



REVISIÓN

Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta



Núria Plana*, Cèlia Rodríguez-Borjabad, Daiana Ibarretxe y Lluís Masana

Unitat de Medicina Vasculard i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Unitat d'Investigació en Lipids i Arteriosclerosi, Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Reus, Tarragona, España

Recibido el 6 de octubre de 2016; aceptado el 4 de noviembre de 2016
Disponible en Internet el 5 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar;
Niños;
Cribado;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno genético más prevalente en edad pediátrica; sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos pasa totalmente desapercibida. La elevación del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad presente desde el nacimiento comportará el desarrollo silente de arteriosclerosis de forma precoz. Este hecho podrá manifestarse en forma de enfermedad coronaria antes de los 20 años en la HF homocigota o en la edad media de la vida en la HF heterocigota. A pesar de las evidencias científicas, no existe un acuerdo común de cómo y cuándo se debe hacer el cribado, hecho que se pone de manifiesto al revisar las diferentes guías de consenso de expertos. La historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, junto con la presencia de hipercolesterolemia en uno de los progenitores, es crucial en la detección y el diagnóstico. Alcanzar los objetivos terapéuticos desde edades tempranas es un elemento clave en el pronóstico, aunque sigue siendo un tema de amplio debate. El primer eslabón del tratamiento siempre serán las recomendaciones de hábitos de vida cardiosaludables. En la actualidad, existe controversia sobre a qué edad se debe iniciar el tratamiento farmacológico, siendo las estatinas el fármaco de primera elección. En este artículo se revisan las recomendaciones actuales de las guías de consenso de expertos en el manejo del niño y adolescente con HF, así como las nuevas terapias emergentes.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nplana@grupsagessa.cat (N. Plana).

KEYWORDS

Familial hypercholesterolemia;
Children;
Screening;
Diagnosis;
Treatment

Familial hypercholesterolemia in childhood and adolescents: A hidden reality

Abstract Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common genetic disorder in childhood, but in most cases is not detected. High levels of low-density lipoprotein cholesterol are present since the child's birth and this fact will suppose silent development of early atherosclerosis. In cases of homozygous FH, the coronary disease will appear before 20s and in cases of heterozygous FH will occur in middle age. Despite published data, there is not agreement about how and when perform the screening. Familial history of early cardiovascular disease plus presence of hypercholesterolemia in parents is crucial for detection and diagnosis. Actually, it is topic of discussion that it is necessary to achieve therapeutic goals from an early age to improve prognosis. Lifestyle changes are the first line therapy. Statins are the lipid-lowering drugs of choice but the optimal age to start therapy it is still controversial. In this article, current recommendations of expert consensus guidelines about the management and new line therapies of child and adolescents are reviewed.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético autosómico dominante, lo que significa que se transmite al 50% de la descendencia. Está causada mayoritariamente por mutaciones en el gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad. En la actualidad, se han descrito más de 1.700 mutaciones diferentes en este gen, representando más del 90% de todos los casos de HF. En menor proporción, se han descrito defectos en el gen que codifica la apolipoproteína B (ApoB) y en el gen que codifica la *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9* (PCSK9), representando aproximadamente el 5 y el 1%, respectivamente. Se expresan clínicamente de la misma forma y solo el estudio genético nos permitirá diferenciarlas. Sin embargo, en la actualidad, en entre el 5-30% de los casos con fenotipo de HF no es posible identificar el gen causante de esta enfermedad¹.

Existen 2 formas de HF, la heterocigota (HFHe), siendo el trastorno hereditario más frecuente con una prevalencia de 1/250-500 individuos, y la forma homocigota (HFHo), con una prevalencia de 1/160.000-300.000 individuos según los últimos datos publicados en población europea^{2,3}. Zamora et al. han analizado los registros electrónicos de 2.764.917 pacientes de Cataluña mediante la metodología *Big Data*. Utilizando el punto de corte del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), descrito previamente en población española, se detectaron 14.274 con fenotipo compatible con HF. Estos datos nos indican una prevalencia de HFHe de 1/256 sujetos en población española⁴. Sánchez ha comunicado una prevalencia de HFHo de 1/495.000 sujetos tras analizar los 16.744 estudios genéticos realizados en España durante el periodo comprendido entre 1996 y 2015⁵.

Se calcula que en Europa, la cifra de afectados se eleva a unos 4,5 millones, de los cuales el 20-25% son niños y adolescentes. Es un problema de máxima relevancia clínica el hecho de que menos del 10% estén diagnosticados. En países con programas intensivos de cribado genético, como Holanda, se alcanzan porcentajes de detección superiores al

70%. En España la tasa de pacientes con HF a los que se ha estudiado y diagnosticado genéticamente se situaría alrededor del 6%⁶. Los individuos afectados de HF tienen 100 veces más posibilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) que los no afectados⁷. Se calcula que el 85% de los hombres y el 50% de las mujeres presentarán algún episodio coronario antes de los 65 años de vida si no reciben un tratamiento adecuado⁸. Los niños con HFHo presentan un elevado riesgo, desarrollando enfermedad coronaria antes de los 20 años si no son tratados intensamente^{2,9}. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento precoz son importantes para su pronóstico y evolución a largo plazo.

Los pacientes afectados de HF presentan elevadas concentraciones plasmáticas de c-LDL que pueden detectarse ya desde el nacimiento. Los niños con HFHe tienen niveles de c-LDL 3 veces más altos que los no afectados¹⁰ y podría manifestarse como enfermedad coronaria prematura en la edad adulta².

A pesar de todo ello, no existe ninguna expresividad clínica durante la infancia, siendo necesario el diseño y aplicación de diferentes estrategias para su detección. Los criterios clínicos del *Dutch Lipid Clinic Network* no son aplicables a menores de 18 años¹¹. En los niños, la sospecha diagnóstica deberá establecerse con base en los niveles elevados de c-LDL, la historia familiar de hipercolesterolemia y/o de ECVP.

