

# Documento de posición. Manejo del paciente con hipercolesterolemia familiar homocigota

## *Position document. Management of patients with homozygous familial hypercholesterolemia*

Comité de redacción (por orden alfabético)

Dra. María Araujo<sup>1</sup>, Dr. Matías Arrupe<sup>2</sup>, Dra. Virginia Bañares<sup>3</sup>, Dra. Gabriela Berg<sup>4</sup>, Dr. Pablo Corral<sup>5</sup>, Dra. Silvina Cuartas<sup>6</sup>, Dr. Mariano A. Giorgi<sup>7</sup>, Dr. Gustavo Giunta<sup>8</sup>, Dra. Mabel Graffigna<sup>9</sup>, Dr. Augusto Lavallo-Cobo<sup>10</sup>, Dr. Santiago Lynch<sup>11</sup>, Dr. Walter Masson<sup>12</sup>, Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>13</sup>, Dra. María Elida Pérez Torre<sup>14</sup>, Dra. Laura Schreier<sup>15</sup>, Dr. Facundo Tornelli<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Hospital Español de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>3</sup> Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET); Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Universidad Fraternidad de Agrupaciones Santo Tomás de Aquino (FASTA), Ciudad de Mar del Plata, Argentina

<sup>6</sup> Grupo Dislipidemias Bs. As., Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Instituto Universitario del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>8</sup> Fundación Favalaro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>9</sup> Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>10</sup> Sanatorio Otamendi; Clínica Obesidad y Cirugía Mini Invasiva (OCMI), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>11</sup> Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Argentina

<sup>12</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>13</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad de Buenos Aires; Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

<sup>14</sup> Grupo Dislipidemias Bs. As., Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>15</sup> Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>16</sup> Hospital Parmenio T. Piñero, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Comité de revisión (por orden alfabético)

Dr. Gerardo Elikir<sup>1</sup>, Dr. Alberto Lorenzatti<sup>2</sup>, Dr. Ricardo Rey<sup>3</sup>, Dr. Daniel Siniawski<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; Sociedad Europea de Aterosclerosis, Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar.

<sup>2</sup> Instituto Médico de Docencia Asistencia Médica e Investigación Clínica (DAMIC)/ Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina, Córdoba, Argentina; International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.

<sup>3</sup> Clínica de Lípidos y Detección Precoz de la Aterosclerosis (ICBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) es un trastorno hereditario caracterizado clínicamente por la presencia de niveles muy elevados de colesterol ligado a la lipoproteína de

baja densidad (LDLc) y por la aparición temprana de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Aunque se trata de una enfermedad rara, las consecuencias de no detectarla y, por ende, no tratarla a tiempo, son desalentadoras. Sin tratamiento, la

mayoría de estos pacientes desarrollan aterosclerosis en las primeras décadas de la vida y, generalmente, fallecen antes de los 30 años.

La Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) se ha propuesto elaborar este documento de posición, abarcando diferentes aspectos relacionados con el abordaje del paciente con HFHo, respondiendo a diez preguntas de manera sencilla y práctica.

### *¿Con qué frecuencia podemos encontrar a un paciente con HFHo?*

Estudios recientes indican que aproximadamente 30 000 personas en todo el mundo tienen HFHo, aunque se identifica a menos del 5% de ellas.<sup>1</sup> La prevalencia de HFHo es variable según las fuentes consultadas, las poblaciones evaluadas, la etnia, los criterios diagnósticos, como así también si existe o no la posibilidad de realizar estudio genético.

Aunque en 1970 se consideraba que la prevalencia era de 1 en 1 000 000, estudios recientes han estimado prevalencias más altas. De acuerdo con las Naciones Unidas, se estima una prevalencia mundial de HFHo que oscila entre 1 en 250 000 y 1 en 360 000.<sup>2,3</sup>

Hace varios años, un estudio en África refirió 1 caso por cada 30 000 personas, en Japón se estima entre 1 en 170 000 y 300 000 individuos, mientras que un estudio realizado en Catania (Italia) encontró 1 caso por cada 320 000 sujetos.<sup>4,5</sup> En Oriente Medio, la HFHo podría tener una prevalencia mayor que en el mundo occidental debido a que los matrimonios consanguíneos son más frecuentes que en Occidente.<sup>6</sup> Sin embargo, no se dispone de datos certeros sobre la prevalencia y no existen registros nacionales que recojan datos en la actualidad.

### *¿Cuáles son sus bases genéticas?*

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una afección con un patrón de herencia del tipo mendeliano o monogénico, autosómico codominante, que como su nombre lo indica se presenta en la familia de generación en generación. Cuando un individuo hereda esta condición de sus dos progenitores, entidad conocida como HFHo, la forma de presentación (clínica o fenotipo) suele ser muy severa. Los pacientes con HFHo son portadores

de dos variantes genéticas causales en uno de los siguientes genes: LDLr (85-90%), apoB (5-10%) o PCSK9 (1-3%).<sup>7</sup> Cuando ambas variantes son idénticas, se encuentran en homocigosis y se denomina “homocigota verdadero”. Si son diferentes, por encontrarse en distintas posiciones en el gen, tendremos en cada una de esas posiciones o loci dos alelos, o heterocigosis, es decir que tendremos dos variantes cada una de ellas en heterocigosis y esto se llama “compuesto heterocigota o heterocigota compuesto”. Hay que destacar que las variantes están en posición trans, en diferentes hebras de ADN porque son heredadas una de cada progenitor. Los individuos que portan una variante en heterocigosis en uno de estos genes, y la otra variante en heterocigosis en otro de estos genes, podrán ser genóticamente dobles heterocigotas; LDLR/apoB o apoB/PCSK9 o LDLR/PCSK9.

