

Hipercolesterolemia familiar, revisión panorámica: Trastorno hereditario mortal con diagnóstico sencillo y tratamiento asequible

Familiar Hypercholesterolemia, Overview: A Lethal Hereditary Disorder with Simple Diagnosis and Affordable Treatment.

Miriam Rojas-Anaya^a, Alejandra Gómez-Zepeda^a, Alejandra Vázquez-Cárdenas^{b*}, Olivia Torres-Bugarín^{c*}

^a Químico Farmacéutico Biólogo, Departamento de Biotecnologías y Ambientales, Universidad Autónoma de Guadalajara. miriam.rojas@edu.uag.mx; alejandra.zepeda@edu.uag.mx

^b Ciclo de vida, Unidad de academia de CS. De la salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. alejandra.vazquez@edu.uag.mx

^c Medicina Interna II, Unidad de academia de CS. De la salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. oliviatorres@edu.uag.mx

Autores por correspondencia

*Olivia Torres-Bugarín^a, olivia.torres@edu.uag.mx

*Alejandra Vázquez-Cárdenas^d, alejandra.vazquez@edu.uag.mx

RESUMEN

Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno subdiagnosticado, caracterizado por alta concentración de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) desde el nacimiento, y si no se trata, provoca morbilidad cardiovascular prematura. Un método efectivo y económico para detectar la HF es determinar c-LDL, por su parte el estudio genético revela familiares asintomáticos. Las mutaciones más frecuentes ocurren en el gen del receptor LDL (*LDLR*) y las menos frecuentes suceden en la apolipoproteína B100 (*ApoB 100*), apoproteína convertasa de subtilisina/kexina 9 (*PCSK9*) y en el adaptador 1 del receptor LDL (*LDLRAP1*). Los pacientes con HF heterocigotos (*HFHe*) presentan niveles de c-LDL arriba de 190 mg/dL; los pacientes homocigotos (*HFHo*) tienen la forma más severa, con concentración de c-LDL superior a 500 mg/dL. El tratamiento incluye dieta baja en grasa y fármacos hipolipemiantes principalmente estatinas en combinación con inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba). En *HFHo* o heterocigotos graves resistentes al tratamiento, se considera el uso de anticuerpos monoclonales anti PCSK9 y la aféresis c-LDL, empero, esta no está disponible en países como México. Incluso la falta de programas gubernamentales para la detección sistemática de HF es frecuente. Por tanto, esta revisión panorámica muestra las generalidades, bases genéticas, diagnóstico, características clínicas y tratamiento de la HF, con el propósito de informar y llamar la atención de profesionales de la salud, legisladores y población en general, pues son cruciales las políticas para el diagnóstico y tratamiento oportuno de estos pacientes altamente vulnerables, cuyo diagnóstico es sencillo y el tratamiento para la mayoría es asequible.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar 1, anticuerpos monoclonales 2, aféresis 3, estatinas 4, lipoproteínas de baja densidad 5.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is an underdiagnosed disorder characterized by high concentration of low-density lipoprotein (c-LDL) from birth, and if left untreated, causes premature cardiovascular morbidity and mortality. An effective and inexpensive method for detecting FH is to determine c-LDL, and genetic study reveals asymptomatic relatives. The most frequent mutations occur in the LDL receptor gene (*LDLR*) and the least frequent are in apolipoprotein B100 (ApoB 100), apoprotein convertase subtilisin/kexin 9 (*PCSK9*) and LDL receptor adaptor 1 (*LDLRAP1*). Patients with heterozygous FH (HFHe) have c-LDL levels above 190 mg/dL; homozygous patients (HFHo) have the most severe form, with c-LDL above 500 mg/dL. Treatment is a low-fat diet and lipid-lowering drugs, mainly statins in combination with cholesterol absorption inhibitors (ezetimibe). In HFHo or severe heterozygotes resistant to treatment, the use of *anti-PCSK9* monoclonal antibodies and c-LDL apheresis is considered, however, this is not available in countries such as Mexico. Even the lack of governmental programs for the systematic detection of FH is frequent. Therefore, this panoramic review shows the generalities, genetic basis, diagnosis, clinical characteristics, and treatment of FH, with the purpose of informing and calling the attention of health professionals, legislators, and the population at large.

Keywords: Familial hypercholesterolemia 1, monoclonal antibodies 2, apheresis 3, statins 4, low-density lipoprotein 5.

1. Introducción

El hipercolesterolemia familiar (HF) es un error innato del metabolismo del colesterol, que aumenta significativamente el riesgo de aterosclerosis prematura, esto se traduce en elevada morbilidad y mortalidad en adultos jóvenes, la HF es un gran desafío, ya que a pesar de ser fácil de identificar, prevenir y tratar a menudo se subdiagnostica o se diagnostica tarde. Por lo general los pacientes debutan a edad temprana con un evento cardiovascular, principalmente coronario mortal, sin embargo, en la mayoría de los casos, estos eventos podrían evitarse mediante un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno (Abifadel & Boileau, 2023).

Es importante destacar que, en la mayoría de los pacientes, el diagnóstico puede sospecharse a través de criterios clínicos y bioquímicos. No obstante, para obtener un diagnóstico definitivo, se requiere llevar a cabo un estudio genético. Incluso la identificación de una variante patogénica posibilita el inicio del diagnóstico familiar en cascada, que es considerada la estrategia más eficiente desde el punto de vista costo beneficio para identificar a las personas afectadas. Esta patología se manifiesta desde el nacimiento y se caracteriza por niveles séricos elevados de colesterol total (CT) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Por lo general, esta condición se debe a defectos en el proceso de internalización, lo que impide la eliminación adecuada de estos componentes (Baderali *et al.*, 2022; Merchán *et al.*, 2016; Metha *et al.*, 2021).

La HF se destaca como la enfermedad metabólica hereditaria más prevalente a nivel global (Singh & Bittner, 2015; Mehta *et al.*, 2021). Esta patología se asocia principalmente con aterosclerosis acelerada, la cual es causada por mutaciones en el gen del receptor de LDL (*LDLR*) con herencia AD. No obstante, también se ha observado relación con mutaciones en los genes de la apolipoproteína B (*Apo B*) y la proteína convertasa subtilina/kexina 9 (*PCSK9*), cabe mencionar que es extremadamente rara (Singh & Bittner 2015; Metha *et al.*, 2021).

