



SOCIEDAD ARGENTINA DE  
PEDIATRIA  
6° CONGRESO ARGENTINO  
de Nutrición Pediátrica



# DISLIPIDEMIAS EN PEDIATRIA. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

---

Maribé Araujo

Servicio de Nutrición

Hospital Garrahan

maribearaujo@yahoo.com.ar



# Sumario

- Diagnóstico de las dislipidemias en pediatría
- Subdiagnóstico.
- Tratamiento farmacológico de las hipercolesterolemias
  - ✓ Inhibidores de absorción: Ezetimibe
  - ✓ Inhibidores de síntesis: Estatinas
- Tratamiento farmacológico de las hipertrigliceridemias
  - ✓ Fibratos
  - ✓ Omega 3
- Nuevas drogas en el tratamiento de las Hipercolesterolemias severas
- Nuevas drogas en el tratamiento de la deficiencia de LPL

# Diagnóstico de Dislipidemias en niños

- Perfil lipídico de paciente
- Perfil lipídico de familiares de 1er grado
- Antecedentes de ECVP en la familia
- Síntomas sólo en formas severas de HC, HTG o hiper Lp(a) en pediatría
- Estudios genéticos

# Hiperlipoproteinemias Primarias

## Causadas Por Mutaciones De Genes Únicos Conocidos

Trast. genético	Defecto génico	LP aumentadas	Genética	Incidencia
Defic de LPL	LPL ( <i>LPL</i> )	Qmicrones	AR	1/1 000 000
Deficiencia de apo C-II familiar	ApoC-II ( <i>APOC2</i> )	Qmicrones	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de apoA-V	ApoA-V ( <i>APOAV</i> )	Qmicrones, VLDL	AD	<1/1 000 000
Defic de lipasa hepática familiar	Lipasa hepática ( <i>LIPC</i> )	Restos de VLDL	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoprotei nemia familiar	apoE ( <i>APOE</i> )	Qmicrones y restos de VLDL	AR AD	1/10 000
HCF	Receptor de LDL ( <i>LDLR</i> )	LDL	AD	1/500
Defic. familiar de apoB-100	ApoB-100 ( <i>APOB</i> ) (Arg <sub>3500</sub> Gln)	LDL	AD	<1/1 000
HC autonómica dominante	PCSK9 ( <i>PCSK9</i> )	LDL	AD	<1/1 000 000
HC autonómica recesiva	ARH ( <i>ARH</i> )	LDL	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	<i>ABCG5</i> o <i>ABCG8</i>	LDL	AR	<1/1 000 000

**Aumento de TG**

**Aumento de LDL-C**

## Hiperlipoproteinemias Primarias Monogénicas

Trast. genético	Defecto génico	LP aumentadas	Herencia	Incidencia
<b>Defic de LPL</b>	LPL ( <i>LPL</i> )	Qmicrones	AR	1/1 000 000
Deficiencia de apo C-II familiar	ApoC-II ( <i>APOC2</i> )	Qmicrones	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de apoA-V	ApoA-V ( <i>APOAV</i> )	Qmicrones, VLDL	AD	<1/1 000 000
Defic de lipasa hepática familiar	Lipasa hepática ( <i>LIPC</i> )	Restos de VLDL	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiar	apoE ( <i>APOE</i> )	Qmicrones y restos de VLDL	AR	1/10 000
			AD	
<b>HF</b>	Receptor de LDL ( <i>LDLR</i> )	LDL	AD	1/500
Defic. familiar de apoB-100	ApoB-100 ( <i>APOB</i> ) (Arg <sub>3500</sub> Gln)	LDL	AD	<1/1 000
H autosómica dominante	PCSK9 ( <i>PCSK9</i> )	LDL	AD	<1/1 000 000
H autosómica recesiva	ARH ( <i>ARH</i> )	LDL	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	<i>ABCG5</i> o <i>ABCG8</i>	LDL	AR	<1/1 000 000

# Valores de referencia

## VALORES DE REFERENCIA DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

<i>Parámetro</i>	<i>Aceptable (mg/dl)</i>	<i>Límite (mg/dl)</i>	<i>Elevado (mg/dl)</i>
<b>Triglicéridos</b>			
<b>0 - 9 años</b>	< 75	75 – 99	≥ 100
<b>10-19 años</b>	< 90	90 - 129	≥ 130
<b>Colesterol total</b>	< 170	170 - 199	≥ 200
<b>C-LDL</b>	< 110	110 - 129	≥ 130
<i>Parámetro</i>	<i>Aceptable (mg/dl)</i>	<i>Límite (mg/dl)</i>	<i>Disminuido (mg/dl)</i>
<b>C-HDL</b>	> 45	40 - 45	< 40

C, colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad.

# Dislipidemias secundarias

Tipo	Causas
Exógenas	Medicamentos (corticoides, beta-bloqueantes, quimioterapia, antiretrovirales)
Endócrinas	Diabetes (1 y 2), Hipotiroidismo, hipopituitarismo, SOPQ, <b>Lipodistrofias</b>
Renales	IRCr, Sme Nefrótico, SUH
Infecciosas	HIV, Infecciones agudas, hepatitis
Hepáticas	Colestasis, cirrosis biliar, Sme de Alagille
Inflamatorias	LES, ARJ
Enf de depósito	Glucogenosis, Gaucher, Niemann Pick
Otras	Posttrasplante, kawasaki, anorexia nerviosa, sobreviv de cáncer, progeria, Klinefelter.

# Hipercolesterolemias monogénicas

## ➤ ADH: Hipercolesterolemias autosómicas dominantes

- ADH-1: Hipercolesterolemia familiar He y Ho
- ADH-2: apoB-100 defectuosa (FDB)
- ADH-3: mutaciones del PCSK9 con alteraciones en la internalización del LDL-R

## ➤ ARH: Hipercolesterolemias autosómicas recesivas



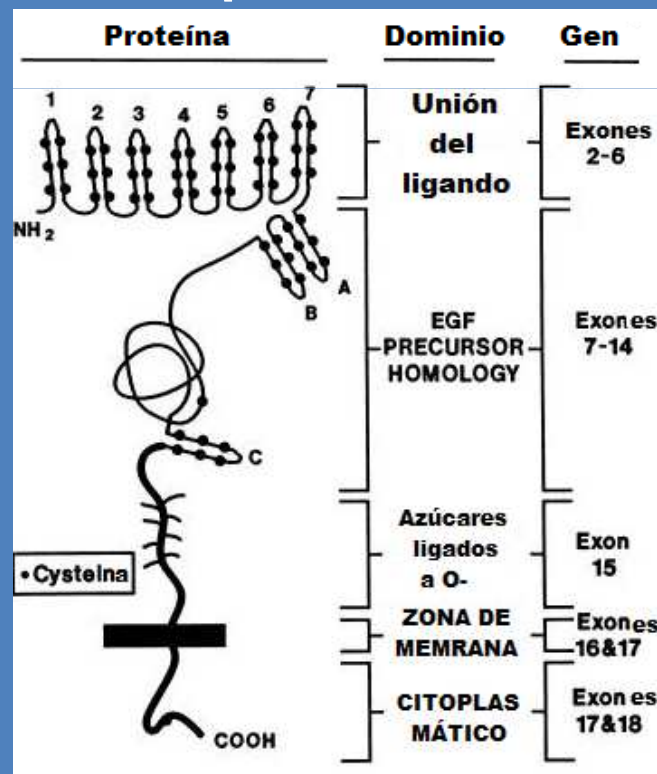
Hipercolesterolemias monogénicas

## ADH-1: Hipercolesterolemia familiar He y Ho

El defecto principal es una  
mutación en el gen del R-LDL

Brazo corto del  
Cromosoma 19

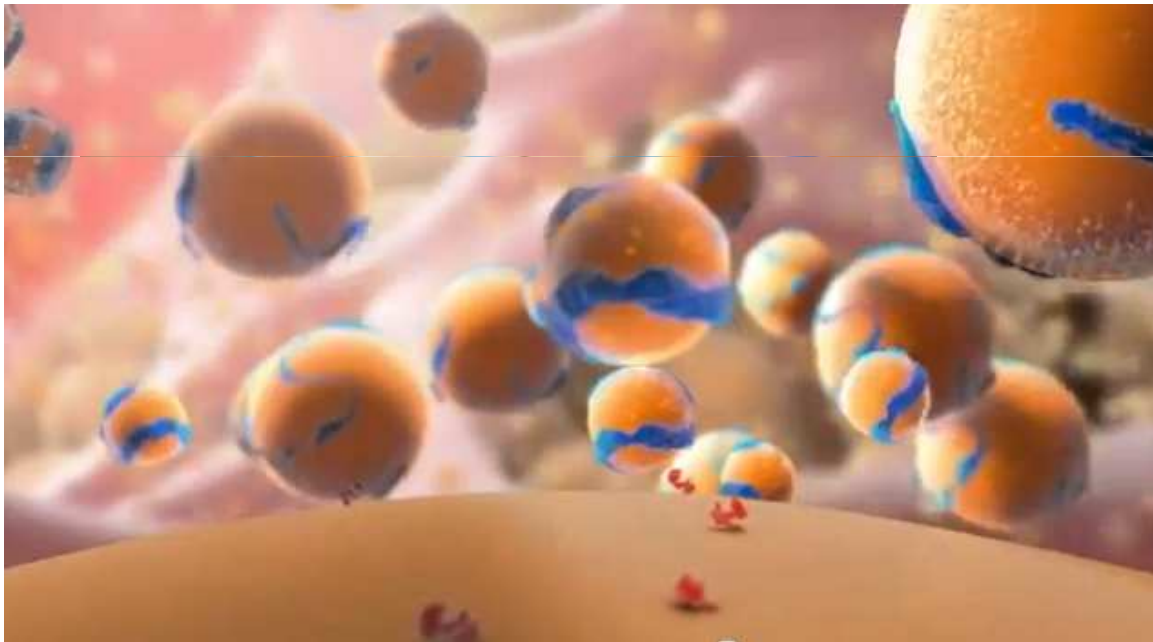
### Receptor de LDL



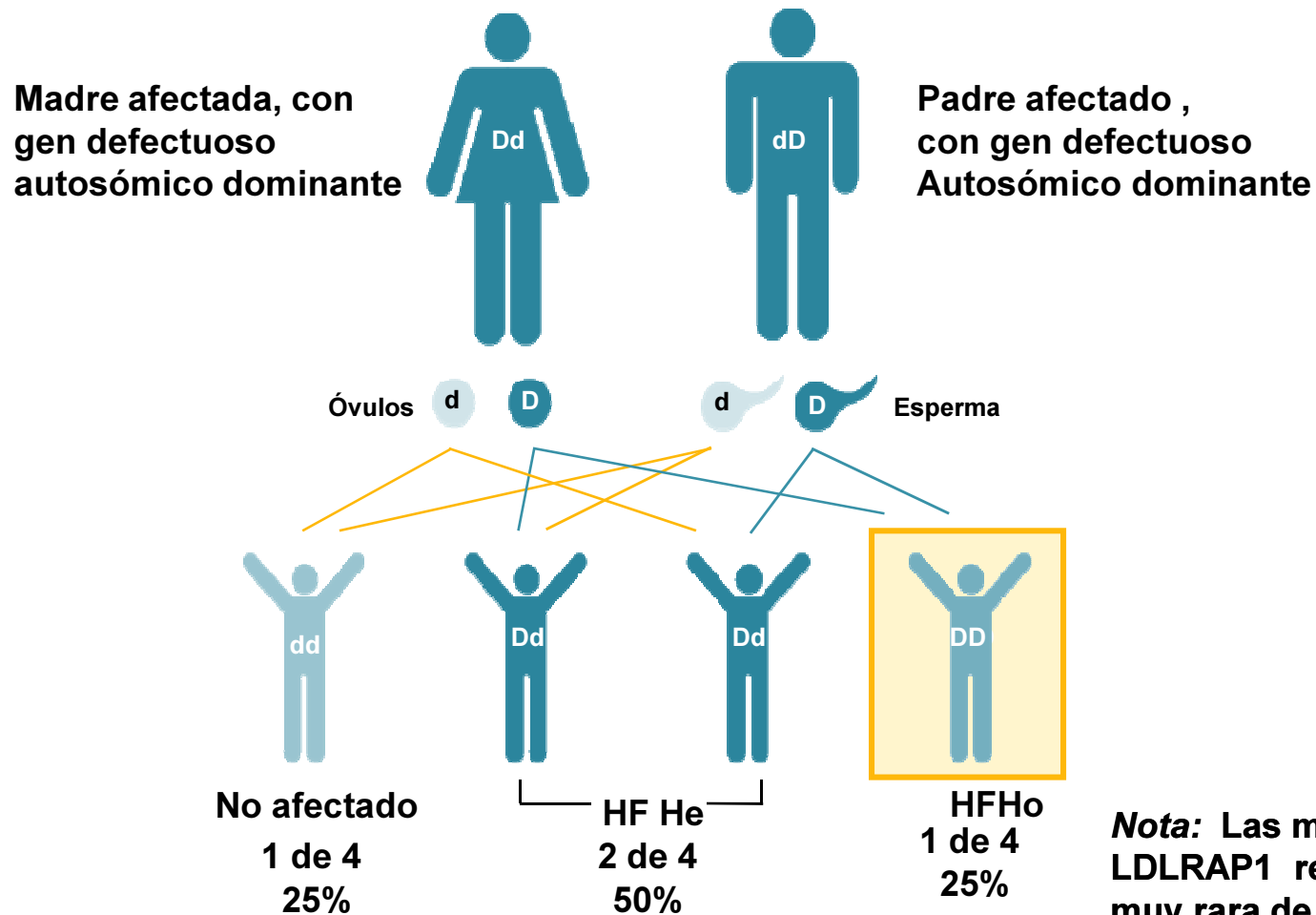
Hipercolesterolemias monogénicas

## ADH-1: Hipercolesterolemia familiar He y Ho

El efecto 1rio es una  
mutación en el gen del R-LDL



# Herencia Genética de la HFHo:



**Nota:** Las mutaciones del gen LDLRAP1 resultan en una forma muy rara de HF homocigota recesiva autosómica denominada hipercolesterolemia autosómica recesiva (HAR)<sup>5</sup>

1. Marais AD. *Clin Biochem Rev.* 2004;25(1):49-68.
2. Vella A, et al. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(10):1039-1046.
3. Pisciotta L, et al. *Atherosclerosis.* 2006;186(2):433-440.
4. Tai ES, et al. *Clin Chem.* 2001;47(3):438-443.
5. Soutar AK, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(11):1963-1970.

# Prevalencia estimada de HF y de HFHo

## • HF

- Datos actuales 1/200 –1/500.<sup>1,2</sup>
  - Equivale a ~14 - 34 millones de individuos con HF a nivel mundial<sup>1</sup>
  - **~ 80.000 – 200.000 HF en Argentina**
  - **20.000 - 50.000 HF < 14 años**
- Se desconoce el nivel de sub diagnóstico y sub tratamiento en individuos con HF, en la población general<sup>1</sup>.
  - En la mayoría de los países <1% de los individuos con HF<sup>1</sup> tiene diagnóstico.

## • HFHo

- Según estimados recientes de prevalencia de HF, es probable que la HFHo sea más frecuente de lo estimado hasta la fecha.<sup>1-3</sup>
- El efecto Fundador hace que la prevalencia de la HFHo sea más común en algunas poblaciones que descienden de poblaciones fundadoras relativamente pequeñas.<sup>4,5,6</sup>
  - Ejemplos: 1 /30.000 en una población de Africanos de Sud Africa, 1/270.000 en la población de Franceses-Canadienses, 1/640.000 en la población Danesa.
- Aún con estimados de prevalencia más altos, la HFHo se mantiene dentro de la categoría de enfermedades raras.

1. Nordestgaard, B et al. (2013). Eu Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehs273. Publicado on line 15 Ago.

2. Benn, M. et al. (2012). Journal Clinical Endocrinology Metabolism. 97(11):3956–3964.

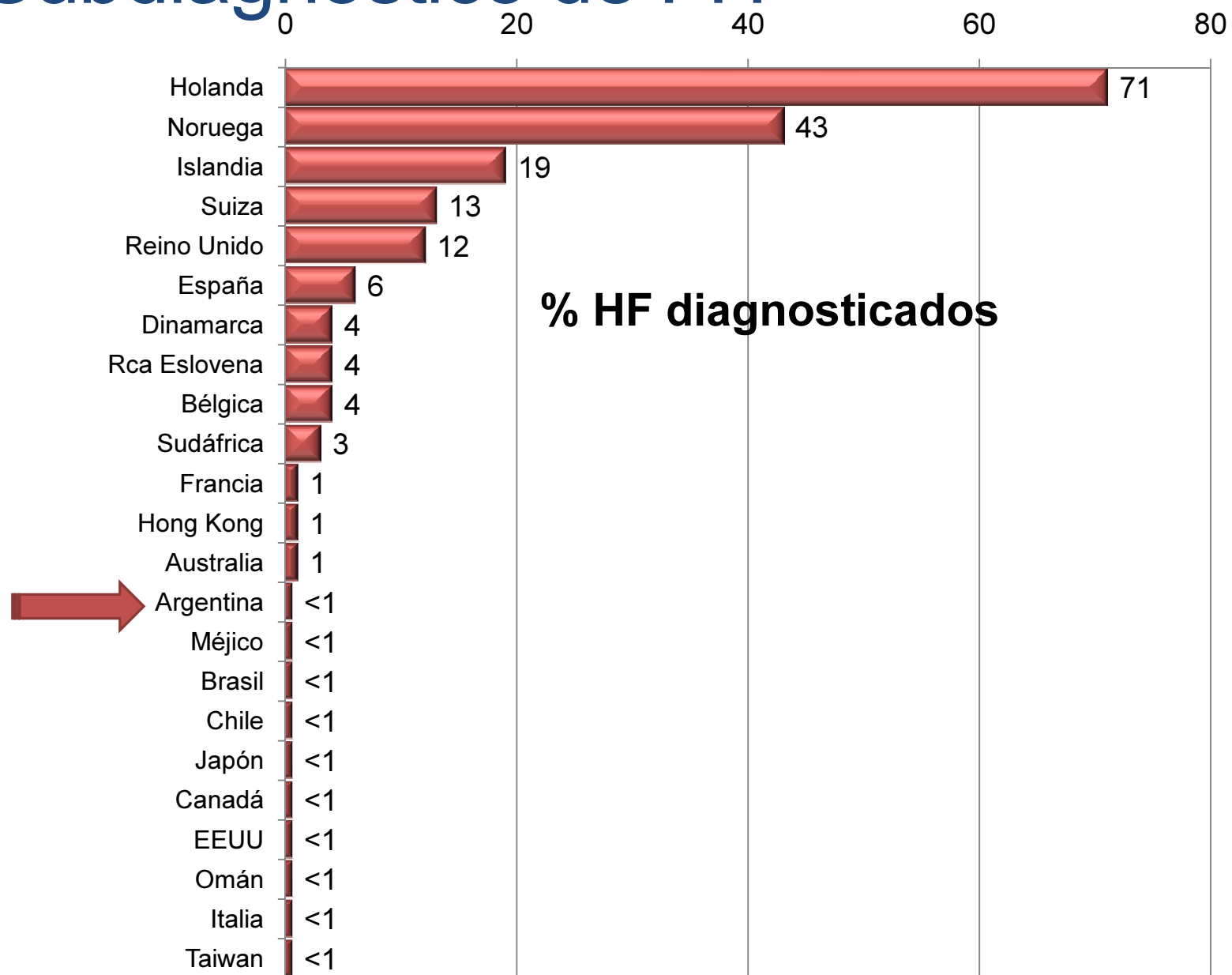
3. Goldberg AC et al, J Clin Lip.(2011);5(3 Supl):S1-S8.

