mayor de 190 mg/dL (donde estarían las personas con HF) equivale a riesgo alto, y recomiendan reducir el cLDL en más del 50% utilizando estatinas de alta intensidad a las dosis más altas. Es difícil lograr estas reducciones con la terapia mencionada, especialmente en personas con HFHo⁸⁷; por ello se recomienda solicitar perfil lipídico a los dos meses de iniciada la estatina y de acuerdo con su resultado, buscar valores aceptables en el cLDL asociando otros hipolipemiantes. Otra propuesta en HF es buscar las siguientes metas en el cLDL²: 1) cLDL menor de 70 mg/dL en pacientes con enfermedad aterosclerótica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad subclínica importante, diabetes mellitus tipo 1 con compromiso de órgano blanco, 2) cLDL menor de 100 mg/dL en presencia de factores de riesgo cardiovascular, 3) cLDL menor de 130 mg/dL en niños o adultos y en ausencia de factores de riesgo diferentes a HF². Se deben considerar metas más estrictas ante la presencia de otros factores de riesgo o de historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura. Otra propuesta

emitida en 2015 y de origen europeo, recomienda que en niños entre 8 y 10 años el cLDL se reduzca en 50% de los niveles iniciales y en mayores de 10, la meta sea de menos de 130 mg/dL⁷.

¿Cuál es el tratamiento de la HF?

Los CTEV son los pilares del tratamiento, pero son insuficientes para lograr niveles óptimos de cLDL y por ello deben estar asociados con la terapia hipolipemiante^{2,8,12,21}. El tratamiento farmacológico se inicia con las estatinas más efectivas y a las dosis más altas^{51,83}. En un alto porcentaje de los tratados con estas condiciones se logra reducir el riesgo de eventos coronarios⁹⁴. Con frecuencia se requiere adicionar otros hipolipemiantes como ezetimibe, lomitapide, mipomersén e inhibidores de la PCSK9. En los casos en los que no se logren niveles de cLDL aceptables con hipolipemiantes, se requerirán otras terapias como la aféresis.

Estudio genético para el diagnóstico de la HF y el concepto del "caso índice" y del tamizaje "en cascada"

Se considera *caso índice* a la persona a quien inicialmente se le diagnóstica la HF. El tamizaje *en cascada* se refiere al diagnóstico que se realiza a los familiares en primer grado de consanguinidad del caso índice. Aunque hay controversia sobre si se debe realizar o no el estudio genético en el caso índice y en los familiares (cascada) como requisito primordial para el tratamiento, la recomendación formal de este documento de revisión es que tanto el diagnóstico como la decisión terapéutica sean eminentemente clínicos, y que las pruebas genéticas se hagan en el caso índice para conocer el perfil mutacional, idealmente dentro de un programa nacional de tamizaje de HF y en los casos en los que exista duda diagnóstica. Es preferible realizar el estudio genético cuando el diagnóstico de HF es probable o posible, según los criterios holandeses¹⁹. Independiente del estudio genético y ante la sospecha clínica de HF, se debe iniciar tratamiento hipolipemiante en busca del cLDL más bajo posible, para reducir costos e incertidumbre en el paciente y la familia. Algunos argumentos a favor de realizar el estudio genético son: a) Ante la sospecha clínica, el diagnóstico genético es el de certeza, b) Al conocer la mutación en el caso índice se reducen los costos del estudio en cascada, c) Distintos estudios han demostrado que utilizar los niveles de cLDL puede infraestimar o sobreestimar el diagnóstico comparado con el estudio genético, d) Al conocer la mutación se induce mejor adherencia farmacológica y e) El estudio genético es una oportunidad para conocer la prevalencia y las mutaciones en una población^{2,189,190}.