En la actualidad, se considera que la edad ideal para su detección es entre los 8-10 años, ya que es la edad de máxima discriminación. Durante la adolescencia los valores de colesterol total (CT) y de c-LDL descienden entre un 10 y un 20%, lo que convierte esta época de la vida en menos sensible para la realización de cribado^{12,13}. Recientemente, Eissa et al. han comunicado que el perfil lipídico varía considerablemente en función de la etapa del desarrollo puberal. Plantean que debería considerarse en el momento de indicar el cribado¹⁴. Pang et al. estudiaron a 1.602 adolescentes sanos entre 14 y 17 años, definiendo la HF en función de los niveles de c-LDL junto con la historia familiar de hipercolesterolemia y/o de ECVP. La prevalencia de HF fue de 1/267

adolescentes, destacando la ausencia de ECVP en los padres, pero su presencia en los abuelos¹⁵.

Se han publicado diversos estudios en los que se ha observado que el grosor íntima-media de la carótida de niños con fenotipo de HF es superior si lo comparamos con el de niños normolipémicos, estando relacionado directamente con los niveles de c-LDL. Esta diferencia significativa del grosor íntima-media carotídeo fue observada en niños a partir de los 7 años². También se ha observado que hay presencia de calcificaciones coronarias en el 25% de los niños de 11-23 años afectados de HFHe y especialmente en la arteria aorta en la mayoría de los adolescentes con HFHo.

La detección de la HF en la población infantil sigue siendo un gran reto, ya que la inmensa mayoría no son diagnosticados, lo que conlleva un retraso en el inicio del tratamiento, tanto de cambios de estilo de vida como farmacológico, hecho que puede contribuir a elevar el riesgo coronario de esta población en la edad media de la vida.

El punto de corte de c-LDL, la edad de realización o los criterios de sospecha de afectación de un progenitor son en la actualidad motivo de controversia, por lo que en esta revisión se describen diferentes estrategias de cribado para mejorar la detección y el diagnóstico de los niños con HF. A su vez, esta revisión incluye una actualización de las recomendaciones de cambios de estilo de vida y de tratamiento farmacológico.

Niño y adolescente con hipercolesterolemia familiar

Por qué hacer el cribado

El cribado en la infancia y adolescencia está plenamente justificado:

- La hipercolesterolemia incrementa el riesgo de acelerar el desarrollo de la arteriosclerosis y, consecuentemente, de ECVP.
- El cribado puede identificar a esta población de alto riesgo.
- En la actualidad disponemos de terapias farmacológicas efectivas y seguras que pueden enlentecer o incluso revertir la arteriosclerosis y disminuir el riesgo cardiovascular (cv) de estos niños.

En la realidad actual, a pesar de las evidencias, no existe un consenso único. Si comparamos las estrategias recomendadas entre continentes podemos observar diferencias entre ellas e incluso existen desemejanzas entre países europeos⁷.

Tipos de estrategias de cribado

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

Cribado universal: consiste en la determinación de los niveles de CT de forma rutinaria a los niños en una edad concreta. Se ha demostrado que este método permite detectar el 90% de los niños con HF entre 1-9 años con una ratio de falsos positivos < 1%¹⁶. Un ejemplo de este tipo de cribado es el que se aplicó en Eslovenia a la edad de 5 años¹⁷.

En su defecto, se recomienda el cribado oportunista, es decir, la inclusión de la determinación de CT en cualquier

estudio analítico que el pediatra indique entre los 2 y los 9 años.

Cribado selectivo: consiste en la determinación de los niveles de CT en los niños con historia familiar de ECVP o bien con historia familiar de hipercolesterolemia en alguno de los progenitores. Este tipo de cribado fue recomendado por el primer panel de expertos en pediatría, el *National Cholesterol Education Program*¹⁷, por la *American Heart Association*¹⁸ y la *American Academy of Pediatrics*¹⁹. Sin embargo, se ha visto que al aplicar este cribado, entre el 30 y el 60% de los niños afectados de HF no son detectados.

Cribado en cascada directa: si conocemos la mutación causal de la HF del progenitor se extiende el estudio genético a los familiares de primer grado, incluyendo a los niños. Este tipo de cribado genético tiene el 100% de sensibilidad y especificidad en el estudio de los familiares, recomendándose por ser la mejor técnica por su coste-efectividad. Un ejemplo claro de este tipo de cribado es el que se realizó en Holanda desde 1994 hasta finales de 2014^{20,21}. En el Reino Unido se recomienda realizar el test genético en el individuo adulto y extender la cascada en los niños a partir de los 10 años⁷.

En España, en el estudio SAFEHEART a partir de 768 casos índices se detectaron un total de 1.984 familiares nuevos con HF. Los autores destacan que a pesar de ser un trastorno hereditario, el 25% de los familiares detectados desconocían ser portadores de la enfermedad y el 20% no recibía tratamiento²².

Datos de Oliva et al. indican que el cribado familiar en cascada con estudio genético y tratamiento posterior con estatinas es coste-efectivo²³.

Cribado en cascada inversa: a partir de la detección de hipercolesterolemia en el niño se inicia el estudio de los progenitores. Si uno de estos presenta una puntuación ≥ 6 en los criterios clínicos del *Dutch Lipid Clinic Network*, se solicitará el estudio genético. Si se detecta la mutación se realizará el estudio genético en el niño. En cambio, si el resultado ha sido negativo, no se realizará en el niño, pero podrá ser diagnosticado de HF si los niveles de c-LDL están por encima del percentil 95. Diferentes guías recomiendan hacer este tipo de cribado, pero en la práctica clínica está infrutilizado. En la [tabla 1](#) podemos ver una actualización de las diferentes guías y el tipo de cribado que recomiendan.

Estrategias de cribado en España

Se han publicado recientemente diversas revisiones y consensos en HF.

La *Asociación Española de Pediatría* publicó una guía de abordaje del niño con hipercolesterolemia²⁴ que podemos resumir de la siguiente forma:

- No recomienda cribado universal.
- Recomienda cribado selectivo si hay historia de ECVP en familiares de primer y segundo grado y/o CT > 240 mg/dL en un progenitor.
- Edad ideal del cribado entre los 2-10 años.

La *Sociedad Española de Arteriosclerosis* publicó un documento de consenso de expertos¹¹:

- Cribado universal en todos los niños entre 8-10 años.

