

DISLIPIDEMIA MIXTA SEVERA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Miguel A. Aguirre^{1,2}, Carem Prieto², Seilee Hung Huang¹, Yajaira Briceño¹, Mariela Paoli¹

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. ²Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 205-216

RESUMEN

Objetivo: Dar a conocer una presentación atípica de dislipidemia mixta severa en población pediátrica y su abordaje diagnóstico y terapéutico.

Caso Clínico: Escolar femenina de 7 años de edad, quien es referida por presentar suero lactescente, evidenciado al realizarle pruebas de laboratorio. Examen físico: talla, peso e índice de masa corporal en percentil 50, hepatomegalia palpable no dolorosa. Paraclínicos de ingreso: glucemia 114 mg/dl, colesterol: 166 mg/dl y triglicéridos: 1200 mg/dl. Electroforesis: se evidencia VLDL y quilomicrones. Se hace diagnóstico de hiperlipoproteinemia tipo V, se inicia tratamiento con modificación de estilo de vida y ácidos omega 3, 1500 mg/día. Persisten niveles elevados de triglicéridos y aumenta el colesterol, por lo que se omite el omega 3 y se indica tratamiento con ezetimiba 10 mg y ciprofibrato 50 mg diarios. El estudio genético evidenció una variante intrónica G/C en el intrón 7 para el gen de PPAR α , correlacionándose con un riesgo elevado de hipertrigliceridemia y mutación del exón 4 del gen del receptor de LDL, por lo que se modifica el diagnóstico a dislipidemia mixta con elevación de VLDL, quilomicrones y LDL. La evolución actual ha sido satisfactoria.

Conclusión: Las hiperlipidemias primarias son un grupo de patologías con frecuencia variables de acuerdo a los diferentes fenotipos presentes. El diagnóstico diferencial es importante para descartar una causa secundaria. La electroforesis y el estudio genético orientan al diagnóstico, y el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de la clínica del paciente, los niveles de lípidos plasmáticos y los factores de riesgos asociados.

Palabras clave: Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia tipo v, dislipidemia hiperlipidemias primarias.

SEVERE MIXED DYSLIPIDEMIA IN PEDIATRIC POPULATION. DIAGNOSIS AND TREATMENT. ABOUT A CASE.

ABSTRACT

Objective: To present an atypical presentation of severe mixed dyslipidemia in the pediatric population and its diagnostic and therapeutic approach.

Artículo recibido en: Febrero 2016. Aceptado para publicación en: Junio 2016.
Dirigir correspondencia a: Miguel A. Aguirre. Email: miguelaguir@gmail.com

Case Report: Female 7-year-old is referred because of presenting lactescent serum, evidenced by laboratory tests. Physical exam: height, weight and body mass index in the 50th percentile, painless palpable hepatomegaly. Initial paraclinical: glucose 114 mg/dl, cholesterol 166 mg/dl and triglycerides 1200 mg/dl. Electrophoresis: evidence of VLDL and chylomicrons. Hyperlipoproteinemia type V diagnosis is made; treatment is initiated with lifestyle modification and omega 3 fatty acids, 1500 mg/day. However, given the persistence of high levels of triglycerides and cholesterol, the omega 3 fatty acids is omitted and treatment with ezetimibe 10 mg and ciprofibrate 50 mg daily, is indicated. Genetic studies revealed an intronic variant G/C in intron 7 for gene PPAR α , correlated with a high risk of hypertriglyceridemia, and a mutation of exon 4 of gene LDL receptor; for this reason, the diagnosis is modified to mixed dyslipidemia, with elevated VLDL, LDL and chylomicron. The current evolution has been satisfactory.

Conclusions: Primary hyperlipidemia is a group of diseases with variable frequency according to the different phenotypes present. The differential diagnosis is important to exclude a secondary cause. Electrophoresis and genetic study guide the diagnosis. Treatment should be individualized depending on the clinical findings of the patient, plasma lipid levels, and associated risk factors.

Key words: hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia type V, primary hyperlipidemia dyslipidemia.

INTRODUCCIÓN

Las dislipemias primarias o de origen genético son unas de las enfermedades de mayor relevancia socio-sanitaria dentro de los errores innatos del metabolismo, esto es debido a su elevada frecuencia, y además, supone un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular precoz. Existen diferentes entidades dentro de las llamadas dislipemias genéticas, las cuales se clasifican según el fenotipo descrito por Fredrickson, en seis grupos según los patrones de aumento de lípidos y de lipoproteínas: I, IIa, IIb, III, IV y V, cada uno con incidencias poblacionales variables, siendo unas más frecuentes que otras¹. Sin embargo, esta clasificación es una mera orientación, y ante la presencia de una dislipidemia primaria es importante el diagnóstico genético y el tratamiento efectivo para evitar las complicaciones tanto agudas como crónicas asociadas a la misma.