Red iberoamericana de hipercolesterolemia familiar

Como se ha mostrado en este documento de revisión, la HF es un trastorno genético relativamente frecuente, que se expresa desde el nacimiento, se manifiesta con hipercolesterolemia importante, enfermedad coronaria prematura y alta morbimortalidad en los sujetos no tratados. Es una enti-

dad subdiagnosticada, subtratada, con buen pronóstico si se detecta y trata de manera precoz y con un arsenal terapéutico en rápida evolución. Por todo ello, la HF constituye un importante problema de salud pública y un reto que debe afrontar el médico.

En consecuencia, en Montevideo, Uruguay, se constituyó la Red Iberoamericana de hipercolesterolemia familiar (RIAHF) el 22 de agosto de 2013, con representantes de Argentina, Brasil, Chile, España, México, Portugal y Uruguay. En septiembre de 2015 fue aceptada Colombia como octavo integrante y se conformó el Capítulo Colombiano de la RIAHF.

Es una organización de carácter multidisciplinario, con participación de médicos y especialidades con experiencia en HF, pertenecientes a países de Iberoamérica. Sus principales objetivos son promover del conocimiento de la HF ante los médicos en general y los servicios de salud, desarrollar mecanismos que permitan un diagnóstico y tratamiento precoces, sensibilizar a los portadores de HF y a su familia, al igual que a las autoridades de salud sobre este problema, impulsar la investigación genética y general para conocer la prevalencia y tipo de mutación específico de manera regional y en Iberoamérica, buscar sinergias y convenios de colaboración, incentivar la educación continuada, y promover criterios diagnósticos homogéneos y registros comunes.

Colombia participará en un registro internacional sobre HF utilizando las bases de datos y los criterios ya establecidos.

Conflictos de interés

Este documento fue elaborado con un *Grant* de la industria farmacéutica destinado a la Educación Continuada, a través de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Los autores declaran haber recibido honorarios para el desarrollo de este documento, sin que por ello, las compañías hayan impuesto alguna condición o solicitaran acceso al mismo antes de su publicación. Igualmente, expresan que no tienen ninguna relación contractual con la industria farmacéutica, en especial con las moléculas que se utilizan en hipercolesterolemia familiar o son nombradas en este documento.

Agradecimientos

Los coordinadores de este documento, Doctores Alonso Merchán y Álvaro J. Ruiz, expresan sus agradecimientos al Doctor Rodrigo Alonso, profesional experto en hipercolesterolemia familiar, por la asesoría y revisión de este documento.

Bibliografía

1. World Health Organization. World Health Statistics 2012. Disponible en: www.who.int/gho/publication/world-health-statistics/2012/en/9
2. Mata P, Alonso R, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, Muñoz MT, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España. Documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47:56-65.
3. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivieso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigótica: adaptación a