El tratamiento de la HF debe de ser sostenido y de por vida, tiene como objetivo reducir el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Esto involucra cambios en el estilo de vida, pero también implica el uso continuo de medicamentos como las estatinas en combinación con hipolipemiantes como ezetimibe o anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9. Sin embargo, el tratamiento adyuvante de los casos más graves (homocigotos- HFHo) es con base en el uso de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina y simvastatina), hipolipemiantes (lomitapide, mipomersén), anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (evolocumab y alirocumab) y aféresis c-LDL,

esta última terapia no farmacológica (Merchán *et al.*, 2016).

Esta revisión panorámica cubre aspectos generales, las bases genéticas, diagnóstico, características clínicas, el papel del *LDL* y otros genes en el metabolismo del colesterol, así como el tratamiento de la HF. Su propósito es crear conciencia en la comunidad médica, legisladores, pacientes, familiares y la población en general sobre la importancia de diagnosticar y tratar a estos pacientes altamente vulnerables de manera adecuada y oportuna. Es relevante destacar que el diagnóstico es sencillo y el tratamiento es asequible. En el caso de los pacientes con HFHo, que requieren aféresis, y dado que esta opción no está disponible en México, se busca sensibilizar a las autoridades competentes la necesidad de establecer programas de detección y la implementación de este tratamiento.

2. Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos relacionados con las generalidades, mutaciones más comunes, diagnóstico, características clínicas, metabolismo del colesterol y tratamiento de la HF. Para ello, se realizó una búsqueda manual en las bases de datos PubMed y Google Académico, seleccionando los artículos más relevantes en inglés y español con fechas de publicación comprendidas entre 2013 y 2023. Se utilizaron términos MeSH específicos, como "Familial hypercholesterolemia" (4,274 documentos), "treatment" (2,690 documentos) y "genetic" (2,364). La información recopilada se organizó en carpetas de Google Drive, categorizadas por temas, títulos, más citados, y país de origen. Luego de llevar a cabo una revisión del panorama general, se eliminaron los documentos duplicados y aquellos que no se ajustaban al objetivo de la revisión. Posteriormente, se analizaron los resúmenes de los artículos restantes y se seleccionaron los que presentaban mayor interés para la presente revisión, así como aquellos que describían estudios recientes sobre la HF en México.

2.1 Metabolismo del colesterol

El colesterol y los fosfolípidos son componentes esenciales de la estructura de las membranas celulares, además de desempeñar un papel crucial en la síntesis de hormonas esteroides. Por otro lado, los triglicéridos constituyen la principal fuente de reserva energética del organismo, son vitales para el correcto funcionamiento y la supervivencia celular. En consecuencia, las células tienen la capacidad de adquirir el colesterol a través de los alimentos, mediante el proceso de metabolismo exógeno. asimismo, si es necesario, pueden sintetizar colesterol a partir del acetato mediante el metabolismo endógeno. Este último mecanismo desempeña un papel fundamental en la fisiopatología y el tratamiento de la HF (Merchán *et al.*, 2016; Real & Ascso, 2021).

La síntesis intracelular de colesterol es un proceso que se lleva a cabo en el citosol y consta de cuatro etapas, sin embargo, desde el punto de vista farmacológico, solo es regulable la primera. En esta etapa, se produce el mevalonato a partir de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA), con la ayuda de NADPH como agente reductor. Este paso es crítico en la formación de colesterol y está regulado principalmente por la enzima HMG-CoA reductasa. Esta enzima es el objetivo del tratamiento farmacológico con estatinas. Cuando se administran estatinas, se reduce la actividad de la HMG-CoA reductasa, lo que conlleva a la disminución en la producción intracelular de colesterol. De manera secundaria, esta reducción en la producción de colesterol conduce al aumento en la actividad de los receptores específicos para LDL (Merchán, *et al.*, 2016).

Además, los ácidos grasos, al ser insolubles en agua, requieren de la ayuda de las apolipoproteínas para ser transportadas, lo que origina las lipoproteínas, entre ellas las LDL. Estas en concentraciones elevadas, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis en la HF (Merchán, 2016; Singh & Bittner, 2015). Para el transporte de las LDL, se requiere del RLDL, el cual es una

glicoproteína transmembrana de clase 1 que en el retículo endoplásmico rugoso (RER) se sintetiza y glicosila tanto N como O-glicosilación. Luego, completa su maduración en el aparato de Golgi antes de dirigirse a la superficie celular. En la superficie celular, se ubica en invaginaciones de la membrana, donde forma un complejo con las lipoproteínas LDL al unirse a la apolipoproteína B-100 (APOB). La APOB es el componente proteico principal y característico de las LDL (Merchán, 2016). En el hígado, el complejo LDL-RLDL se internaliza a través de un proceso de endocitosis en vesículas revestidas de clatrina. Este proceso está mediado por la proteína adaptadora del RLDL (*RLDLAPI*). Una vez dentro de los endosomas, el pH disminuye, lo que provoca la disociación de las partículas LDL del RLDL. Como resultado, las moléculas de LDL se dirigen hacia los lisosomas, donde son degradadas en aminoácidos, ésteres de colesterol y triglicéridos, al mismo tiempo, algunas moléculas de RLDL son recicladas y retornan a la membrana plasmática.

El colesterol libre atraviesa la membrana lisosomal para ser utilizado por las células en diversas funciones y parte de este colesterol puede ser almacenado en el citoplasma tras una esterificación con un ácido graso, gracias a la acción de la enzima acil-CoA colesterol acil transferasa I (ACAT-1), la cual se encuentra en el RER (Merchán, 2016). Cabe destacar que cada una de estas etapas es susceptible de sufrir fallos, lo que necesariamente conduce a aumento en la síntesis de LDL, siendo este un factor contribuyente a la HF (Merchán, *et al.*, 2016; Real & Ascso, 2021).

2.2 Genética

La estimación de la susceptibilidad genética y la predicción del riesgo de HF son aspectos fundamentales en la detección temprana y prevención de esta patología. Las causas están relacionadas con diversas mutaciones en genes que desempeñan un papel crucial en el metabolismo de las LDL en el hepatocito. Estas mutaciones pueden afectar el receptor de LDL, el transporte, los sitios de unión al receptor en *APOB*, así como los procesos de internalización, degradación, reciclaje y proteínas adaptadoras, entre otros. De tal manera que la HF se caracteriza por su heterogeneidad genética en el metabolismo lipídico, y suele seguir un patrón de herencia dominante o codominante con una penetrancia superior al 90%. Aunque la mayoría de las mutaciones se localizan en el gen del receptor de LDL (*RLDL*), también se han identificado mutaciones menos comunes en genes como *APOB*, *PCSK9*, *STAP1*, *APOE* y el gen *RLDLAPI*. La amplia diversidad de mutaciones y variantes polimórficas en estos genes contribuye a la amplia variedad de presentaciones clínicas en la HF (Singh & Bittner 2015; Merchán *et al.*, 2016; Aggarwal & Gupta, 2018; Mytilinaiou, *et al.*, 2018; Stoll & Dell'Oca, 2019; Banderali, *et al.*, 2022).