CASO CLÍNICO

Se trata de escolar femenina de 7 años de edad, quien es referida al Servicio de Endocrinología desde centro de atención primaria por presentar suero lactescente, evidenciado al realizarle pruebas de laboratorio a causa de episodio febril. Sin antecedentes perinatales de importancia. Diag-

nóstico de reflujo vesico-ureteral activo derecho grado IV + ureteroceles derecho, con múltiples episodios de infecciones urinarias, recibiendo nitrofurantoína 50 mg OD. Antecedentes familiares: Abuelos maternos sanos, paternos desconoce, madre presenta diagnóstico de Dermatomiositis, padre y 2 hermanos sanos. Buen desarrollo psicomotor. Examen físico actual: peso: 22 kg, (P50) talla: 119 cms. (P50). En buenas condiciones clínicas, afebril, cuello móvil, no bocio ni adenopatía, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen ligeramente distendido, hepatomegalia palpable no dolorosa. Resto sin alteraciones. Paraclínicos de ingreso: creatinina 0,4 mg/dl, glucemia 114 mg/dl, colesterol: 166 mg/dl, triglicéridos: 1200 mg/dl, TGO: 29 UI/L TGP: 30 UI/L, ácido úrico: 9,94 mg/dl. Electroforesis: se evidencia VLDL y quilomicrones (figura 1). Ecograma abdominal reporta esteatosis hepática. Por lo anterior se hace diagnóstico de Hiperlipoproteinemia tipo V de la clasificación de Fredrickson y se inicia tratamiento con ácidos omega 3, 1500 mg al día, hasta nuevos controles. Sin embargo, dado a la persistencia de niveles elevados de lípidos en los controles posteriores tanto de triglicéridos como de colesterol (ver Tabla I) se omiten los ácidos Omega 3 y se inicia tratamiento con ezetimiba 10 mg OD y ciprofibrato 50 mg OD, además del control nutricional.

Se realizó estudio de biología molecular donde se descartan mutaciones en los genes para LPL, Apo B100 y fenotipo Apo E de riesgo. El gen para PPAR- α presentó una variante intrónica G/C en el intrón 7, la cual se correlaciona con un riesgo elevado de hipertrigliceridemia; además presentó mutación del exón 4 (CYS143X) del gen del receptor de LDL. En consecuencia, se modifica el diagnóstico a dislipidemia mixta con elevación de VLDL, quilomicrones y LDL, presentando dos alteraciones moleculares pudiendo clasificarse según los fenotipos descritos por Fredrickson en dislipidemia tipo IIa y V de acuerdo a la alteración descrita. Hasta el momento actual, la evolución de la paciente ha sido satisfactoria, manteniendo tratamiento farmacológico a base de fibratos, ezetimiba, y con monitoreo frecuente de la función renal y hepática.

Electroforesis de Lipoproteínas

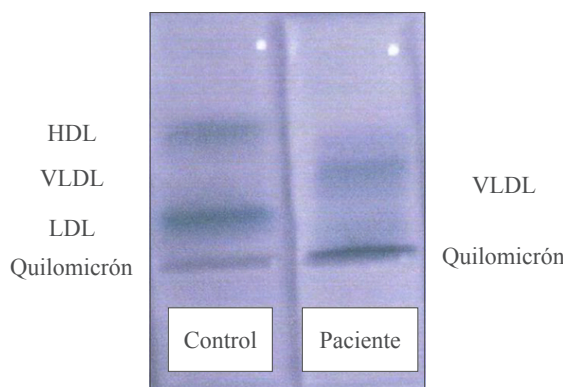


Fig. 1. Electroforesis de lipoproteínas de la paciente.

Tabla I. Controles de laboratorio de la paciente

Fecha	30/3/12	12/4/12	9/7/12	20/9/12	20/11/12	21/1/13	5/9/13	30/7/14	1/9/14	3/10/14	15/11/14	26/1/15
Hemoglobina (g/dl)			10,8									12,2
Hematocrito (%)			29,3									28
Plaquetas (mm3)			407						469			
Leucocitos (mm3)			8,800						6300			7450
Urea (mg/dl)							39					39,5
Creatinina (mg/dl)	0,4	0,4	0,3									0,4
Glucemia (mg/dl)	94	98	80				70				88	
Ácido Úrico (mg/dl)	9,94		32,14		14,12	6,21						
Colesterol (mg/dl)	166	250	384	204	175	143	310	414	360	269	330	266,5
cLDL		156			29,7	7,7		188,9				
cVLDL		378			143,8	129,4		210,8		238,6		
cHDL		13			1,5	5,9		14,3		8,5		
Triglicéridos (mg/dl)	1200	1892	2268	1642	719	647	3740	1054	1022	1193	2780	720,3
TGO (UI/L)	29				53	70	40				82	
TGP (UI/L)	30				55	27	30				19	
TSH (UI/L)											0,98	
T4L (ng/dl)											1,37	

DISCUSIÓN

Las dislipidemias primarias de origen genético son un grupo de trastornos que se caracterizan por una producción excesiva o aclaramiento disminuido de lipoproteínas séricas. Siempre se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial de una causa secundaria asociada a diferentes enfermedades. Las dislipidemias fueron clasificadas inicialmente

por Friedrickson en 1967 (clasificación fenotípica) en cinco tipos: tipo I o quilomicronemia familiar donde hay elevación de quilomicrones (QM) por defectos de la lipoproteinlipasa (LPL) y/o de la Apo C-II^{1,2}. La tipo IIa o hipercolesterolemia familiar (HF) es la forma más frecuente y se caracteriza por elevación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) debido a defectos del receptor de la LDL (LDLR) y/o de la ApoB-100³. La tipo IIb o