4. Moorjani S, et al. Arteriosclerosis. Mar-Abr 1989;9(2):211-216.

5. Kusters DM. et al. (2011) Netherlands Heart Journal. 19(4):175-182.

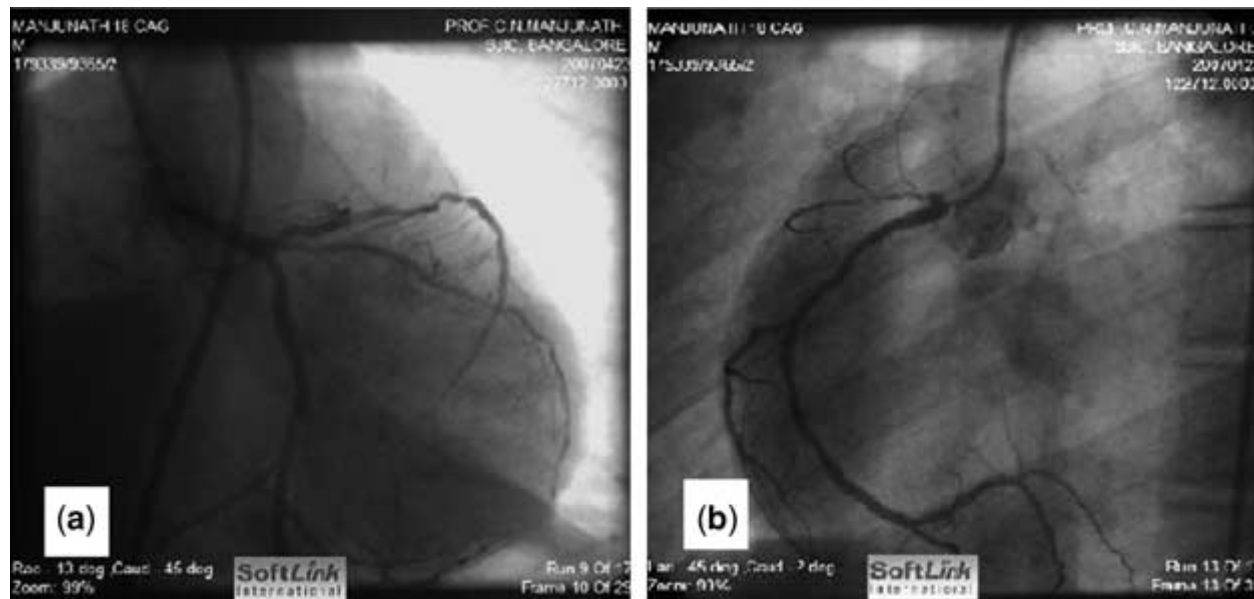
6. Seftel HC, et al. (1980) British Medical journal. 281(6241):633-636.

# Subdiagnóstico de FH



# Subdiagnóstico de FH

La mayoría de los pacientes con FH no tienen diagnóstico o se diagnostican después de su primer evento coronario





**HF**  
**asintomática**  
**en niños y**  
**adolescentes**

**Necesidad de**  
**screening**



◆ **Screening selectivo**



**BAJA  
EFICACIA  
< 50%**

- Hay subdiagnóstico en adultos (poco valor la Historia familiar)
- No tiene en cuenta variabilidad según sexo, raza, género
- Requiere múltiples visitas y extracciones para diagnóstico



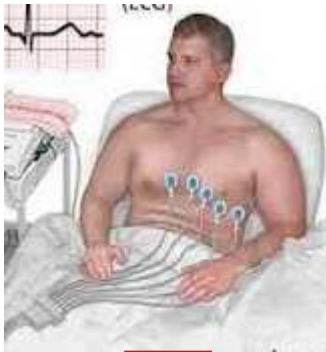
# Antecedentes familiares y screening en nuestro medio



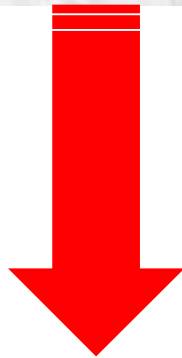
## Antecedentes familiares de HF o ECV en la 1ra consulta HG

40%	concurrió con Diagnóstico previo del progenitor con HF
16%	por ECVP recientes en familiares de 1ro o 2do grado
5%	por muertes por ECVP entre 30-42 años
39%	concurrió por dosaje casual no sistemático, a pesar de interrogatorio negativo

# Screening a partir de caso índice



# + Screening Universal en niños



## Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría

*Consensus on management of dyslipidemia in pediatrics*

*Comité de Nutrición*

Este documento está dirigido a médicos pediatras, de familia, especialistas en nutrición y otros profesionales de la salud.

### **OBJETIVO**

---

- Transmitir los lineamientos necesarios para el diagnóstico temprano y tratamiento de dislipidemias en la infancia.
- Concientizar al pediatra en su rol en la prevención de la ECV del adulto.

# Subdiagnóstico de FH

Consenso de la SAP 2015:  
Manejo de dislipidemias en  
Pediatria

- Screening a todos los niños al ingreso escolar



# Pesquisa Universal por edad

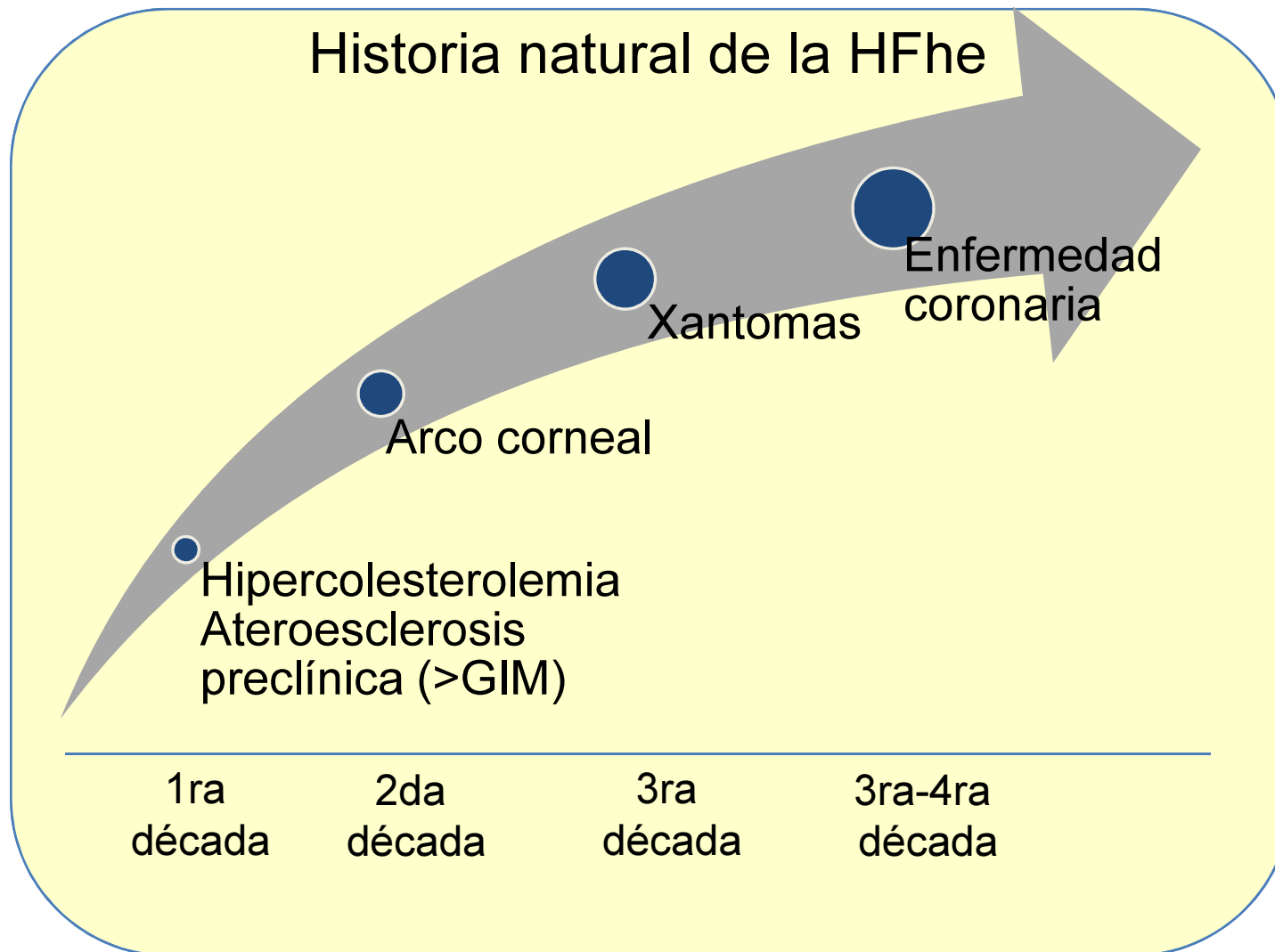
- 1. Perfil lipídico a todos los niños a partir de los 6 años de edad, coincidiendo con el ingreso escolar.**
- 2. El segundo momento fisiológico favorable para la pesquisa de dislipidemias es entre los 17 y 21 años.**
- 3. Aquellos niños con antecedentes familiares o con riesgo de ECV, deberán estudiarse independientemente de la edad.**

## Hipercolesterolemias monogénicas

# ADH-1: Hipercolesterolemia familiar He y Ho

	Heterocigota	Homocigota
<b>Prevalencia</b>	1/350- 1/500	1/ 1000.000
<b>Riesgo de ECV</b>	x 10	+++++
<b>Edad de la ECV</b>	3ra 4ta década	1ra- 2da década
<b>Antecedentes familiares</b>	1 progenitor con HC	2 progenitores con HC
<b>Perfil lipídico (mg/dl)</b>		
Colesterol T	> 300	600 - 1000
C- LDL	> 185	> 400
TG	DLN	DLN
<b>Síntomas Xantomas, xant. Tuberosos, arco corneal, ECV prematura</b>	ASINTOMÁTICA EN INFANCIA y ADOLESCENCIA	Desde la infancia

# HF heterocigota. Cuadro clínico





# Lípidos plasmáticos y lipoproteínas en HFhe

1. Valores históricos publicados en la literatura provenientes de poblaciones fundadoras y grupo control, al diagnóstico

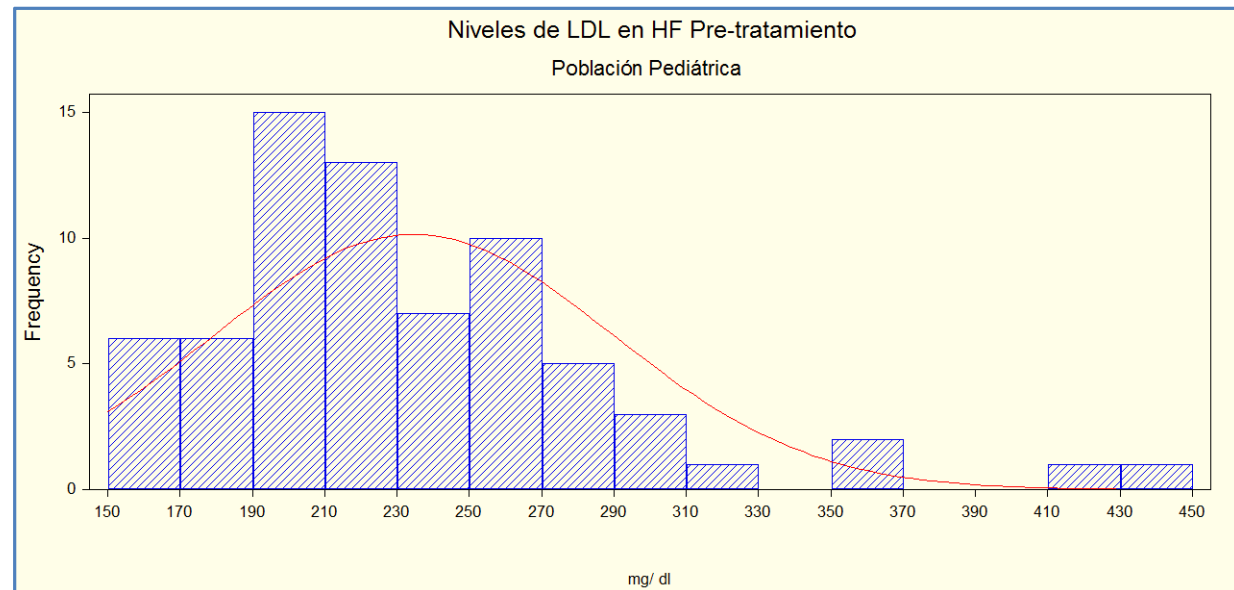
Genotipo	Edad años	n	mg / dl			
			C-Total	LDL	HDL	TG
Normal	1-19	128	175±28	110±25	53±13	60±25
Heterocigotas	1-19	105	299±63	241±60	43±12	82±51
Homocigotas	1-19	10	678±170	625±160	34±10	101±51
Normal	≥20	76	194±34	123±31	53±16	83±31
Heterocigotas	≥20	88	368±78	298±78	44±13	148±75

2. Datos de Población Pediátrica atendida en HG. Arg.

N: 70 pacientes

Edad: 9.3 a (r 2-17.5)

**LDL basal: 235 mg/dl**  
(r: 135-439)



# Diagnóstico de HFhe

## ■ **Antecedentes familiares:**

- Uno de los padres con FH He. (Muchas veces desconocen dco.)
- Antecedente de ECVP

## ■ **Exámen físico**

- Xantomatosis en familiares adultos con HC

## ■ **Estudios bioquímicos**

- Colesterol Total: > 240 mg/dl pretratamiento
- LDL-Colesterol: > 160 mg/dl “ “

## ■ **Estudios genéticos**

- 1 alelo de LDLR mutados
- No imprescindible para comenzar tratamiento, o avanzar en screening familiar.

# Criterios más mencionados en la bibliografía

## Criterios de diagnóstico holandeses (Dutch diagnosis criteria)

Historia Familiar	Puntaje
Fliar de 1er grado con ECVP (hombre < 55 y mujer <60 años) Fliar de 1er grado con C-LDL > Plo 95	1
Fliar de 1er grado con xantomas tend o arco corneal Fliar <18 años con C-LDL >Plo 95	2
Historia clínica	
Historia personal de enf coronaria o	2
Pac con ACV o enf vasc periférica prematura	1
Examen físico y laboratorio	
Presencia de xantomas tendinosos	6
Presencia de Arco corneal en <45 años	4
C-LDL > 330 mg/dl	8
C-LDL 250-329 mg/dl	5
C-LDL 190-249 mg/dl	3
C-LDL 155-189 mg/dl	1
Mutación funcional del gen RLDL, APOB o PCSK9	8

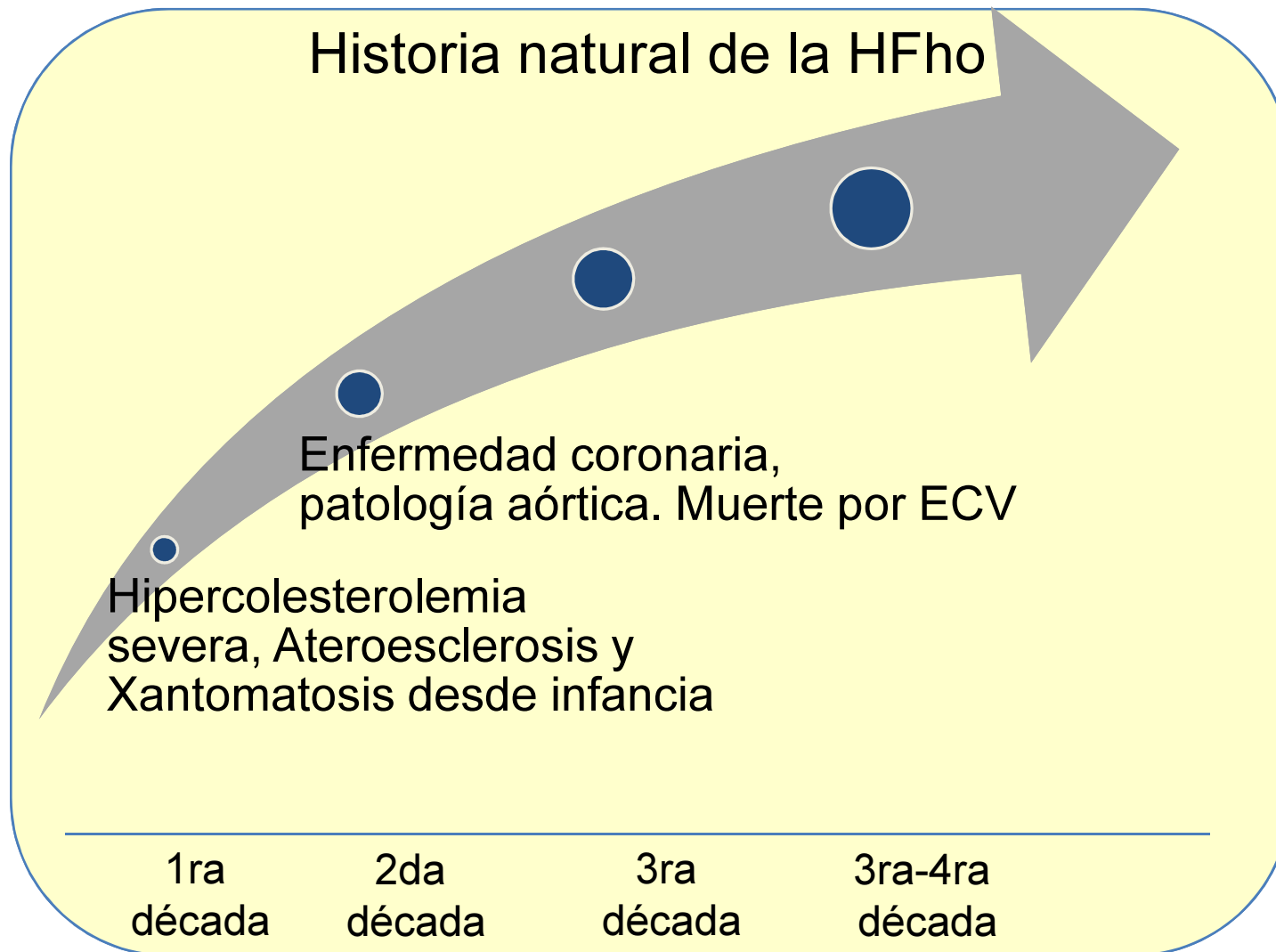
**Puntaje total**  
**> 8: HF definida**  
**6-8: HF Probable**  
**3-5: HF Posible**  
**< 3: HF improbable**

# Criterios más mencionados en la bibliografía

Criterios diagnósticos de Simon- Broome		
<p>&lt;18 años: CT&gt; 260 mg/dl, C-LDL&gt; 155 mg/d</p> <p>&gt;18 años: CT&gt; 290 mg/dl, C-LDL&gt; 190 mg/d</p>	Historia fliar de CT>290 mg/dl en familiares de primero o segundo grado	HF posible
	Historia fliar de enf coronaria en <60 a. en fliares de primer grado o <50 años en fliares de segundo grado	HF probable
	Mutación de ADN compatible con HF	HF definitiva

Criterios diagnósticos MED PED				
Edad en años	CT (C-LDL) en mg/dl			
	Población gral	Fliares 1er grado	Fliares 2er grado	Fliares 3er grado
<18	270 (200)	220 (155)	230 (165)	240 (170)
18-29	290 (220)	240 (170)	250 (185)	260 (185)
30-39	340 (240)	270 (190)	280 (200)	290 (210)
>40	360 (260)	290 (205)	300 (215)	310 (225)

# HF homocigota. Cuadro clínico



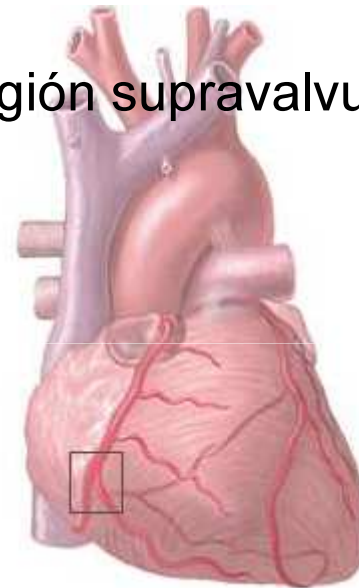
# Compromiso cardiovascular de la HFho

## ■ 1ros síntomas y signos CV

- Compromiso de válvula aórtica y región supraválvular con estenosis y regurgitación.
- Estenosis del ostium coronario

## ■ Luego

- Angina pectoris
- Infarto agudo de miocardio
- Muerte temprana.