Tabla 1 Resumen de las principales guías sobre hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia

Sociedad	País	Cribado	Diagnóstico	Objetivo c-LDL	Inicio tratamiento	Año
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	Reino Unido	Cascada directa	Basado en los criterios Simon Broome CT > 260 mg/dL o c-LDL > 155 mg/dL en < 16 años CT > 290 mg/dL o c-LDL > 190 mg/dL en > 16 años	Reducción del 50%	A partir de los 10 años	2008
Abordaje terapéutico de la HF de la Asociación Española de Pediatría	España	Cribado selectivo a partir de los 2 años en pacientes obesos, con antecedentes de enfermedad coronaria prematura o padres con HF	No se especifica		A partir de los 10 años y en casos de LDL > 500 mg/dL a los 8 años	2009
Consenso belga para el tratamiento de HF en niños y adultos jóvenes	Bélgica	Cribado no universal Cribado selectivo > 2 años Cribado si presenta factores de riesgo a > 2 años	c-LDL > 200 mg/dL c-LDL > 160 mg/dL + historia familiar c-LDL > 135 mg/dL con mutación familiar	c-LDL < 130 mg/dL entre los 10-14 años y/o reducción del 30% c-LDL < 130 mg/dL entre los 14-18 años y/o reducción del 50%	A partir de los 10 años	2011
Guías pediátricas del riesgo cardiovascular en niños y adolescentes	EUA	Cribado selectivo en \geq 2 años Cribado universal de 9-11 años con CT, c-HDL y no c-HDL o perfil lipídico completo Cribado universal de 17-21 años con perfil lipídico completo	Niños o adolescentes con presencia de c-LDL en ayunas > 160 mg/dL o > 190 mg/dL de no c-HDL. Estos deben presentar familiares afectados	Reducción del 50% de c-LDL o c-LDL < 130 mg/dL	A partir de los 10 años	2011
Cribado en pediatría de la HF en Europa	Europa	Cribado universal de 1-9 años en etapa de vacunación	No se especifica, aunque explica la importancia de buscar la mutación a los padres	No se especifica	A partir de los 8 años	2012
Consenso de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y la Sociedad Europea de Cardiología	Europa	Cascada directa si un miembro es HF, tienen un CT > 230 mg/dL, antecedentes de enfermedad coronaria prematura, xantomas tendinosos o muerte súbita cardíaca prematura Recomiendan cascada universal como en Eslovenia	En < 10 años c-LDL > 160 mg/dL con historia familiar de ECVP o progenitor con hipercolesterolemia Si el progenitor presenta mutación positiva HF y niño c-LDL de > 135 mg/dL Utilizan los criterios del <i>Dutch Lipid Clinic Network</i>	Mantener los niveles de c-LDL < 135 mg/dL	Entre los 8-10 años	2013

Tabla 1 (continuación)

Sociedad	País	Cribado	Diagnóstico	Objetivo c-LDL	Inicio tratamiento	Año
Consenso de expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis específico en niños y adolescentes (Sociedad Europea de Cardiología)	Europa	Considerar cribado universal Cascada directa a partir de los 5 años o antes si se sospecha de homocigosis	c-LDL \geq 190 mg/dL o un c-LDL \geq 160 mg/dL con antecedentes familiares de ECVP y/o test genético positivo c-LDL \geq 130 mg/dL y test genético familiar positivo <i>*Los niños diagnosticados con HF deben tener la Lp(a) medida para la estratificación del riesgo</i>	Niños de 8-10 años, reducir un 50% respecto a los niveles previos al tratamiento Niños de \geq 10 años, sobre todo si existen factores de riesgo CV adicionales, c-LDL < 130 mg/dL	Entre los 8-10 años	2015
Documento de consenso de la HF de Atención Primaria	España	Cribado selectivo antes de los 8 años Se debería realizar el CT a partir de los 2 años si existe historia familiar de HF Si se conoce mutación en el familiar, realizar test genético si c-LDL > 150 mg/dL	c-LDL > 190 mg/dL o c-LDL > 150 mg/dL con historia familiar de ECVP y/o hipercolesterolemia en uno de los progenitores y/o confirmación genética en uno de los progenitores	c-LDL < 160 mg/dL en menos de 14 años y c-LDL < 130 mg/dL a partir de los 14 años, excepto si hay otros FRCV o antecedentes de ECVP en el progenitor afecto, ya que en estos casos puede ser más estricto	A partir de los 10 años	2015
Declaración científica de la HF de la Asociación Americana del Corazón	EUA	Cribado universal entre 6-12 años Cascada indirecta	c-LDL > 160 mg/dL + historia familiar y/o mutación genética	c-LDL < 100 o 130 mg/dL o conseguir una reducción del 50%	Entre los 8-10 años	2015
Revisión del diagnóstico y tratamiento de HF	Londres	Cascada directa a partir del caso índice. Cascada oportunist	c-LDL > 155 mg/dL habiendo descartado causas secundarias	Mantener los niveles de c-LDL < 135 mg/dL	No se especifica	2015
Optimización del tratamiento de la HF en niños y adolescentes	Países Bajos	Cribado universal Cribado selectivo basado en la historia familiar	c-LDL > 190 mg/dL en 2 ocasiones tras periodo de 3 meses de dieta Historia familiar de ECVP y/o colesterol alto en familiares de primer grado, junto con c-LDL > 160 mg/dL Si existe mutación en el familiar de primer grado y presenta c-LDL > 130 mg/dL	Reducción del 50% Niños de 8-10 años c-LDL < 154 mg/dL Niños > 10 años c-LDL < 135 mg/dL	Entre los 8-10 años	2015
Guías pediátricas del manejo de la HF del panel de expertos de la Asociación Nacional de Lípidos	EUA	Cascada familiar	c-LDL > 160 mg/dL	Reducción del 50% del c-LDL o < 100	Entre los 8-10 años	2016

Tabla 2 Perfil lipídico de referencia en la infancia y la adolescencia

	Aceptable	Límite	Alto
<i>Colesterol total</i>	< 170	170-199	≥ 200
<i>c-LDL</i>	< 110	110-129	≥ 130
<i>Triglicéridos</i>			
0-9 años	< 75	75-99	≥ 100
10-19 años	< 90	90-129	≥ 130
<i>c-HDL</i>	> 45	40-45	-
<i>ApoB</i>	< 90	90-109	≥ 110

Datos expresados como mg/dL.

Fuente: Moráis-López et al.²⁴.

- Cribado en cascada directa a los familiares de primer grado del paciente con diagnóstico genético de HF, independientemente de las cifras de CT. Si el estudio genético es negativo, se deberán determinar las cifras de c-LDL en todos los familiares de primer grado.
- Cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de los niños con c-LDL > 135 mg/dL o bien con estudio genético establecido.
- Cribado selectivo de los niños con historia familiar de ECVP y/o hipercolesterolemia.