hiperlipidemia familiar combinada, donde existe elevación de la LDL y de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), esto se debe a un incremento de la producción de la VLDL a nivel hepático^{2,3}. La tipo III o disbetalipoproteinemia, donde hay elevación de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) debido a una alteración de las ApoE⁴. La tipo IV o hipertrigliceridemia familiar caracterizada por aumento de las VLDL, y se debe a alteración del gen de la ApoA-V, y la tipo V o hipertrigliceridemia endógena con elevación de las VLDL y quilomicrones y disminución de la acción de la LPL, debido a defectos del gen de la ApoA-V y de la Proteína I fijadora de lipoproteínas de alta densidad enlazada al glucosilfosfatidilinositol (GPIHBP1)^{5,6}. Sin embargo esta clasificación en teoría es meramente orientativa, y los pacientes pueden tener combinación de varias alteraciones, no pudiendo ser clasificadas dentro de un solo tipo. En nuestro caso, por el hallazgo en la electroforesis que demostraba inicialmente la presencia de las VLDL y QM con hallazgos de colesterol plasmático dentro del rango normal, se pensó inicialmente en una hipertrigliceridemia endógena fenotipo tipo V, posteriormente se evidencia que los niveles de LDL también comenzaron a elevarse, y se tienen los hallazgos genéticos de que hay alteración del receptor de la LDL y del gen de PPAR- α , lo que conlleva no solo a incremento de la LDL, sino también de las VLDL y quilomicrones; se modifica el diagnóstico hacia una dislipidemia mixta. Las mutaciones en el gen del LDLR son frecuentes, de hecho existe una incidencia poblacional de los individuos afectados con HF heterocigótico de uno de cada 400-500 y homocigótico de uno por cada millón de habitantes⁷. Sin embargo, la afectación causada por el gen del PPAR- α y que causa secundariamente alteración en el ApoA-V (recordando que esta última es activada gracias a la PPAR- α para inducir la eliminación en el plasma de las lipoproteínas ricas en TG como son los quilomicrones y VLDL) es rara, y debido a eso no hay datos epidemiológicos al respecto⁸. Esta presentación infrecuente de una hiperlipidemia mixta con dos alteraciones moleculares es el motivo para presentar este caso.

Por otra parte, la hiperlipoproteinemia primaria tipo V, hace mención a un tipo de dislipidemia que combina las características biológicas y clínicas de las hiperlipoproteinemias tipo I y tipo IV (sueño lactescente, hepatoesplenomegalia, xantomas, entre otros) con elevación de QM y VLDL⁹. En casos de hiperquilomicronemia aislada (Hiperlipoproteinemia tipo I), el compromiso severo en la actividad de la LPL determina una disminución del clearance de los QM, ausencia de remanentes de esta lipoproteína y una oferta de ácidos grasos al hígado notablemente reducida, con una consecuente tasa baja de secreción de Apo B, con concentraciones de Apo B100 inferiores a 0,75 g/L y una relación TG/Apo B de 10:1¹⁰⁻¹². La hiperlipoproteinemia tipo V también presenta una relación TG/Apo B de 10:1, no obstante, la actividad de la LPL no está completamente alterada, por lo que QM y VLDL pueden ser metabolizados parcialmente. La reducción en la oferta de ácidos grasos al hígado no es tan acentuada como en la hiperquilomicronemia aislada, y las concentraciones de Apo B son superiores a 0,75 g/L (solo ocasionalmente alcanzan valores por encima de 1,2 g/L) lo que la distingue de la hiperlipoproteinemia tipo I¹³.

Es importante resaltar que el patrón electroforético de la hiperlipoproteinemia tipo V puede evidenciarse de manera transitoria en pacientes con otro tipo de hiperlipoproteinemias primarias. En los casos de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo I, un alto consumo de carbohidratos incrementará la síntesis de VLDL, no obstante, siempre existirá un predominio marcado de los QM. La hiperlipoproteinemia tipo IV puede llegar a presentar una hipertrigliceridemia severa con acumulación de QM en el origen de la banda electroforética ante una ingesta marcada de lípidos, pero en ambos escenarios una adecuación de la dieta permitirá evidenciar su fenotipo original^{14,15}. La causa de esta hiperlipoproteinemia no está completamente dilucidada. Presenta un patrón de herencia variable donde en oportunidades se presenta como un modelo de herencia recesivo y en otros casos con un modelo de herencia dominante, así, los familiares de primer grado pue-

den exhibir un patrón similar de lipoproteínas o presentarse con una hipertrigliceridemia endógena (hiperlipoproteinemia tipo IV) o una hiperlipidemia familiar combinada (hiperlipoproteinemia tipo IIb)¹⁶. Dos mecanismos se conjugan en el desarrollo de esta hiperlipoproteinemia; una síntesis incrementada de QM y VLDL y una tasa catabólica disminuida de estas fracciones, en presencia de LPL y lipasa hepática (LH) estructuralmente normal, siendo esta última la anomalía más acentuada, por lo que una saturación del sistema lipolítico por las VLDL o una alteración en las proteínas moduladoras de la LPL (Apo C-II, Apo C-III) pudieran explicar este defecto^{12,14}.