Fenotipos muy semejantes o fenocopias pueden deberse a alteraciones genéticas en otros genes: LDLRAP1, hipercolesterolemia autosómica recesiva; ABCG5 o ABCG8, sitosterolemia; o LIPA, deficiencia de lipasa ácida lisosomal. Sin embargo, en estos casos los afectados aparecen en solo una generación de la familia, porque el patrón de herencia de estas afecciones es autosómico recesivo. Los afectados portan dos variantes causales en el mismo gen, en posición trans, pudiendo ser homocigotas verdaderas o compuestas heterocigotas. Sus progenitores son portadores de cada variante en heterocigosis, pero no presentan rasgos fenotípicos porque el patrón de herencia es recesivo. Otro caso de fenocopias podría originarse por una variante en el gen apoE, la delección p.Leu167del<sup>8</sup> en homocigosis, con un patrón de herencia codominante. Hasta el momento esta es la única variante conocida que causa HF en el gen apoE.<sup>9</sup>

En 2015, se propuso una guía para la clasificación clínica de las variantes en contextos monogénicos (ACMG 2015)<sup>10</sup>, que establece 5 niveles: benigna, posiblemente benigna, de significado incierto (VUS, de su sigla en inglés), posiblemente patogénica y patogénica. Esta clasificación se basa en datos poblacionales o de programas predictivos, funcionales, de segregación o alélicos, entre otros. Una variante VUS podrá reclasificarse cuando se disponga de mayor información. En este sentido, los

estudios funcionales suelen ser determinantes. En el gen LDLr una variante genética nula (o alelo nulo) es aquella que tiene una actividad  $\leq 2\%$ , mientras que las variantes defectivas muestran una actividad de entre el 2% y el 70%.

El estudio genético representa una valiosa herramienta que proporciona certeza en el diagnóstico al establecer una relación entre el genotipo y el fenotipo observado. Es importante destacar que un resultado negativo no es necesariamente excluyente, ya que pueden existir variantes en regiones de los genes no analizadas debido a limitaciones de los métodos utilizados o a la complejidad en su interpretación.

### *¿Cuáles son las características clínicas y qué criterios debemos considerar para realizar el diagnóstico?*

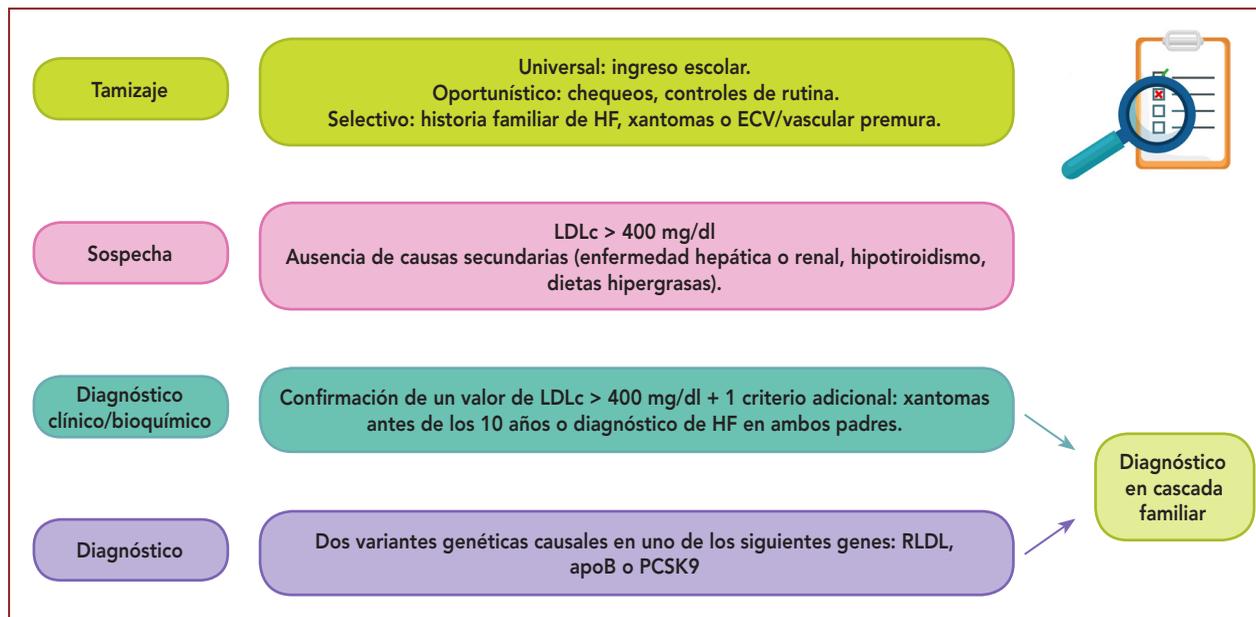
Por su fisiopatología, la HF produce depósitos de colesterol derivados de las LDL, especialmente en la piel, los tendones (xantomas) y el endotelio.<sup>11</sup> La forma homocigota tiene una tríada de características clínicas: LDLc muy elevado, xantomas cutáneos o tendinosos y enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura.<sup>4</sup>

Los pacientes con HFHo presentan niveles extremadamente elevados de LDLc desde el nacimiento, los cuales persisten a lo largo de la vida si no son tratados. En general, los niveles plasmáticos de LDLc superan los 500 mg/dl, aunque esta cifra puede variar entre los pacientes. Se debe sospechar la presencia de esta condición cuando los valores de LDLc superan los 400 mg/dl, lo cual requiere consulta con especialistas.<sup>1,4</sup> La concentración media de triglicéridos plasmáticos puede mantenerse dentro de los rangos normales o presentar una leve elevación. En ocasiones, los pacientes pueden registrar niveles de triglicéridos plasmáticos superiores a 250 mg/dl, debido a la deficiente función del receptor de LDL (rLDL) para eliminar los remanentes de VLDL e IDL de la circulación. Por otro lado, los niveles de colesterol ligado a la lipoproteína de alta densidad (HDLc) tienden a ser ligeramente más bajos que en la población general.<sup>1,4,11</sup> Algunos estudios informan niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] más elevados en pacientes con HF, aunque no hay acuerdo en cuanto

a los mecanismos que lo producen.<sup>12</sup> Si bien podría darnos información pronóstica en los pacientes con HF heterocigota (HFHe), no se ha establecido aún si los valores elevados de Lp(a) son un factor de riesgo cardiovascular independiente en la HFHo.