En general, los eventos CV importantes comienzan en la adolescencia, pero se reportaron muertes en infancia temprana. Esto depende de la agresividad de las mutaciones

# Cuadro clínico al ingreso HFho. HG

PACIENTE	1	2	3	4	5
	HERMANOS			HERMANOS	
Historia Familiar	Ambos padres con HFHe		Padre con HF	Padre HF hermano HeHF Tio paterno IAM 41 años	
Examen fisico	Xantomas Cutáneos (tuberosos y planos) en rodillas, glúteos, codos . Tendinoso xantomas en el tendón de Aquiles.	Sin xantomas.	Xantomas Cutáneos (tuberosos y planos) en rodillas, glúteos, codos . Tendinoso xantomas en el tendón de Aquiles.	Cutáneos, xantomas en codos, rodilas y periné.	Sin xantomas
C- Total C- LDL	500 mg/dl 410 mg/dl	492mg/dl 415mg/dl	572mg/dl 482mg/dl	604mg/dl 474mg/dl	671mg/dl 533mg/dl
Eco-Doppler	Estenosis de válvula aórtica bicúspide con insuficiencia valvular moderada.	Normal	Normal	Estenosis de válvula aórtica moderada	Normal
Eco Doppler de vasos del cuello	CCA íntimamediairregular , placa ateromatosa 2.4mm	Normal	CCA 0.56mm, íntimamediairregular Placa fibrosa	CCA 0.66 mm íntima media Irregular	CCA 0.58mm

# Lípidos plasmáticos y lipoproteínas en HFho

Valores históricos publicados en la literatura provenientes de poblaciones fundadoras y grupo control, al diagnóstico

Genotipo	Edad años	n	mg / dl			
			C-Total	LDL	HDL	TG
Normal	1-19	128	175±28	110±25	53±13	60±25
Heterocigotas	1-19	105	299±63	241±60	43±12	82±51
Homocigotas	1-19	10	678±170	625±160	34±10	101±51

En pacientes no tratados

- LDL > 500 mg/dl, o

En pacientes tratados

- LDL > 300 mg/dl

Alta sospecha de HFho

Pacientes pediátricos con HF ho

N: 5 pac., 3 confirmados por estudio genético

$\bar{X}$ LDL: 463 mg/ dl

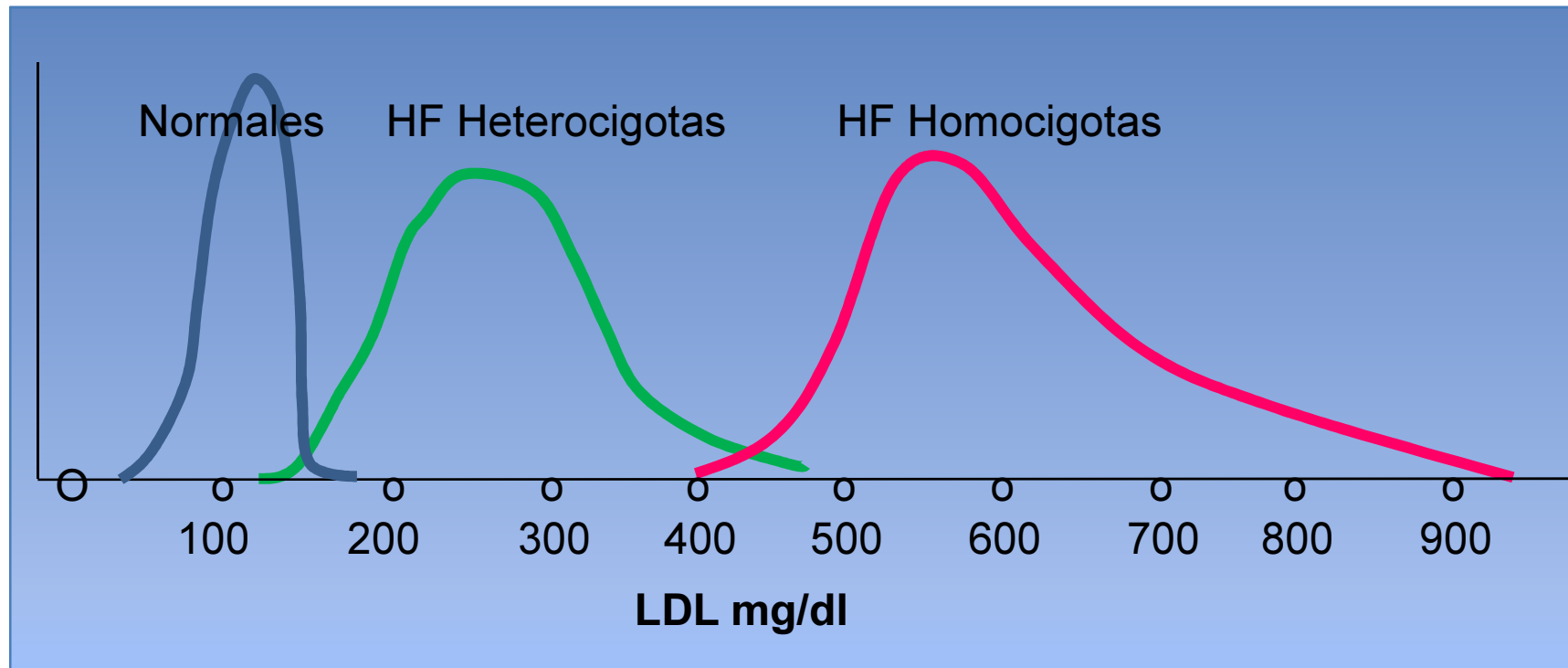
SD: 51

rango: 410-533 mg/ dl

Sólo 1 paciente LDL > 500 mg/dl al ingreso



# Distribución de LDL en HFhe y ho



# DIAGNÓSTICO DE LA ATEROESCLEROSIS Y LA ECV

# HF he y ATC en Pediatría

## ATC ASINTOMÁTICA

### NECESIDAD DE EVALUACIÓN

- Precoz
- No invasiva



Eco de carótida

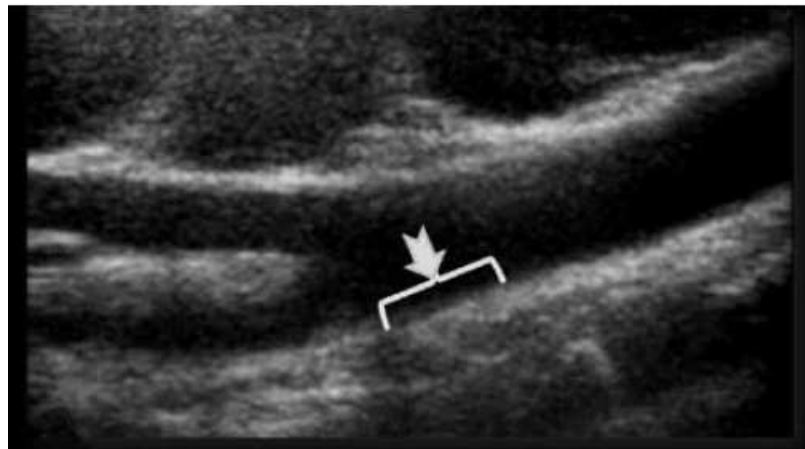
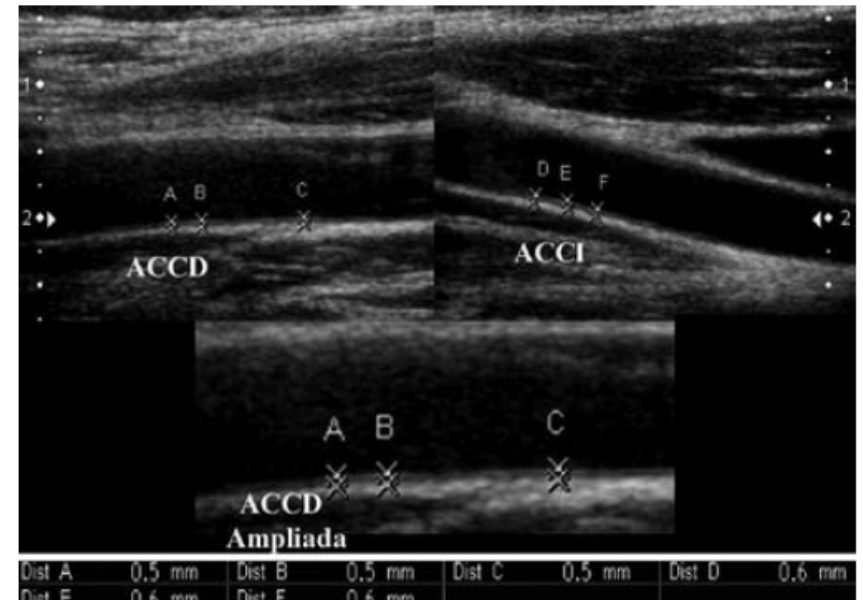


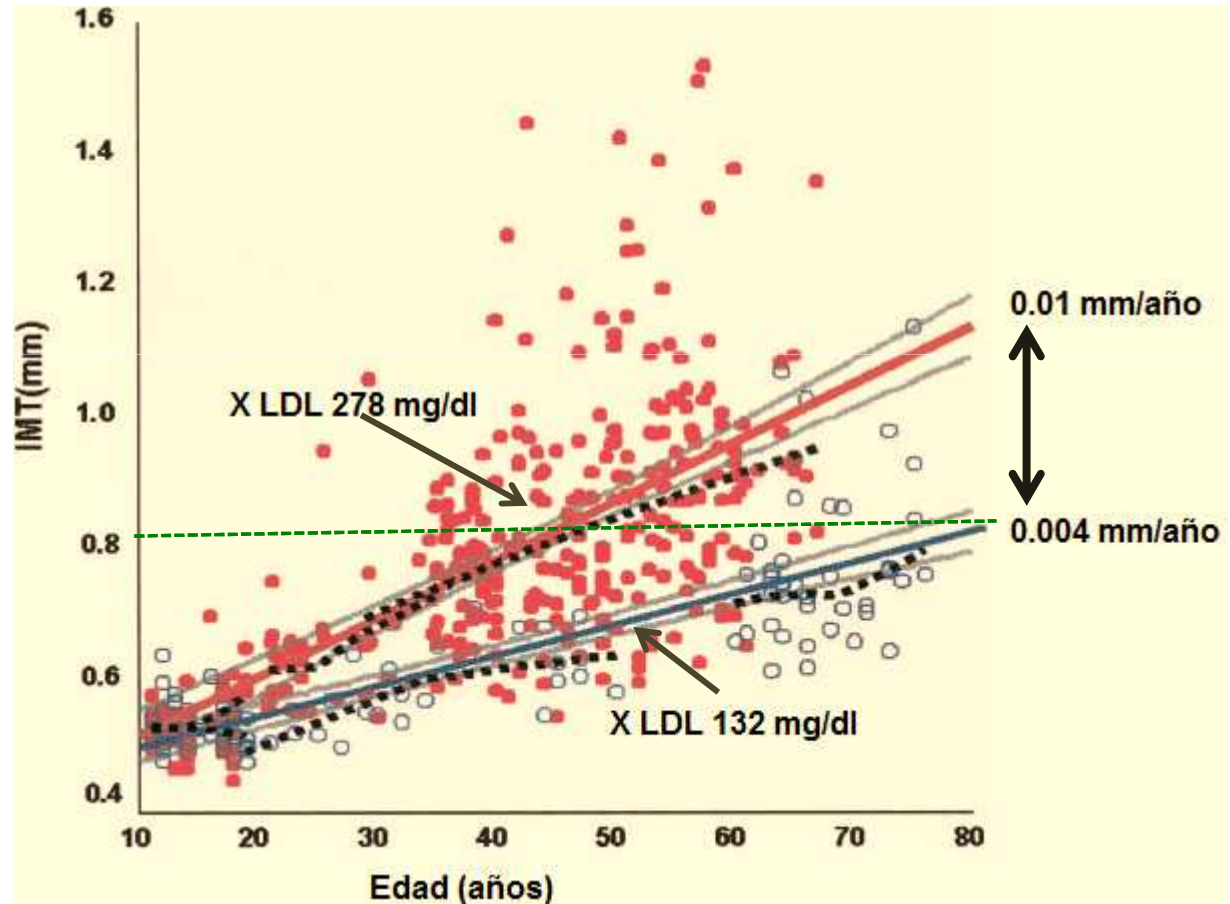
Fig. 1: US carótida en corte longitudinal. (a) Zona de medición del EMI (1 cm por debajo de la bifurcación) (flecha); (b) medición del EMI en ambas carótidas comunes.



# Progresión del Grosor de la pared arterial en HFhe vs controles

HF(puntos rojos):  
LDL-C  $278 \pm 77$  mg/dl  
GIM  $0.79 \pm 0.2$  mm  
Controles sanos  
(puntos azules)  
LDL  $132$  mg/dl  
GIM  $0.630 \pm 0.14$  mm

<b>GIM</b>	<b>0.08mm</b>
<b>Sanos</b>	<b>80 años</b>
<b>HF</b>	<b>40 años</b>



## Medición ecográfica del espesor medio-intimal carotídeo en pacientes pediátricos con obesidad, hipercolesterolemia familiar y diabetes tipo 1

Mónica Bravo <sup>(1)</sup>, Laura Collado <sup>(1)</sup>, Esteban Dardanelli <sup>(1)</sup>, María Beatriz Araujo <sup>(2)</sup>, José Lipsich <sup>(1)</sup>, Silvia Moguillansky <sup>(1)</sup>

### Estudio ciego

- Edad: 6 – 18 a
- N: 121 pac
  - 24 HF
  - 40 DBT1
  - 43 OB
  - Grupo control

	HF	DBT1	OBESOS	CONTROLES
N:	29	38	50	15
<b>Edad media años</b>	<b>12.7</b>	13.8	12.7	11.6
Rango	(4.3;17.1)	(5.4; 19.08)	(6.4; 19.1)	(5.7;18.4)
Sexo (M/V)	10 /16	19 / 19	30 / 20	5 / 10
Score Z IMC	0.44	0.28	2.55	0.16
Rango	(-2.53;2.56 )	(-2.26; 1.84)	(1;4.3)	(-1.2;1.07)
DE	1.16	0.89	1	0.77
Hb A1c (%)		8.6		
Rango		(6.5; 18.5)		
DE		2.2		
LDL-Colesterol mg%	205	96	98	
Rango	(102;439)	(46; 226)	(49; 162)	
DE	86	35.6	27.4	
HDL-Colesterol mg%	42.4	52.3	41	
Rango	(31;89)	(32 ; 77)	(27; 66)	
DE	12.9	12.02	10.7	
Triglicéridos mg%	102	72	107	
Rango	(44;371)	(34; 161)	(39; 277)	
DE	75.6	28.5		
No HDL-Colest. mg%	258	115.7	166	
Rango	(136;475)	(32; 296)	(59;357)	
DE	110	57.5	72	

## Medición ecográfica del espesor medio-intimal carotídeo en pacientes pediátricos con obesidad, hipercolesterolemia familiar y diabetes tipo 1

	HF	DBT1	OBESOS	CONTROLES
EMI (mm)Media	<b>0.59 &amp;</b>	<b>0.46‡</b>	<b>0.48 ¶</b>	<b>0.37</b>
Rango	(0.31;2.15)	(0.25;0.65)	(0.3; 0.85)	(0.3; 0.45)
DE	3.4	0.1	0.11	0.13
PSV ACC Media	136.3	103.00	88.2	77
Rango	(42.2; 230.2)	(57.1;196.35)	(41.4; 133.2)	(37; 115)
DE	52.1	37.9	24.7	27.5
PSV ACI Media	121.5	94.572	75.4	70.1
Rango	(54.4; 195.4)	(42.2; 152.1)	(42.9; 141.2)	(27; 113)
DE	38.5	30.6	23.3	27.3
ACI/ACC Media	0.97	0.9916	0.89	0.9
Rango	(0.54; 1.73)	(0.44; 1.66)	(0.65; 1.46)	(0.5; 1.5)
DE	0.29	0.27	0.19	0.28
<b>Pacientes con</b>	<b>9 £</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>alteraciones del</b>	<b>Placa at: 5</b>	<b>Placa at: 0</b>	<b>Placa at: 0</b>	
<b>endotelio (n)</b>	<b>Intima irregular:9</b>	<b>Intima irregular:3</b>	<b>Intima irregular: 3</b>	

# Evaluación cardiológica en HFho

- Eco-doppler cardíaco y de aorta en el diagnóstico y seguimiento.
- Angio TAC coronaria para evaluar aorta y arterias coronarias cada 5 años o más frecuente si clínicamente está indicado.
- Eco-stress en caso de que angio TAC no esté disponible.
- RMN para evaluar aorta
- Angiografía coronaria invasiva: Indicación personalizada dependiendo de la evaluación clínica y los estudios cardíacos no invasivos

La evaluación cardiológica se debe realizar en el momento del diagnóstico y periódicamente durante el seguimiento para evaluar aorta y enfermedad de arterias coronarias según la edad del paciente y la severidad del fenotipo.

# HIPERTRIGLICERIDEMIA (HTG)

## PUNTOS DE CORTE (mg/dl)

TRIGLICÉRIDOS	ACEPTABLE	LÍMITE	ELEVADO
0 – 9 años	< 75	75 - 99	≥ 100
10 – 19 años	< 90	90 – 129	≥ 130

Edad	ACEPTABLE	LÍMITE	ELEVADO	MUY ALTO	SEVERO	MUY SEVERO
0 – 9 años	< 75	75 - 99	100-499	500-999	1000-1999	>2000
10 – 19 años	< 90	90 – 129	130-499			



# HTG PRIMARIAS

- HTG Endógena

Desorden	Gen	Herencia	Clínica	Inicio	ECV precoz y otros
HTG COMBINADA FAMILIAR	Poligénica			Adol	
HTG FAMILIAR		AD	Adultos van a DBT, Obesidad, ECV periférica	Adol	++

- HTG Exógena

Desorden	Gen	Herencia	Clínica	Inicio	ECV precoz y otros
DEF DE LPL	LPL	AR	Dolor abd recurrente, hepatoesplenomegalia, lipemia retinalis, xantomas eruptivos, pancreatitis recurrente	Lactantes y niños	Riesgo de pancreatitis
DEF DE APO C2	APOC2	AR			

# HTG FAMILIAR

- Autosómica dominante. 1/500
- TG normales en la niñez
- En obesos puede presentarse antes
- ↑ producción hepática VLDL y ↓ catabolismo de lipoproteínas ricas en TG
- no está ↑ la producción de apo B, LDL-col normal
- En general asintomática, TG 250-1000 mg/dl, colesterol total normal o ↑, LDL-c y HDL-c normal o ↓
- Suele sospecharse por antecedente familiar y el perfil lipídico

# HIPERTRIGLICERIDEMIAS (HTG) SECUNDARIAS

- Diabetes mal controlada
- Obesidad, Síndrome Metabólico
- Hepatopatías
- Nefropatías
- Hipotiroidismo
- Gigantismo y Acromegalia
- Cortisol Elevado
- HIV
- Gammopatías

# HIPERTRIGLICERIDEMIAS (HTG) SECUNDARIAS

## ENFERMEDADES RARAS

- Glucogenosis tipo I
- Lipodistrofias

## FÁRMACOS

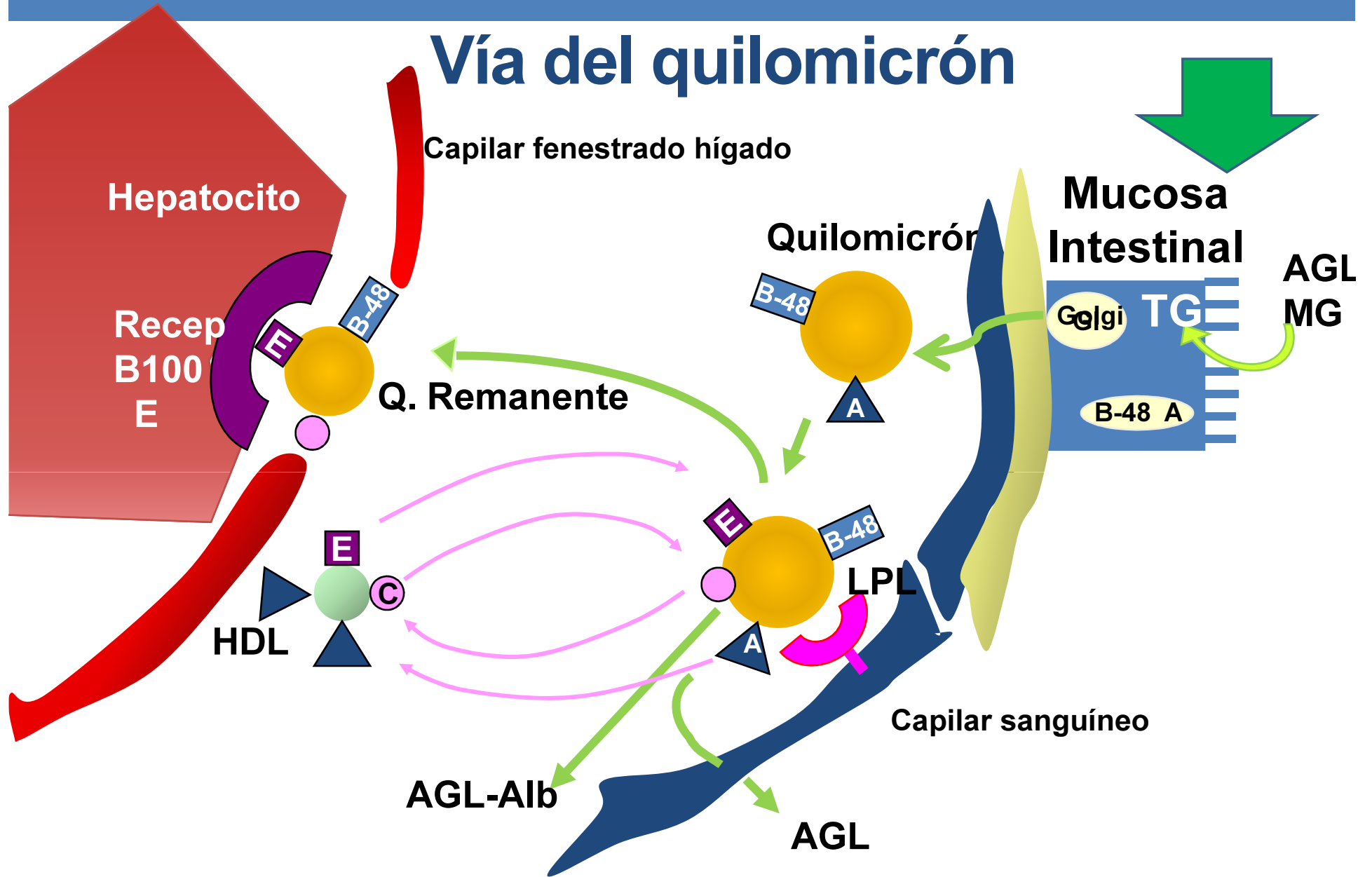
- Corticoides
- Estrógenos
- Retinoides
- Inmunosupresores
- Inhibidores de proteasa
- Diuréticos
- B-bloqueantes
- Antipsicóticos
- Anabólicos