Alrededor de 2/3 de los casos de hiperlipoproteinemia tipo V se encuentran asociados a un factor secundario desencadenante como diabetes tipo 2, hipotiroidismo, obesidad, hábito alcohólico acentuado, terapia hormonal con esteroides o estrógenos, entre otros^{16,17}, quienes guardan una estrecha relación con la inducción en la síntesis de VLDL que finalmente pudiera saturar la actividad de la LPL. Lo antes expuesto apoya la teoría de que el defecto primario se encuentra en los mecanismos de clearance de las partículas ricas en TG, pero que en la mayoría de los casos se necesita un factor iniciador para que el cuadro se manifieste¹⁷. En la paciente que presentamos se evidenció una electroforesis característica de la hiperlipoproteinemia tipo V, sin embargo, no se identificó una causa secundaria desencadenante del cuadro. Por lo general, estos pacientes no presentan alteraciones en las concentraciones plasmáticas de LPL y LH post-heparina¹⁸, sin embargo, en un reporte de dos infantes con hiperlipoproteinemia tipo V quienes presentaban concentraciones normales de LPL post-heparina y ApoC-II, la actividad de la LPL se encontraba marcadamente alterada por lo que la presencia de un inhibidor de la LPL ha sido propuesto¹⁹.

En un estudio que incluyó a 110 pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia severa, se encontraron mutaciones heterocigotas en el gen de la LPL que pudiera contribuir al desarrollo de hipertrigliceridemias severas de inicio adulto²⁰. En vista de no tratarse de una enfermedad monogé-

nica, con un modelo de herencia indeterminado, muchos son los genes que se han propuesto como candidatos para explicar esta alteración. Ghiselli y col²¹ en 1982 describen los fenotipos de Apo E en un grupo de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V, encontrando que 33% eran homocigotos y 40% heterocigotos para el alelo E4, datos similares a los reportados por Kuusi y col²² donde hasta un 70% de los casos con hiperlipoproteinemia tipo V presentaban al menos un alelo E4.

Últimamente se ha enfocado la atención en la Apolipoproteína A-V la cual ha mostrado una fuerte interacción con Apo C-II y LPL, atribuyéndosele un posible rol en la génesis de las hipertrigliceridemias²³. Priore y col²⁴ en el 2005 secuencian el gen *APOA5* (que codifica para la Apoproteína A-V) en 10 sujetos con hipertrigliceridemia en quienes fueron excluidas mutaciones en los genes que codifican para LPL y Apo C-II, reportando una mutación en el gen *APOA5* (c.433 C>T, Q145X), que generaba una Apo A-V truncada, lo que se asoció con una disminución en la actividad de la LPL.

Recientemente en un estudio de asociación de genoma ampliado en el cual se evaluaron 28 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) asociados al metabolismo de los TG, se encontró una buena asociación entre variantes de *APOA5* y distintas hiperlipoproteinemias, pero en especial la tipo V⁵. Otros de los genes que presentaron una buena asociación incluían el gen *GCKR*, *GALNT2*, *APOC3* y *TRIB1*, sin embargo, son necesarios más estudios para lograr interpretar la asociación de estos genes con alteraciones en el metabolismo de los TG y su rol en la fisiopatología de esta dislipidemia^{25,26}. En cuanto al gen de PPAR- α se ha encontrado que la variante G/C en el intrón 7 incrementa el riesgo de hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular, disminuyendo en parte la respuesta de los pacientes portadores de dicha variante a los fibratos^{27,28}. Casos raros de hiperlipoproteinemia tipo V se han reportado en el contexto de enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, con una actividad disminuida de la LPL debido a la probable presencia de anticuerpos contra esta enzima^{29,30}.

Al realizar el estudio de biología molecular de nuestra paciente, no se encontraron mutaciones en los genes que codifican para LPL y Apo B-100. La paciente presentó la variante intrónica G/C en el intrón 7 del gen PPAR- α la cual fue heredada de la línea materna. Se encontró un fenotipo para Apo E E3/E3 el cual no ofrece un riesgo incrementado de hipertrigliceridemia. Hasta ahora no ha sido posible realizar la secuenciación del gen para Apo C-II. Debido a lo heterogéneo del cuadro es difícil determinar su epidemiología, sin embargo, se estima una prevalencia de 0,018% de individuos con hipertrigliceridemia severa ($>2000\text{mg/dL}$), siendo más prevalente la hiperlipoproteinemia tipo V que la tipo I¹⁷. Asimismo, en un estudio que incluyó 354 pacientes con hipertrigliceridemia y plasma lactescente, la hiperlipoproteinemia tipo V correspondió al 23% de los casos³¹. Esta dislipidemia rara vez se presenta antes de la tercera década de la vida, en contraste con la hiperquilomicronemia aislada que usualmente es detectada antes de los 10 años de edad¹⁶.

Clásicamente, la hiperlipoproteinemia tipo V se presenta con concentraciones de TG superiores a 1000 mg/dl, asociado con intolerancia a los carbohidratos, hiperuricemia, xantomatosis y pancreatitis de una manera directamente proporcional a la severidad y duración de la hipertrigliceridemia³². En un grupo de 32 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V y 37 familiares de primer grado que presentaban el mismo patrón electroforético, se evidenció intolerancia a los carbohidratos en 8 y 11 casos respectivamente³². El mecanismo responsable de esta alteración no ha sido completamente aclarado, no obstante, el incremento de la resistencia a la insulina es uno de los mayormente apoyados³³⁻³⁵. La hiperuricemia es una de las anormalidades que se presentan con mayor frecuencia, llegando a alcanzar hasta un 40% de los pacientes³⁵. Entre los mecanismos propuestos se encuentran un incremento de la síntesis de ácido úrico paralelo a la síntesis de ácidos grasos y una disminución en la excreción renal de uratos^{36,37}. La paciente descrita presentó el cuadro característico de hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hiperuricemia. En cuanto a la clínica, la mayoría de los individuos afectados

no presentan ninguna sintomatología aparente, por lo que sólo es detectable la enfermedad en la analítica^{7,41}. Las manifestaciones clínicas dependen de las concentraciones plasmáticas de lípidos. Así, con concentraciones inferiores a 500 mg/dl de TG la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones externas de la enfermedad. En cambio, las infrecuentes concentraciones superiores a 1000 mg/dl en esta enfermedad pueden acompañarse de dolor abdominal, xantomas eruptivos, lipemia retinal, hepatomegalia y aumento del riesgo cardiovascular en el futuro^{42,43}, aunque este último es un aspecto aún controversial^{32,44}. En nuestro caso la paciente presenta hepatomegalia condicionada por la esteatosis hepática.