Los xantomas cutáneos característicos que se desarrollan desde la infancia son hallazgos altamente sugestivos de HFHo. El depósito de lípidos en la piel es proporcional tanto a la gravedad como a la duración de la elevación del LDLc, si bien también pueden influir los traumatismos locales y otros factores desconocidos. Es notable que, entre hermanos con la misma alteración genética y valores similares de LDLc, algunos desarrollan xantomas mientras que otros no. Estos xantomas suelen tener un color amarillo anaranjado y suelen aparecer a partir de los 4 años.<sup>11</sup> Se localizan principalmente en las superficies extensoras de los codos y las rodillas, así como en las regiones de las muñecas y los glúteos. Son el principal motivo de consulta en casi todos los reportes de casos.<sup>13</sup> Además de los xantomas cutáneos, también pueden manifestarse xantomas tendinosos (en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de la mano, codo y rodilla), xantomas tuberosos subcutáneos (especialmente en los codos) y xantomas subperiósticos (debajo de la rodilla y en el olécranon). Los xantomas palpebrales (xantelasmas) son raros en la HFHo. Se puede encontrar arco corneal, pero es infrecuente en pediatría.<sup>4,11</sup> Los xantomas disminuyen o desaparecen con el tratamiento hipolipemiente efectivo.

La HFHo, cuando no se trata, presenta una gravedad extrema con una alta mortalidad cardiovascular incluso a temprana edad, siendo posible que estos pacientes alcancen el umbral de acumulación de LDLc para eventos coronarios a los 11 años. Desde la infancia, es común observar manifestaciones coronarias, como angina de pecho o incluso infarto de miocardio, así como estenosis supraaórtica y valvular aórtica, debido a la infiltración xantomatosa de la válvula, lo que puede ser la principal causa de muerte en estos pacientes.<sup>4,11</sup> A pesar de recibir tratamiento, con el tiempo, estos pacientes pueden desarrollar aterosclerosis sistémica, con la consecuente aparición de aneurismas aórticos, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Por ello, es crucial iniciar



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico. \*El estudio genético proporciona certeza en el diagnóstico. Sin embargo, un resultado negativo no es necesariamente excluyente, ya que pueden existir variantes en regiones de los genes no analizadas. Además, los problemas de acceso a la prueba genética no deben retrasar el inicio del tratamiento una vez que se ha alcanzado un diagnóstico clínico/bioquímico de la enfermedad.

HF, hipercolesterolemia familiar; ECV, enfermedad cardiovascular; LDLc, colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad; rLDL, receptor de LDL; apoB, apolipoproteína B; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

tratamientos intensivos para reducir los niveles de LDLc lo antes posible, con el fin de prevenir estas complicaciones y mejorar la sobrevida de los pacientes.<sup>1,4,14-17</sup>

Los criterios diagnósticos se fundamentan en el valor de LDLc superior a 500 mg/dl, aunque niveles iguales o mayores a 400 mg/dl generan una sospecha considerable; además, se considera relevante la historia familiar con ambos padres que presenten valores compatibles con HFHe o la confirmación genética. Aunque la presencia de xantomatosis cutánea es un indicador diagnóstico sólido, aproximadamente la mitad de los pacientes no la manifiestan. Si bien el diagnóstico genético proporciona información diagnóstica precisa y ayuda a excluir algunos diagnósticos diferenciales, no creemos que sea prudente retrasar el inicio del tratamiento cuando ya se ha alcanzado un diagnóstico clínico/bioquímico de la enfermedad. Un algoritmo diagnóstico puede observarse en la Figura 1.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras condiciones de hipercolesterolemia grave secundaria, así como con trastornos como la deficiencia de

lipasa ácida y enfermedades xantomatosas como la sitosterolemia y la xantomatosis cerebrotendinosa.

### ¿Cómo y a quién deberíamos hacer un tamizaje familiar?

La identificación de un paciente con niveles de LDLc compatibles con un patrón fenotípico de HFHo requiere una evaluación clínica exhaustiva de los perfiles lipídicos, así como analizar los antecedentes familiares de hipercolesterolemia y de enfermedad cardiovascular prematura, utilizando lo que se conoce como diagnóstico o prueba de “cascada inversa”.<sup>18</sup> En este escenario, los padres se consideran heterocigotos obligados para las variantes patogénicas, lo que implica que tienen niveles elevados de LDLc (generalmente por encima del percentil 95) y la determinación de los niveles lipídicos resulta suficiente.<sup>1</sup>

La implementación del tamizaje familiar a partir del caso índice se revela como una estrategia costo-efectiva para la identificación de nuevos pacientes<sup>19</sup> y debe dirigirse a los familiares con un grado de consanguinidad de primer orden. En el caso de niños, esto implica evaluar a padres, abuelos y

hermanos en sentido ascendente; mientras que para adultos, se enfoca en hermanos e hijos en sentido descendente. La adopción de esta estrategia contribuye significativamente a la prevención de la enfermedad cardiovascular prematura. Su objetivo fundamental radica en la detección de la mayor cantidad posible de casos, maximizando así el beneficio potencial tanto para los pacientes en riesgo como para sus familias.<sup>19</sup>

Los dos programas de detección en cascada para HF más extensos se realizaron en los Países Bajos y en Noruega.<sup>20-21</sup> El programa neerlandés, llevado a cabo entre 2004 y 2013 y financiado por el Ministerio de Salud, posibilitó el diagnóstico de 28 000 pacientes durante ese lapso. De estos, el 40,3% resultaron ser portadores de una mutación causante de HF.<sup>20</sup> Para que un programa de detección en cascada familiar sea exitoso, el papel del primer nivel asistencial es crucial y requiere una colaboración interdisciplinaria entre los profesionales involucrados. Esta colaboración facilita el diagnóstico temprano, lo que a su vez permite reducir el tiempo de exposición a niveles elevados de colesterol. Por otra parte, se aconseja que los casos índices sean derivados a médicos que posean experiencia en trastornos lipídicos y conocimientos en genética clínica (o servicios que trabajen en conjunto), para confirmar el diagnóstico y considerar las implicancias que puede generar el diagnóstico de un trastorno genético.