# Deficiencia de LPL

- Rara. 1 / 1.000.000. Autosómica recesiva.
- Por mutación en el gen LPL (locus8p22)
- Se manifiesta en homocigotas
- Manifestación en infancia 30% 1er año  
50% antes 10 años  
20% después

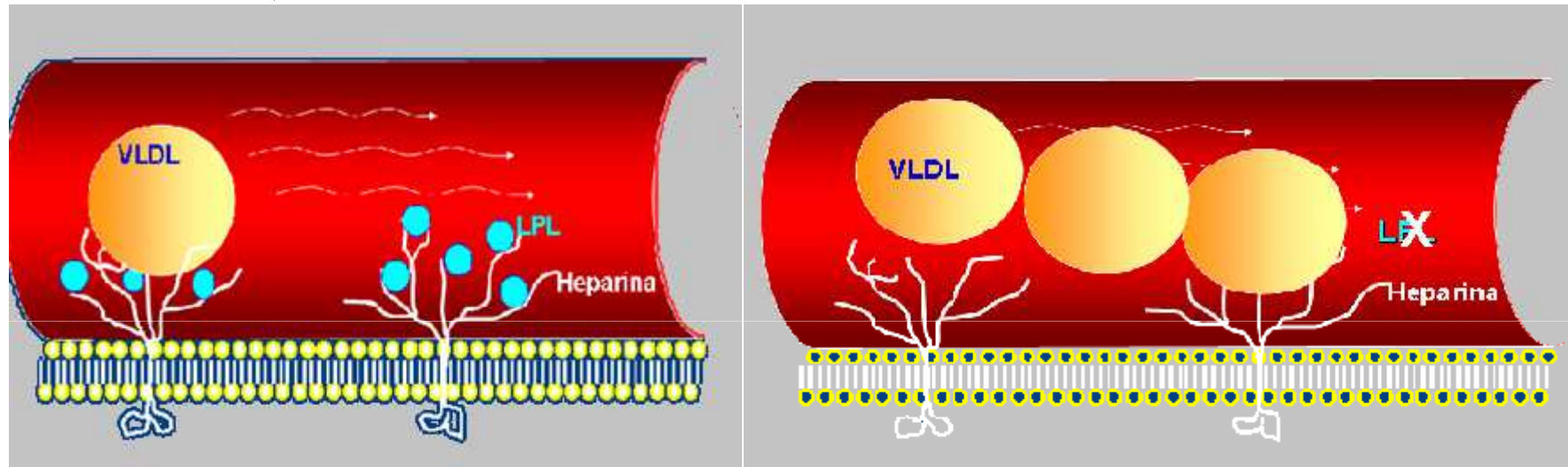
LPL es una glicoproteína sintetizada en tej. Adiposo, músc. Cardíaco y esquelético, y es transportada a la luz de la superficie de los capilares endoteliales extrahepáticos

# Vía del quilomicron



# Deficit de LPL ( HT exógena )

Vía del Receptor  
de VLDL/Quilomicrones



- Síntomas: cólicos, dolor abdominal recurrente, FTF, xantomas cutáneos erutivos, hepatoesplenomegalia, Sme de quilomicronemia.
- Qm ricos en TG en relación a AGL de la dieta (HiperTG exógena o inducida por grasa)
- Forma 2ica e conf. Autoinmunes (Ac Anti LPL)

# Deficiencia de LPL.

## Diagnóstico

- TG >1000 mg/dl
- A 4°C sobrenadante claro
- Ausencia de lipoproteína remanente (plasma) 10' post bolo
- Portadores tratados con heparina, post

**HTG persistente severa (1000-2000 mg/dl) en un lactante o niño, que responde bien a la restricción de grasa de la dieta, es indicativo de deficiencia de LPL**

**NO SE REQUIERE MEDIDA PLASMÁTICA POST HEPARINA DE LA ACTIVIDAD DE LPL, NI TEST GENÉTICO DE LPL MOLECULAR PARA HACER UN DCO CLÍNICO PRESUNTIVO**



# TRATAMIENTO

---

# Por qué tratamos las dislipidemias?

- Porque aumentan el riesgo de ATC y ECV
- Porque aumentan riesgo de diabetes
- Porque tienen riesgo de pancreatitis

**HC**

**HTG**

**HF > RCV**

**HTG 2ria a OB  
> FRECUENCIA**

# Objetivo del tratamiento



# Tratamiento farmacológico de las dislipidemias en pediatría



Siempre que el paciente requiera fármacos porque no ha alcanzado los objetivos terapéuticos con la dieta hipolipemiente y los cambios de hábitos, debe ser derivado a **pediatras especialistas en nutrición infantil** ya que las medicaciones utilizadas no son de uso frecuente para el pediatra.

# Qué opciones de fármacos tenemos en pediatría?



HC

Ezetimibe

Estatinas

HTG

Omega 3

Fibratos

HQm

No  
fármacos

Dieta muy  
restringida  
en grasas

## Hipercolesterolemia Familiar

En general requiere fármacos. La dieta no suele ser suficiente para alcanzar objetivos terapéuticos.

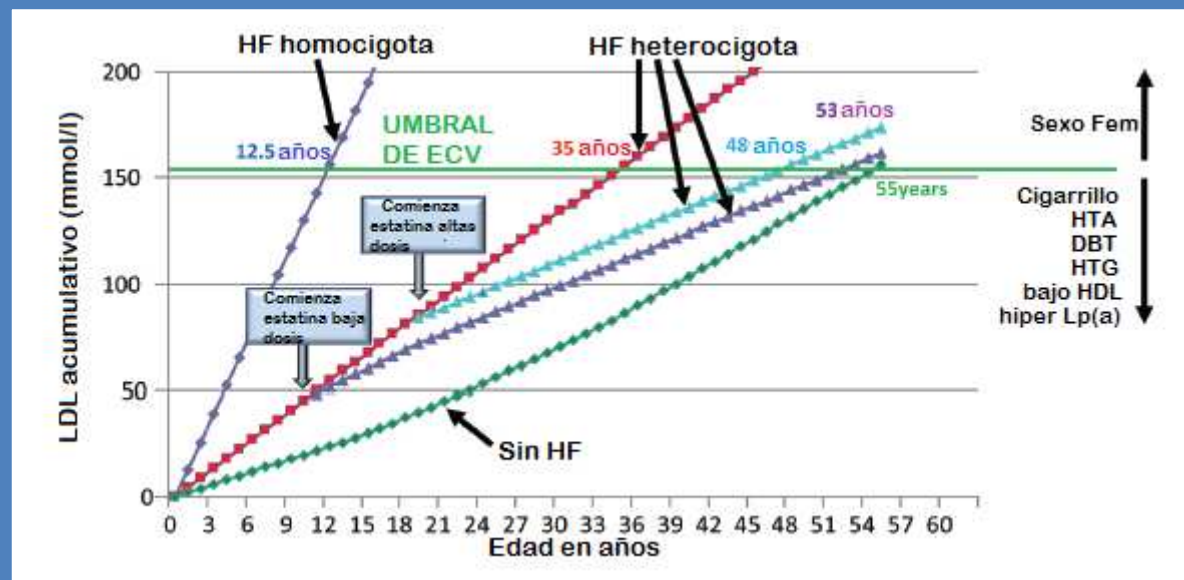
## Otras Hipercolesterolemias

Se debería tratar la enfermedad de base, y si no se resuelve valorar el riesgo CV.

# Tratamiento farmacológico de las Hipercolesterolemias en pediatría

Carga de colesterol en individuos con o sin HF en función de la edad de inicio de estatinas

B.G. Nordestgaard et al.





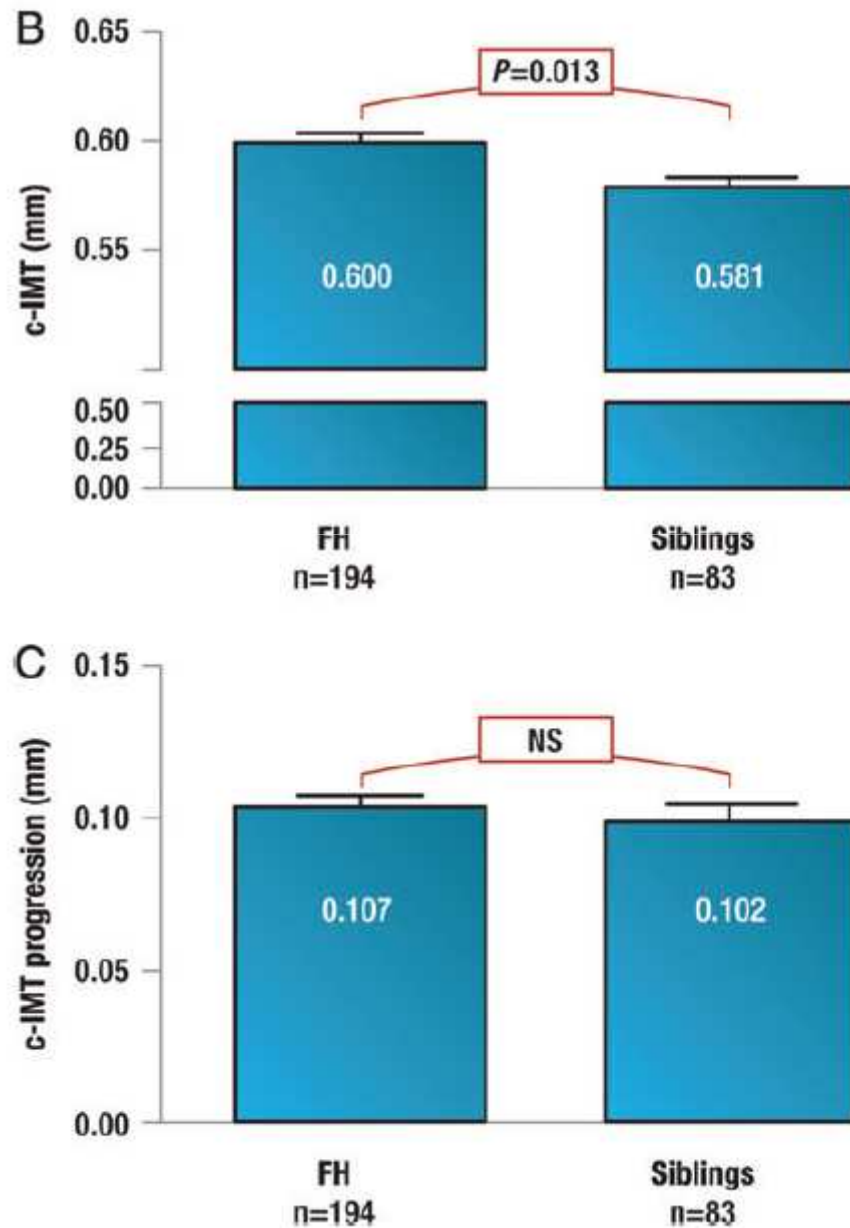
**Cuándo comenzar  
el tratamiento farmacológico  
de las HC?**

## GIM en pacientes HFHe y hermanos no afectados

A los 7 años:  
Dif. Sign. en GIM

Después de 10 años de  
tratamiento con  
estatinas no hubo  
diferencia en la  
progresión del GIM

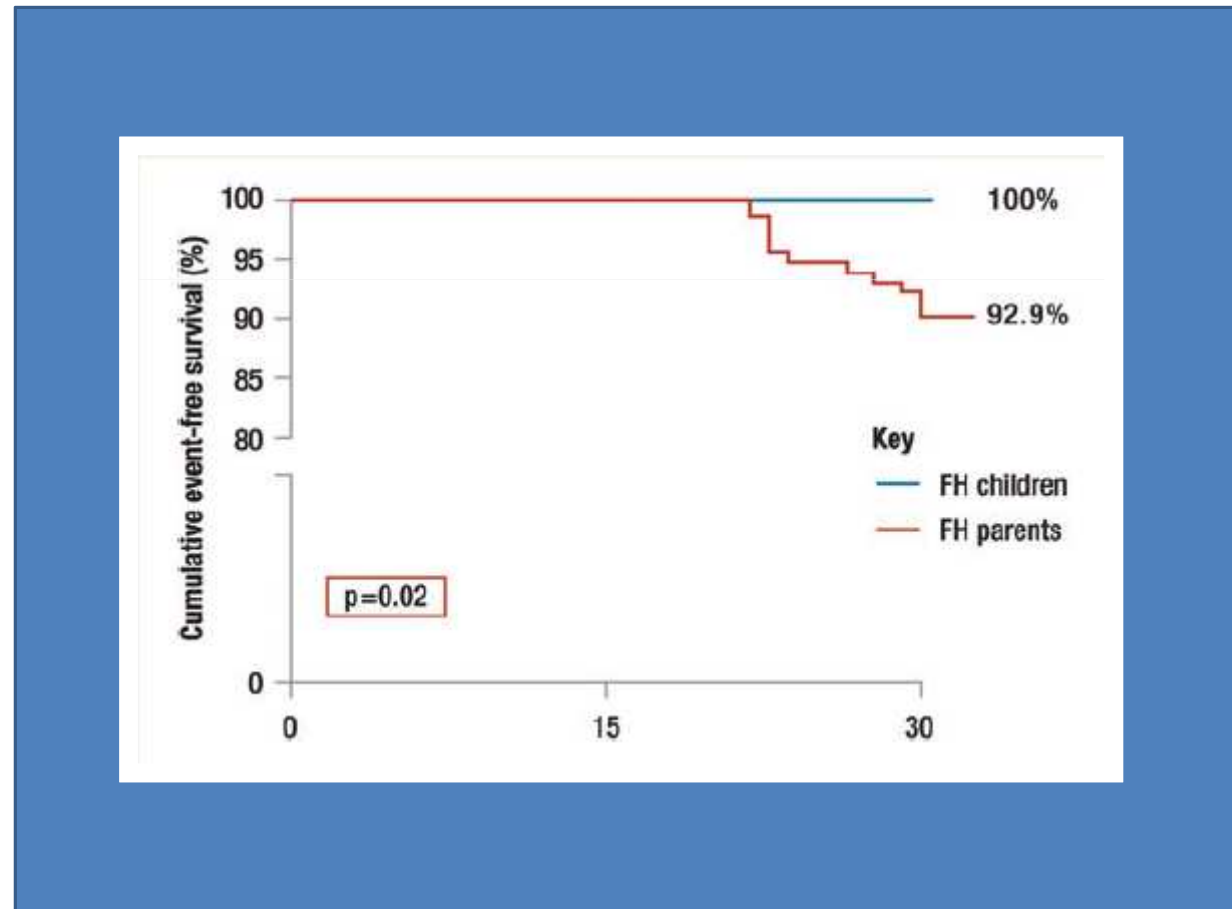
*Kusters et al.*  
*Circ Res* 2014;114:307–310  
*JAMA* 2014;312:1055–1057





## Reducción del daño de la HC asociado a comienzo del tratamiento con estatinas en niños con HF, con mejoría de la evolución coronaria

Curvas de Kaplan–Meier de sobrevida libre de eventos.  
Cohorte 214 familias con HF  
Sujetos tratados desde la infancia comparados con sus padres



*Braamskamp et al.*  
*Circulation* 2013;128:A17837  
[abstract].

# A qué edad comenzar el tratamiento de la HFhe con fármacos según Guías actuales?

Según distintas guías:

UK	10 – 12 años
National Lipid Association Expert Panel US	8 años
American Academy of Pediatrics	8 años si LDL > 190 mg/dl
Australia	10 años ajustando por clínica y ECV
Bélgica	10 – 14 años
American Heart Association	10 años niños Después de menarca en niñas
SAP	8 -10 años

# Tratamiento de la HF heterocigota

- ❖ Cambios de estilo de vida: Dieta y ejercicio
- ❖ Fármacos a partir de 8-10 años
- ❖ Valorar historia familiar de ECV
- ❖ Estatinas 1ra línea vs.
- ❖ Inhibidor de Absorción + Estatina

# Opciones de tratamiento en pediatría

## HF he

- Dieta
- Fármacos

## HF ho

- Dieta
- Fármacos
- Aféresis
- Tx hepático
- Nuevas drogas

# Dieta y HF

❖ 12 a 15 % de descenso de LDL

**Insuficiente en la HF**

## **Recomendaciones prácticas generales para pacientes con dislipidemias**

- Consumir carne vacuna y de cerdo magra (peceto, nalga, lomo, bola de lomo, cuadril, cuadrada), pollo sin piel y pescados preferentemente de mar.
- Consumir a diario: vegetales y frutas (preferentemente con su cáscara).
- Elegir todos los lácteos descremados o parcialmente descremados (leche, yogures y quesos)
- Evitar la yema de huevo, utilizar las claras del huevo.
- Aumentar el consumo de hidratos de carbono complejos como: panes, arroz y fideos (preferentemente integrales), como así también de las legumbres.
- Utilizar los aceites en crudo (aceite de girasol, maíz, soja, girasol alto oleico, oliva o canola)
- Evitar el consumo de alimentos altos en grasa y azúcar como: galletitas dulces, golosinas, chocolates, snacks, productos de panadería, gaseosas y jugos azucarados (incluidos los de soja); y aquellos altos en grasa saturada y colesterol como manteca, margarina, crema de leche, quesos duros, mayonesa, fiambres, embutidos, alimentos prefritos congelados (presas de pollo o pescado rebozadas, papas, etc).
- Preferentemente utilizar como método de cocción plancha, horno, parrilla, vapor, hervido o microondas para evitar exceso de grasa en la cocción.

# Tratamiento farmacológico de las HC

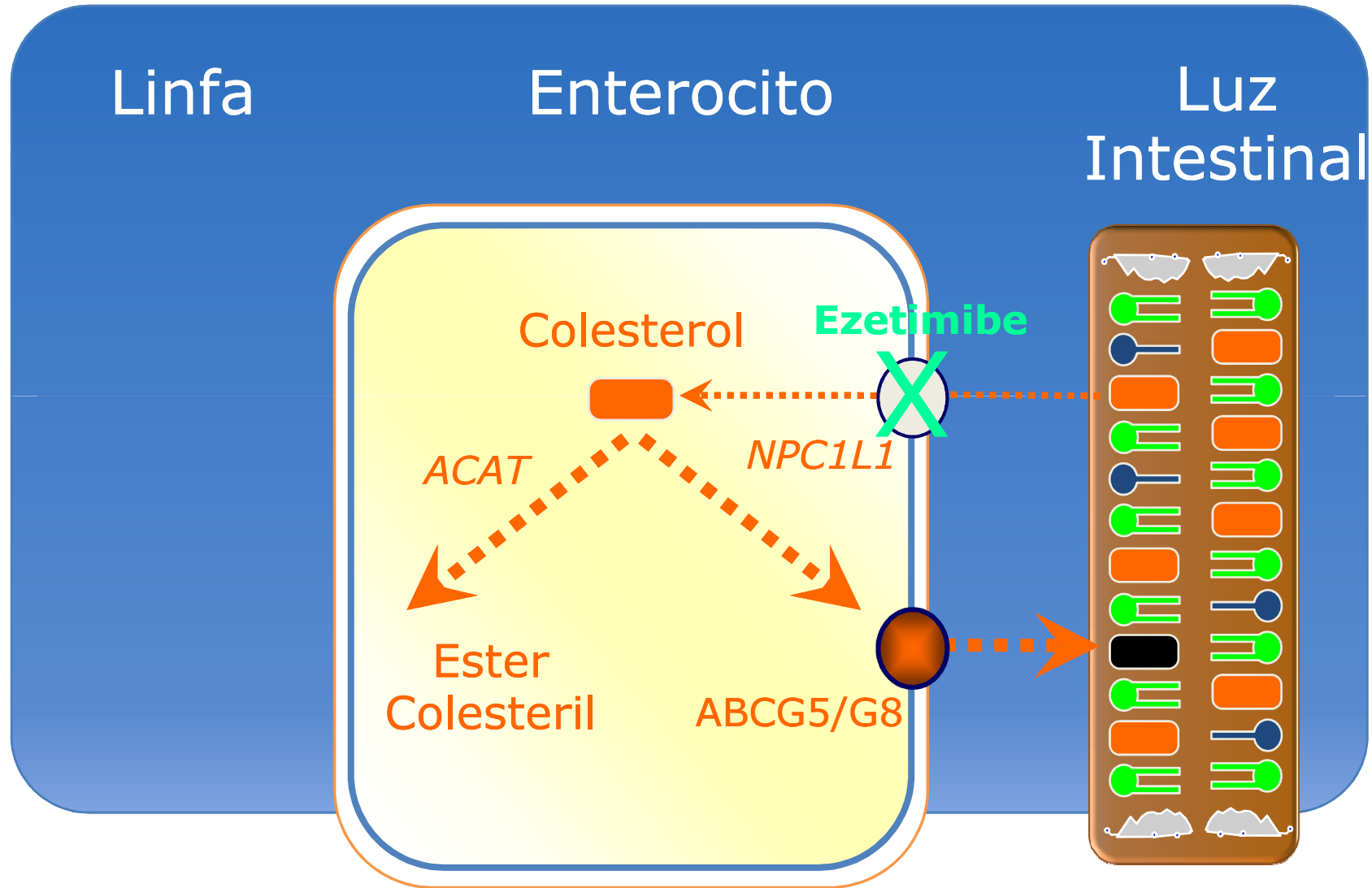
Inhibidores de absorción	<b>Ezetimibe</b>
	Colestiramina
	Esteroles estanoles
Inhibidores de síntesis	<b>Estatinas</b>



# Esteroles vegetales y Estanoles

Indicaciones	Hipercolesterolemias leves
Mec de acción	Inhibe la absorción intestinal del colesterol
Eficacia	Disminuye LDL 10-15%
Dosis	Hasta 2 g/día.
Ef. Adversos:	GI, leves.
Precauciones	Potencial malabsorción de algunos nutrientes

# Ezetimibe





# Ezetimibe: Indicaciones

- Hipercolesterolemia
  - Monoterapia
  - Terapia Combinada con estatinas
- HF He y Homozigota
- Sitosterolemia

# Uso de Ezetimibe en el tto de HFHe en niños y adolescentes

*An Pediatr (Barc).* 2012;**77(1)**:37---42

**Tabla 1** Características de la población previo al tratamiento con ezetimibe

n	33
Sexo M/V	12/21
Edad media en el inicio del tratamiento con ezetimibe	9,5 años (r: 2 a 15,5 años)
Distribución de la edad: 2 a 9,9 años	20 pacientes
10 a 15,5 años	13 pacientes
Z escore de IMC	0,01 (r: -2 a 1,53)
Colesterol total	305 ± 47,9 mg%
LDL colesterol	232 ± 54,2 mg%
HDL colesterol	49 ± 12,4 mg%
Triglicéridos	103,4 ± 43,6 mg%
AST	23,5 ± 9,5 UI/ml
ALT	19,5 ± 10,7 UI/ml
CPK	126 ± 47 UI/ml
Antecedente de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de 1.º o 2.º grado	19

r: rango.