El riesgo de pancreatitis es significativo en este tipo de dislipidemia y constituye la complicación más temida. Se estima que alrededor del 20% de los pacientes con severa hipertrigliceridemia experimentarán al menos 1 ataque de pancreatitis aguda⁴⁵. Incluso en poblaciones niponas en quienes el consumo de grasa es mucho menor en relación con países occidentales, se observó un antecedente de pancreatitis aguda en un 17% de los casos¹⁷. En raras ocasiones se presenta con concentraciones de TG inferiores a 1000 mg/dl y es generalmente desencadenado por factores secundarios como abuso de alcohol, diabetes no controlada e inicio de fármacos que incrementen las concentraciones de TG⁴⁶. La cuantificación precisa de la amilasa es un reto en la presencia de lipemia, ya que esta última puede interferir con el ensayo para dicha medición, condición por la cual el diagnóstico de pancreatitis puede ser falsamente excluido³⁸. La fisiopatología de la pancreatitis aún no es totalmente comprendida siendo la hidrólisis intravascular de los TG el mecanismo más plausible³⁹. El manejo es similar al de la pancreatitis secundaria a otras causas, sin embargo, en casos excepcionales pueden ameritar el tratamiento con aféresis de lipoproteínas^{38,40}.

En cuanto al tratamiento, el enfoque no farmacológico sigue siendo la piedra angular de tratamiento de alteraciones lipídicas en los niños, de hecho el primer paso es una intervención

centrada en la dieta y la modificación del estilo de vida de al menos 3 a 6 meses; la reducción de la ingesta de hidratos de carbono simples y una estricta restricción del consumo de grasas en la dieta (20-30 g/día de grasa o menos del 15% del consumo total de energía) puede reducir efectivamente los TG, sin embargo esta meta no es fácil de alcanzar y requerirá de la dedicación y adecuada preparación del paciente con la supervisión de un nutricionista con experiencia en el manejo de este tipo de alteración metabólica⁹. Pueden administrarse ácidos grasos de cadena media (6-12 carbonos) los cuales entran a la circulación sin ser incorporados en los QM y son oxidados rápidamente a nivel hepático^{48,49}. Con estas medidas se consigue básicamente la disminución de la alteración de los QM. Es importante que los factores secundarios que pudieran contribuir a la elevación de los TG (diabetes no controlada, consumo de alcohol, endocrinopatías, fármacos que aumenten las concentraciones de los TG) sean identificados y tratados enérgicamente⁹. Por lo tanto, las pautas de la National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) recomiendan que los niños menores de 10 años de edad no deberían ser tratados farmacológicamente a menos que tengan la hiperlipidemia primaria grave o una condición de alto riesgo que se asocia con grave morbilidad médica^{3,50,51}. En nuestro caso, la paciente tiene una forma grave de dislipidemia con alto riesgo de presentar pancreatitis lipémica por lo que amerita la indicación de terapia farmacológica. Pese a que los estudios a corto plazo sugieren que la terapia hipolipemiente no afecta los procesos de crecimiento y maduración ósea, no se han realizado estudios a largo plazo que evalúen las posibles consecuencias de la exposición a estos medicamentos durante los períodos críticos del desarrollo^{3,50}.

Dentro de los fármacos, los derivados del ácido fibríco son útiles en el tratamiento de pacientes adultos con dislipidemias, con limitada experiencia en niños. Wheler y col⁵², realizaron un estudio aleatorizado en 14 niños con hipercolesterolemia familiar a los cuales se les administró bezafibrato por 6 meses. Un paciente presentó elevación transitoria de las

transaminasas y otro paciente presentó ligera elevación de la fosfatasa alcalina. El fármaco fue bien tolerado y no se evidenció impacto en el crecimiento y desarrollo. Al Azkawi y col⁵³ publican en el 2010 dos casos de pacientes con síndrome de hiperquilomiconemia familiar quienes iniciaron tratamiento con gemfibrozil 600 mg/día antes de los 6 meses de edad, persistiendo con la terapia hasta el momento de su reporte (4 y 7 años respectivamente) con buena tolerancia al fármaco, presentando elevación leve de transaminasas de manera transitoria. Aunque no existe una indicación formal del uso de este tipo de fármacos en niños, estos deben ser usados en los casos donde el beneficio supere al riesgo, como en presencia de hipertrigliceridemias severas con riesgo elevado para pancreatitis^{54,55}. En la actualidad, el uso de los derivados de ácido fibríco se limita principalmente a los niños con severas elevaciones de TG ≥ 500 mg / dl^{50,51}.