El cribado universal en la población pediátrica ofrece una ventaja específica: la detección temprana de la HFHo, que es la forma más grave y con mayor riesgo cardiovascular.<sup>1,20</sup> Estudios poblacionales demuestran que al combinar el cribado universal en la infancia con la estrategia de diagnóstico en cascada familiar a partir del caso índice, es posible identificar a más del 90% de la población con HF.<sup>22-23</sup> Diversas sociedades científicas internacionales establecen que todos los pacientes deberían ser evaluados con la determinación de los niveles de LDLc antes de los 20 años. En la Argentina, desde el año 2015, el Consenso sobre dislipidemias infantiles de la Sociedad Argentina de Pediatría recomienda el tamizaje universal al ingreso escolar.<sup>24</sup> Más aún, en algunos países comienza a discutirse la necesidad de realizar un tamizaje neonatal universal. No obstante, en ciertos escenarios clínicos específicos, como cuando ambos padres tienen un diagnóstico

de HF, o en presencia de xantomas o manifestaciones ateroscleróticas a edades tempranas, se puede considerar un tamizaje selectivo con la mayor precocidad posible. Finalmente, cuando no se hizo el tamizaje durante la infancia, cualquier control de rutina en el adulto, puede ser una oportunidad para realizar la pesquisa de la enfermedad (tamizaje oportunístico).

### *¿Qué rol tienen los estudios de imágenes cardiovasculares en este tipo de pacientes?*

Las imágenes cardiovasculares constituyen una herramienta diagnóstica invaluable para evaluar y estratificar el riesgo cardiovascular en pacientes con HFHo. Realizar estas evaluaciones a edades tempranas es fundamental, dado el alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares graves y de rápida progresión. Esto nos permite detectar precozmente la presencia de ateromatosis subclínica en diferentes territorios vasculares, como las arterias carótidas e iliofemorales, además de identificar el posible compromiso valvular aórtico.

El eco doppler vascular color de vasos de cuello y del eje iliofemoral es útil para la detección precoz de ateromatosis subclínica.<sup>1</sup> Se sugiere la realización de un ecocardiograma doppler cardíaco basal y anualmente para la evaluación cardíaca, de la válvula aórtica y de la aorta. El ecocardiograma transesofágico y la resonancia magnética cardíaca son también métodos muy útiles y precisos para la evaluación de la raíz de la aorta.<sup>25-26</sup>

Se recomienda realizar una angiotomografía coronaria al menos una vez, después de los 3 años de vida, en pacientes diagnosticados con HFHo, con el fin de evaluar posibles compromisos subclínicos de las arterias coronarias, de la válvula aórtica y la presencia de placas ateroscleróticas en la raíz aórtica. Este estudio puede repetirse cada 5 años o con mayor frecuencia, si existe una indicación clínica relevante.<sup>27</sup> El puntaje de calcio coronario tiende a ser menos predictivo en pacientes jóvenes, ya que es posible que aún no se haya desarrollado una calcificación extensa en las placas coronarias.

Los estudios de eco estrés con ejercicio y de medicina nuclear son utilizados para la detección de isquemia miocárdica. La angiografía coronaria estaría

solamente indicada en pacientes con síntomas o signos sugestivos de isquemia miocárdica o disfunción valvular aórtica severa.

### ¿Qué conocemos sobre su pronóstico?

La HFHo constituye una de las condiciones de riesgo cardiovascular más elevadas, con casos descritos de manifestaciones coronarias o valvulares aórticas a edades muy tempranas, inclusive en la primera década de la vida. La gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento varían considerablemente entre los pacientes con HFHo, debido, al menos en parte, al grado de actividad residual del receptor de LDL.<sup>15,28</sup>

Los pacientes portadores de dos variantes de LDLR que no producen (casi) ninguna proteína funcional (“LDLR-nulo”) son los más gravemente afectados porque las opciones terapéuticas que actúan mediante la regulación positiva del receptor de LDL (es decir, estatinas e inhibidores de PCSK9) no son suficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos. Consecuentemente, la magnitud y duración de la exposición a niveles extremadamente elevados de LDLc determina en gran medida el pronóstico.<sup>29</sup>

Los estudios epidemiológicos muestran que la evolución de la HFHo sin tratamiento es sombría. Los pacientes no tratados enfrentan un riesgo acumulado del 50% de enfermedad cardiovascular antes de los 50 años y del 85% antes de los 60 años.<sup>15</sup> La mortalidad prematura es una característica distintiva de la HFHo no tratada. En el registro HICC se observó que la mediana de edad a la que se produjo el primer evento cardiovascular fue de 31 años [rango intercuartílico (RIC) 22-42].<sup>28</sup> Además, el 9% de los pacientes ya había sufrido un infarto agudo de miocardio no fatal, se había sometido a una angioplastia, a un *bypass* coronario o presentaba estenosis de la válvula aórtica en el momento del diagnóstico. Hubo 37 muertes, de las cuales 28 (76%) fueron por causas cardiovasculares (mediana 28 años). La edad más temprana registrada en la que se informó angina de pecho, infarto agudo de miocardio, *bypass* coronario o angioplastia fue de 4, 10, 5 y 10 años, respectivamente. Entre aquellos con un evento coronario no fatal registrado, se produjo un evento coronario recurrente en el 28% de los pacientes (29/102). Además, este registro

mostró que la evolución de los pacientes con HFHo era peor en los países de menores ingresos, posiblemente por las demoras en el diagnóstico y la falta de acceso a terapias relevantes. Se ha observado que las intervenciones precoces y agresivas pueden cambiar el curso de la enfermedad, habiendo actualmente un creciente arsenal terapéutico para estos pacientes.<sup>1,30</sup>

### ¿Cuáles deberían ser las metas u objetivos lipídicos en esta población?

Dado el grave impacto de la enfermedad cardiovascular asociada a la HFHo, es fundamental reducir en estos pacientes la “carga lipídica” que suponen los niveles elevados de LDLc mediante la implementación de objetivos lipídicos precisos.<sup>31-32</sup>

En este sentido, las guías de práctica clínica más recientes han adoptado un enfoque más intensivo, estableciendo objetivos lipídicos más bajos con respecto a las anteriores recomendaciones.<sup>1,15</sup> La diferencia podría parecer un cambio sutil, pero marca una brecha terapéutica para muchos pacientes.