**Tabla 2** Características de los pacientes durante el seguimiento

Paciente	Edad al inicio del Ezetimibe (años)	Anteced. familiar de ECVP	Sexo	Tiempo de tratamiento (años)	Último esquema de tratamiento	LDL-C Previo al tratamiento (mg%)	Último LDL-C (mg%)	Comentarios
1	2,07	Sí	M	0,51	E	359	162	
2	5,12	Sí	M	1,30	E	250	177	
3	5,23	Sí	F	4,36	E	231	195	
4	5,32	Sí	M	4,06	E+A	254	160	
5	5,36	Sí	M	0,39	E	186	150	
6	5,55	Sí	F	1,84	E+A	270	139	
7	6,25	Sí	M	0,74	E	284	166	
8	6,38	Sí	M	1,89	E	221	161	
9	7,36	No	F	1,97	E	203	118	
10	7,45	Sí	F	0,75	E	200	152	
11	7,97	No	M	2,32	E+P	248	167	Agrega atorvastatina a 8,8 años. Síntomas: cefalea, dolor abdominal y calambres. Cambio a Pravastatina 5 mg/d con buena tolerancia.
12	8,35	Sí	M	0,48	E+A	439	274	
13	8,49	No	M	2,17	E	251	142	
14	8,65	Sí	M	4,88	E	200	144	
15	9,12	Sí	F	4,16	E	180	134	
16	9,18	Sí	F	1,80	E	215	161	
17	9,29	Sí	M	3,52	E+P	284	156	Aumento de la CPK al doble cuando agregó Atorvastatina o Pravastatina con molestias musculares.
18	9,82	Sí	M	3,53	E	200	117	
19	9,83	Sí	F	5,98	E	205	177	Síntomas gastrointestinales después de agregar Simvastatina.
20	9,95	Sí	M	4,06	E	223	155	
21	10,52	No	F	3,29	E+A	256	126	
22	11,39	No	M	2,13	E	160	102	
23	11,69	No	M	2,04	E	215	150	
24	12,01	No	M	4,55	E	195	137	
25	12,28	No	M	1,26	E	196	128	
26	12,81	No	F	4,60	E	185	124	
27	12,91	No	M	0,63	E	191	160	
28	12,95	Sí	F	1,80	E+A	266	163	Dolor en miembros inferiores durante tratamiento combinado Ezetimibe + Atorvastatina
29	13,36	No	M	1,64	E+A	216	121	
30	13,96	No	M	1,70	E+A	251	133	
31	14,16	No	F	3,43	E	186	108	
32	14,38	Sí	M	2,31	E+P	218	173	Aumento de CPK cuando agregó atorvastatina o pravastatina, asintomático.
33	15,49	No	F	189	E	220	179	

# Uso de Ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes

## Descenso de LDL

25.7% ±12.3

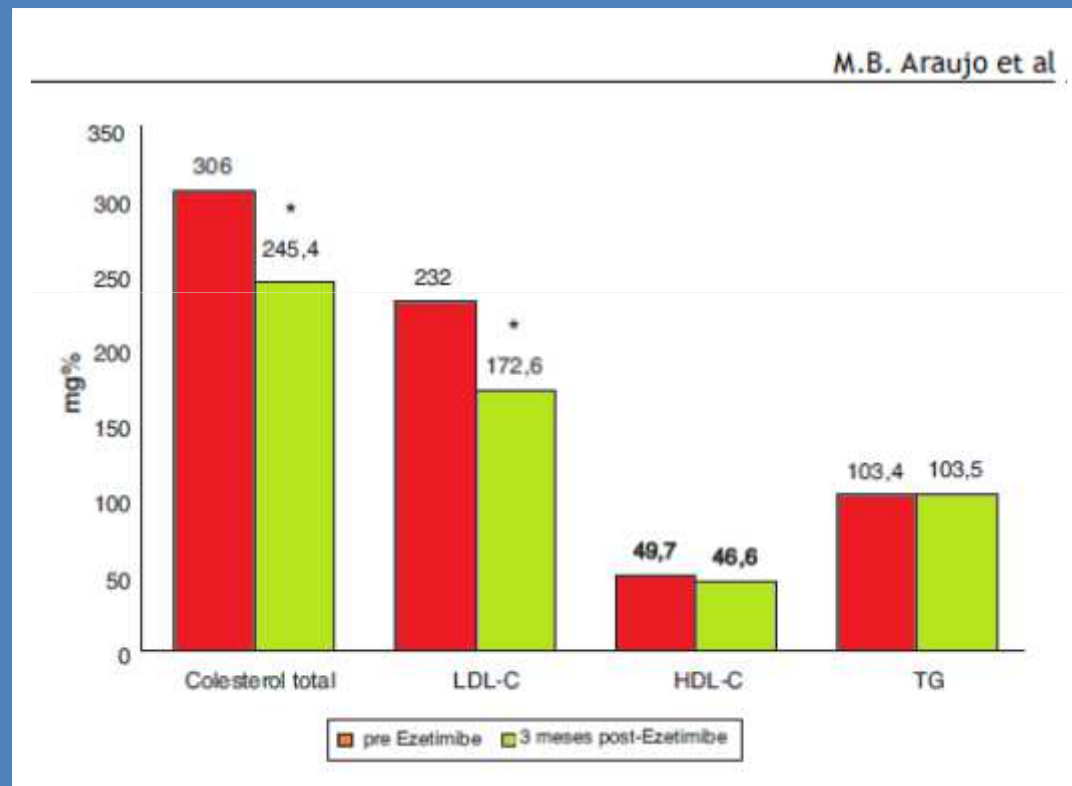
59.5 ±34 mg/dl

( $P < .0001$ ; 95%

CI: 47.3-71.5,

t test)

## Perfil lipídico pre y post- ezetimibe en pacientes con HF he



# Ezetimibe en pediatría

ARTICLES IN PRESS

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com ORIGINAL ARTICLES

## Efficacy and Safety of Ezetimibe Monotherapy in Children with Heterozygous Familial or Nonfamilial Hypercholesterolemia

D. Meeike Kusters, MD<sup>1</sup>, Maria Caceres, MS<sup>2</sup>, Mauricio Coll, MD<sup>3</sup>, Cynthia Cuffie, MD<sup>2</sup>, Claude Gagné, MD<sup>4</sup>, Marc S. Jacobson, MD, FAHA<sup>5</sup>, Peter O. Kwiterovich, MD<sup>6,7</sup>, Raymond Lee, BS<sup>2</sup>, Robert S. Lowe, PhD<sup>2</sup>, Rachid Massaad, MS<sup>7</sup>, Brian W. McCrindle, MD, MPH<sup>6</sup>, Thomas A. Musliner, MD<sup>2</sup>, Joseph Triscari, PhD<sup>2</sup>, and John J. P. Kastelein, MD, PhD<sup>1</sup>

**Objectives** To evaluate the lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in young children with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or nonfamilial hypercholesterolemia (nonFH).

**Study design** One hundred thirty-eight children 6-10 years of age with diagnosed HeFH or clinically important nonFH (low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C]  $\geq$ 160 mg/dL [4.1 mmol/L]) were enrolled into a multicenter, 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Following screening/drug washout and a 5-week

Trabajo multicéntrico, ramdomizado, controlado. Niños 6-10 años HC

**Trial registration** [ClinicalTrials.gov: NCT00867165](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00867165).

(*J Pediatr* 2015)

## C-LDL y otras variables basales y a 12 semanas de tratamiento.

LDL-C mg/dL	Ezetimibe	placebo
basal	229 (46)	222 (45)
Semana 12	169 (37)	225 (53)
% cambio	<b>-28 %</b>	-0.95%

Table II. LDL-C and other variables at baseline and week 12.

Variable	Ezetimibe	Placebo	P-value
<b>LDL-C mg/dL</b>			
Baseline	229 (46)	222 (45)	
Week 12	169 (37)	225 (53)	
Mean % change	<b>-28</b>	-0.95	<.001
Total cholesterol mg/dL			
Baseline	245 (47)	240 (48)	
Week 12	185 (38)	245 (57)	
Mean % change	<b>-25</b>	0.3	<.001
Non-HDL-C mg/dL			
Baseline	245 (47)	240 (48)	
Week 12	185 (38)	245 (57)	
Mean % change	<b>-25</b>	0.3	<.001
Triglycerides mg/dL			
Baseline	82 (30)	92 (61)	
Week 12	80 (40)	100 (64)	
Mean % change*	<b>-6</b>	8	.021†
Apo B mg/dL			
Baseline	151 (29)	148 (28)	
Week 12	120 (23)	148 (30)	
Mean % change	<b>-22</b>	-1	<.001
Apo A1 mg/dL			
Baseline	137 (17)	137 (22)	
Week 12	137 (19)	139 (21)	
Mean % change	<b>2</b>	4	.373
LDL-C/HDL-C			
Baseline	4.7 (1.2)	4.8 (1.7)	
Week 12	3.4 (1.0)	4.8 (1.7)	
Mean % change	<b>-28.0</b>	0.3	<.001
Total cholesterol/HDL-C			
Baseline	6.1 (1.3)	6.2 (2.1)	
Week 12	4.8 (1.1)	6.2 (2.2)	
Mean % change	<b>-21.1</b>	1.2	<.001
Apo B/Apo A1			
Baseline	1.1 (0.3)	1.1 (0.2)	
Week 12	0.9 (0.2)	1.1 (0.3)	
Mean % change	<b>-22.2</b>	-2.9	<.001
hs-CRP mg/L			
Baseline	1.0 (1.5)	0.7 (0.7)	
Week 12	1.8 (6.6)	0.9 (1.5)	
Mean % change*	<b>9.3</b>	-7.9	.382

Apo, apolipoprotein; N, number of patients with % change data available at week 12.

## Porcentaje de cambio de C-LDL desde valor basal a las 12 semanas

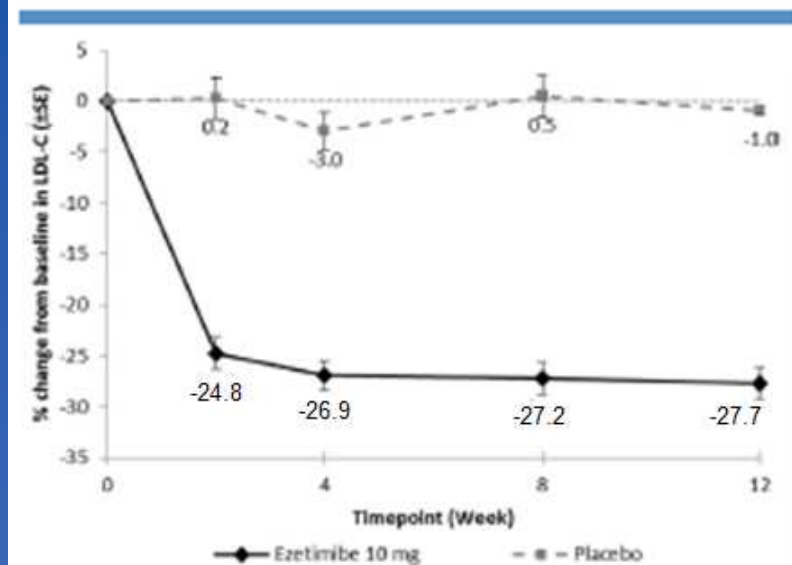


Figure 2. LDL-C percent change from baseline over time.

# Inhibidores de la síntesis de colesterol

## Estatinas en pediatría

Potentes reductores de los niveles de Colesterol-LDL y en menor medida de los TG



**HMG CoA**

Inhibidores reversibles y competitivos del sustrato de la Ez. HMG CoA reductasa

# Revisión Cochrane

## “Statins for Children with FH”

- 897 pacientes con HF
- Descenso promedio de LDL-C 30% (23 a 40%)
- No se observaron alteraciones en el crecimiento o el desarrollo
- No se alteraron Ez hepáticas, CPK
- No hubo mayor incidencia de miopatía

(*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 ;27:1803-1810.)

# Revisión Cochrane

## “Statins for Children with FH”

- No fue posible sacar conclusiones acerca de seguridad a largo plazo de las estatinas
- Estudio más prolongado:  
Pravastatina a 4.5 años promedio



# Eficacia de las estatinas sobre lípidos y LP en niños HF

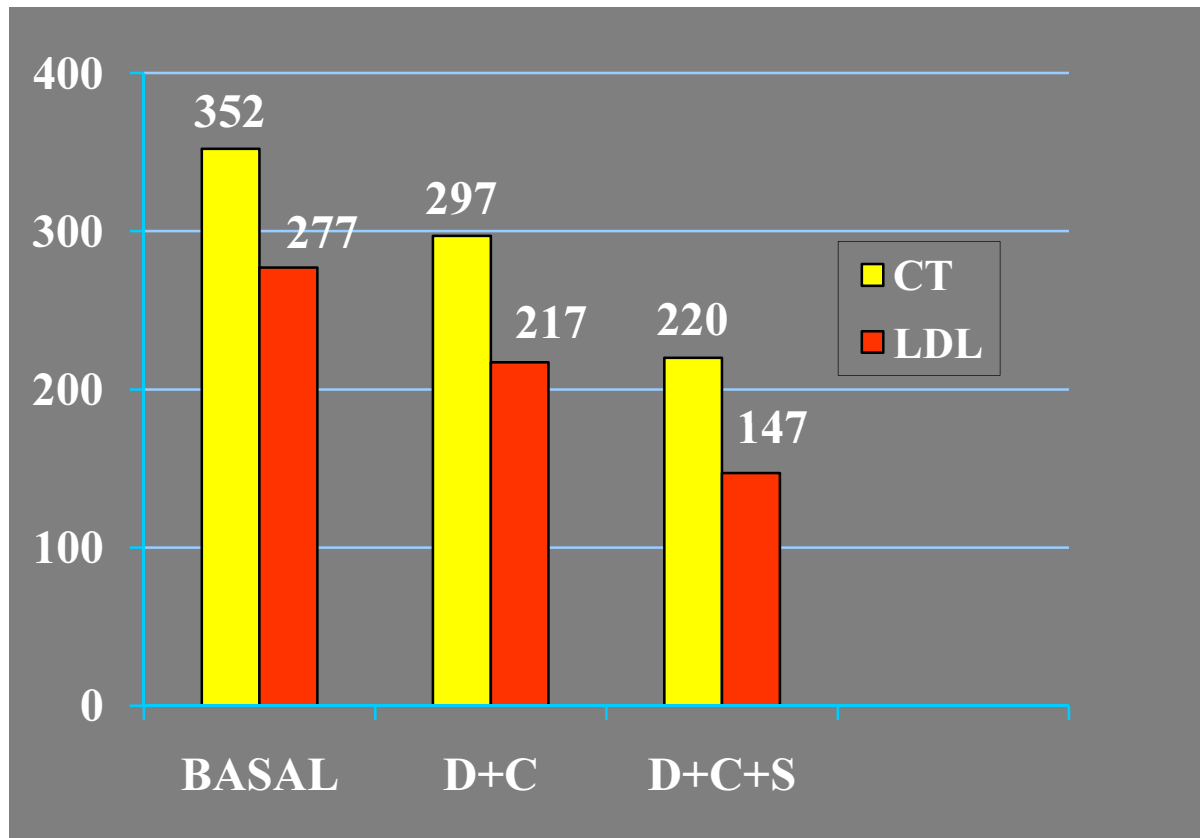
Porcentaje de Descenso de LDL mg/dl, según tipo de estatina y dosis



	Lovastatina	Pravastatina	Sinvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
■ 5 mg		-23	-25		-38
■ 10 mg	-19	-24	-26	-40	-45
■ 20 mg	-24	-33	-36	-49	-50
■ 30 mg	-27				
■ 40 mg	-31	-24	-40		

## HF He. Tto con Colestiramina y Simvastatina

- % descenso LDL
- Colestiramina:  
-22%
- Simvastatina:  
-32%
- % descenso total  
-47%
- 2 pacientes (8%)  
duplicaron CPK



Congreso N SAP 2001  
Cotti A, Carmuega E.

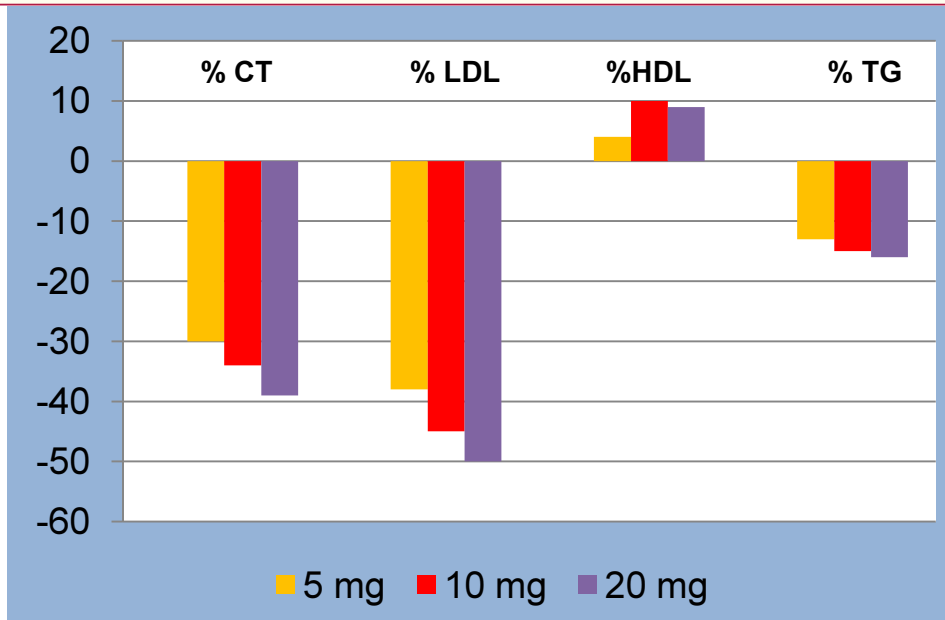
# Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children With Familial Hypercholesterolemia

*Journal of the American College of Cardiology*  
Vol. 55, No. 11, 2010

Hans J. Avis, MD,\* Barbara A. Hutten, PhD,† Claude Gagliardi, MD, MPH,|| Albert Wiegman, MD,|| John J. P. Kastelein, MD, PhD,\* Evan A. Stein, MD, PhD\*  
*Amsterdam, the Netherlands; Quebec City, Quebec, and Toronto, Ontario, Canada; Wilmington, Delaware; and Cincinnati, Ohio*

**Table 2** Lipid Values and Percent Change From Baseline During Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase (Intention-to-Treat Population, n = 176)

Lipids, mg/dl	Placebo (n = 46)	Rosuvastatin		
		5 mg (n = 42)	10 mg (n = 44)	20 mg (n = 44)
<b>TC</b>				
Baseline	293 (50)	300 (60)	297 (49)	302 (50)
Week 12	293 (54)	207 (37)	195 (44)	183 (36)
% change	0	-30	-34	-39
p value		<0.001	<0.001	<0.001
<b>LDL-C</b>				
Baseline	229 (43)	238 (55)	229 (45)	237 (48)
Week 12	227 (49)	143 (31)	128 (40)	117 (33)
% change	-1	-38	-45	-50
p value		<0.001	<0.001	<0.001
<b>HDL-C</b>				
Baseline	45 (11)	46 (12)	49 (10)	47 (13)
Week 12	48 (10)	48 (12)	54 (11)	50 (13)
% change	7	4	10	9
p value		0.4	0.2	0.5
<b>TG*</b>				
Baseline	82 (57-124)	80 (55-100)	81 (53-105)	81 (59-107)
Week 12	78 (60-107)	61 (48-83)	61 (49-77)	64 (46-92)
% change	-7	-13	-15	-16
p value		0.8	0.1	0.1
<b>Apolipoproteins, g/l</b>				
<b>ApoB</b>				
Baseline	1.4 (0.3)	1.5 (0.4)	1.4 (0.2)	1.5 (0.3)
Week 12	1.4 (0.3)	1.0 (0.2)	0.9 (0.3)	0.9 (0.2)
% change	-2	-32	-38	-41
p value		<0.001	<0.001	<0.001
<b>ApoA-I</b>				
Baseline	1.3 (0.2)	1.3 (0.2)	1.4 (0.3)	1.3 (0.3)
Week 12	1.3 (0.2)	1.3 (0.2)	1.5 (0.2)	1.4 (0.2)
% change	4	2	4	4
p value		0.7	0.3	0.6



Data are expressed as mean (SD); changes are least squares mean % change from baseline. \*For triglycerides (TG), data are expressed as median (interquartile range); changes are median % change from baseline assessed by the Kruskal-Wallis Test. Differences from placebo were assessed by analysis of covariance with treatment group and baseline level as covariates.  
ApoA = apolipoprotein A; ApoB = apolipoprotein B; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol.

# ROSUVASTATINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Multicéntrico

197 pacientes 6-17 años

C. Inclusión:

LDL > 190 mg/dl o

LDL > 158 mg/dl + FRCV

Tto: Rosuvastatina 5 mg  
inicial.

RESULTADO:

DESCENSO LDL 40-45%

Journal of Clinical Lipidology (2015) 9, 741–750

Journal of  
Clinical  
Lipidology

Original Articles

## **Efficacy and safety of rosuvastatin therapy in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: Results from the CHARON study**



Marjet J. A. M. Braamskamp, MD\*, Gisle Langslet, MD\*, Brian W. McCrindle, MD, MPH, David Cassiman, MD, PhD, Gordon A. Francis, MD, FRCPC, Claude Gagné, MD, FLNA, FAHA, Daniel Gaudet, MD, PhD, Katherine M. Morrison, MD, FRCPC, Albert Wiegman, MD, PhD, Traci Turner, MD, D. Meeike Kusters, MD, Elinor Miller, AB, MD, Joel S. Raichlen, MD, Jenny Wissmar, MSc, Paul D. Martin, PhD, Evan A. Stein, MD, PhD, John J. P. Kastelein, MD, PhD

# Tratamiento combinado HG

Criterio para comenzar con Tratamiento farmacológico:

a)  $\geq 10$  años con LDL-C  $\geq 190$  mg/dL, o  $\geq 160$  mg/dL con 1 factor de riesgo CV, o  $\geq 130$  mg/dL con 2 o más FRCV ;

b)  $\geq 5$  y  $< 9.99$  con LDL-C  $\geq 240$  mg/dL, o  $\geq 190$  mg/dL con historia fliar de IAM o evento CV antes de los 40 años.

*J Pediatr Endocrinol Metab.*  
2016 Nov 1;29(11):1285-91

DE GRUYTER

J Pediatr Endocrinol Metab 2016; aop

María Beatriz Araujo\* and María Sol Pacce

## A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents

DOI 10.1515/jpem-2016-0117

Received April 1, 2016; accepted September 5, 2016

**Keywords:** ezetimibe; heterozygous familial hypercholesterolemia; pediatrics; pharmacotherapy; statins.

### Abstract

**Background:** Current pediatric guidelines for heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) propose pharmacotherapy (PT) with statins from age 8 to 10 years; however, schemes with absorption inhibitors combined with statins, could be started earlier. The aim of the study was to show the 10-year results of a combined treatment protocol.

**Methods:** Prospective, descriptive and analytical study. Pediatric patients ( $n=70$ ; mean age at PT initiation 9.3 years [range, 2–17.5]) with HeFH who required PT between 2005 and 2015 were included. All patients  $\geq 10$  years, with LDL  $> 190$  mg/dL or  $> 160$  mg/dL with one cardiovascular risk factor (CVRF) or  $> 130$  mg/dL with two or more CVRF; and those patients 5–10 years and with LDL-C  $> 240$  mg/dL or a family history of a cardiovascular event before 40 years, were medicated. After a period on a lipid-lowering diet (LLD), all patients were started on ezetimibe. Patients who did not achieve the treatment goal were given statins. The variables were: age, age at PT initiation, duration of PT, initial LDL-C, mean LDL-C during ezetimibe monodrug therapy, mean LDL-C during combined PT, and percentage of LDL decrease.

**Results:** LDL-C levels were: Baseline:  $235$  mg/dL  $\pm 55$ ; after 3 months on ezetimibe:  $167$  mg/dL  $\pm 47$  (decrease:  $-27.62\%$ ). In 18 patients who did not reach the treatment goal atorvastatin was added and their LDL-C decreased  $-41.5\%$  ( $p: 0.02$ ). Overall, mean final LDL-C was  $155$  mg/dL  $\pm 30.4$  (range, 98–257) and treatment goals were reached in 74% of the patients. No severe side effects were reported.

**Conclusions:** Combined and sequential treatment starting at early ages was shown to be safe and effective over this follow-up period.

### Introduction

Familial hypercholesterolemia (FH) is a disease of autosomal dominant inheritance characterized by high cholesterol levels since childhood. It has been shown that high low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a risk factor for premature cardiovascular disease. In the majority of cases high LDL-C levels are due to mutations in the LDL receptor (*LDLR*) gene or genes that affect receptor function [1, 2].

Homozygous (Ho) forms are rare, occurring in 1/300,000 to 1/1,000,000 persons and extremely severe causing early atherosclerosis with a high mortality rate in the second decade of life. In these forms of the disease there is a consensus to start treatment immediately after diagnosis, regardless of the age of the patient [1, 3].

Heterozygous (He) forms have a prevalence of 1/250 to 1/500 persons; they are less severe and asymptomatic in children, but cause early cardiovascular disease in adults.

Different management guidelines propose pharmacotherapy (PT) of HeFH with statins as a single drug in children between 8 and 12 years of age [4–7].

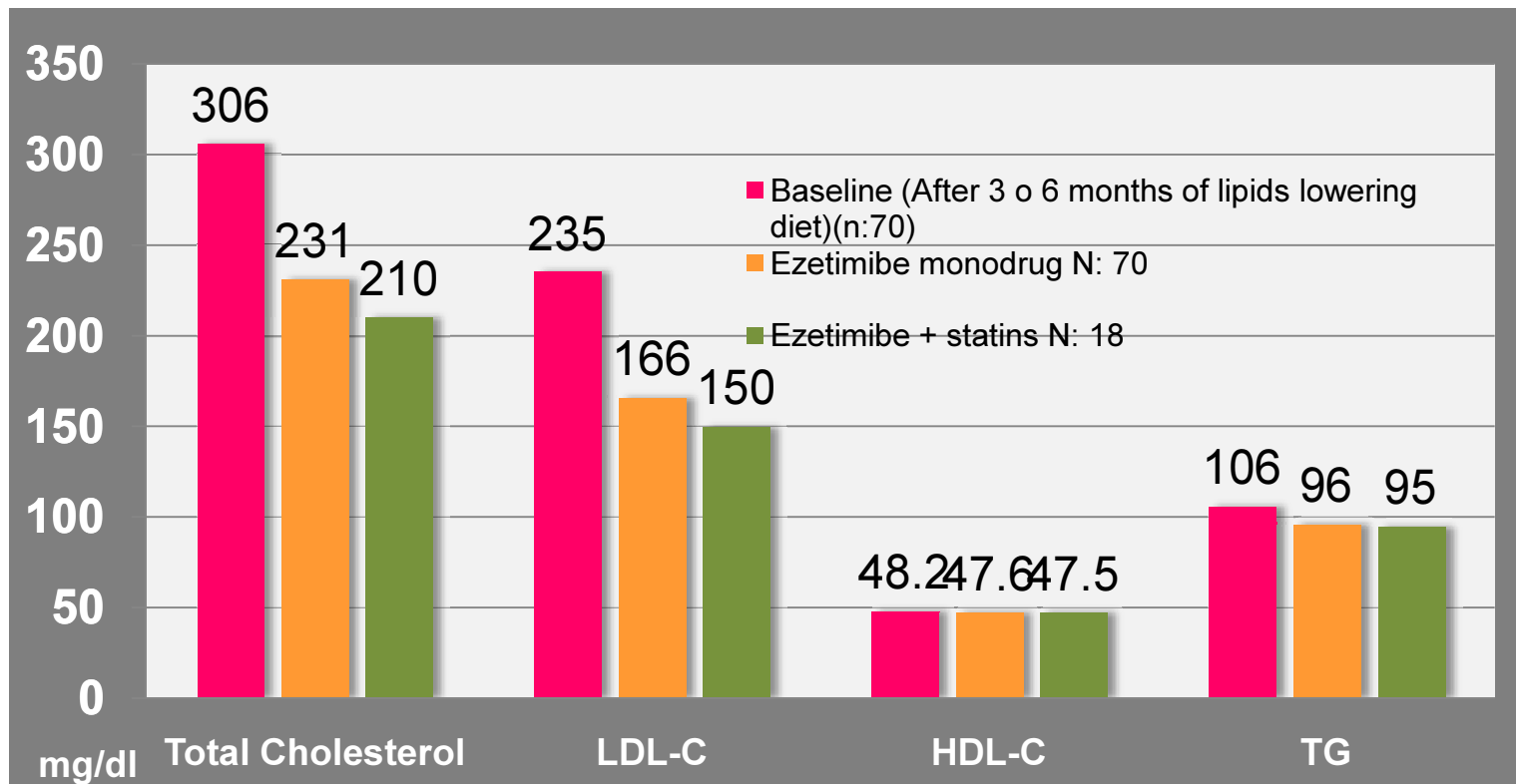
Some mutations may cause more severe forms of HeFH with a history of early cardiovascular disease in young persons in the family. In addition, different methods of indirect measurement of preclinical atherosclerosis show involvement of endothelial function and thickening of the arterial walls already at 8 years of age [8–10].

A well-known synergism develops when inhibitors of cholesterol absorption are combined with inhibitors of cholesterol synthesis, achieving good results with lower doses of each drug [1, 10–12].

Based on this theory in 2004 at the dyslipidemia

# Tratamiento combinado de HF he. HG

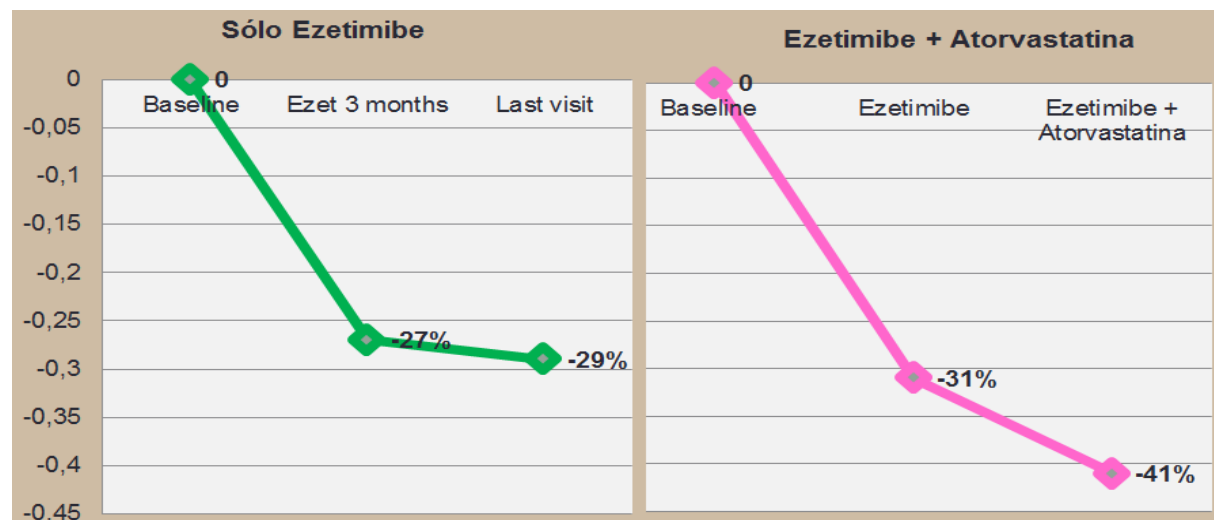
Perfil lipídico con Ezetimibe monodroga o terapia combinada



# Características de los patients según esquema de tratamiento

LDL-C (mg/dl)	Ezetimibe (n:52)			Ezetimibe + Atorvastatin (n:18)		
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range
Basal	226	45.4	153-416	262	74.8	250-497
Post Ezetimibe	156	27.6	108-223	181	84.3	97-422
Post Ezet + Atorvast	-	-	-	150	41.2	98-257
Disminución con Ezet (mg/dl)(%)	-69.9 (29.5%)	40.4	-201 to 19	-81 (-31%)	70	-217 to 47
Disminución con Ezet+Atorvast (mg/dl)(%)	-	-	-	-119 (-41%)	82	-268 to 39

Porcentaje de disminución de C-LDL



# Estatinas: Efectos Adversos

- **Ef. Adversos comunes**

- Cefalea
- Mialgia
- Fatiga
- Intolerancia GI
- Síntomas simil resfrío

- **Elevación de Enzimas Hepáticas**

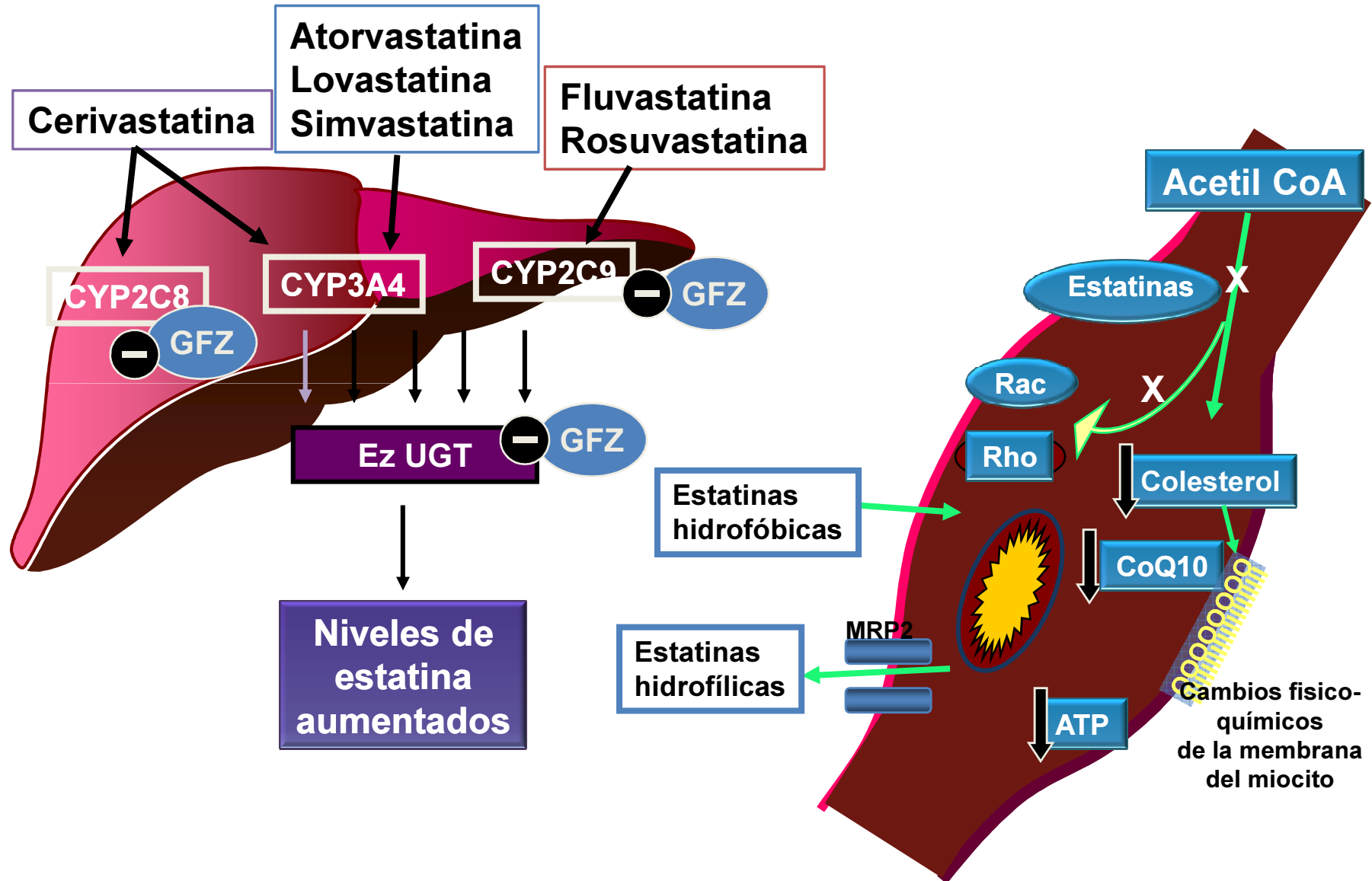
- Occurre en 0.5 a 2.5% de los casos, es dosis-dependiente
- Transtornos Hepáticos severos son excesivamente raros
- Se debe reducir la dosis de estatina o discontinuar hasta que los niveles se normalicen

- **Miopatía**

- Occurre en 0.2 a 0.4% de pacientes
- Raros casos de rabdomiolisis
- Se Reduce frecuencia
  - Usando cautelosamente las estatinas en pac. con compromiso de la función renal
  - Usando la más baja dosis efectiva
  - Evitando combinar estatinas con fibratos
  - Evitando la interacción con drogas
  - Monitoreo cuidadoso de los síntomas.
- Ante aparición de toxicidad muscular se debe discontinuar estatinas



# Efectos adversos: Miotoxicidad



# Protocolo de tratamiento HFHe. HG 2015

## ➤ Pac. $\geq 10$ años

- con C-LDL  $\geq 160$  mg/dl,
- o  $\geq 130$  mg/dl con 1 o más factores de RCV

## ➤ Pac. 5 -10 años

- con C-LDL  $\geq 190$  mg/dl
- o  $\geq 160$  mg/dl con antecedentes familiares de IAM o evento CV antes de los 40 años.