La *Fundación de Hipercolesterolemia Familiar* publicó un documento de consenso de expertos²⁵:

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

Sospecha y diagnóstico

El diagnóstico clínico de la HF en la infancia puede ser difícil, ya que en ocasiones podemos observar un solapamiento fenotípico con la hipercolesterolemia poligénica. El diagnóstico en el niño debe ser preferiblemente genético; sin embargo, no siempre es posible. En este caso, nos basaremos en su expresión fenotípica junto con los antecedentes familiares de ECVP y/o hipercolesterolemia indicativa de HF.

En la actualidad, en nuestro entorno la sospecha clínica se basará en los antecedentes familiares y los niveles de CT. En la [tabla 2](#) podemos ver el perfil lipídico considerado dentro del rango normal y patológico en función de la edad.

Se recomienda que ante niveles de CT ≥ 200 mg/dL, se realice una segunda determinación en un plazo máximo de 3 meses, solicitando un perfil lipídico completo. Sería recomendable aprovechar la segunda extracción sanguínea para descartar las causas secundarias de hipercolesterolemia en la infancia ([tabla 3](#)). Si se confirman valores de CT ≥ 200 mg/dL y c-LDL ≥ 130 mg/dL y se han descartado las causas secundarias, deberemos recomendar un periodo de dieta no inferior a 6 meses. Si tras este periodo en una nueva determinación persisten los niveles de c-LDL ≥ 130 mg/dL, deberemos sospechar la HF si van acompañados de alguna

Tabla 3 Causas secundarias de hipercolesterolemia en la infancia

Fármacos: amiodarona, corticoides, esteroides anabólicos, ciclosporina, fenobarbital, progestágenos, fenitoína, tiazidas, etc.
Anorexia nerviosa
Colestasis: cirrosis biliar, atresia de vías biliares
Déficit de la hormona de crecimiento
Enfermedades endocrinas: hipotiroidismo, hipopituitarismo
Enfermedades renales: síndrome nefrótico
Hipercalcemia idiopática
Porfiria intermitente aguda
Enfermedades de depósito: glucogenosis, Tay-Sachs, Gaucher, Niemann-Pick
Factores dietéticos

otra condición ([tabla 4](#)). Si el estudio del niño es fruto de un cribado selectivo, se solicitará de forma inicial un perfil lipídico completo.

Si los niveles de c-LDL son ≥ 190 mg/dL, obtenidos en 2 determinaciones consecutivas con un intervalo de 3 meses, las probabilidades de hallar una mutación causal de la HF son muy elevadas. Si los niveles de c-LDL son ≥ 160 mg/dL tras un periodo dietético más una historia de ECVP en familiares de primer grado (hombres < 55 años, mujeres < 60 años) o de segundo grado (hombres < 45 años, mujeres < 50 años) y/o hipercolesterolemia (c-LDL ≥ 190 mg/dL) o alguno de los progenitores está recibiendo tratamiento farmacológico hipolipemiente, existe una alta probabilidad de ser portador de una mutación causal de la HF. Si se ha detectado la mutación causal en alguno de los progenitores, muy probablemente, si el niño tiene niveles de c-LDL ≥ 130 mg/dL, también será portador de dicha mutación. Si el progenitor ha fallecido por ECVP y el niño presenta niveles de c-LDL ≥ 130 mg/dL, se deberá intentar realizar el estudio genético.

Es recomendable realizar el estudio genético, pero en la actualidad no es posible llevarlo a cabo en toda la población española, sino que existen grandes diferencias entre comunidades autónomas con realidades y situaciones muy diferentes. Un claro ejemplo de ello es que mientras en las comunidades de Canarias y Murcia no se subvenciona el estudio genético, en la Comunidad de Castilla y León no hay ningún tipo de restricción²⁶.

Los niveles de c-LDL en niños con HFHe oscilan entre 190-500 mg/dL, mientras que en los afectados de HFHo oscilan entre 500-1.000 mg/dL junto con la presencia de xantomas

Tabla 4 Criterios de sospecha de hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia

<i>Niño con c-LDL ≥ 130 mg/dL y uno de los siguientes:</i>
Antecedentes de ECVP < 55 años en familiares de primer grado y < 50 años en familiares de segundo grado
Progenitor con niveles de colesterol total > 300 mg/dL o en tratamiento hipolipemiente
Ausencia de información acerca de los progenitores
Un progenitor afecto de HF con diagnóstico clínico o genético de HF

tuberosos y arco corneal antes de los 10 años. Sin embargo, puede observarse un solapamiento de los niveles de c-LDL entre 300-500 mg/dL entre ambas formas²⁷.

Recientemente ha sido diseñado un programa informático que calcula la probabilidad de detectar una mutación en un paciente con sospecha de HF y que tiene la finalidad de incrementar la detección en la población joven. Esta herramienta se basa en los datos recogidos durante 20 años en el programa de detección de la HF en Holanda (<http://vasculaironderzoekamc.nl/fh-calculator/>)²⁸.

Objetivos terapéuticos

No hay una evidencia absoluta de cuáles son los objetivos terapéuticos en los niños con HF. En la [tabla 1](#) se resumen los diferentes objetivos terapéuticos en relación con las distintas guías publicadas en los últimos años.

Recomendaciones terapéuticas

Es importante iniciar de forma temprana la intervención terapéutica del niño con HF²⁹.

Cambios en el estilo de vida

Una alimentación equilibrada y saludable es clave para el tratamiento de la HF y para la prevención de la arteriosclerosis. Se ha observado que la dieta puede reducir entre un 10-15% los niveles de c-LDL, siendo muy variables según el tipo de paciente y el tipo de mutación^{24,25}. Cabe destacar que en estos niños las recomendaciones dietéticas van a ser insuficientes para alcanzar objetivos terapéuticos; aun así, sigue siendo importante mantener un peso adecuado para no añadir más factores de riesgo CV³⁰.

Las recomendaciones deben ser indicadas a partir de los 2 años bajo la supervisión de un dietista-nutricionista cualificado que ayude a reforzar la terapia de nutrición en el ámbito familiar para conseguir una mejor adherencia al tratamiento³¹.