En cierta medida, al menos en adultos, se extrapolan los objetivos lipídicos de poblaciones sin HF, aunque también con riesgo cardiovascular elevado. En pediatría, contamos con menos información, por lo que los objetivos terapéuticos se establecieron por consenso de expertos. Todo ello teniendo en consideración que los pacientes con HFHo son pacientes con un riesgo cardiovascular extremadamente elevado.

Este documento propone en adultos un objetivo de LDLc < 70 mg/dl en prevención primaria y < 55 mg/dl en prevención secundaria. Es razonable también buscar las metas más exigentes en aquellos pacientes con compromiso cardiovascular subclínico.

En el caso de la población pediátrica, se recomienda establecer objetivos de LDLc de < 115 mg/dl y < 90 mg/dl para aquellos pacientes que no presentan o que muestran un compromiso clínico o subclínico de enfermedad aterosclerótica, respectivamente.

## ¿Qué tratamientos hipolipemiantes tradicionales podemos utilizar y cuál es la respuesta farmacológica esperada? ¿Cuándo comenzar?

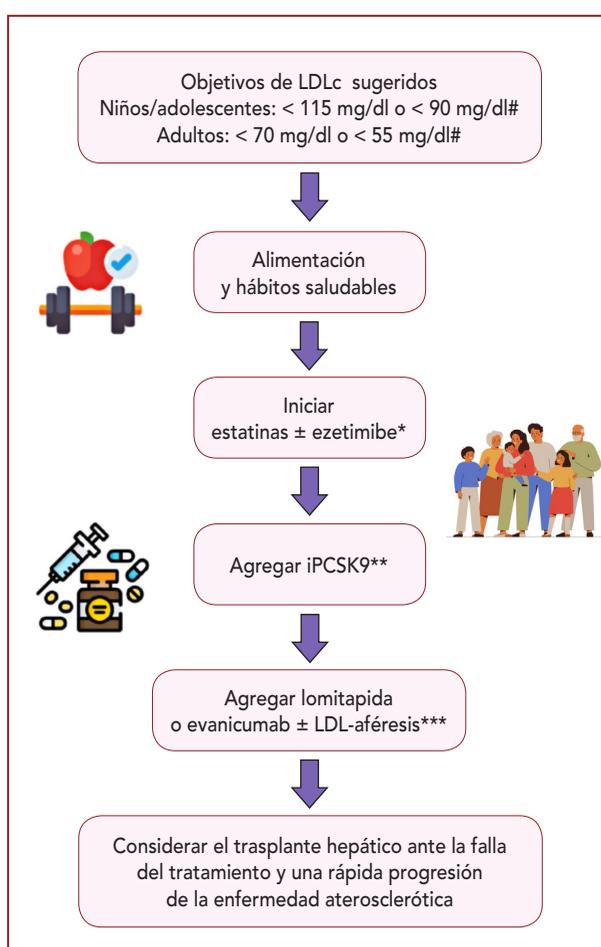
La respuesta esperada a los fármacos tradicionales (estatinas, ezetimibe, anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9 e inclisiran, todos ellos basados en la modulación de la función del receptor de LDL) es limitada en la HFHo debido a que el mecanismo de acción de estos fármacos influye solo parcialmente en relación con el defecto genético subyacente y su expresión fenotípica (esto es, los valores de LDLc). La eficacia (expresada como reducción de LDLc) de los fármacos hipolipemiantes tradicionales es directamente proporcional a la funcionalidad residual del receptor de LDL<sup>33</sup>, por lo que podría ser insuficiente en la mayoría de los casos, incluso utilizando estatinas de alta intensidad combinadas con ezetimibe.

En pacientes con HFHo, la reducción del LDLc con las estatinas no supera el 30% y se sitúa en torno al 10% con ezetimibe. En cuanto a los anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9, pueden lograr una reducción del 36%.<sup>33-34</sup> En el caso de inclisiran, el fármaco con acción farmacológica dependiente del receptor de LDL más recientemente aprobado, la información disponible es escasa. Sin embargo, el metanálisis del programa ORION revela una reducción de casi un 10%.<sup>35</sup>

Es importante destacar que la utilización de estas terapias en la población pediátrica y adulta no es similar. Dado que el uso de medicamentos está regulado por las autoridades competentes [Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Argentina], son ellas quienes determinan las indicaciones y restricciones que garantizan la seguridad y eficacia para la aprobación de su uso terapéutico asistencial (es decir, fuera del ámbito de la investigación clínica), según los prospectos.<sup>36</sup> La rosuvastatina y la atorvastatina están aprobadas para HFHo, a partir de los 10 años. La simvastatina está aprobada para HFHo en adultos y su uso está contraindicado en niños y adolescentes. La pitavastatina no está indicada para HFHo (adultos) ni para menores de 18 años. El ezetimibe está

indicado en adultos con HFHo, pero se recomienda no usarlo en menores de 10 años. Los inhibidores de PCSK9 alirocumab y evolocumab están indicados en la HFHo en adultos y en pacientes pediátricos luego de los 10 años. Finalmente, inclisiran no está aprobado aún para su uso en la HFHo.

Sin embargo, debido a que es necesario tratar a los pacientes pediátricos con la intención de modificar el curso ominoso de su enfermedad, es relevante aclarar que el uso por fuera de prospecto (es decir, cuando no está expresamente contraindicado) no es ilegal y, en ese caso, se recomienda que se informe expresa y efectivamente al paciente y a sus



**Figura 2.** Algoritmo terapéutico para pacientes con HFHo.

#Las metas más exigentes para pacientes con compromiso clínico o subclínico cardiovascular.