### Tratamiento farmacológico

#### Ezetimibe

5 mg/día hasta 10 años  
10 mg/d en  $> 10$  años

Objetivo terapéutico:  
LDL  
< 160 mg/dl en  $< 10a$   
< 130 mg/dl en  $> 10a$

### Si no alcanza objetivo terapéutico

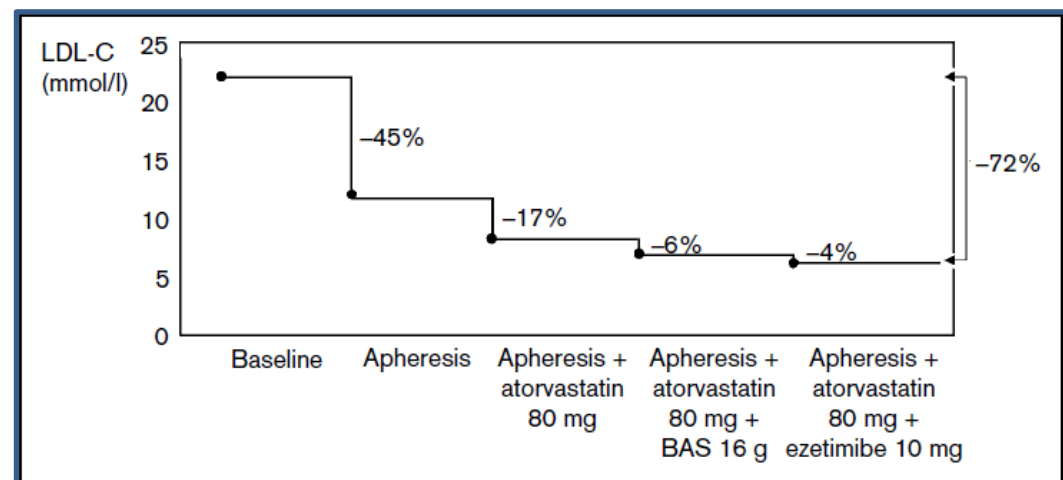
#### Atorvastatina

2,5 mg/día hasta 10 años  
5 mg/d en  $> 10$  años  
y aumentar hasta alcanzar Objetivo

# HF homocigota

Deben ser derivados a centros de alta complejidad ante la sospecha diagnóstica ya que el tratamiento debe ser precoz y consiste en:

- ❖ Dieta
- ❖ Fármacos desde el diagnóstico
- ❖ Estatinas máxima dosis tolerada
- ❖ Ezetimibe 10 mg
- ❖ Aféresis de LDL o Plasmaféresis (lo antes posible)
- ❖ AAS
- ❖ Eventual Tx Hepático
- ❖ Nuevas drogas



# HF en niños y adolescentes. Consenso de European Atherosclerosis Society

- Identificación temprana mejora adherencia a cambios de estilo de vida.
- Niños con HF deben hacer dieta desde el diagnóstico y estatinas desde 8-10 a.
- Medir Lp(a)
- Niños y niñas comenzar a misma edad
- >10 años obj. Terap LDL <130 mg/dl
- 8-10 a bajar 50% el LDL basal
- Evaluar riesgos y beneficios de los ttos.
- Evaluar adherencia cuando no se alcanzan objetivos.
- HFHo deben tratarse en centros especializados



**Tratamiento farmacológico de las hipertrigliceridemias (HTG)**



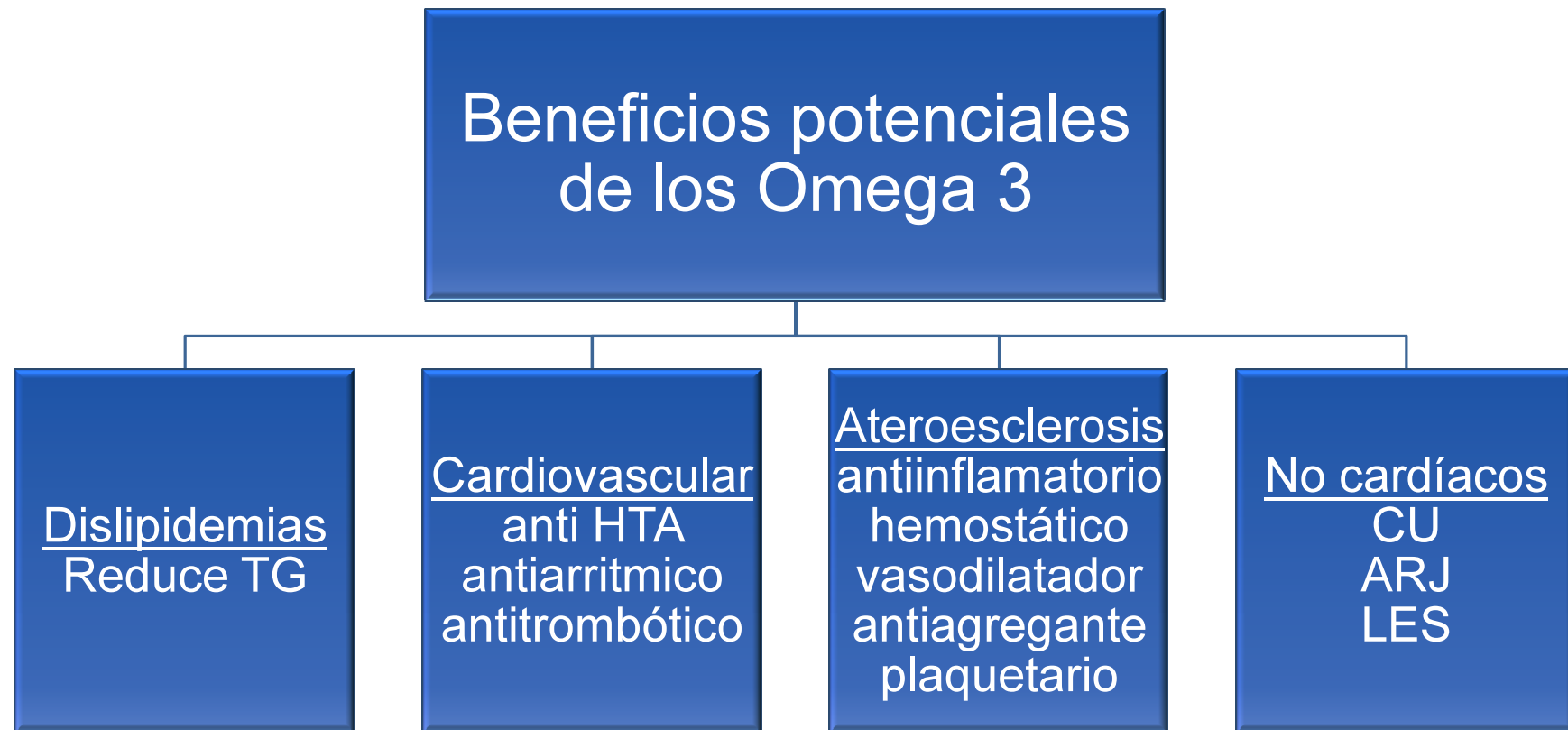
**Cuándo comenzar  
el tratamiento farmacológico  
de las HTG?**

# Tratamiento farmacológico de las HTG

Ácidos Grasos Omega 3	Aceite de pescado
Fibratos	Fenofibrato Genfibrozil



# Omega-3





# Fibratos

- Los fibratos son sustancias químicas derivadas de ácido fíbrico (ác. clorofenoxiisobutírico).
- Actúan estimulando los receptores nucleares denominados “Receptores activados de proliferación de los peroxisomas” (PPAR)

peroxisome proliferator-activated receptors

# Fibratos

Indicaciones	HiperTG (tipo IV y V) Combinada fliar
Mec de acción	Aumenta la lipólisis periférica Disminuyen la producción hepática de TG
Eficacia	Disminuyen TG 25 - 50% LDL variable HDL aumenta 15 - 25%
Ef. Adversos:	GI, colelitiasis Falla hepática
Contraindicaciones	Disfunción Hep o renal Enf vesicular

# Fármacos utilizados en el tratamiento de las dislipidemias

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción	Efecto principal	Reacciones Adversas
Estatinas Inhibidores de la HMG CoA Reductasa	Atorvastatina, Sinvastatina, Lovastatina, Pravastatina , Fluvastatina, 5-40 mg/d Rosuvastatina 5-20 mg/d	Inhiben la enzima paso limitante en la síntesis del Colesterol. Inhibe la síntesis del Colesterol y estimula la síntesis de recetores de C-LDL	Disminuye C-LDL	Movilización de transaminasas hepáticas Aumento de CPK Miopatía con riesgo de rabdomiolisis
Resinas de Absorción de Ácidos biliares	Colestiramina Niños: 2-4 gr 2v/d Adolescentes:2-4 gr 2v/d	Se unen a los ácidos biliares impidiendo su recirculación enterohepática con lo que disminuye el pool de colesterol intracelular y se estimula la secreción de receptores del C-LDL	Disminuye C-LDL Aumenta TG	Síntomas gastrointestinales. Rechazo y mala adherencia. Puede inhibir absorción de vitaminas y minerales.
Inhibidores de la Absorción del Colesterol	Ezetimibe 10 mg/d	Inhiben el canal de absorción del colesterol y los esteroides en el enterocito, la proteína NPL1.	Disminuye C-LDL	Síntomas gastrointestinales, cefalea, miopatía.
Derivados del ácido fíbrico	Bezafibrato 10-20 mg Genfibrozil 600-1200 mg/d Fenofibrato 145-160 mg/d	Agonistas de los receptores PPAR- $\alpha$ que estimulan la síntesis de LPL e inhiben la síntesis de apo CIII que actúan en el catabolismo de las VLDL y TG. También disminuyen la síntesis hepática de C-VLDL.	Disminuyen TG	Síntomas gastrointestinales, miositis. Potencian su toxicidad asociados a estatinas.
Ácido Nicotínico	Niacina	Inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo. Disminuye la producción de C-VLDL y C-LDL, y disminuye la degradación de LDL	Disminuyen TG y C-LDL Aumenta C-HDL Disminuyen Lp(a)	Toxicidad hepática, crisis de ruboración, hiperglucemia. Poca experiencia en el manejo de dislipidemias en pediatría
Omega-3 de aceite de pescado	Omega-3 1-2 g/d	Disminuyen los ácidos grasos hepáticos y la síntesis de TG, y aumentan la degradación de ácidos grasos con disminución de C-VLDL	Disminuyen TG Aumenta HDL	Síntomas gastrointestinales, mal sabor, discrasias sanguíneas

# NUEVAS TERAPIAS

---

# Tratamiento actual de la FH Ho

- Dieta hipolipemiante
- Estatinas
- Inhibidores de la absorción de Colesterol
  - Resinas quelantes de ácidos biliares
  - Ezetimibe
- Áferesis terapéutica de LDL (o plasmática)
- Trasplante hepático
- Nuevas terapias

# Nuevas estrategias para el tratamiento de la FH Ho

- ❖ Inhibidores de la síntesis de Apo B
- ❖ Inhibidores de la MTP (Proteína microsomal de transferencia de TG)
- ❖ Inhibidores de PCSK9
- ❖ Inhibidores de CETP

# Sme hiperquilomicronemia

## Tratamiento de la Deficiencia de LPL

- Restricción grasa
- Cubrir AGE
- Monitoreo de Vit.Liposolubles
- Fibratos (?)
- Nuevas drogas
  - Terapia génica de LPL
  - Inhibidores de la Apo CIII





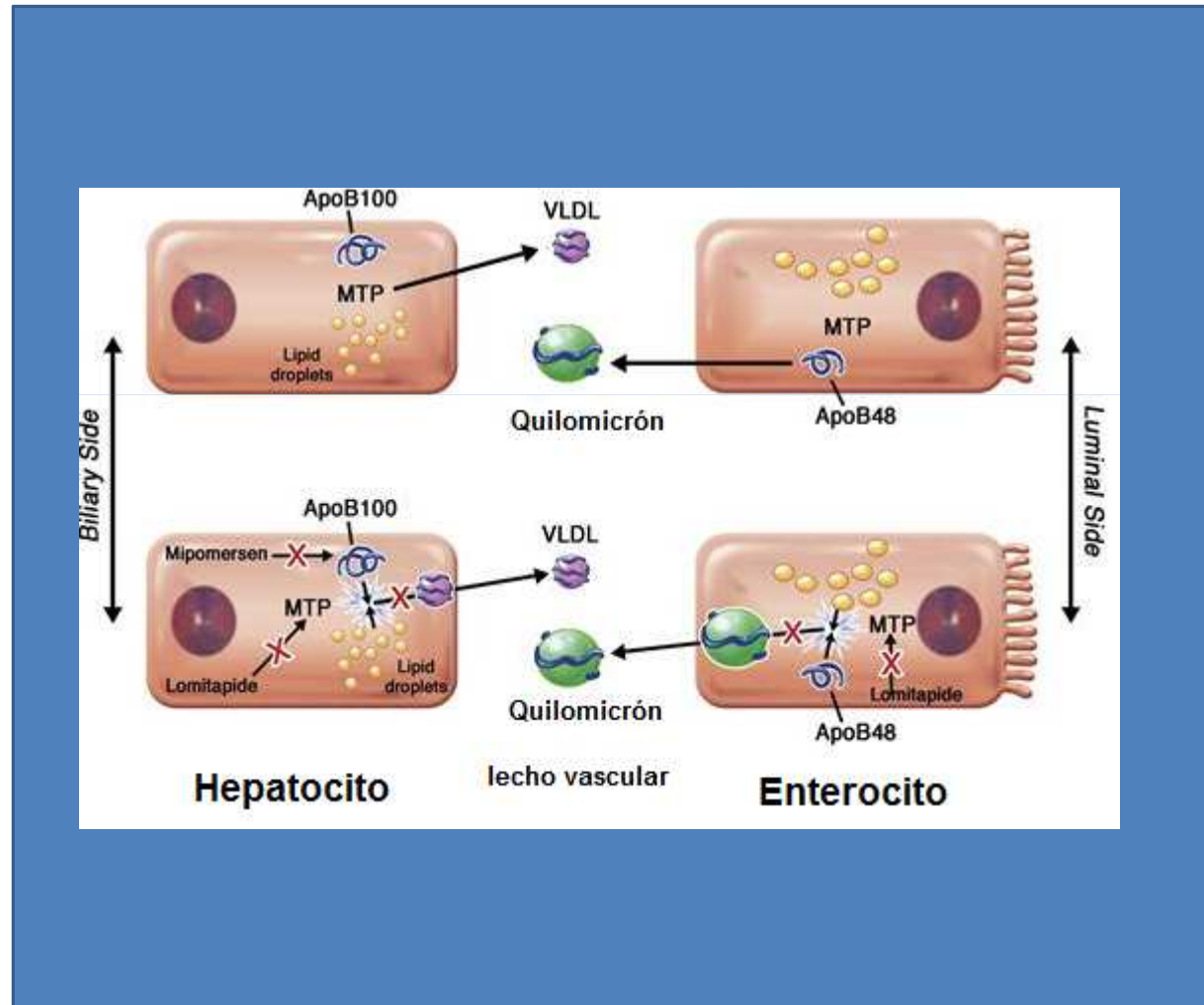
Gracias por  
la atención !!



# Lomitapide y Mipomersen

Inhibición de la formación de Quilomicrones y VLDL

- Mecanismos de acción



La abetalipoproteinemia es una forma extrema de inhibición de la MTP

## Mecanismo de acción de los inhibidores de la MTP

- ⇒ Lomitapide se une e inhibe a la MTP
- ⇒ Evita ensamblaje de las lipoproteínas con apo B en en hepatocitos y enterocitos
- ⇒ Se inhibe la síntesis de VLDL y Qm
- ⇒ Reducción de C-LDL en plasma

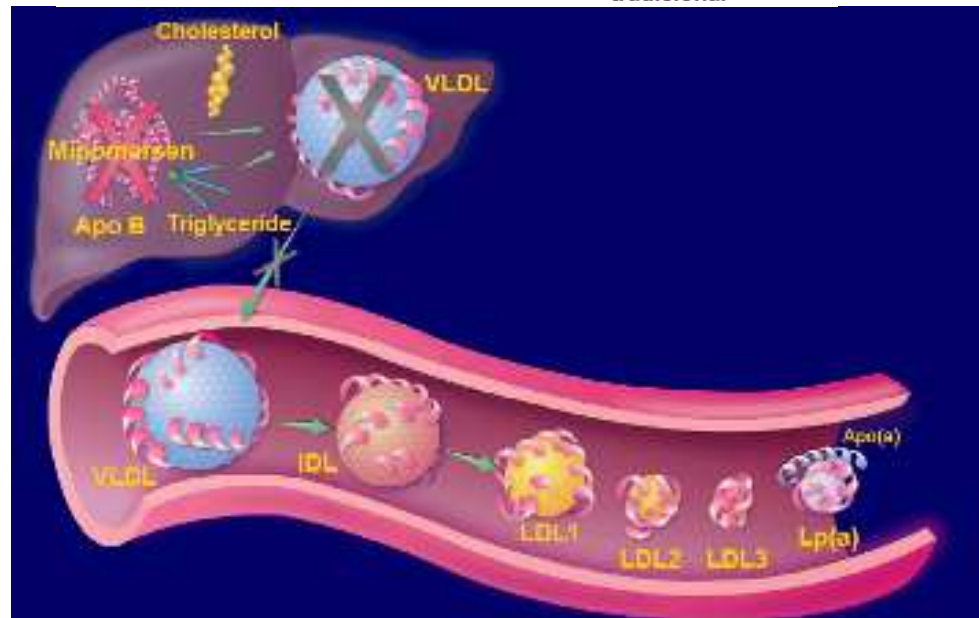
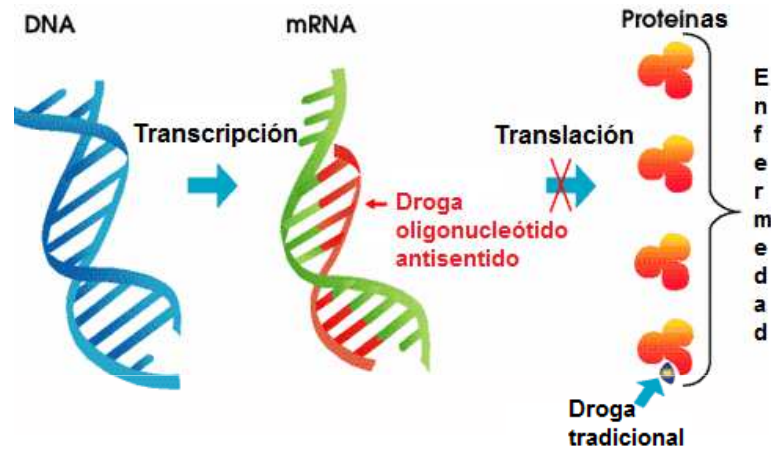


# Mecanismo de acción del mipomersen

La apo B-100 es un componente estructural y funcional de las LDL. Es producida en el hígado.

El bloqueo de la síntesis de la Apo B-100 bloquea la producción de VLDL y LDL.

Mipomersen es un oligonucleótido antisentido de 2da generación diseñado para inhibir la síntesis de ApoB-100.



# Nuevos tratamientos aprobados para FHHo

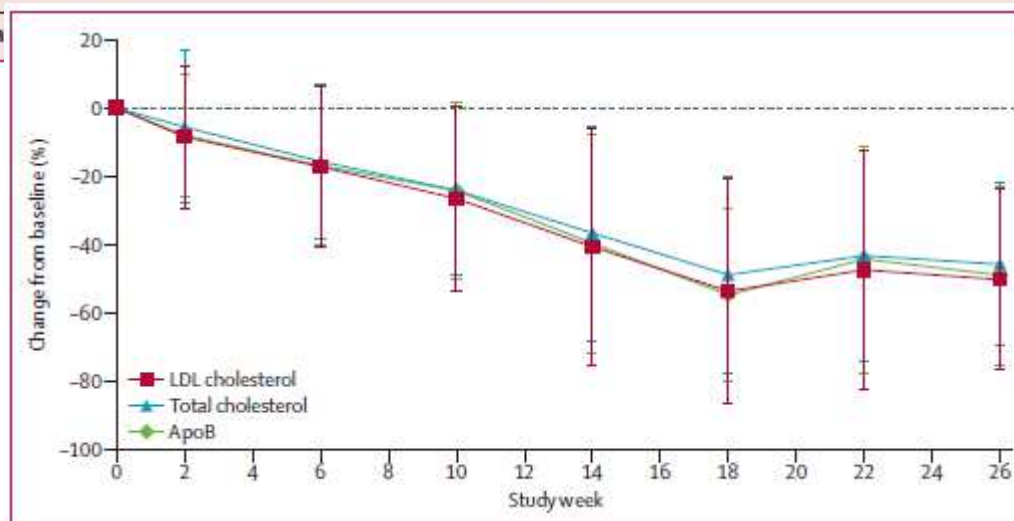
Fármaco y dosis	Indicaciones en HFHo
<p>Lomitapide Aprobado Dic. 2012 Dosis inicial: 5 mg/d Dosis máxima: 60 mg/d</p>	<p>Sumado a dieta baja en grasas y otros tratamientos hipolipemiantes, incluida la aféresis de LDL o PF, para la reducción de C-LDL, CT, ApoB, y C-no HDL en pac. con HFHo</p> <p><u>Limitaciones de uso</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• No se determinó perfil de seguridad y eficacia en HC no-HFHo</li><li>• No se determinaron los efectos sobre la morbimortalidad CV.</li></ul>
<p>Mipomersen Aprobado Ene 2013 200 mg SC 1 v/ semana</p>	<p>Sumado a otros tratamientos hipolipemiantes, para la reducción de C-LDL, CT, ApoB, y C-no HDL en pac. con HFHo</p> <p><u>Limitaciones de uso</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• No se determinó perfil de seguridad y eficacia en HC no-HFHo</li><li>• No se determinaron los efectos sobre la morbimortalidad CV.</li><li>• No se recomienda el uso en aféresis de LDL</li></ul>