Los ácidos grasos omega 3 y 6 han sido ampliamente estudiados por su capacidad para reducir los niveles de TG en adultos en un 30-40% y aumentar las HDL en un 6 a un 17%³. Aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido, se cree que los ácidos poliinsaturados reducen la producción hepática de ácidos grasos y la síntesis de TG por interferencia de factores de transcripción (LXR, SREBP-1), lo que promueve la síntesis de enzimas claves para la misma⁵⁶. Al mismo tiempo, aumentan la degradación de ácido graso y oxidación que conduce a la reducción de la liberación de VLDL. También aumentan los niveles de HDL y disminuyen el tamaño de las LDL⁵⁷. No se ha establecido una cantidad de ingesta diaria recomendada de ácidos grasos omega 3 en los niños y en la actualidad hay muchos suplementos dietéticos que contienen ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en el mercado, pero estos productos no están regulados por la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) y son muy variables con respecto al contenido de ácidos grasos omegas^{58,59}. No existe consenso en cuanto al uso y dosificación de los ácidos grasos omega 3 en niños, sin embargo, en adultos el rango terapéutico para disminuir los niveles de TG es de 2-4 gramos diarios⁶⁰.

El estudio EARLY fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde participaron 20 niños que tenían hiperlipidemia, recibieron inicialmente en una dieta baja en grasas durante 6 semanas y luego distribuidos de manera aleatoria para recibir 1,2 g/día de ácido DHA durante 6 semanas o placebo. El tratamiento fue bien tolerado y no se informaron efectos adversos. La suplementación con DHA produjo una disminución de las LDL subclase 3 (pequeñas y densas, con perfil más aterogénico) en un 48%, aunque no hubo cambios cuantitativos significativos en el colesterol total, LDL, HDL o TG⁶¹. En el estudio de Clarke y col⁶² donde participaron 11 pacientes comprendidos entre 11 y 21 años de edad con diagnóstico de hiperlipoproteinemia familiar, recibieron una preparación disponible comercialmente de aceite de pescado que contiene el 18% de EPA, 12% de otros ácidos grasos omega 3 y vitamina E; no observándose ningún efecto sobre los parámetros lipídicos pero sí asociación con epistaxis en 8 de los 11 pacientes y prolongación en los tiempos de coagulación en 3 de los 11 pacientes. La mayoría de la evidencia clínica en adultos no es compatible con un incremento en el riesgo de hemorragia al consumir altas dosis de aceite de pescado, incluso cuando se utiliza en combinación con tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario^{60,63}. Sin embargo, cabe mencionar que debido a las diferente biocinética que presentan los niños con respecto a la relación dosis-exposición-respuesta puede haber una mayor predisposición a ciertos efectos adversos tales como sangrado, por lo que no se debe extrapolar la experiencia clínica en adultos hacia la población pediátrica. En líneas generales, los ácidos grasos pueden ser útiles en el tratamiento de niños con el fenotipo dislipidemia relacionada con la obesidad, ya sea solo o en combinación con niacina o un derivado de ácido fibrico, dados los efectos positivos sobre TG y HDL. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para realizar una recomendación formal sobre el uso de los ácidos grasos omega 3 en los niños⁶⁰. Por otra parte, estos suplementos deben ser prescritos con precaución ya que en casos donde exista una hiperquilomicronemia severa con una actividad deficiente de la LPL pudiera

agravarse el cuadro⁹, situación evidenciada en el caso de nuestra paciente, con clara mejoría de las concentraciones de TG al suspender el omega 3.

La niacina pudiera constituir una alternativa terapéutica, no obstante, su relación con la elevación de las cifras de glucemia y ácido úrico, elementos característicos de este tipo de hiperlipoproteinemia, exigirían un monitoreo estricto de estos parámetros^{9,64}.

Otra alternativa terapéutica la constituye las resinas de unión a ácidos biliares o secuestradores de ácidos biliares, entre las que se encuentra la colestiramina, el colestipol, y el colesevelam; estas actúan uniéndose con las sales biliares en el lumen intestinal y previenen su recaptación en el íleon terminal. Esto conduce a un agotamiento de sales biliares y por ende una mayor conversión de colesterol en ácidos biliares en el hígado. A su vez la disminución de los niveles intracelulares de colesterol en los hepatocitos también conduce a la regulación positiva de la actividad del LDLR y un incremento en la depuración de las LDL circulantes⁶⁵. Estos fármacos pueden incrementar los niveles de TG, de hecho se encuentra contraindicado relativamente en pacientes con niveles de TG mayor de 200 mg/dl y absolutamente en mayores de 400 mg/dl o en presencia de disbetalipoproteinemia familiar. Además pueden interferir con la absorción de vitaminas liposolubles, sin mencionar los efectos gastrointestinales indeseados como constipación, llenura y flatulencia. Aunque no ha sido aprobado formalmente su uso en niños y son en general mal tolerados, estas pueden ser consideradas como terapia hipolipemiente en los niños cuando existe contraindicación del uso de estatinas en los casos de hipercolesterolemia. En un estudio realizado por Stein y col⁶⁶, en el cual se evaluó el impacto del colesevelam a dosis de 1,875 gr, 3,75gr versus placebo, administrados durante 8 semanas en pacientes pediátricos (10 a 17 años) diagnosticados con HF, se evidenció una reducción estadísticamente significativa en los niveles de LDL en los sujetos que usaron colesevelam (-6,3% con dosis de 1,875 g/d; p= 0,031 y -12,5% con dosis 3,75 g/d; p<0,001) en comparación con el placebo. También se informó reducción

del colesterol total (-7,4%), no HDL-colesterol (-10,9%), incremento de las HDL-colesterol (+6,1%), la apolipoproteína AI (+6,9%), reducción de la apolipoproteína B (-8,3%) y un efecto no significativo para los triglicéridos (+5,1%). Sin embargo en nuestro país no contamos con disponibilidad de este grupo de fármacos.