\*Comenzar lo más rápidamente posible junto a las medidas higiénico dietéticas, idealmente tras establecer el diagnóstico.

\*\*Anticuerpos monoclonales o inclisiran en los adultos y anticuerpos monoclonales en los niños/adolescentes. Ante la falta de respuesta a los iPCSK9 (<15%) considerar suspenderlos.

\*\*\*En lugares donde no es posible realizar LDL-aféresis, la plasmáféresis podría ser una alternativa.

HFHo, hipercolesterolemia familiar homocigótica; LDLc, lipoproteína de baja densidad; iPCSK9, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

responsables legales y dejar documentación (por ejemplo, consentimiento informado) que respalde esa decisión terapéutica conjunta. Asimismo, esta conducta se basa en que la seguridad y la eficacia de estas intervenciones en la población pediátrica ha sido evaluada en numerosos estudios que incluyeron pacientes con HF (predominantemente HFHe)<sup>37-40</sup>, incluso a nivel local.<sup>41</sup> Por lo tanto, esto permite abordar su uso en la HFHo con un menor grado de incertidumbre.

La recomendación de tratamiento aceptada internacionalmente, y a la que adherimos desde la SAL, es comenzar lo más rápidamente posible, idealmente tras establecer el diagnóstico, tanto en niños y adolescentes como en adultos. En este sentido, nuestra recomendación es considerar a las estatinas y al ezetimibe como drogas de primera línea junto a cambios del estilo de vida y considerar, ante la falta de respuesta, otras opciones terapéuticas siempre que estén disponibles. Este punto de la disponibilidad excede el hecho de la existencia del medicamento en el mercado local e involucra, asimismo, el régimen de cobertura definido por el sistema de salud. Un algoritmo terapéutico para pacientes con HFHo puede observarse en la Figura 2.

### ¿Contamos con nuevos tratamientos? ¿Cuándo y cómo utilizarlos?

Tradicionalmente, el abordaje de la HFHo ha sido complejo, requiriendo una combinación de terapias dietéticas, farmacológicas y procedimientos físicos para controlar los niveles de lípidos. Recientemente, el desarrollo de nuevos tratamientos ha ofrecido esperanza para los pacientes con HFHo. La lomitapida, un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos, y evinacumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína similar a angiopoyetina 3 (ANGPTL3), han demostrado ser eficaces en la reducción significativa de los niveles de LDLc.<sup>42</sup>

La lomitapida es un fármaco hipolipemiente con un mecanismo de acción independiente de los receptores de LDL, aprobado para el tratamiento de la HFHo. Este fármaco inhibe la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) tanto hepática como intestinal. La MTP es

la encargada de transportar lípidos neutros entre vesículas de membrana y actuar como un chaperón en la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apolipoproteína B (apoB). Dado que la MTP desempeña un papel crucial en el ensamblaje y la secreción de las lipoproteínas portadoras de apoB en el hígado e intestino, lomitapida, además de reducir los triglicéridos, disminuye eficazmente los niveles de LDLc en pacientes con receptores de LDL defectuosos o ausentes.<sup>43</sup>

La lomitapida ha recibido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la ANMAT como complemento a la terapia estándar reductora de lípidos para pacientes adultos con HFHo. Estudios en fase 3 han demostrado que la lomitapida, en dosis máximas toleradas de 5 a 60 mg/día, reduce el LDLc en un 50% a las 26 semanas, cuando se agrega al tratamiento estándar, incluso en pacientes que se someten a aféresis lipídica. Aunque hasta la fecha no se ha aprobado su uso en menores de 18 años, la seguridad y tolerabilidad de lomitapida en la población pediátrica parece ser satisfactoria, según los datos provenientes de estudios observacionales de la vida real.<sup>44</sup> Un informe preliminar de un ensayo clínico en curso mostró que la lomitapida redujo en un 53.5% los niveles de LDLc a las 24 semanas en pacientes pediátricos con HFHo, siendo la seguridad consistente con lo previamente conocido.<sup>45</sup> Finalmente, si bien la esteatosis hepática es un efecto adverso conocido, se puede mejorar su tolerabilidad mediante modificaciones en la dieta y reducción de dosis.<sup>46</sup>

El evinacumab, un anticuerpo monoclonal dirigido hacia la proteína similar a ANGPTL3, ha surgido como una terapia prometedora para pacientes con HFHo. Administrado mediante infusión intravenosa en una dosis mensual de 15 mg/kg de peso corporal, reduce significativamente los niveles tanto de LDLc como de triglicéridos.<sup>47</sup>

Recientemente aprobado en Europa, Estados Unidos y la Argentina a partir de los 5 años, el evinacumab ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos controlados aleatorizados de fase 3. La eficacia del

levinacumab en pacientes con HFHo se demostró en el ensayo ELIPSE HFHo, en el que se observó una reducción sustancial del 47% en los niveles de LDLc a las 24 semanas, independientemente del uso de aféresis.<sup>48</sup> Los datos de seguimiento a largo plazo mostraron reducciones sostenidas y comparables de LDLc tanto en adultos como en adolescentes. Es importante destacar que la respuesta a evinacumab fue consistente en diferentes genotipos de receptores de LDL, indicando que su mecanismo de acción es independiente del receptor de LDL.<sup>49</sup> Con un perfil de seguridad favorable, buena tolerabilidad y una respuesta significativa en la reducción de LDLc, evinacumab presenta un camino prometedor para superar los desafíos en el abordaje de la HFHo.

Las limitaciones de accesibilidad y costos de los agentes como la lomitapida o el evinacumab siguen siendo barreras significativas.

Finalmente, tal como se comentó en el apartado del tratamiento convencional, debido a que podría ser necesario tratar precozmente a los pacientes pediátricos con la intención de modificar el curso ominoso de su enfermedad, el uso de las nuevas drogas por fuera del prospecto (uso compasivo) podría tramitarse ante los organismos reguladores, informando al paciente y a sus responsables legales los alcances de esta conducta (consentimiento informado) e informando periódicamente los aspectos relacionados con su seguridad.