- Gen del receptor de LDL, “*RLDL*”; El gen que codifica el receptor de LDL se encuentra en la localización cromosómica 19p13.2 y su modo de herencia es AD, con el número OMIM #606945. Este gen tiene una longitud de aproximadamente 45 kb y en aproximadamente el 90% de los casos de HF, la causa subyacente radica en mutaciones en este gen. xxx El receptor de LDL reside en la membrana plasmática del hepatocito y se recicla múltiples veces antes de ser finalmente degradado en los lisosomas. Su función principal consiste en eliminar las LDL de la circulación mediante la internalización de este complejo ligando-receptor hacia la célula, donde las LDL son degradadas. Las mutaciones en este gen afectan tanto la cantidad como la calidad de los receptores de LDL, lo que resulta en la disminución de la captura de LDL y, como consecuencia, la incapacidad de eliminar el colesterol-LDL de la circulación. Esto da como resultado la acumulación de colesterol LDL en el plasma, lo que, a su vez, conlleva a mayor riesgo de aterosclerosis prematura y aumenta más de 20 veces el riesgo de sufrir eventos coronarios (Singh and Bittner 2015; Merchán, *et al.*, 2016; Mytilinaiou, *et al.*, 2018; Banderali, *et al.*, 2022; Abifadel & Boileau, 2023). Las variantes pueden involucrar deficiencias en la cantidad o calidad de los receptores LDL, siendo catalogadas como nulas en el caso de ausencia total de receptores lo que afecta a menos del 2% de la población de receptores, o defectuosas cuando la actividad se encuentra reducida (entre el 2% y el 25%) (Ruíz, 2017). Hasta la fecha,

se han identificado diversas mutaciones en el gen *LDL*, que abarcan la región promotora, codificadora y las uniones intrón-exón. Esto incluye tanto microdeleciones como macrodeleciones e inserciones. Estas mutaciones se pueden clasificar en cinco grupos según el defecto funcional, como se muestra en la Tabla 1 (Riba, 2008; Singh & Bittner 2015; Maliachova & Stabouli, 2018; Mytilinaiou, *et al.*, 2018; Banderali, *et al.*, 2022).

Tabla 1. Clasificación de efectos de mutaciones conocidas del gen *LDL*

Clase		Características
Alelos nulos Actividad residual 0-2%	I	Nula o deficiente síntesis de receptores LDL Mutaciones: Alteran el sitio de unión, grandes deleciones, ausencia total o tamaño anormal del RNAm del promotor del receptor LDL, Sin sentido, Variantes en la zona del promotor que afectan la transcripción. Asociado a cuadros clínicos más severos HFHo: Valores plasmáticos de c-LDL extremadamente altos y pronóstico y tratamientos desfavorables. HFHe: la expresión clínica dependerá del tipo de mutación y del grado de actividad del receptor dependiente del alelo silvestre.
	II	Más frecuente Ausencia o deficiencia de transporte receptor LDL de RER a aparato de Golgi, con frecuencia por glicosilación alterada. IIa: La proteína totalmente bloqueada IIb: La proteína parcialmente bloqueada en RER Mutación: En exones codificadora del dominio de unión ligado o al EGF.
Alelos defectuosos Actividad residual del 2 al 25 %	III	Receptores que no reconocen a las LDL Defecto de unión del constituyente apo-B de la LDL Trasporte intracelular óptimo, pero el LDL es imperfecto. Mutaciones: En exones de los dominios de unión o del EGF. Se producen receptores normalmente transportados a la superficie de la célula, pero se unen principalmente lipoproteínas ricas en apo-E. La unión a LDL se disminuye según la mutación.
	IV	Defectos de internalización Principalmente se altera únicamente el dominio citoplásmico Modificación de los dominios citoplásmico y transmembrana Receptores LDL con transporte óptimo Conexión en superficie celular, defectos en vesículas de clatrina 4A: Suelen encontrarse en el dominio citoplásmico del receptor, en particular afectando las secuencias involucradas en la migración del complejo receptor-lipoproteína hacia las vesículas cubiertas de clatrina. 4B: Alteran el dominio del receptor que facilita la unión a la membrana celular.
	V	Defecto de reciclaje Alelos que afectan la disociación pH-dependiente del complejo receptor-ligando en la endosoma, esto impide el procesamiento de LDL y el reciclaje del receptor.

HFHe – Heterocigoto; HFHo-Homocigoto; LDL- Lipoproteínas de baja densidad;
Receptores LDL- Receptor de lipoproteínas de baja densidad; EGF- Factor de crecimiento epidérmico.

- *Gen de la apolipoproteína B-100 (APO B-100)*; El gen del receptor de LDL se localiza en el cromosoma 2, en el intervalo cromosómico 2p23-24.1, y tiene el número de registro OMIM #14401. La longitud del gen es de aproximadamente 42.6 kb, y su herencia es AD. En alrededor del 2-12% de los pacientes con HF, se presenta afectación en la unión de las partículas de LDL. Esto se debe a la proteína adaptadora que conecta las partículas de c-LDL con su receptor. Las

mutaciones en este gen dan lugar a proteínas con una capacidad limitada de unir la LDL al receptor, lo que resulta en la acumulación extracelular de colesterol y aumento en la síntesis celular, lo que, a su vez, conduce al incremento de las partículas de c-LDL en la circulación (Banderali et al., 2022; Ruíz, 2017). Las mutaciones más frecuentes se encuentran en la secuencia que codifica el dominio de unión al receptor de LDL y causan un tipo de HF conocida como Apo B defectuosa familiar (FDB), que se caracteriza por un fenotipo menos grave (Singh & Bittner 2015; Merchán, et al., 2016; Stoll & Dell'Oca, 2019)