Por otro lado, se encuentran los inhibidores de la absorción del colesterol como el ezetimibe, aprobado para el tratamiento de la HF en niños de 10 años de edad y mayores⁵⁹. Dado la baja incidencia de efectos adversos y la disponibilidad como una formulación de comprimido pequeño, tiene el potencial de convertirse en un tratamiento importante para el tratamiento de LDL elevada en población pediátrica^{60,67}. Con respecto a las estatinas solo hay siete inhibidores de la HMG-CoA reductasa aprobados por la FDA; seis de los siete tienen una indicación pediátrica; en niños mayores de 8 años está indicada la pravastatina, y para mayores de 10 años están indicados la lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina^{50,51,68,69}, con recomendación formal en niños con hipercolesterolemia.

CONCLUSIÓN

Las dislipidemias primarias son un grupo de patologías con frecuencias variables de acuerdo a los diferentes fenotipos presentes. El diagnóstico diferencial es importante para descartar una causa secundaria. La electroforesis y el estudio genético orientan al diagnóstico, y el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de las concentraciones de lípidos plasmáticos, clínica del paciente, y factores de riesgos asociados. Para nuestro conocimiento, este es el primer caso de manejo de un paciente con dos alteraciones moleculares y el uso de la terapia farmacológica indicada (ciprofibrato más ezetimiba), evidenciándose una excelente respuesta sin efectos adversos hasta el momento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Clauss SB, Kwiterovich PO Jr. Genetic disorders of lipoprotein transport in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2003;17:123-133.
- Aguilar Doreste JA, Esteban Salán M. Recomendaciones para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar primaria. *Química Clínica* 2007;26:40-43.
- Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3093-3102.
- Kei A, Miltiados G1 Bairaktari E1 Hadjivassiliou M1 Cariolou M, Elisaf M. Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World J Clin Cases* 2015;3:371-376.
- Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, Kennedy BA, Cao H, Zou GY, Anand S, Yusuf S, Huff MW, Wang J. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009;18:4189-4194.
- Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem* 2009;326:35-43.
- Aldamiz-Echevarría L, Sanjurjo Crespo P, Dalmau Serra J, Baldellou Vázquez A. Dislipemias primarias en la infancia. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de dislipemias primarias en la infancia. Accesado 3 de enero 2016. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo9.pdf>.
- Faure Noguera E, Esteve Lafuente E. Apolipoproteína A-V. *Av Diabetol* 2002;18:199-202.
- Blom DJ. Hypertriglyceridaemia: Aetiology, complications and management. *JEMDSA* 2010;15:11-17.
- Duez H, Lamarche B, Valéro R, Pavlic M, Proctor S, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation* 2008;117:2369-2376.
- Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:146-153.
- Bijvoet SM, Bruin T, Kastelein JJ. The familial hyperchylomicronaemia syndrome. *Neth J Med* 1993;42:36-44.
- Sniderman A, Couture P, De Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:335-346.
- Kesaniemi YA, Grundy SM. Dual defect in metabolism of very-low-density lipoprotein triglycerides. Patients with type 5 hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1984;251:2542-2547.
- Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965;31:321-327.
- Kwiterovich PO Jr, Farah JR, Brown WV, Bachorik PS, Baylin SB, Neill CA. The clinical, biochemical, and

- familial presentation of type V hyperlipoproteinemia in childhood. *Pediatrics* 1977;59:513-525.
17. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:1-12.
 18. Krauss RM, Levy RI, Fredrickson DS. Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1974;54:1107-1124.
 19. Nagasaka H, Kikuta H, Chiba H, Murano T, Harashima H, Ohtake A, Senzaki H, Sasaki N, Inoue I, Katayama S, Shirai K, Kobayashi K. Two cases with transient lipoprotein lipase (LPL) activity impairment: evidence for the possible involvement of an LPL inhibitor. *Eur J Pediatr* 2003;162:132-138.
 20. Wang J, Cao H, Ban MR, Kennedy BA, Zhu S, Anand S, Yusuf S, Pollex RL, Hegele RA. Resequencing genomic DNA of patients with severe hypertriglyceridemia (MIM 144650). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2450-2455.
 21. Ghiselli G, Schaefer EJ, Zech LA, Gregg RE, Brewer HB Jr. Increased prevalence of apolipoprotein E4 in type V hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1982;70:474-477.
 22. Kuusi T, Taskinen MR, Solakivi T, Kauppinen-Mäkelin R. Role of apolipoproteins E and C in type V hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 1988;29:293-298.
 23. Nilsson SK, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis* 2011;219:15-21.
 24. Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, Catapano A, Tarugi P, Bertolini S, Calandra S. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:411-417.
 25. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011;52:189-206.
 26. Wang J, Ban MR, Zou GY, Cao H, Lin T, Kennedy BA, Anand S, Yusuf S, Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2008;17:2894-2899.
 27. Foucher C, Rattier S, Flavell DM, Talmud PJ, Humphries SE, Kastelein JJ, Ayyobi A, Pimstone S, Frohlich J, Ansquer JC, Steiner G; DAIS investigators. Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome-proliferator-activated receptors alpha G/C intron7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes. *Pharmacogenetics* 2004;14:823-829.
 28. Purushothaman S, Ajitkumar VK, Renuka Nair R. Association of PPAR α Intron 7 Polymorphism with coronary artery disease: A Cross-Sectional Study. *ISRN Cardiol* 2011;2011:816025.
 29. Michel M, Foïs E, Niault M, Pruneta V, Godeau B, Michel M. Severe autoimmune type V hyperlipidemia preceding a systemic lupus erythematosus in a 15 year-old girl. *Lupus* 2007;16:378-379.
 30. Nakane T, Asayama K, Higashida K, Hayashibe H, Uchida N, Dobashi K, Kodera K, Tandou T, Furuich Y, Nakazawa S. Type V hyperlipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Int* 2003;45:352-354.
 31. Tremblay K, Méthot J, Brisson D, Gaudet D. Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:37-44.
 32. Greenberg BH, Blackwelder WC, Levy RI. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Ann Intern Med* 1977;87:526-534.
 33. Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, Alessandrini P, Bittolo-Bon G. Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance: evaluation in a large cohort of subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for the classification of diabetes. *Metab Clin Exp* 2003;52:616-619.
 34. Ding Y-L, Wang Y-H, Huang W, Liu G, Ross C, Hayden MR, Yang JK. Glucose intolerance and decreased early insulin response in mice with severe hypertriglyceridemia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:40-46.
 35. Tamasawa N, Matsui J, Murakami H, Tanabe J, Matsuki K, Ogawa Y, Ikeda Y, Takagi A, Suda T. Glucose-stimulated insulin response in non-diabetic patients with lipoprotein lipase deficiency and hypertriglyceridemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:6-11.
 36. Tinahones JF, Pérez-Lindón G, C-Soriguer FJ, Pareja A, Sánchez-Guijo P, Collantes E. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1188-1191.
 37. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4:12.
 38. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-991.