#### *Intervenciones no farmacológicas: LDL-aféresis y trasplante hepático*

**LDL aféresis:** la eliminación extracorpórea de LDLc o aféresis de lipoproteínas emplea técnicas como adsorción, filtración diferencial o precipitación para eliminar selectivamente las lipoproteínas que contienen apoB, como el LDL y Lp(a), tanto del plasma como de la sangre entera. Este procedimiento se considera seguro y efectivo para el tratamiento a largo plazo de pacientes con HFHo, especialmente cuando se combina con estatinas y ezetimibe. Al tratar entre 1,5 y 2 veces el volumen de sangre o plasma cada 2 semanas o en ocasiones semanalmente, junto con una terapia óptima para reducir el colesterol, se puede lograr una disminución de entre el 64% y el 77% en los niveles de LDLc.<sup>50</sup> La frecuencia de las sesiones de

aféresis dependen de la variación en la velocidad de recuperación en los niveles basales de LDLc de cada paciente. Cabe destacar que esta práctica es bien tolerada, siendo los efectos adversos poco frecuentes (menos del 5% de los procedimientos), de ellos los más comunes incluyen cefaleas, dolor abdominal, náuseas, hipocalcemia y anemia por deficiencia de hierro. El uso concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede condicionar hipotensión grave con algunos de los métodos selectivos (celulosa dextrano, hemoperfusión e inmuoadsorción), por lo que deben evitarse o suspenderse al menos 24 h antes del procedimiento pudiendo reiniciarlo al terminar la sesión. Además de su gran tolerabilidad esta práctica no está contraindicada en el embarazo.<sup>51</sup>

Aunque carecemos de estudios aleatorizados, varios registros retrospectivos han señalado que al reducir los niveles de LDLc mediante este método, también se observa una disminución de la estenosis aórtica y una regresión de los xantomas tendinosos. Esto se suma a su efecto más relevante, que es la reducción de la mortalidad asociada con la hipercolesterolemia.<sup>52-53</sup> Dada la repercusión temprana de esta afección en la vida del paciente, se recomienda iniciar el tratamiento de manera temprana, idealmente a partir de los 5 años y no más tarde de los 8 años. No obstante, su disponibilidad no es universal debido a restricciones logísticas y económicas, lo que dificulta su uso generalizado.

La aféresis de lipoproteínas se destaca por su seguridad en el tratamiento de niños menores de 12 años y mujeres embarazadas con HFHo. Sin embargo, la aparición de nuevos medicamentos como lomitapida y evinacumab han disminuido su utilización.<sup>46,48</sup> A pesar de esta perspectiva, la aféresis de lipoproteínas seguirá siendo un recurso válido para aquellos pacientes que no respondan, no toleren o no puedan acceder a estos nuevos medicamentos. Además, en ausencia de acceso a la aféresis de LDL, se podría considerar el uso de plasmáfesis. Aunque esta técnica tiene sus limitaciones, ha demostrado reducciones similares en los niveles lipídicos.<sup>54</sup>

**Trasplante hepático:** el trasplante de hígado se considera actualmente una opción en desuso y se reserva como la última alternativa para pacientes

con HFHo.<sup>55</sup> Aunque corrige el defecto molecular en el órgano más activo en el aclaramiento de LDL, lo que puede resultar en reducciones de hasta el 80% de los niveles de LDLc, es importante destacar que en la actualidad, la combinación de cambios en el estilo de vida, fármacos y aféresis puede lograr una disminución similar en los niveles de colesterol. Por lo tanto, la indicación del trasplante hepático se limita a aquellos pacientes que no pueden tolerar la aféresis de lipoproteínas y que son resistentes a otras terapias, especialmente ante cuadros de enfermedad aterosclerótica rápidamente progresiva.

## CONCLUSIÓN

El primer consenso sobre HF realizado por la SAL en 2014 surgió con el propósito de difundir el conocimiento sobre esta enfermedad dentro de la comunidad médica.<sup>56</sup> Este documento de posición complementa y actualiza dicho consenso de manera simple y práctica, enfocándose específicamente en los pacientes con HFHo.

Como se ha mencionado anteriormente, la HFHo es un trastorno metabólico poco común caracterizado por niveles altamente elevados de LDLc en plasma, lo que conduce a una formación prematura de placas de ateroma y aumenta significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares prematuras y muerte. La alta mortalidad se debe a complicaciones tempranas como el infarto de miocardio y la enfermedad valvular aórtica. Sin tratamiento, la esperanza de vida se reduce drásticamente, entre tres y cinco décadas.

El desafío principal es detectar a estos pacientes de manera temprana y tomar medidas adecuadas para modificar el curso natural de la enfermedad. Si logramos sensibilizar a la comunidad médica sobre la importancia de este tema mediante este documento, habremos cumplido nuestro objetivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele R, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 44:2277-2291, 2023.
2. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard B. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia; Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol* 75:2553-2566, 2020.
3. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CA, Sharabiani MT, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 141:1742-1759, 2020.
4. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 28:665-678, 2021.
5. Di Taranto MD, Giacobbe C, Buonaiuto A, Calcaterra I, Palma D, Maione G, et al. Real-World Experience of Clinical, Biochemical and Genetic Assessment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med* 9:219, 2020.
6. Al-Ashwal A, Alnouri F, Sabbour H, Al-Mahfouz A, Al-Sayed N, Razzaghy-Azar M, et al. Identification and Treatment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: Information and Recommendations from a Middle East Advisory Panel. *Curr Vasc Pharmacol* 13:759-770, 2015.
7. Iacocca MA, Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn* 17:641-651, 2017.
8. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, Bonnefont-Rousselot D, Marques-Pinheiro A, Erik Berge K, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat* 34:83-87, 2013.
9. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, Wand H, Kurtz CL, Zimmermann H, et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med* 24:293-306, 2022.