- España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). *Clin Invest Arterioscl.* 2015;27:80-96.
4. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol Clin.* 2015;33:169-79.
 5. Vallejo-Vaz AJ, Kondarally SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein J, Mata P, Santos RD, et al. Familial hypercholesterolaemia: a call to arms. *Atherosclerosis.* 2015;243:257-9.
 6. Gidding S, Champagne MA, Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles J, et al. The agenda for familial hypercholesterolaemia. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132, 00-00.
 7. Weigman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425-37.
 8. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International Familial Hypercholesterolemia Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171:309-25.
 9. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical Management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Hear J.* 2014;35:2146-57.
 10. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al. Consenso de la Sociedad Argentina de lípidos sobre hipercolesterolemia familiar. *Sociedad Argentina de Lípidos.* 2014:1-51.
 11. Sniderman A, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype. Clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1935-47.
 12. Hovingh GK, Davidson MH, Kasyeilein J, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34:962-71.
 13. Austin M, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SS. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hipercolesterolemia. *Am J Epidemiol.* 2004;160:407-20.
 14. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hipercolesterolemia phenotype. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1935-47.
 15. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein J, Hovingh K. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53:2515-24.
 16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HJ, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478-90.
 17. William RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert M, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics (MEDPED). *Am J Cardiol.* 1993;72:171-6.
 18. Scientific Steering Committee of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hipercolesterolemia. (Simon Broome). *BMJ.* 1991;303:893-6.
 19. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and Management of heterozygous familial hipercolesterolemia. (Dutch Lipid Clinic Network). *Atherosclerosis.* 2004;173:55-68.
 20. Alonso R, Andres E, Mata E, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hipercholesterolaemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1982-9.
 21. Watts GF, Juniper A, Bockxmeer F, Ademi Z, Liew D, O'Leary P. Familial Hypercholesterolemia: a review with emphasis on evidence for treatment, new models of care and health economic evaluations. *Int J Evidence Health.* 2012;10: 211-21.
 22. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annual Review of Genetics.* 1990;24:133-70.
 23. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;102:1438-43.
 24. Moorjani S, Torres A, Gagn C, Brun D, Lupien P, Roy M, et al. Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1993;341:1303-6.
 25. Francke U, Brown MS, Goldstein JL. Assignment of the human gene for the low density lipoprotein receptor to chromosome 19: synteny of a receptor, a ligand, and a genetic disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81:2826-30.
 26. Leigh SE, Foster AH, Wittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008;72:485-98.
 27. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Kraus RM, Vega GL, Grundy SM. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoprotein with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:6919-23.
 28. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics.* 2003;34:154-6.
 29. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *New Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
 30. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, et al. Autosomal recessive hipercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 2001;292:1394-8.
 31. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-21.
 32. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;43(8):779-804.
 33. Goldstein JL, Brown MS. The cholesterol quartet. *Science.* 2001;292:1310-22.
 34. Pearse BM. Clathrin: a unique protein associated with intracellular transfer of membrane by coated vesicles». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1976;73(4):1255-9.
 35. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-8.
 36. Gagné C, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien PJ. Heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1979;34:13-24.
 37. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 1993;104:1-18.
 38. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function

- mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79:514–23.
39. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*, 120. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863–913.
 40. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232:34–47.
 41. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2003;168:1–14.
 42. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478–90.
 43. Lahtinen AM, Havulinna AS, Jula A, Salomaa V, Kontula K. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis.* 2015;238:64–9.
 44. Steyn K, Goldberg YP, Kotze MJ, Steyn M, Swanepoel ASP, Fourie JM, et al. Estimation of the prevalence of familial hypercholesterolemia in a rural Afrikaner community by direct screening for three Afrikaner founder low density lipoprotein receptor gene mutations. *Hum Genet.* 1996;98:479.
 45. Knowles JD, O'Brien EC, Greendale K. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: A call to action. *Am Heart J.* 2014;168:807–11.
 46. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis.* 1989;9:119–23.
 47. De Jongh S, Lilien MR, Stroes ES, Baker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2117–21.
 48. Benlian P, Turquet A, Carrat F, Amsellem S, Sanchez L, Briffaut DGJP. Diagnosis scoring for clinical identification of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:456–63.
 49. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008;122:198–208.
 50. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128:S213–56.
 51. Muñoz O, García A, Fernández D, Higuera A, Ruiz A, Aschner P, Merchán A. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Act Med Colomb.* 2014;39 supl 2:5–29.
 52. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128:S213–56.
 53. Havekes L, de Wit E, Leuven JG, Klaseen E, Utermann G, Weber W, et al. Apolipoprotein E3 - Leiden. A new variant of human apolipoprotein E associated with familial type III hyperlipoproteinemia. *Hum Genet.* 1986;73(2):157–63.
 54. Schaefer JR. Unraveling hyperlipidemia type III (dysbetalipoproteinemia), slowly. *Eur. J Hum Genet.* 2009;17(5):541–2.
 55. Fung M, Hill J, Cook D, Frohlich J. Case series of type III hyperlipoproteinemia in children. *BMJ.* 2011.
 56. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999;40(11):1933–49.
 57. Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol.* 2002;59:527–9.
 58. Berginer VM, Abeliovich D. Genetics of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): an autosomal recessive trait with high gene frequency in Sephardim of Moroccan origin. *Am J Med Genet.* 1981;10(2):151–7.
 59. Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, Van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA, et al. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain.* 1999;122:1589–95.
 60. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long - term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med.* 1984;311(26):1649–52.
 61. Huigen R, Stork AD, Defesche JC, Peter J, Alonso R, Cuevas A, Kastelein JJ, et al. Extreme xanthomatosis in patients with both familial hypercholesterolemia and cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin Genet.* 2012;81:24–8.
 62. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000;290(5497):1771–5.
 63. Nguyen LB, Shefer S, Salen G, Ness GC, Tint GS, Zaki FG, Rani I. A molecular defect in hepatic cholesterol biosynthesis in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Clin Invest.* 1990;86(3):923–31.
 64. Salen G, Shefer S, Batta AK, Tint GS, Xu G, Honda A. Abnormal cholesterol biosynthesis in sitosterolemia and the Smith - Lemli - Opitz syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(4):391–400.
 65. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis.* 2012;223:1–68.
 66. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia-trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis.* 2013;6(2):315–20.
 67. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459–67.
 68. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15):1600–7.
 69. Bots ML, Hofman A, De Jong PT, Grobber DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam study. *Ann Epidemiol.* 1996;6:147–53.
 70. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echo tracking: relation with risk factors. *Eur Heart J.* 2013;34(30):2368–80.
 71. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;114:307–10.
 72. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(8):796–803.
 73. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee

- to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):378–402.
74. Santos RD, Miname MH, Martinez LRC, Rochitte CE, Chacra APM, Nakandakare ER, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):910–5.
 75. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788–95.
 76. Miname MH, Ribeiro MS, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LRC, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):486–91.
 77. Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernandez-Fijera L, Jimenez-Borregero JL, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis*. 2012;222:468–72.
 78. Kim WY, Stuber M, Börner P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation*. 2002;106(3):296–9.
 79. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1438–43.
 80. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia. *Transesophageal echocardiographic appearances of supravalvular aortic stenosis*. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2005;22(10):859–60.
 81. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):2748–64.
 82. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(9):841–8.
 83. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;63:2889–934.
 84. Catapano AL, Reiner Z, De Baker G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund D, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2011;217S:S1–44.
 85. Jacobson TA, Iko MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1-full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9:129–69.
 86. Jacobson TA, Maki KC, Orringer C, Jones P, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for patient-Centered management of dslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015. En prensa.
 87. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209:189–94.
 88. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñiz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis*. 2011;10:94.
 89. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004;256(6):482–90.
 90. Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJ. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 2003;253:161–8.
 91. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301:2331–9.
 92. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
 93. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008;29:2625–33.
 94. Verschmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
 95. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–9.
 96. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles ChG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al., West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–8.
 97. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351–64.
 98. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000;150:421–8.
 99. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, Wilpshaarf W. A dose titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;197:400–6.
 100. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124:2202–7.
 101. Doble inhibición del colesterol: papel de la regulación intestinal y hepática. *Rev Esp Cardiol. Supl*. 2006;6(G):52–62.
 102. Pisciotto L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis*. 2007;194:e116–22.
 103. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1421–9.
 104. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105:2469–75.
 105. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and

- colesivelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med.* 2001;110:352–60.
106. Insull W Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J.* 2006;99:257–73.
 107. Ito M, McGowan M, Moriarty P. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:S38–45.
 108. 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.
 109. Cuchel M, Rader DJ. Microsomal transfer protein inhibition in humans. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:246–50.
 110. Raal FJ. Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2013;381:7–8.
 111. Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersén (Kynamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:133–46.
 112. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersén: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014;129:1022–32.
 113. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersén, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375:998–1006.
 114. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersén in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One.* 2012;7:e49006, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049006>
 115. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, Chin W, Tribble DL, McGowan M, Apolipoprotein B. synthesis inhibition with mipomersén in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2012;126:2283–92.
 116. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersén, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2178–84.
 117. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersén, an antisense oligonucleotide to Apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia. Results of 4 phase III Trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35, 00-00.
 118. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(3):200–9.
 119. Brown WV, Rader DJ, Goldberg AC. JCL roundtable: drug treatment of severe forms of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2014;8:10–7.
 120. Yu RZ, Grundy JS, Geary RS. Clinical pharmacokinetics of second generation antisense oligonucleotides. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9:169–82.
 121. Joseph L, Robinson JG. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition and the Future of Lipid Lowering Therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;pii:S0033-0620(15)00029-8. doi: 10.1016/j.pcad.2015.04.004.[Epub ahead of print].
 122. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis.* 2013;228:18–28.
 123. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future. Cardiol.* 2014;10:183–99.
 124. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand A-C, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2344–53.
 125. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012;367:1891–900.
 126. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, Pordy R. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:29–36.
 127. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366:1108–18.
 128. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJ, Colhoun HM, Robinson JG, Merlet L, Pordy R, Baccara-Dinet MT. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor Alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol.* 2014;176:55–61.
 129. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Berbern J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *Odyssey Long-Term Investigators.* *N Engl J Med.* 2015;372:1489–99.
 130. Verbeek R, Stoekenbroek RM, Kees Hovingh G. PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol.* 2015, May 16. pii: S0014-2999(15)00464-1. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.099.[Epub ahead of print].
 131. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H. MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: theMENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2531–40.
 132. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:331–40.
 133. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.
 134. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the

- GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;17:63:2541-8.
135. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809-19.
 136. Hassan M, Yacoub M. GAUSS-2, RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, DESCARTES, and TESLA Part B: PCSK9 inhibitors gain momentum. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;(4):360-6.
 137. Huynh K. Dyslipidaemia: Assessing the efficacy and safety of evolocumab and Alirocumab. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:261.
 138. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-9.
 139. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2015;115:1212-21.
 140. Desai NR, Sabatine MS. PCSK9 inhibition in patients with hypercholesterolemia. *Trends Cardiovasc Med*. 2015 Feb 11. pii: S1050-1738(15)00030-4. doi: 10.1016/j.tcm.2015.01.009.[Epub ahead of print].
 141. Page MM, Watts GF. Emerging PCSK9 inhibitors for treating dyslipidaemia: buttressing the gaps in coronary prevention. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20:299-312.
 142. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al. Severe hypercholesterolaemia: Therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol*. 2010:492-8.
 143. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:1043-60.
 144. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: State of the art and novelties. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:19-27.
 145. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study (LAARS): A randomized trial of low density-lipoprotein apheresis. *Lancet*. 1995;345:811-6.
 146. Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ. Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher*. 2005;20:252-5.
 147. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2007;7:7-14.
 148. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberg ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25:83.
 149. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008;98:247-55.
 150. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patient: Clinical guidance from the National Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:S1-8.
 151. Teruel JL, Lasuncion MA, Navarro JF, Carrero P, Oportuno J. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing low-density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption. *Metabolism*. 1995;44:929-33.
 152. Fernández-Fuertes LF, Tapia Martín M, Nieves Plá I, Novoa Mogollón FJ, Diaz Cremades J. Low-density lipoprotein apheresis using double filtration plasmapheresis: 27-months use in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2010;23:819-26.
 153. Arbona C, Martínez-Hervás S, Goterris R, Montoro JReal JT, Ascaso JF. Low-density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia resistant to intensive medical treatment. *Med Clin*. 2013;140:207-10.
 154. Malatack JJ. Liver transplantation as treatment for familial homozygous hypercholesterolemia: Too early or too late. *Pediatr Transplant*. 2011;15:123-5.
 155. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990;323:946-55.
 156. Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, Brown SM, Brown MS. Reduction in cholesterol and low density lipoprotein synthesis after portacaval shunt surgery in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1975;56:1420-30.
 157. Adolescents EP on IG for CH and RR in CA. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011; 128(Supplement 5):S213-56.
 158. Juonala M, Viikari JSA, Rönkämaa T, Marniemi J, Jula A, Loo B-M, et al. Associations of Dyslipidemias From Childhood to Adulthood With Carotid Intima-Media Thickness, Elasticity, and Brachial Flow-Mediated Dilatation in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1012-7.
 159. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: The muscatine study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:277-84.
 160. Li S, Chen W, Srinivasan S, Bond M, Tanq R, Urbina E, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;17:2271-6.
 161. Kwiterovich PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4200-9.
 162. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trotsenburg ASP van, Graaf A van der, Groot E de, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia the younger, the better. *Circulation*. 2007; 116:664-8.
 163. Araujo M, Casavalle P, Tonietti M, editores. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113:177-86.
 164. Hauk L. NHLBI Expert Panel Releases Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children. *Am Fam Physician*. 2012;86:776-81.
 165. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 Suppl 3: S30-7.
 166. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *British Med J*. 2007;335: 599.
 167. Raal FJ, Santos R. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223:262-8.
 168. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia - Trying to balance incomplete evidence of long-term