Grasas

El consumo de grasas debe ser limitado a < 30% de las calorías totales ingeridas. Hasta el momento, muchas de las guías publicadas especifican la necesidad de bajar todo tipo de grasa y hacer especial hincapié en la importancia de disminuir la ingesta de colesterol (< 200-300 mg/día). En cambio, actualmente se incide más en la calidad que en la cantidad.

El consumo de ácidos grasos saturados debe ser < 10%; aun así, algunas guías son más estrictas y especifican que es mejor por debajo del 7%. La reducción de la grasa saturada y del colesterol en la dieta del niño se ha visto que no modifica ni su estado nutricional ni el crecimiento ni el desarrollo puberal³². El aporte de grasa monoinsaturada debe ser de alrededor del 10%, básicamente en forma de ácido oleico. Deben evitarse las grasas de tipo *trans* presentes en los alimentos elaborados.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que el consumo diario de estanoles/esteroles vegetales a dosis de 1,5-3 g/día en niños y adolescentes con HFHe puede ser beneficioso para reducir los niveles de c-LDL aproximadamente

entre un 9-19%³³. Recientemente, la Sociedad Europea de Arteriosclerosis ha publicado un panel de consenso donde se recomienda su consumo en pacientes con HF a partir de los 6 años, siempre y cuando la ingesta de verduras y frutas sea la adecuada para evitar el déficit de vitaminas liposolubles³⁴.

No se recomienda ningún tipo de suplemento en forma de ácido linoleico ni omega 3, aceite de colza³⁵, proteína de soja, extractos de ajo³⁶ ni cereales con extracto de *psyllium*³⁷.

Hidratos de carbono

Dentro de los hidratos de carbono se incluyen fibras, almidones y azúcares. Además pueden clasificarse en 2 tipos: complejos y simples. Los que se deben promocionar son los complejos, ya que tienen un menor porcentaje de calorías y un elevado contenido de fibra (cereales integrales, pasta, arroz, pan, patata, legumbres, fruta y verdura).

Las últimas guías europeas de prevención del riesgo CV aconsejan un aporte de fibra de entre 30-45 g/día. La ingesta de fibra hidrosoluble en forma de cereales enriquecidos se puede añadir a las dietas bajas en grasa o bajas en grasa saturada y la dosis diaria recomendada es de 6 g/día para niños de 2-12 años y de 12 g/día en los mayores de 12 años.

Se debe reducir la cantidad de azúcar simple y el azúcar contenido en las bebidas comercializadas^{38,39}.

Proteínas

Se debe aconsejar un aporte de alrededor de un 15% de proteínas. Se debe consumir preferentemente carnes blancas y pescado.

Sal

Muchas de las guías clínicas recomiendan una ingesta máxima de 5 g/día (2 g de sodio). En niños menores de 10 años es recomendable menos de 3-4 g/día; en cambio, el consumo medio de esta población es de 8,1 g/día⁴⁰. Alrededor de un 75% procede de los alimentos procesados.

Alcohol

La bebida más consumida a diario en la población escolar de entre 14-18 años es la cerveza, y durante los fines de semana, los combinados.

Es muy importante educar bien a los niños para evitar el consumo de alcohol.

Ejercicio físico

Mantener el peso ideal y fomentar la práctica de actividad física son claves dentro del conjunto de medidas a seguir.

De forma ideal, los niños deberían realizar más de una hora diaria de ejercicio y menos de 2 de actividades sedentarias como jugar a máquinas u ordenadores y/o sentarse delante del televisor⁴.

Se ha observado que los patrones de actividad física establecidos durante la niñez permanecerán a lo largo de la vida y se asocian a mayor colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y menor c-LDL^{41,42}.

Fumar

La guía europea de prevención CV propone diferentes estrategias para promocionar el no consumo de tabaco¹³. El descenso del consumo en la última década es del 60%, según

Tabla 5 Tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar

Fármacos	Edad	Dosis/día	Reducción de c-LDL, %
<i>Resinas</i>			
Colestiramina	> 6 años	4-8 g	10-20
Colestipol	> 6 años	5-15 g	10-15
Colesevelam	> 10 años	1.875-3.750 g	6-12
<i>Estatinas</i>			
Pravastatina	> 8-13 años	10-20 mg	24-30
	14-18 años	10-40 mg	24-36
Fluvastatina	> 9-13 años	10-20 mg	14-20
	14-18 años	10-40 mg	14-26
Simvastatina	> 10 años	10-40 mg	30-41
Atorvastatina	> 10 años	10-20 mg	36-41
Rosuvastatina	6-9 años	5-10 mg	41-47
	> 10 años	5-20 mg	41-52
<i>Inhibidores de la absorción</i>			
Ezetimiba	> 10 años	10 mg	20
<i>Anti-PCSK9</i>			
Evolocumab	> 12 años	140 mg/14 días	25-30

el informe presentado por el Ministerio de Sanidad español; aun así, el 38,4% de los adolescentes españoles reconoce que ha fumado en alguna ocasión y un 8,9% lo hace a diario.

El tabaco es un factor de riesgo CV adicional y en la población con HF este riesgo se ve incrementado⁴³.

Tratamiento farmacológico

Eficacia y tolerancia de las estatinas

Son los fármacos de elección en el manejo farmacológico de los niños con HF. Siempre irá precedido de un periodo de tratamiento dietético. El inicio del tratamiento farmacológico debe ser antes de la pubertad, ya que mejora el control, la adherencia por parte de los padres y la aceptación del niño es mayor.

Las estatinas actúan inhibiendo de forma competitiva la enzima 3-HMG-CoA reductasa, dando lugar a una disminución de la síntesis intrahepática de colesterol y a un aumento de la síntesis del receptor de las LDL.

Diferentes consensos de expertos recomiendan iniciar tratamiento con estatinas entre los 8-10 años en la forma HFHe, y en la forma HFHo, en el momento del diagnóstico, antes de los 5 años y no más tarde de los 8 años²⁷.

En la actualidad, están aprobadas por la *Food and Drug Administration* y la Agencia Europea del Medicamento las estatinas que veremos a continuación (tabla 5). La pitavastatina no ha sido aprobada en niños, aunque recientemente ha sido publicado un estudio que demuestra su seguridad entre los 6-17 años⁴⁴. Diversos trabajos han mostrado la eficacia y la seguridad de las estatinas a corto plazo. Recientemente ha sido publicado el seguimiento de una cohorte de 214 niños con HF tratados con pravastatina durante un periodo de 10 años, demostrando que la seguridad a largo plazo no difiere de la comunicada en pacientes adultos⁴⁵.