10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405-424, 2015.
11. Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, vol. 1, p. 1215, 1989.
12. Koutsogianni AD, Adamidis PS, Barkas F, Liberopoulos E, Su TC, Yamashita S, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): A Gordian Knot in Cardiovascular Prevention. *Metabolites* 12(11):1065, 2022.
13. Cruz PD Jr, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol* 19:95-111, 1988.
14. Brown L, Ruel I, Baass A, Bergeron J, Brunham LR, Cermakova L, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Canada: An Observational Study. *JACC Adv* 2(3), 2023.
15. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 35:2146-2157, 2014.
16. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis* 255:128-139, 2016.
17. Watts GF, Sullivan DR, Hare DL, Kostner KM, Horton AE, Bell DA, et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ* 30:324-349, 2021.
18. Ibarretxe D, Rodriguez-Borjabad C, Feliu A, Bilbao J, Masana L, Plana N. Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: the 39 DECOPIN project. *Atherosclerosis* 278:210-216, 2018.
19. Watts G, Gidding S, Hegele R, Raal F, Sturm A, Jones L, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 20:845-869, 2023.
20. Louter L, Defesche J, van Lennep JR. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: practical consequences. *Atherosclerosis Suppl* 30:77-85, 2017.
21. Leren TP, Bogsrud MP. The importance of cascade genetic screening for diagnosing autosomal dominant hypercholesterolemia: Results from twenty years of a national screening program in Norway. *J Clin Lipidol* 15:674-681, 2021.
22. Ibrahim S, Reeskamp L, Stroes E. & Watts G. Advances, gaps and opportunities in the detection of familial hypercholesterolemia: overview of current and future screening and detection methods. *Curr Opin Lipidol* 31:347-355, 2020.
23. Wald DS, Bestwick JP. Reaching detection targets in familial hypercholesterolaemia: comparison of identification strategies. *Atherosclerosis* 293:57-61, 2020.
24. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre el manejo de las dislipidemias en Pediatría. Comité de nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113:177-186, 2015.
25. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia transesophageal echocardiographic appearances of supravalvular aortic stenosis. *Echocardiography* 22:859-860, 2005.
26. Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernández-Friera L, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis* 222:468-472, 2012.
27. Luirink IK, Kuipers IM, Hutten BA, Planken RN, Backx A, Groothoff JW, et al. Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 285:87-92, 2019.

28. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet* 399:719-728, 2022.
29. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38:2459-2472, 2017.
30. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 29:1125-1135, 2022.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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* 34:3478-3490, 2013.
32. Khera AV, Hegele RA. What Is Familial Hypercholesterolemia, and Why Does It Matter? *Circulation* 141:1760-1763, 2020.
33. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs* 75:1715-1724, 2015.
34. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol* 76:131-42, 2020.
35. Rai R, Devi P, Kumar K, Naeem K, Kumar H, Kumari K, et al. Efficacy of Inclisiran in Patients Having Familial Hypercholesterolemia: Heterozygous Compared to Homozygous Trait, a Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Pathw Cardiol* 23:73-80, 2024.
36. Vademecum Nacional de Medicamentos. ANMAT. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>. Accedido el 18-5-2024.
37. Ziólkowska S, Kijek N, Zendran I, Szuster E, Barg E. Familial hypercholesterolemia - treatment update in children, systematic review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 28:152-161, 2022.
38. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019:CD006401, 2019.
39. Motkowski R, Abramowicz P, Kubalska J, Mikołuc B, Konstantynowicz J. Efficacy and Safety of Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: Outcomes of 20 Years of Experience. *J Clin Med* 12:7197, 2023.
40. Raal FJ, Hegele RA, Ruzza A, López JAG, Bhatia AK, Wu J, et al. Evolocumab Treatment in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 44:1156-1164, 2024.
41. Araujo MB, Botto PM, Mazza CS. Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes *An Pediatr (Barc)* 77:37-42, 2012.
42. Tromp TR, Cuchel M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 33:326-335, 2022.
43. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 22:38, 2020.
44. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther* 36:1786-1811, 2019.
45. Masana L, Zambon A, Schmitt C, Taylan C, Driemeyer J, Cohen H, Buonomo PS, et al. Lomitapide for the treatment of paediatric homozygous familial hypercholesterolemia patients. Results from the efficacy phase of the APH-19 study. *Atherosclerosis* 379(Sup1):S23-S24, 2023.
46. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal

- Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 136:332-335, 2017.
47. Sosnowska B, Adach W, Surma S, Rosenson RS, Banach M. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia. *J Clin Med* 12:168, 2022.
48. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383:711-720, 2020.
49. Khoury E, Croteau L, Lauzière A, Gaudet D. Lessons learned from the evinacumab trials in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Future Cardiol* 18:507-518, 2022.
50. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, Roussel B. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 12:195-201, 2008.
51. Goldberg AC., Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol* 5:S1-S8, 2011.
52. Stefanutti C, Pang J, Di Giacomo S, Wu X, Wang X, Morozzi C, et al. A cross-national investigation of cardiovascular survival in homozygous familial hypercholesterolemia: The Sino-Roman Study. *J Clin Lipidol* 13:608-617, 2019.
53. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J* 39:1162-1168, 2018.
54. Dann EJ, Shamir R, Mashlach T, Shaoul R, Badian A, Stravets T, et al. Early-onset plasmapheresis and LDL-apheresis provide better disease control for pediatric homozygous familial hypercholesterolemia than HMG-CoA reductase inhibitors and ameliorate atherosclerosis. *Transfus Apher Sci* 49:268-277, 2013.
55. Ruf AE, Villamil FG. Indicaciones y oportunidad del trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam* 38:75-88, 2008.
56. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar. Disponible en: [https://www.sociedadargentinadelipidos.com/\\_files/ugd/af552c\\_fe32ea08a53044a59ece2e1fc4d7ad7d.pdf](https://www.sociedadargentinadelipidos.com/_files/ugd/af552c_fe32ea08a53044a59ece2e1fc4d7ad7d.pdf)