- Gen de la *Subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)*; La localización cromosómica del gen es *1p32.3* y mide 25.3 kb, cuyo modo de herencia es AD. Es responsable del 1-3 % de los pacientes con HF, causa aumento en el catabolismo de receptor LDL, este gen codifica la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*), la cual se une al complejo receptor LDL-ApoB100, esto favorece la degradación lisosomal y estimula la secreción de quilomicrones en las células intestinales y en pacientes con HF las concentraciones se encuentran más elevada. La mutaciones de ganancia de la función de *PCSK9* que invariablemente aumentan los niveles plasmáticos de c-LDL y una que genera reducción importante en el c-LDL (pérdida de la función de la *PCSK9*) (Singh & Bittner 2015; Merchán et al., 2016; Ruíz, 2017; Mytilinaiou, et al., 2018; Stoll & Dell'Oca, 2019; Abifadel & Boileau, 2023).
- *Gen de la proteína adaptadora del receptor de LDL (Receptor LDLAP1)*. Este defecto es extremadamente raro y el gen responsable se encuentra en la localización cromosómica *1p36.11*. El gen tiene longitud de aproximadamente 25.2 kb, y la herencia es de tipo AR. Las mutaciones en este gen afectan a menos del 1% de los pacientes con HF. La proteína correspondiente es de naturaleza citosólica y desempeña un papel crucial en el proceso de internalización o endocitosis del receptor de LDL dependiente de clatrina. Esto se logra a través del dominio de unión a fosfotirosina, que se une directamente a la cola citoplásmica del receptor (Singh & Bittner 2015; Merchán, et al., 2016; Ruíz, 2017; Mytilinaiou, et al., 2018; Stoll and Dell'Oca, 2019; Abifadel & Boileau, 2023).
- *Genes ABCG5 y ABCG8*. Estos genes codifican para dos proteínas esterolina -1 y -2, que son esenciales para la regulación de la absorción y excreción de esteroides. Las mutaciones en cualquiera de ellos provocan un trastorno lipídico, llamado sitosterolemia. Esta enfermedad de herencia AR es poco frecuente y genera una fenocopia de HF, con altos niveles de esteroides en plasma y aumento de c-LDL. Los hallazgos clínicos incluyen xantomas, artralgias y aterosclerosis prematura (Stoll & Dell'Oca, 2019; Merchán, et al., 2016).

De acuerdo con el genotipo, hay diversos grupos de individuos:

- Heterocigoto (HFHe): Poseen un alelo mutado y otro silvestre, cuya frecuencia aproximada es de 1: 200-500 individuos de la población general, se caracteriza por concentración de c-LDL que oscila entre 190-400 mg/dl (2 a 3 veces los valores normales). Los signos clínicos son menos frecuentes y de no ser tratados adecuadamente los eventos coronarios se observan en edades entre los 30 y 55 años (Singh & Bittner 2015; Merchán, et al., 2016; Drouin-Chartier, et al., 2017; Stoll & Dell'Oca, 2019; Metha et al., 2021; Banderali, et al., 2022).
- Homocigotos (HFHo): Estos pacientes presentan ambos alelos mutados; son HFHo verdaderos si ambos alelos poseen la misma mutación, su frecuencia oscila entre 1:1000,000 - 300,000 individuos (Stoll & Dell'Oca, 2019; Metha, et al., 2021; Singh & Bittner 2015), es el fenotipo más severo, con niveles de c-LDL de entre 460 - 1,160 mg/dL (6 a 8 veces los valores normales) (Metha et al., 2021). El cuadro clínico es más grave que en HFHe, estos pacientes desarrollan depósitos subcutáneos de colesterol (en piel, tendones y córnea), enfermedad cardiovascular, principalmente coronaria y compromiso valvular aórtico entre otras complicaciones

cardiovasculares potencialmente mortales, desde la primera década de la vida (Singh & Bittner 2015; Banderali, *et al.*, 2022; Merchán, *et al.*, 2016; Drouin-Chartier, *et al.*, 2017).

- HFHe compuesto: Estos pacientes heredaron mutaciones distintas en los dos alelos del mismo gen y los HFHe dobles, heredaron mutaciones en genes diferentes de ambos padres. En ambos casos su frecuencia es extremadamente rara, pero el cuadro clínico podría ser grave (Merchán, *et al.*, 2016; Singh & Bittner 2015);

No obstante, que se estiman las frecuencias citadas, se piensa que estas están subdiagnosticadas, por lo que se calcula que la frecuencia de HF debe de ser mayor (Merchán, *et al.*, 2016; Abifadel and Boileau, 2023), por otro lado, la frecuencia puede cambiar entre poblaciones de acuerdo al grado de consanguinidad (Singh & Bittner 2015; Abifadel & Boileau, 2023), pero en términos generales se calcula que en todo el mundo hay alrededor de 13- 35 millones de personas afectadas (Singh & Bittner 2015; Abifadel & Boileau, 2023), de los cuales del 20-30 % son niños y adolescentes (Banderali, *et al.*, 2022). Debido a la elevada frecuencia de pacientes afectados y la gravedad de las consecuencias, la Organización Mundial de la Salud ha catalogado a la HF como un problema de salud pública mundial, el cual debe diagnosticarse y tratarse para disminuir el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (Motkowski *et al.*, 2022; Maliachova & Stabouli, 2018).

2.3 Características clínicas

Los pacientes con HFHo pueden permanecer asintomáticos durante las primeras décadas de la vida, pero sin el tratamiento adecuado, podrían desarrollar una enfermedad cardíaca isquémica a edad temprana. Algunos pacientes pueden desarrollar acumulación de colesterol en los tendones y articulaciones, lo que se conoce como xantomas, que son especialmente comunes en los tendones extensores de los dedos de las manos y en el tendón de Aquiles. Estos xantomas pueden ser incapacitantes, incluso en una edad temprana, lo que reduce significativamente la esperanza de vida (Singh & Bittner 2015; Mytilinaiou, *et al.*, 2018).

Otros pacientes pueden presentar acumulación de colesterol en los ojos, lo que da como resultado la formación del arco corneal. Clínicamente, el arco corneal es similar al arco senil, por lo que la edad de inicio de este signo es crucial para diferenciar uno del otro. Además, el xantelasma, que son placas amarillentas de colesterol en la piel de los párpados, suele estar presente en algunos casos. Además de estos signos visibles, se pueden detectar cambios funcionales y morfológicos en la pared vascular, como el aumento en el grosor íntima-media carotídeo y la dilatación mediada por flujo, que son marcadores de la aterosclerosis y se encuentran alterados (Banderali, *et al.*, 2022; Abifadel & Boileau, 2023).