- safety and clinical accountability: Are we approaching a consensus? *Atherosclerosis*. 2013;226:315–20.
169. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1121–6.
 170. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD006401.
 171. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trip MD, Bakker HD, Kastelein JJP. Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:405–11.
 172. Valenza M, Cattaneo E. Cholesterol dysfunction in neurodegenerative diseases: is Huntington's disease in the list? *Prog Neurobiol*. 2006;80:165–76.
 173. Dietschy JM, Turley SD. Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res*. 2004;45:1375–97.
 174. Miron VE, Zehntner SP, Kuhlmann T, Ludwin SK, Owens T, Kennedy TE, et al. Statin therapy inhibits remyelination in the central nervous system. *Am J Pathol*. 2009;174:1880–90.
 175. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6 Supl.D:52–61.
 176. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1421–9.
 177. Daniels SR, Greer FR. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198–208.
 178. NICE clinical guideline 71. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. guidance.nice.org.uk/cg71. 1–45.
 179. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218:272–80.
 180. Rutherford JD. Maternal Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and Its Consequences for Mother and Child. *Circulation*. 2011;124:1599–601.
 181. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Brophy J, Carpentier A, Couture P, et al. CCS Guidelines and position statements canadian cardiovascular society position statement on familial hypercholesterolemia. *Canad J Cardiol*. 2014;30:1471–81.
 182. Kusters DM, Hutten BA, Twickler TM, Avis HJ, Van der Post JA, Stroes ES, et al. Review: Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *J Med*. 2010;68:299–303.
 183. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Mandelsman Y, Rodbard HW, et al. AACE: Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18 suppl 1:1–78.
 184. Toleikyte I, Retterstol K, Leren TP, Iversen PO. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation*. 2011;124:1606–14.
 185. Akl CF, Nassar AH. Pregnancy in a Woman with Homozygous Familial Hypercholesterolemia Not on Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Am J Perinatol Rep*. 2012;2:33–6.
 186. Thorogood M, Seed M, De Mott K. Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BJOG*. 2009;116:478–9.
 187. Eapen DJ, Valiani K, Reddy J. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: Case series and discussion. *J Clinical Lipidology*. 2012;6:88–91.
 188. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354:1234–41.
 189. Bilen O, Pokharel Y, Ballantyne CM. Genetic testing in Hyperlipidemia. *Cardiol Clin*. 2015;33:267–75.
 190. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, Martinez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012;221:137–42.
 191. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Cerezo AS, Muñoz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia. *JACC*. 2016;67:1278–85.