39. Ewald N, Hardt PD, Kloer H-U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
40. Bota VM. Urgent apheresis combined with insulin infusion in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013;31:452.e1-2.
41. Zabala C. Metabolismo de las lipoproteínas y significado clínico. *Clínica Las Condes* 2000; 11: 1-12. Accesado en Enero 2016. Disponible en: http://www.clinicalascondes.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_11_1/Metabolismo.pdf
42. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreie L, Corral P, Aimone D, Araujo MB, Bares D, Cafferata A, Filippini F, Lozada A, Masson W, Rivas JC, Spitz B, Vilarino J, Esteban E. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar. Accesado el 3 de enero 2016. Disponible en: <http://lipidos.org.ar/boletines/Consenso%20HF%202014%20version%20final%20para%20congreso%20FAC.pdf>.
43. Heller-Rouassant S. Dislipidemias en niños y adolescentes: diagnóstico y prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006;63:158-161.
44. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:345-350.
45. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, Ruzsiewicz P, Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008;37:13-2.
46. Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *J Clin Lipidol* 2012;6:409-412.
47. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333.
48. Hauenschild A, Bretzel RG, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU, Hardt PD, Ewald N. Successful treatment of severe hypertriglyceridemia with a formula diet rich in omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *Ann Nutr Metab* 2010;56:170-175.
49. Rego Costa AC, Rosado EL, Soares-Mota M. Influence of the dietary intake of medium chain triglycerides on body composition, energy expenditure and satiety: a systematic review. *Nutr Hosp* 2012;27:103-108.
50. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128: Suppl 5:S213-256.
51. De Ferranti S, Washington RL. NHLBI guidelines on cholesterol in kids: What's new and how does this change practice? *AAP NEWS* 2012;33:1.
52. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child* 1985;60:34-37.
53. Al Azkawi H, Alalwan I. Two siblings with familial chylomicronemia syndrome: disease course and effectiveness of early treatment. *Case Rep Med* 2010;2010:807434.
54. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-1967.
55. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA, Chahal N, Clarke JT, McCrindle BW. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009;123:458-465.
56. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:391-409.
57. Sadovsky R, Kris-Etherton P. Prescription omega-3-acid ethyl esters for the treatment of very high triglycerides. *Postgrad Med* 2009;121:145-153.
58. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:52-61.
59. Panadero MI, González MC, Herrera E, Bocos C. Modulación del PPAR α por agentes farmacológicos y naturales y sus implicaciones metabólicas. *Clín Invest Arteriosclerosis* 2008;20:259-289.
60. Kennedy MJ, Jellerson KD, Snow MZ, Zacchetti ML. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013;15:335-342
61. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol* 2005;95:869-871.

62. Clarke JT, Cullen-Dean G, Regelink E, Chan L, Rose V. Increased incidence of epistaxis in adolescents with familial hypercholesterolemia treated with fish oil. *J Pediatr* 1990;116:139-141.
63. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:35-43.
64. Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:470-478.
65. Shepherd J, Packard CJ, Bicker S, Lawrie TD, Morgan HG. Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism. *N Engl J Med* 1980;302:1219-1222
66. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, Hopkins PN, Karki S, Xu J, Misir S, Melino M. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2010;156:231-236.
67. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:485-493.
68. Peterson AL, McBride PE. A Review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ* 2012;111:274-281
69. Muñoz Calvo MT, Argente Oliver J, Cocho Gómez P, Barrios Sabador V, Bonet Serra B, Hernández Rodríguez M. Dislipemias primarias en la infancia y la adolescencia: Efectos del tratamiento dietético y farmacológico. *Anales Españoles de Pediatría* 1996;45:387-392.