Por otra parte, los pacientes con HFHo presentan un cuadro clínico más grave en comparación con los pacientes HFHe. La mayoría de los casos, también pueden desarrollar xantomas, xantelasma y arco corneal, pero estos signos son de mayor tamaño y aparecen a edad más temprana. Además, las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular generalmente comienzan en la primera década de la vida en estos pacientes (Singh & Bittner 2015; Mytilinaiou, *et al.*, 2018; Banderali, *et al.*, 2022; Abifadel & Boileau, 2023).

2.4 Diagnóstico

Ante este panorama, los expertos recomiendan realizar el tamizaje entre los 9 y 11 años. Sin embargo, si existe antecedente familiar de HF, se puede considerar iniciar el tamizaje a partir de los 2 años, antes no se recomienda debido a la variabilidad en la concentración de lípidos en edades tempranas (Singh and Bittner, 2015). Esta práctica tiene el potencial de detectar a hasta el 90% de los niños afectados y permite iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible. Es especialmente

beneficioso en los jóvenes, ya que son quienes obtienen mayores ventajas de un diagnóstico y tratamiento oportuno (Maliachova & Stabouli, 2018; Singh & Bittner 2015; Aggarwal & Gupta, 2018).

En un alto porcentaje de los casos, el diagnóstico puede llevarse a cabo con la ayuda de criterios clínicos y de laboratorio. Para ello, se utilizan los parámetros establecidos por diferentes sistemas de diagnóstico, como el Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), el sistema de Simon Broome, o los criterios del sistema Make Early Diagnosis To Prevent Early Death (MedPed). Estos sistemas toman en consideración datos bioquímicos, en particular, los niveles de c-LDL, así como antecedentes familiares, historia personal, exploración física, examen clínico y el análisis genético (Singh & Bittner, 2015; Aggarwal & Gupta, 2018;).

En la guía DLCN, el examen físico carga muy importante en el diagnóstico, y se utiliza un sistema de puntuación basado en 8 puntos que indica la probabilidad de tener la enfermedad. Por ejemplo, la presencia de xantomas tendinosos se evalúa con 6 puntos, el arco corneal antes de los 45 años se puntúa con 4 puntos, y la detección de una mutación en el gen RLDL se califica con 8 puntos. Por lo tanto, si los pacientes presentan estos dos signos en la exploración física, prácticamente se establece el diagnóstico clínico, lo que debería generar sospechas de HF. Además, si los niveles de c-LDL superan los 160 mg/dL, o si existe algún familiar de primer grado con xantomas tendinosos, antecedentes de enfermedades cardiovasculares a una edad temprana, familiares con concentraciones de colesterol total por encima de 7,5 mmol/l (290 mg/dL), familiares de primer grado con valores superiores a 6,7 mmol/l (260 mg/dL), o si se detectan mutaciones en los genes RLDL, APOB o PCSK9, se establece prácticamente un diagnóstico confirmatorio de HF (Singh & Bittner, 2015).

Al identificar a un paciente mediante niveles elevados de c-LDL, compatibles con diagnóstico clínico y bioquímico de HF, es necesario descartar causas secundarias de hipercolesterolemia como hipotiroidismo, daño hepático, renal, enfermedades autoinmunes, entre otras (Singh & Bittner 2015). Además, si se cuenta con la infraestructura y los recursos económicos es fundamental la identificación del gen alterado ya que es crucial en el diagnóstico y tratamiento oportuno del caso índice, así como el de sus familiares (Banderali, *et al.*, 2022).

Una vez que ya se tiene el diagnóstico preciso de la enfermedad, hay que clasificar al paciente por grupo de edad y por factores de comorbilidad (si ya tuvo o no algún tipo de evento cardiovascular). Además, se deben establecer metas, como alcanzar niveles de c-LDL lo más próximos a parámetros normales. En niños lo ideal es alcanzar 130 mg/dL y en adultos menos de 100 mg/dL; sin embargo, en los adultos con antecedente de evento cardiovascular o con alto riesgo cardiovascular, a veces se debe mantener el c- LDL <70 mg/dL y, en algunos casos, hasta <55 mg/dL. Para el seguimiento se pueden solicitar estudios de laboratorio entre 6 y 12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, el seguimiento puede ser semestral o incluso anual. Respecto al tratamiento, es fundamental que el paciente este consciente que no debe de suspenderse y es de por vida, aunque se alcancen valores óptimos (Singh & Bittner, 2015).

Una vez que se ha confirmado el caso en estudio, es esencial llevar a cabo el tamizaje en cascada. Esto es crucial para identificar nuevos casos en la familia, ya que, al tratarse de una enfermedad AD, es posible que más de un individuo en la familia esté afectado. De hecho, aproximadamente el 50% de los familiares de primer grado podrían estar afectados (Singh & Bittner, 2015; Aggarwal & Gupta, 2018). El cribado genético en cascada desempeña un papel fundamental al identificar precozmente a los familiares portadores asintomáticos de un individuo afectado. Esto permite iniciar a tiempo el tamizaje de vigilancia en estos familiares. De esta manera, se puede diagnosticar a una gran proporción de pacientes asintomáticos que eventualmente manifestarán signos de la enfermedad en la edad adulta, a aquellos con un fenotipo más leve y a los que tienen un diagnóstico

equivoco debido a la superposición de los valores de LDL. Todos estos casos podrían pasar desapercibidos si se depende únicamente del tamizaje clínico. Además, el diagnóstico genético proporciona comprensión más profunda de las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo, lo que puede ser utilizado para personalizar el tratamiento (Aggarwal & Gupta, 2018).

2.5 Tratamiento

En el tratamiento de la HF, los cambios en el estilo de vida son fundamentales, pero es imperativo incluir la utilización de fármacos hipolipemiantes. Es importante tener en cuenta que, dado que se trata de una enfermedad genética, el tratamiento debe mantenerse de por vida una vez que se ha establecido. El enfoque del tratamiento depende de la causa subyacente del trastorno de HF, así como de la respuesta y tolerancia de los pacientes a los medicamentos utilizados. Debido a los defectos moleculares, no siempre se logra una reducción eficiente de las concentraciones de c-LDL con monoterapia, por lo que a menudo se requiere la combinación de varios medicamentos. Es esencial recordar que el tratamiento de la HFHo es especialmente desafiante.