Se recomienda iniciar tratamiento si los niveles de c-LDL \geq 190 mg/dL o bien \geq 160 mg/dL si se acompaña de una

de las siguientes condiciones: antecedente de ECVP en familiar de primer grado, presencia de otras enfermedades en el niño que cursan con elevado riesgo CV (diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, lupus eritematoso, trasplante de órgano y enfermedad de Kawasaki), o bien si existen factores de riesgo CV elevados (obesidad, tabaco, Lp[a] elevada y homocisteinemia)¹³.

Al iniciar el tratamiento con estatinas, escogeremos la dosis más baja recomendada, que posteriormente podremos titular en función de su respuesta y tolerancia. En algún caso puede ser necesaria la combinación con otros fármacos (ezetimiba o resinas) para alcanzar los objetivos terapéuticos. La tabla 6 muestra los parámetros a monitorizar. Los efectos secundarios son infrecuentes; sin embargo, están descritos: sensación de calambres, dolores musculares, efectos gastrointestinales y elevación de las transaminasas. No se han descrito alteraciones en las hormonas de crecimiento ni en las hormonas sexuales⁴⁶.

Si se observa una elevación de las transaminasas, 3 veces por encima del límite superior de la normalidad, deberemos reducir la dosis o suspenderla y programar un nuevo control de seguimiento. Si el niño realiza ejercicio intenso, recomendaremos suspenderlo al menos 3 días antes de la

Tabla 6 Recomendaciones antes y después del uso de estatinas en el niño

Antes de iniciar tratamiento, determinar transaminasas hepáticas, CPK, creatinina y glucosa
Tras el inicio del tratamiento, monitorizar perfil lipídico y transaminasas hepáticas
Monitorizar CPK si refiere mialgias
Monitorizar glucosa en niños que reciban altas dosis de estatinas y estén obesos
Control de crecimiento y desarrollo puberal
Control anual una vez alcanzado el objetivo terapéutico

extracción de sangre para evitar elevaciones de CPK secundarias al ejercicio.

En los niños que requieran tratamiento farmacológico por otras enfermedades acompañantes deberemos conocer qué citocromo P450 utiliza el fármaco para ser metabolizado. La decisión del tipo de estatina que vamos a escoger para iniciar el tratamiento dependerá de este hecho. Si un niño presenta insuficiencia renal, la estatina que escogeremos será atorvastatina, ya que su eliminación renal es mínima. El pediatra debe conocer las posibles interacciones farmacológicas de las estatinas y evitar la prescripción de fármacos tan habituales como los macrólidos.

Deberemos asesorar a los adolescentes en edad fértil sobre los diferentes métodos anticonceptivos e informarlas de que debe ser evitado un embarazo no programado. En caso de embarazo accidental, el tratamiento farmacológico deberá ser suspendido de forma inmediata.

Eficacia y tolerancia de ezetimiba

Ezetimiba es un fármaco que actúa inhibiendo selectivamente la absorción de colesterol y esteroides vegetales a nivel del intestino delgado, sin afectar la absorción de las vitaminas liposolubles ni de otras sustancias.

En general, es un fármaco hipolipidemiante de segunda línea y habitualmente se administra de forma combinada junto con una estatina. Está indicado en monoterapia si existe intolerancia a las estatinas. La experiencia en niños no es muy extensa; los estudios que han evaluado su seguridad y eficacia han sido a corto y medio plazo, por ello se necesitan más estudios para su valoración a largo plazo^{47,48} (tabla 5).

Eficacia y tolerancia de las resinas

Las resinas de intercambio iónico actúan inhibiendo la absorción de los ácidos biliares a nivel del intestino⁴⁹.

En la actualidad disponemos de diferentes resinas comercializadas (tabla 5). Sin embargo, su intolerancia digestiva y difícil ingesta son causa de abandono del tratamiento. Para intentar disminuir este problema se recomienda disolver la presentación de polvos o de granulados en zumos de frutas y administrarlo antes de las comidas. Hay que recordar que no se debe administrar conjuntamente con otros fármacos (una hora antes o 4 h después). En tratamientos prolongados se puede alterar la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y el ácido fólico, por lo que puede ser necesaria su suplementación. El efecto secundario más frecuentes es el estreñimiento, por lo que se recomendará una dieta rica en fibra.

Colesevelam es la resina que más recientemente ha sido comercializada. Su seguridad y eficacia han sido evaluadas en niños con HFHe entre los 10-17 años. Al parecer, debido a su presentación, su tolerancia es mayor que la del resto de las resinas^{50,51}.

Eficacia y tolerabilidad de los inhibidores PCSK9

PCSK9 es una proteína segregada por los hepatocitos que interviene en la regulación del metabolismo del colesterol⁵².

La inhibición de PCSK9 permite reducir el número de receptores que van a ser degradados y aumentar así su den-

sidad en la superficie celular, con la subsiguiente reducción del colesterol plasmático.

Los anticuerpos anti-PCSK9 son un nuevo grupo de fármacos que ya han demostrado a corto plazo su gran eficacia y seguridad. En la actualidad, en España han sido aprobados evolocumab y alirocumab, estando indicados para la población con HF en la que con una dosis máxima tolerada de hipolipidemiante no se consigan alcanzar objetivos terapéuticos^{53,54}.

Niños con HFHo también han sido incluidos en los ensayos clínicos con evolocumab. Se han observado reducciones adicionales de c-LDL en aquellos niños portadores de receptores defectuosos; sin embargo, no se observó ningún efecto en los portadores de receptores nulos^{55,56}. Sin duda, será una opción terapéutica para un grupo muy seleccionados de niños con HFHo, que incluso podría implicar la disminución de las sesiones de LDL-aféresis a los que están sometidos (tabla 5).

Futuras novedades terapéuticas

Lomitapida

Lomitapida es un inhibidor oral de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, presente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y de los enterocitos. Ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la HFHo. Se ha demostrado que puede llegar a reducir hasta en un 50% adicional la concentración de c-LDL con respecto a la terapia habitual en un estudio tras 12 meses de seguimiento⁵⁷. Los efectos secundarios son muy frecuentes y fundamentalmente son de tipo gastrointestinal. Se han descrito elevaciones de las transaminasas y desarrollo de esteatosis hepática; ello comportará su monitorización a lo largo del tratamiento.