Los tratamientos además de los cambios en el estilo de vida incluyen hipolipemiantes, como estatinas, fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico y sus derivados, y otros agentes reductores del colesterol y los triglicéridos. Además, se han desarrollado inhibidores de la proteína PCSK9 y se pueden considerar técnicas como la aféresis de c-LDL, e incluso en casos extremos, el trasplante hepático (Merchán *et al.*, 2016). En México, los tratamientos más comunes se detallan en la Tabla 2 (Metha, *et al.*, 2021).

Hipolipemiantes

Son fármacos eficaces en la reducción de la concentración de c-LDL y colesterol total, así como en la progresión de la aterosclerosis y el riesgo de episodios coronarios prematuros, por tanto, reducen el riesgo de morbilidad y mortalidad (Motkowski, *et al.*, 2022; Maliachova & Stabouli, 2018). Se cuentan en diversas clases los que actúan en las diferentes fases del metabolismo de los lípidos como el metabolismo endógeno o exógeno, circulación enterohepática o transporte inverso del colesterol.

Estatinas o inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Actualmente son los fármacos de primera elección son la Simvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina. (Merchán, *et al.*, 2016), suelen darse solos o en combinación con fármacos como la Ezetimiba, estas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado mediante la inhibición de la actividad de la enzima hidroximetil coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima responsable de elevar o reducir la producción de colesterol, además induce la expresión del gen *RLDL*. La actividad de esta enzima se reduce cuando la estatina esta activa, estimulando la síntesis de colesterol y aumenta la acción de receptor LDL, el beneficio es mayor para los pacientes HFHe que para HFHo, en estos últimos la efectividad es muy baja e incluso nula (Pascual-Fuster, 2016). En los casos en los que la expresión de receptores está disminuida, o cuando el mecanismo de hipercolesterolemia no los involucra, la efectividad puede ser muy alta, no obstante, existe un número no despreciable de pacientes que no tolera la terapia con estatinas (Ruiz, 2017).

- *Fibratos* (derivados del ácido fibríco); Clofibrato, Bezafibrato, Clofibrato de aluminio, Gemfibrozil, entre otros. Son drogas que actúan como agonistas del receptor- α activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- α), reduce la síntesis de VLDL y aumenta la eliminación de TG. Además, los fibratos aumentan modestamente las HDL y reducen los niveles de CT y LDL (Merchán, *et al.*, 2016; Mytilinaiou, *et al.*, 2018).
- *Secuestradores de ácidos biliares*; Colestiramina, Colestipol, Colextran, Colesevelam, son los

más antiguos y ya no son de uso común, disminuyen la recaptación de grasas en la circulación enterohepática y aumentan la eliminación de sales biliares, su mecanismo de acción consiste en ligar ácidos biliares en el lumen del intestino, forman complejos insolubles que son excretados en las heces. No tienen absorción sistémica, gracias a ello los efectos adversos son mínimos; la mayoría de los síntomas se limitan al sistema digestivo. Su inconveniente es la administración durante varias veces al día y la frecuente intolerancia por molestias digestivas (Merchán, *et al.*, 2016).

- *Ácido nicotínico y derivados*; Niceritrol, Nicotina-Ácido Nicotínico, Nicofuranosa, Nicotinato de aluminio, Alcohol nicotínico -piridilcarbinol-, Acipimox. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la producción hepática de VLDL y por ende de su metabolito LDL (fase de metabolismo endógeno), además incrementa el HDL hasta en un 30-35% ya que reduce la transferencia de colesterol del HDL al VLDL y disminuye el catabolismo hepático de Apo A1 (Merchán, *et al.*, 2016).
- Otros agentes reductores del colesterol y triglicéridos; Ezetimiba, Dextrotiroxina, Omega-3-triglicéridos, Piridoxal, entre otros. Particularmente Ezetimiba es un inhibidor de la absorción de colesterol a nivel intestinal, inhibe tanto la absorción del colesterol proveniente de la dieta como el colesterol biliar (metabolismo exógeno y circulación enterohepática). Además, no interfiere con la absorción de otros lípidos (triglicéridos y vitaminas liposolubles). Indirectamente provoca aumento en los receptores hepáticos de LDL con el objetivo de aumentar la síntesis hepática de colesterol a manera de compensación por el colesterol que deja de absorberse (Merchán, *et al.*, 2016).

Anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína PCSK9

Estos son fármacos que recientemente fueron aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y aún su distribución es limitada a nivel mundial. Los más utilizados son Evolocumab, Alirocumab y Bococizumab, se suministran principalmente cuando el tratamiento convencional no es suficiente para normalizar los niveles de lípidos, para ello es de vital importancia conocer todo el estado de salud del paciente para determinar la dosificación adecuada a sus características, así como valorar la tolerancia a los fármacos y llevar a cabo un buen seguimiento de la enfermedad (Pascual-Fuster, 2016). La PCSK9 es una proteína que se une a los receptores de LDL, precipita la degradación de estos últimos y por tanto eleva los niveles plasmáticos de c-LDL. La inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales reduce eventos cardiovasculares, ya que en los hepatocitos evita la degradación de los receptores, permite su reciclaje y la mayor captación de c-LDL, al inhibir esa proteína se protegen los receptores, que pueden entonces no sólo cumplir su función de captura de LDL. Cada ciclo dura entre 10 y 20 minutos y recirculan varios cientos de veces durante aproximadamente 20 horas (Ruíz, 2017; Merchán, *et al.*, 2016). Específicamente Evolocumab y Alirocumab, son una excelente alternativa en los casos de HFHe, así como en algunos casos HFHo y de personas con alto riesgo cardiovascular, cuyos niveles de c-LDL no pueden ser controlados con dosis máximas toleradas de las estatinas de mayor efectividad, además de Ezetimibe y cambios en el estilo de vida (Ruíz, 2017; Merchán, *et al.*, 2016).

Fármacos que alteran la producción y secreción de lipoproteínas con ApoB

- *Lomitapide*; Se administra vía oral e inhibe la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTTP), enzima clave en el ensamblaje y secreción de lipoproteínas que contienen ApoB, tanto en el hígado (VLDL con ApoB 100) como en el intestino (quilomicrones con ApoB 48). Por tanto, la inhibición de esta enzima disminuye la síntesis y secreción de la VLDL y quilomicrones y así es capaz de reducir los niveles plasmáticos de Colesterol total, triglicéridos y c-LDL. Debido a su mecanismo de acción, el bloqueo de la MTTP no tiene efecto en receptor

LDL, cualidad que lo hace muy atractivo para el manejo de la HFHo (Merchán, *et al.*, 2016; Mytilinaiou, *et al.*, 2018).