En España se ha publicado la primera experiencia clínica con lomitapida⁵⁸. Todavía no se dispone de datos en niños, aunque está aprobada como uso compasivo.

Mipomersen

Mipomersen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la transcripción del ARNm de la ApoB. La reducción de la síntesis de la ApoB da lugar a una disminución de las VLDL a nivel intrahepático y, consecuentemente, del c-LDL. Recientemente, se ha publicado un estudio a largo plazo donde el tratamiento con este fármaco se asocia a una reducción de eventos CV en pacientes con HF⁵⁹.

No ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento debido a la presencia de numerosos efectos adversos, fundamentalmente reacciones locales en el lugar de la inyección y elevación de las transaminasas⁶⁰.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Se trata de la HF con una expresión de máxima severidad. Si no reciben tratamiento, la mayoría de los niños desarrollarán arteriosclerosis antes de los 20 años y su perspectiva de vida no superará los 30 años²⁷.

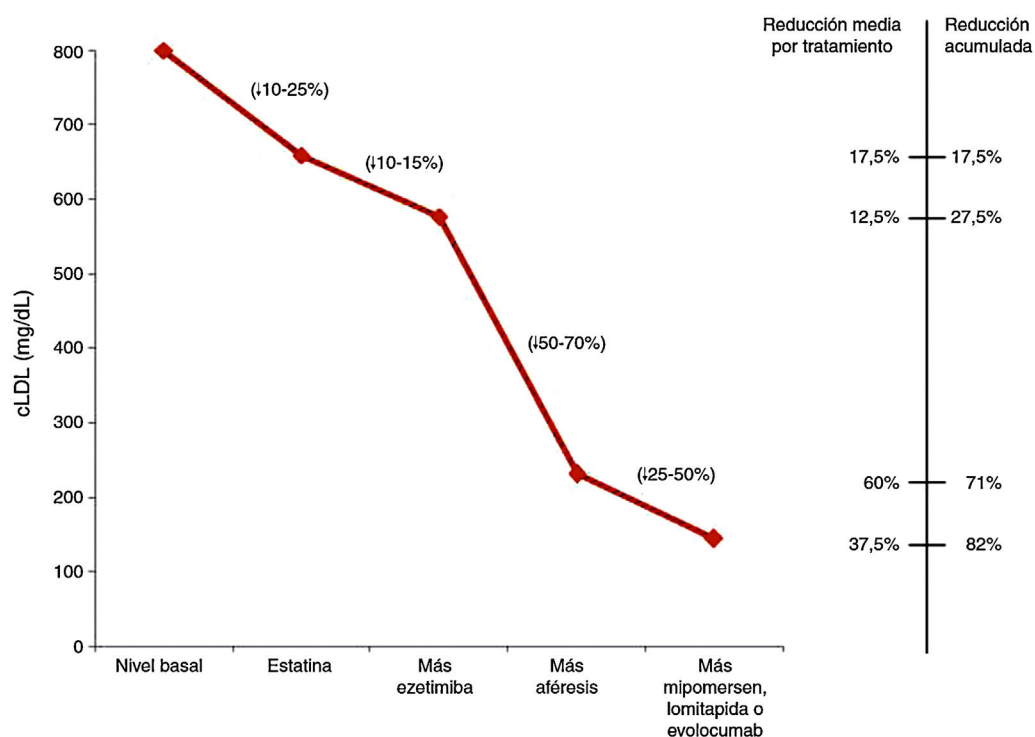


Figura 1 Descenso del colesterol LDL según el tratamiento aplicado en niños con hipercolesterolemia familiar homocigota²⁷.

Se recomienda iniciar el tratamiento lo más pronto posible para intentar retrasar la aparición de enfermedad CV. El objetivo terapéutico es el mismo que en el niño HFHe; sin embargo, en caso de enfermedad CV establecida, el objetivo debe ser c-LDL < 70 mg/dL. Estos objetivos son muy difíciles de alcanzar. Se deberá realizar tratamiento hipolipemiente oral lo más precoz posible a partir de los 2 años, combinando estatinas con ezetimíba o resinas. A pesar de ello, las reducciones de c-LDL van a ser muy moderadas.

La mayoría de los niños tendrán que ser sometidos a LDL-aféresis. Se trata de un método de eliminación extracorpórea de las lipoproteínas que contienen ApoB. Se obtienen descensos adicionales de entre el 55-70% de c-LDL. Esta reducción es temporal, por lo que se deben realizar sesiones semanales o bien cada 15 días. Se recomienda iniciar la aféresis antes de los 5 años y nunca después de los 8. La LDL-aféresis es bien tolerada, habiéndose descrito efectos adversos en menos del 5% de los procedimientos. Un problema en niños de corta edad es el acceso venoso. En ocasiones será necesario colocar un acceso central, habiéndose descrito complicaciones en forma de infecciones o trombosis.

En la [figura 1](#) podemos observar los descensos de c-LDL en función del tratamiento aplicado a los niños con HFHo²⁷.

Los niños con HFHo deberán ser remitidos a unidades especializadas para su tratamiento.

Conclusiones

La HF es una alteración genética hereditaria con un elevado riesgo CV. La detección debe iniciarse en la edad infantil, ya que es fundamental para la prevención de la morbimortalidad en la edad adulta. Creemos que el pediatra juega un papel crucial y sería recomendable la realización

de un cribado universal antes de los 10 años, aunque en estos momentos no es una práctica aceptada de forma generalizada. Como alternativa recomendamos el cribado oportunista. El cribado en cascada directa y el selectivo deben realizarse dentro de la práctica clínica habitual. El cribado en cascada inversa también ha demostrado ser una herramienta eficaz; se debe aprovechar cualquier extracción sanguínea para solicitar la determinación del CT. Se deben fomentar de forma precoz en los niños los hábitos de cambio de estilo de vida saludables e instaurar tratamiento farmacológico cuando esté indicado. Es importante realizar el estudio genético para estratificar el riesgo, pero también como método de adherencia familiar.