- *Mipomersén*; Es un oligonucleótido antisentido que se une a la secuencia del ARN mensajero que codifica la ApoB 100, inhibe su traducción ribosomal y evita así la formación de la proteína, fenómeno que lleva a la disminución en el ensamblaje de VLDL. Se aplica semanalmente en forma subcutánea y reduce los niveles plasmáticos de cLDL entre 25 y 36%, de TG, de Lp(a), de ApoB y de colesterol no-HDL. Las lipoproteínas que contienen ApoB 48, como los quilomicrones, no se ven afectadas porque su origen es intestinal y no hepático. El efecto adverso más frecuente, y que está relacionado con su mecanismo de acción, es la esteatosis hepática, también pueden aparecer reacciones en el sitio de inyección (Merchán, *et al.*, 2016; Mytilinaiou, *et al.*, 2018).

Tabla 2. Fármacos de uso más frecuente en el tratamiento de Hipercolesterolemia Familiar en México*

Fármaco Indicación/Dosis/ Frecuencia de uso n (%)	Efecto	Efectos secundarios
Estatinas Inhibidor selectivo de HMG-CoA reductasa 296 (88.1)	<i>Atorvastatina</i> 80 mg/día 152 (45.2)	Hepatotoxicidad Miototoxicidad (Elevación de transaminasas y aparición de síntomas musculares). Diarrea Dolor de articulaciones, torácico, espalda. Malestares gastrointestinales Pérdida de memoria Parestesia
	<i>Rosuvastatina</i> (10 - 40 mg/día) 84 (25)	
	<i>Pravastatina</i> 40 mg/día 21 (6.3)	
	<i>Simvastatina</i> 40 mg/día 37 (11)	
Otros agentes reductores del colesterol y triglicéridos	<i>Ezetimiba</i> 10 mg/día 120 (35.7)	Dolor de cabeza y articulaciones Síntomas gripales Diarrea
Anticuerpos monoclonales AntiPCSK-9 25 (7.4)	<i>Evolocumab</i> <i>Alirocumab</i> <i>Bococizumab</i> Subcutánea/15-30 días	Reacciones locales como eritemas, prurito, edema o dolor.

Ácido nicotínico y derivados	Niacina 2 (0.6)	Disminución de lipoproteínas de baja densidad, bloqueo de síntesis de triglicéridos	Toxicidad hepática Aumento de ácido láurico Intolerancia a glucosa
Fibratos	Bezafibrato 25(7.4)	Agonistas del receptor activado de peroxisomas, bajando concentraciones de colesterol y aumento de triglicéridos,	Problemas gastrointestinales

*Registro Mexicano de HF 2017-2019, datos basados en 336 pacientes (Metha, *et al.*, 2021).

Aféresis terapéutica

Es un procedimiento costoso y que requiere mucho tiempo, pero muy eficaz. Es un proceso de filtración de circulación extracorpórea, para extraer, en el caso de la HF, las Apo B-100 consideradas las más aterogénicas, con este proceso se elimina del 50 al 70 %, esto mediante la ayuda de moléculas de sulfato de dextrano o heparina y su posterior precipitación extracorpórea. Este procedimiento se aplica principalmente en pacientes HFHo o en aquellos que no alcanzan los niveles deseables de LDL a pesar de una farmacoterapia adecuada, con frecuencia de 7 a 14 días. Sin embargo, no siempre se pueden alcanzar los objetivos terapéuticos y si se pueden presentar algunos efectos adversos como hipotensión, hipocalcemia, anemia ferropénica, dolor de cabeza y abdominal, fatiga, edema, náuseas, mareos, alergias, hemólisis y shock, entre otros, no obstante, debe considerarse cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados. Es un tratamiento costo-efectivo relativamente seguro, que disminuye el 80 % de la formación de xantomas y episodios coronarios mortales y no mortales. Este tratamiento no se encuentra disponible en muchos países, entre ellos México (Mytilinaiou, *et al.*, 2018; Merchán, *et al.*, 2016).

Trasplante hepático y otras intervenciones quirúrgicas

Esta alternativa es considerada en pacientes HFHo en los que los tratamientos farmacológicos han resultado ineficaces. Con este procedimiento la disminución de los niveles de c-LDL es similar a la de combinar cambios en el estilo de vida, medicamentos y aféresis. No obstante, su aplicación es muy limitada debido al elevado riesgo de complicaciones pre y postoperatorias, tasas de mortalidad significativas, la escasez de órganos donantes y la necesidad de tratamiento inmunosupresor a lo largo de toda la vida (Merchán, *et al.*, 2016).

Dieta y estilo de vida

Además de tratamiento farmacológico obligado es fundamental que el paciente que padezca de HF lleve a cabo un estilo de vida saludable, que incluya una dieta tipo mediterránea, con frutas y verduras, baja en grasas saturadas y alta en grasas monoinsaturadas (aguacate, aceitunas, nueces y aceite de oliva y pescado), así como pescado con alto contenido de ácidos grasos insaturados. También se recomienda realizar actividad física aeróbica aproximadamente 150 minutos a la semana, en cambio a los pacientes que padecen de obesidad o sobrepeso se les recomienda realizar 300 minutos a la semana siempre y cuando se cuide el alto riesgo de un evento agudo (Mytilinaiou, *et al.*, 2018; Merchán *et al.*, 2016).

3 Conclusión

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica ostenta el título de ser la principal causa de mortalidad a nivel global. A pesar del alto riesgo de aterosclerosis prematura y las afecciones cardiovasculares, HF aún es preocupante su subdiagnóstico incluso a nivel internacional. Esta enfermedad metabólica hereditaria se encuentra entre las más comunes, y puede originarse por mutaciones en los genes *LDLR* (90% de los casos), *APOB* y *PCSK9*, en el caso de las formas AD, o en el gen *APOE* y, para las formas menos comunes, en el gen *LDL-RAP1*, lo cual genera un abanico muy amplio de cuadros

clínicos lo que supone la implementación de tratamientos altamente personalizados.