Los niños con HF deben ser remitidos a las unidades especializadas de referencia con capacidad de realizar el estudio genético y experiencia en su manejo. Los niños con HFHo van a requerir tratamiento intensivo farmacológico a dosis máximas junto con LDL-aféresis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Motazacker MM, Pirruccello J, Huijgen R, Do R, Gabriel S, Peter J, et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2012;33:1360–6.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425–37.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36:560–5.
- Zamora A, Ramos R, Comas-Cufí M, Vila A, Plana N, Masana L. Aproximación a la epidemiología de la hipercolesterolemia familiar en base a la evidencia en la práctica clínica real. Granada: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2016.
- Sánchez RM. Hipercolesterolemia familiar homocigota en el registro de dislipemias de la SEA. Granada: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2016.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, 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.
- Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97:272–6.
- Civeira F, International Panel on Management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55–68.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956–64.
- Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE, FH Paediatric Register Steering Group. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: Preliminary data. *Arch Dis Child*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-308570>. En prensa.
- Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocióvi M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:182–93.
- Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 3 Suppl:S30–7.
- 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.
- Eissa MA, Mihalopoulos NL, Holubkov R, Dai S, Labarthe DR. Changes in fasting lipids during puberty. *J Pediatr*. 2016;170:199–205.
- Pang J, Martin AC, Mori TA, Beilin LJ, Watts GF. Prevalence of familial hypercholesterolemia in adolescents: Potential value of universal screening? *J Pediatr*. 2016;170:315–6.
- Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: Screening needs a fresh approach. *BMJ*. 2007;335:1007–8.
- National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:525–84.
- Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003;107:1562–6.
- Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: Systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007;120:e189–214.
- Langslet G, Ose L. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:1061–6.
- Galema-Boers JM, Versmissen J, Roeters van Lennep HW, Dusault-Wijkstra JE, Williams M, Roeters van Lennep JE. Cascade screening of familial hypercholesterolemia must go on. *Atherosclerosis*. 2015;242:415–7.
- Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral-Cerezo A, Muñoz O, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278–85.
- Oliva J, Lopez-Bastida J, Moreno SG, Mata P, Alonso R. Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:57–65.
- Moráis-López A, Lama More RA, Dalmau Serra J. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:488–96.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Diaz-Diaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47:56–65.
- Argimón J. La aportación reducida de fármacos hipolipemiantes en España. Modelo de aplicación y sus resultados. Granada: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2016.
- Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivieso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). *Clin Invest Arterioscler*. 2015;27:80–96.
- Besseling J, Reitsma JB, Gaudet D, Brisson D, Kastelein JJ, Hovingh GK, et al. Selection of individuals for genetic testing for familial hypercholesterolaemia: Development and external validation of a prediction model for the presence of a mutation causing familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2016. En prensa.
- Braamskamps M, Kuster D, Avis H, Wijburg F, Kastelein J, Wiegman A, et al. Patients with familial hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD than their affected parents. *Circulation*. 2013;128: A17837.
- Fung MD, Canning KL, Mirdamadi P, Ardern CI, Kuk JL. Lifestyle and weight predictors of a healthy overweight profile over a 20-year follow-up. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:1320–5.

31. Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. High cardiometabolic risk in healthy Chilean adolescents: Associations with anthropometric, biological and lifestyle factors. *Public Health Nutr.* 2016;19:486–93.
32. Sánchez-Bayle M, Soriano-Guillén L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr.* 2003;92:1043–6.
33. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Federici G, Bertucci P, Mozzi A, et al. Primary hyperlipidemias in children: Effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol.* 2011;48:127–33.
34. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanol in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;232:345–60.
35. Negele L, Schneider B, Ristl R, Stulnig TM, Willfort-Ehringer A, Helk O, et al. Effect of a low-fat diet enriched either with rapeseed oil or sunflower oil on plasma lipoproteins in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia. Results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69:337–43.
36. McCrindle BW, Helden E, Conner WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:1089–94.
37. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Sugimoto D, Story K, Drennan K. A psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: A controlled, blind, crossover study. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:96–102.
38. Morgan RE. Does consumption of high-fructose corn syrup beverages cause obesity in children? *Pediatr Obes.* 2013;8:249–54.
39. Pérez-Morales E, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Sugar-sweetened beverage intake before 6 years of age and weight or BMI status among older children; systematic review of prospective studies. *Nutr Hosp.* 2013;28:47–51.
40. Lava SA, Bianchetti MG, Simonetti GD. Salt intake in children and its consequences on blood pressure. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1389–96.
41. LeBlanc AG, Janssen I. Dose-response relationship between physical activity and dyslipidemia in youth. *Can J Cardiol.* 2010;26:201–5.
42. Fernandes RA, Christofaro DG, Casonatto J, Codogno JS, Rodrigues EQ, Cardoso ML, et al. Prevalence of dyslipidemia in individuals physically active during childhood, adolescence and adult age. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:317–23.
43. Luepker RV, Perry CL, McKinlay SM, Nader PR, Parcel GS, Stone EJ, et al., CATCH Collaborative Group. Outcomes of a field trial to improve children's dietary patterns and physical activity: The Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (CATCH). *JAMA.* 1996;275:768–76.
44. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al. Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk. *J Pediatr.* 2015;167:338–43.
45. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-years follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA.* 2014;312:1055–77.
46. Luirink IK, Hutten BA, Wiegman A. Optimizing treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:629.
47. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jaconson MS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2015;166:1377–84.
48. Araujo MB, Botto PM, Mazza CS. [Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents] Spanish. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:37–42.
49. Pintó X, Zúñiga M. Tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante la inhibición de la reabsorción de ácidos biliares con resinoestramina. *Clin Invest Arterioscler.* 2011;23:9–16.
50. Davidson M. The efficacy of colesvelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. *Clin Ther.* 2013;35:1247–52.
51. Davidson M. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:76–81.
52. Go GW, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med.* 2012;85:19–28.
53. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:331–40.
54. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489–99.
55. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:341–50.
56. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, Raal FJ, Kurtz CE, Honarpour N, et al. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSIG): Efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis. *Circulation.* 2014;130. A17016.
57. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al., Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381:40–6.
58. Alonso R, Mata P, Alonso Y, Gregorio M, de Andrés R. [Homozygous familial hypercholesterolemia. First case in Spain treated with lomitapide, an inhibitor of the synthesis of lipoproteins with apolipoprotein B] Spanish. *Med Clin (Barc).* 2015;145:229–30.
59. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, Witztum JL, Tsimikas S, Kastelein JJ. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10:1011–21.
60. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, 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.