Por supuesto, la identificación de los genes involucrados ha sido un pilar fundamental para perfeccionar tanto el diagnóstico como el tratamiento de la HF, donde desempeña un papel fundamental la tipificación del caso índice y la subsecuente cascada de identificación de familiares y establecer genotipos HFHo o HFHe, lo que repercutiría en la mejor atención.

Desde la introducción de las estatinas (tratamiento de primera elección) hasta el descubrimiento de la PCSK9 y la rápida disponibilidad de inhibidores de la PCSK9, son testigo de notables avances. En las últimas dos décadas, se han logrado progresos significativos en las herramientas de diagnóstico clínico y genético, así como en el conjunto de opciones terapéuticas contra la HF. Sin embargo, aún falta ampliar los esfuerzos para cada día mayor número de personas se beneficien de todos estos avances.

Esta enfermedad se manifiesta a través de características fenotípicas distintivas, como los xantomas y niveles anormalmente elevados de LDL, entre otros rasgos. Estas particularidades permiten generar sospechas rápidas y, por lo tanto, posibilitan su detección temprana. Sin embargo, es motivo de preocupación que estas afecciones a menudo no sean diagnosticadas debido a la falta de conocimiento acerca de estos trastornos. Es de suma importancia que se incluya el cribado neonatal para estas enfermedades, con el objetivo de salvar vidas. Explorar detenidamente el historial clínico del paciente se convierte en una premisa esencial para proporcionarle un tratamiento eficaz y no invasivo. Esta estrategia busca tanto la accesibilidad de los medicamentos como la mejora del estilo de vida del paciente.

El fomento del conocimiento entre los profesionales de primer contacto, pacientes, familiares, legisladores y población en general promoverá la mejor prevención, diagnóstico y acceso al tratamiento, con un enfoque inclusivo para todos los pacientes, desempeñará un papel crucial en la disminución de la carga que esta enfermedad conlleva a lo largo de toda la vida.

Conflictos de interés: No declarada

Contribución de autores

RAM: Concepción y redacción del documento

GZA, Concepción y redacción del documento

VCA: Redacción y supervisión del documento

TBO. Concepción, coordinación, redacción del documento, revisión de la versión final.

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG), por las facilidades por el periodo sabático. A la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) por todas las facilidades y el apoyo recibido por estancia posdoctoral. A la Asociación Científica de Genética y Toxicología (ACGT) por el apoyo otorgado. A CONAHCYT - Programa Estancia posdoctoral por México 2023, Modalidad Académica (Registro: 19104).

Referencias

Abifadel, M., Boileau, C. (2023). Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *J Intern Med.*293(2), 144-165. doi: 10.1111/joim.13577.

Aggarwal, B., Gupta, N. (2018).] Familial Hypercholesterolemia: Nip the Evil in the Bud. *Indian J Pediatr. The indian Journal of Pediatrics*,85(5), 331-332. doi: 10.1007/s12098-018-2664-6.

Banderali, G., Capra, M. E., Biasucci, G., Stracquaino, R., Viggiano, C., Pederiva, C. (2022). Detecting

- Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Italian Journal of Pediatrics* 15, 48(1), 115.1-6. doi: 10.1186/s13052-022-01257-y.
- Drouin-Chartier, J.P., Hogue, J. C., Tremblay, A. J., Bergeron, J., Lamarche, B., Couture, P. (2017). The elevation of plasma concentrations of apoB-48-containing lipoproteins in familial hypercholesterolemia is independent of PCSK9 levels. *Lipids Health Dis.* 15; *Lipids in health and disease* 16(1), 119 [1-8]. doi: 10.1186/s12944-017-0502-x.
- Maliachova, O., Stabouli, S. (2018). Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 24(31), 3672-3677. doi: 10.2174/1381612824666181010145807.
- Merchán, A., Ruiz A.J., Campo, R., Prada, C.E., Toro, J.M., Sánchez, R., Gómez, J.E., Jaramillo, N., Molina, D.I., Vargas-Uricoechea, H., Sixto, S., Castro, J. M., Quintero, A. E., Coll, M., Slotkus, S., Ramírez A., Pachajoa H., Ávila, F.A., Alonso, K.R. (2016). Hipercolesterolemia familiar: Un artículo de revisión. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(4), 4-26. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002>
- Mehta, R., Martagon, A.J., Galan, G.A., Antonio, N.E., Vargas, A., Elias-Lopez, D., Gonzalez-Retana, G., Rodríguez-Encinas, B., Ceballos-Macias, J.J., Romero-Zazueta, A., Martinez-Alvarado, R., Morales-Portano, J.D., Alvarez-Lopez, H., Sauque-Reyna, L., Gomez-Herrera, L.G., Simental-Mendia, L.E., Garcia-Aguilar, H., Ramirez-Cooremans, E... & Aguilar-Salinas, C.A. (2021). Mexican Familial Hypercholesterolemia Group. Familial hypercholesterolemia in Mexico: Initial insights from the national registry. *Journal of Clinical Lipidology*, 15(1), 124-133. doi: 10.1016/j.jacl.2020.12.001.
- Motkowski, R., Maciejczyk, M., Hryniewicka, M., Karpińska, J., Mikołuc, B. (2022). Effect of Statin Therapy on the Plasma Concentrations of Retinol, Alpha-Tocopherol and Coenzyme Q10 in Children with Familial Hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther. Cardiovascular drugs and therapy*, 36(1), 75-84. doi: 10.1007/s10557-020-07091-w.
- Mytilinaiou, M., Kyrou, I., Khan, M., Grammatopoulos, D.K., Randeve, H.S. (2018). Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Frontiers in pharmacology*, 9(707). doi: 10.3389/fphar.2018.00707.
- Pascual-Fuster, V. (2016). Tratamiento farmacológico de la dislipemia en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular. (2016). *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 18(3), 95-108.
- Real, J. T., Ascaso, J. F. (2021). Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias. (2021). *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis: Publicacion Oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 3(1), 3-9. doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.008.
- Riba, L. (2008). Genes implicados en las formas monogénicas de la hipercolesterolemia familiar. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 6(1), 24-31.
- Ruíz, A. J. (2017). PCSK-9: papel en las hipercolesterolemias y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24(2), <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.021>.
- Singh, S., Bittner, V (2015). Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Current atherosclerosis reports*, [17(3),] 482 [1-8]. doi: 10.1007/s11883-014-0482-5.
- Stoll, M., Dell'Oca N. (2019). Genética del hipercolesterolemia familiar. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 34(3), 239-259. doi: 10.29277/cardio.34.3.21.