# Lomitapide en HFho. Estudio fase 3

	Baseline (n=29)	Week 26 (n=23)			Week 56 (n=23)			Week 78 (n=23)		
		Concentrations	Change from baseline (%)	p value†	Concentrations	Change from baseline (%)	p value†	Concentrations	Change from baseline (%)	p value‡
Total cholesterol, mmol/L	11.1 (3.5)	6.1 (2.9)	-46% (-56 to -35)	<0.0001	7.1 (3.7)	-39% (-51 to -27)	<0.0001	7.3 (3.9)	-35% (-48 to -22)	<0.0001
LDL cholesterol, mmol/L	8.7 (2.9)	4.3 (2.5)	-50% (-62 to -39)	<0.0001	5.1 (3.2)	-44% (-57 to -31)	<0.0001	5.4 (3.4)	-38% (-52 to -24)	0.0001
VLDL cholesterol, mmol/L	0.5 (0.3)	0.3 (0.3)	-45% (-61 to -29)	<0.0001	0.4 (0.4)	-28% (-48 to -10)	0.0185	0.4 (0.4)	-31% (-54 to -7)	0.0389
Non-HDL cholesterol, mmol/L	10.0 (3.4)	5.1 (2.8)	-50% (-61 to -39)	<0.0001	5.9 (3.6)	-44% (-57 to -31)	<0.0001	6.2 (3.8)	-39% (-53 to -25)	<0.0001
Triglycerides, mmol/L	1.0 (0.4 to 2.9)	0.5 (0.1 to 1.7)	-45% (-61 to -29)	<0.0001	0.7 (0.2 to 2.9)	-29% (-47 to -11)	0.0157	0.7 (0.2 to 4.1)	-31% (-54 to -8)	0.0368
ApoB, g/L	2.6 (0.8)	1.3 (0.7)	-49% (-60 to -38)	<0.0001	1.5 (0.8)	-45% (-57 to -33)	<0.0001	1.5 (0.9)	-43% (-56 to -29)	<0.0001
Lipoprotein (a), µmol/L	2.4 (0.6 to 2.1)	1.7 (0.3 to 7.1)	-15% (-30 to 0.9)	0.0003	2.0 (0.5 to 8.6)	-19% (-31 to -8)	0.0111	2.6 (0.6 to 7.0)	-1% (-17 to 6)	0.5827
HDL cholesterol, mmol/L	1.1 (0.3)	1.0 (0.4)	-12% (-20 to -4)	0.0001	1.2 (0.4)	1% (-13 to 15)	0.954	1.1 (0.3)	-5% (-13 to 3)	0.1396
ApoA-I, g/L	1.2 (0.3)	1.0 (0.2)	-14% (-17 to -4)	0.0003	1.1 (0.3)	1% (-11 to 13)	0.568	1.1 (0.3)	-4% (-10 to 3)	0.1155

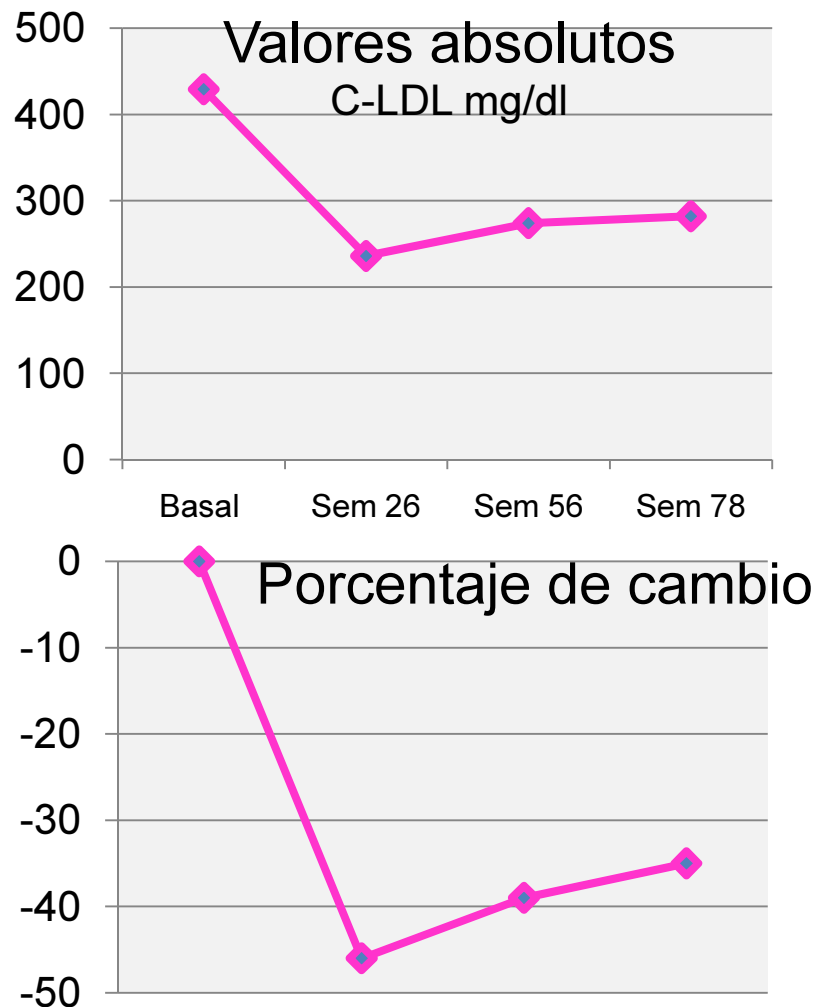
Data are mean (SD), median (range) for triglycerides and lipoprotein (a) at baseline, weeks 26, 56, and 78, or mean (95% CI) for percent change. †p values from mixed model. ‡p values from one-sample t test.

**Table: Lipid and lipoprotein concentra**



# Lomitapide sumado a tratamiento anterior en HF ho

## Cambio de C-LDL



## Cambio de Enzimas hepáticas y contenido graso del hígado.

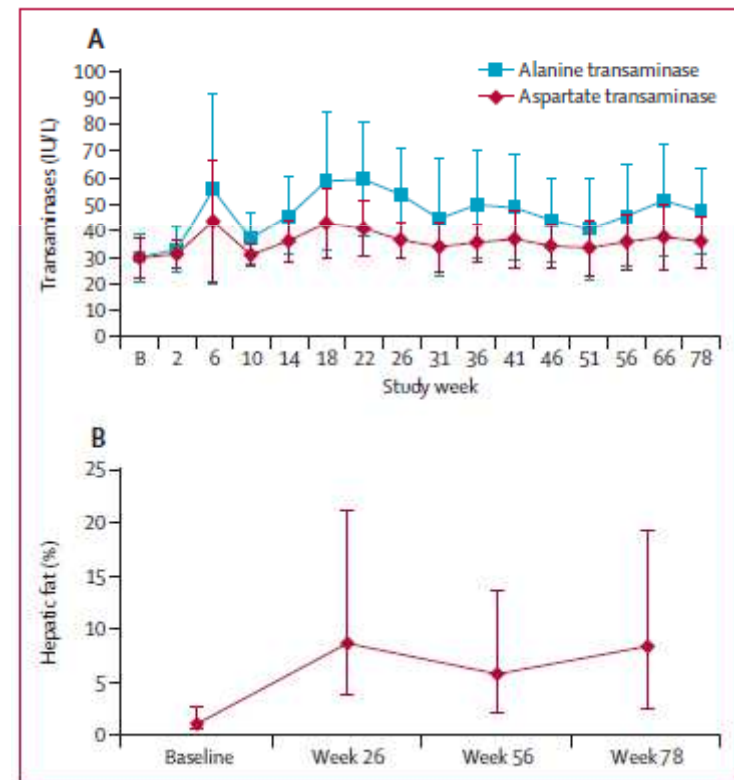


Figure 2: Alanine transaminase and aspartate transaminase levels and percentage of hepatic fat in the liver

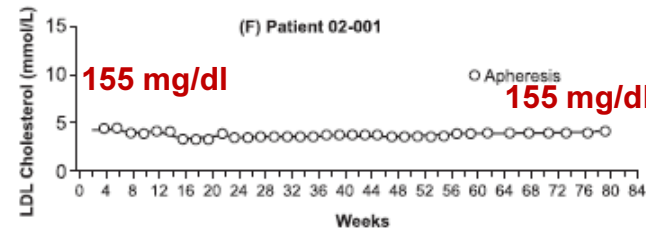
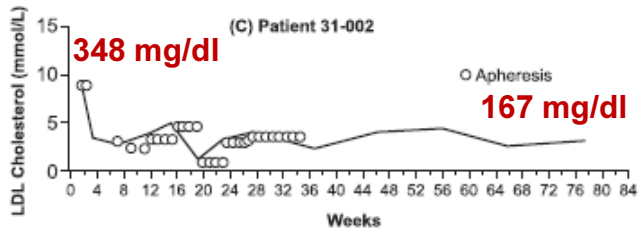
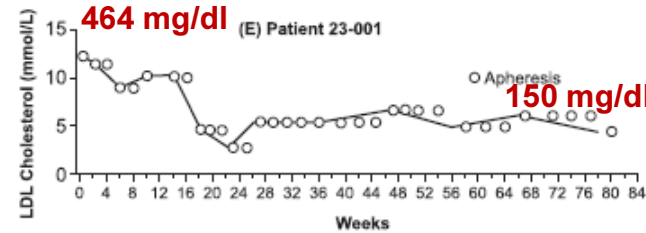
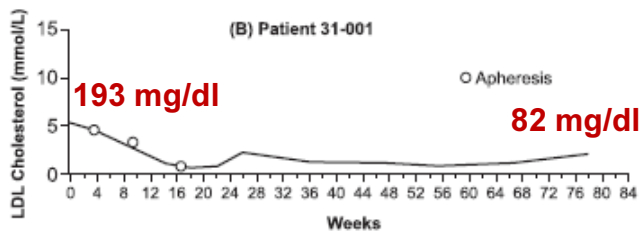
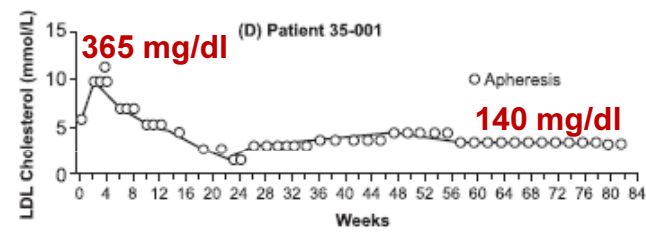
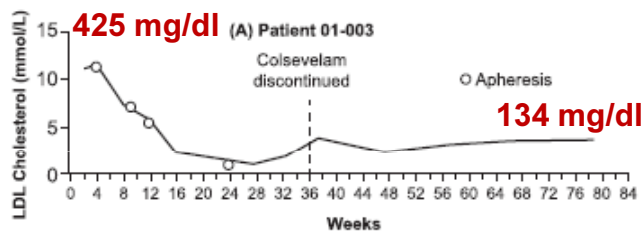


# Efecto hipolipemiante del lomitapide con aféresis conjunta en HFho

## Pacientes que discontinuaron o no Aféresis

Perfiles de LDL individuales en pacientes que suspendieron la aféresis (A-C) o ampliaron los intervalos (D-F) durante la fase de seguridad del estudio.

C. Stefanutti et al. / *Atherosclerosis* 240 (2015) 408–414



# Mipomersen. Estudio fase III

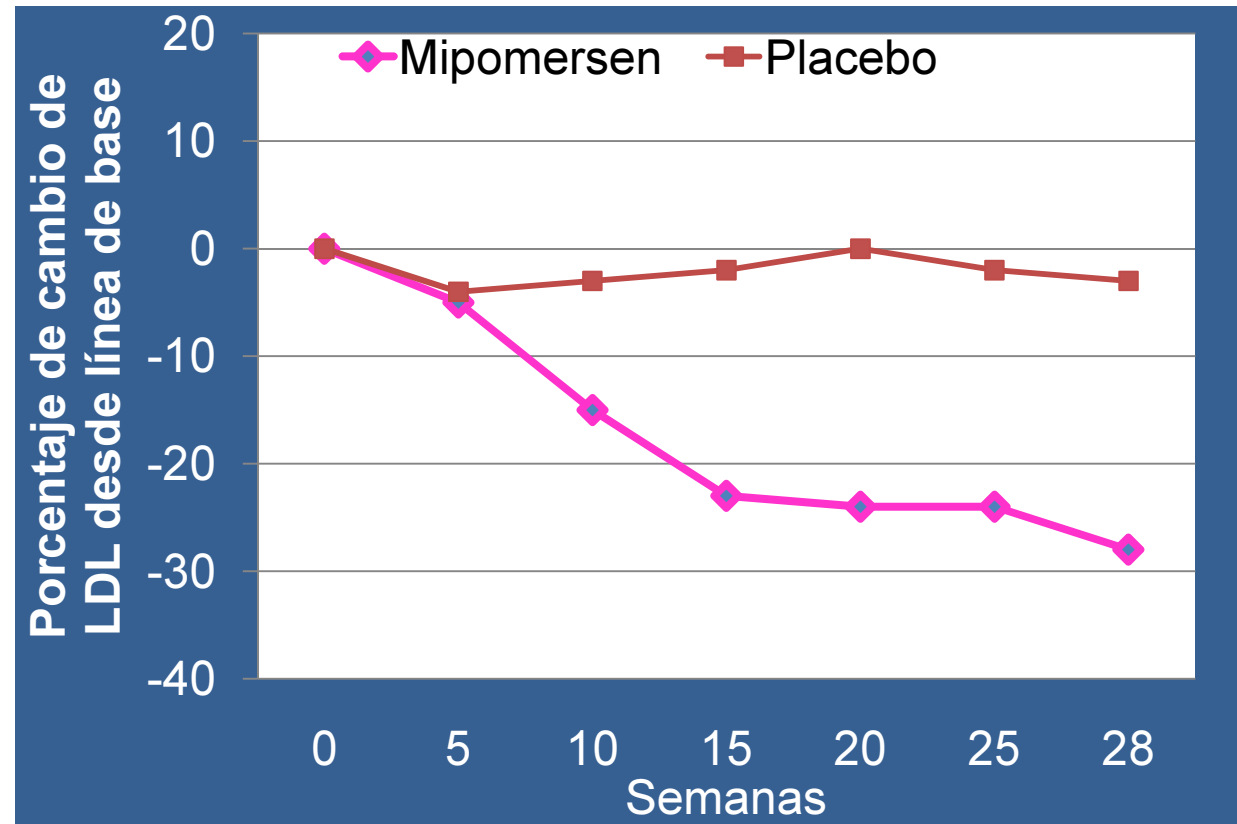
Respuesta al agregado de Mipomersen al Máximo tratamiento hipolipemiante tolerado en pacientes con HFHo

	Mipomersen N= 34	Placebo N= 17	
<b>C-LDL basal</b> mg/dl	<b>439</b>	<b>400</b>	Diferencia Tto vs Placebo (%)
Media (rango)	(190, 704)	(172, 639)	
<b>C-LDL final</b>	<b>326</b>		
	Porcentaje de cambio		
<b>C-LDL</b>	<b>-25</b>	<b>-3</b>	<b>-21</b>
Apo B	-27	-3	-24
CT	-21	-2	-19
C-No-HDL	-25	-3	-22
TG	-18	1	-18
C-HDL	15	4	11



# Porcentaje de cambio de C-LDL

Placebo n: 17  
Mipomersen n: 28

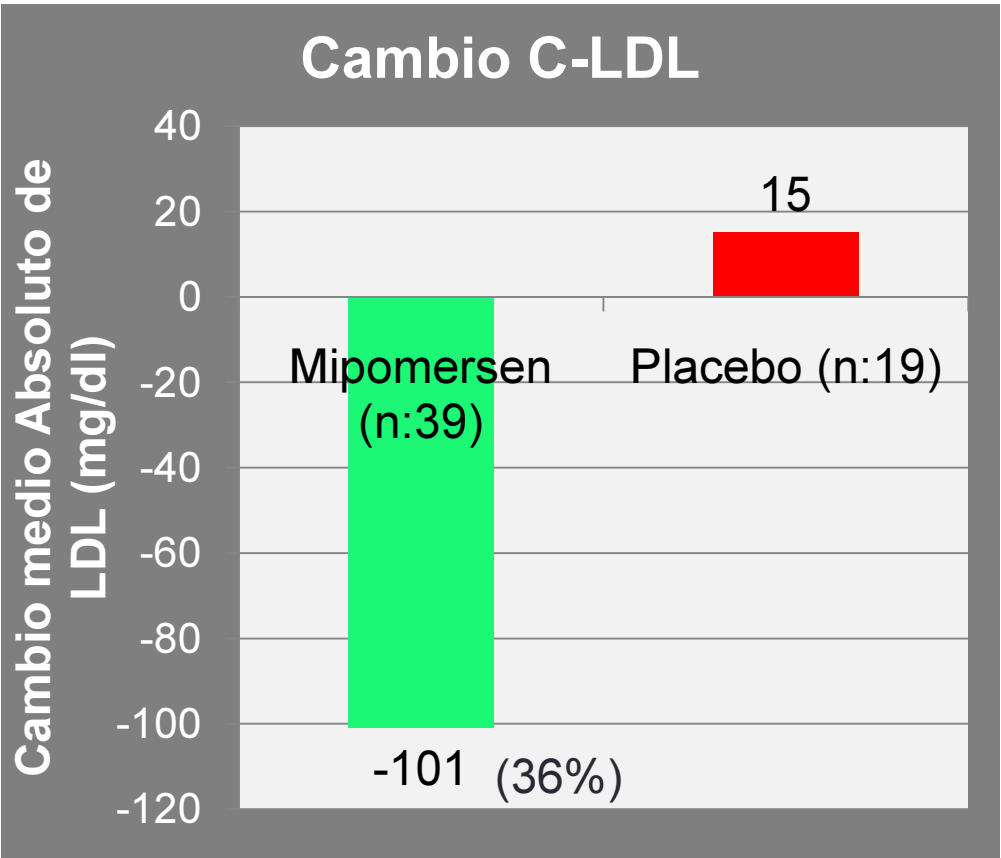


# Mipomersen en HFHe Severa

HFHe Severa	LDL $\geq$ 200 mg/dl con ECV conocida
	LDL $\geq$ 300 mg/dl sin ECV

- Estudio placebo controlado
- N: 58 pac con Tto Mx tolerado, estables
- Tiempo: 26 semanas

**25%** pac descendió LDL > 50%  
**15%** pac alcanzaron objetivo LDL < 100 mg/dl  
**3%** pac alcanzaron objetivo LDL < 70 mg/dl

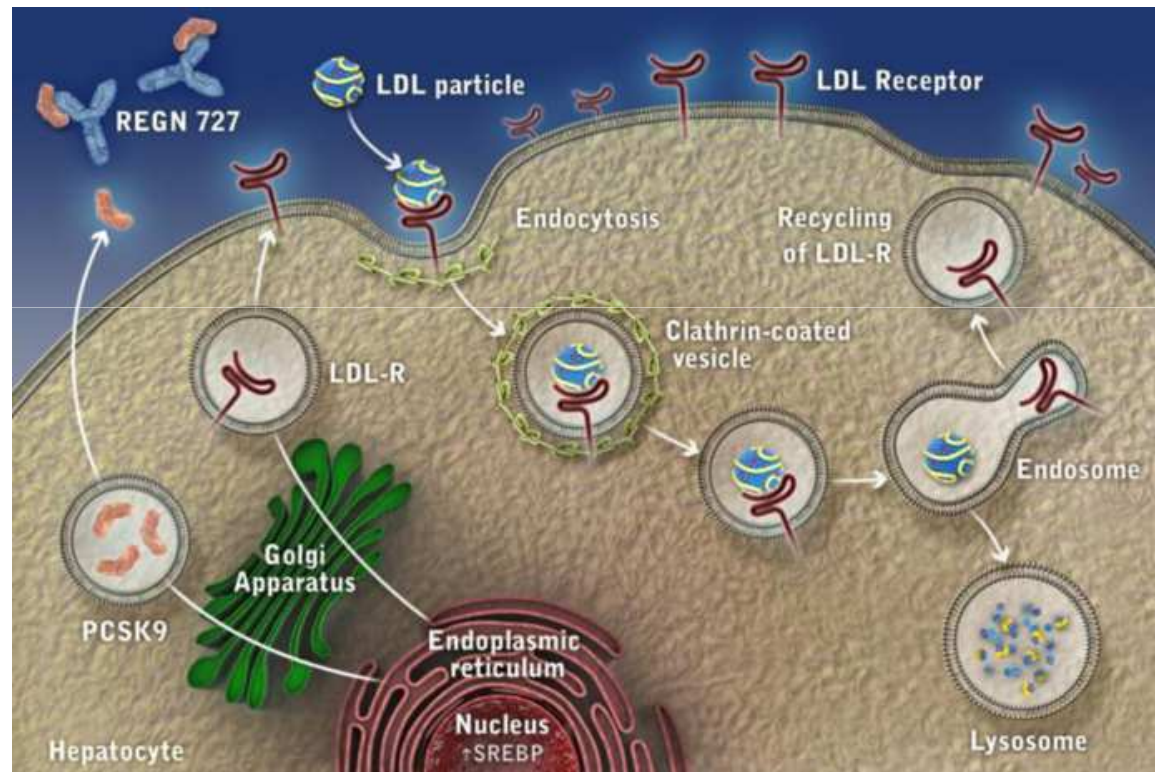


## Inhibidores de PCSK9

Impacto de un anti-PCSK9 sobre la expresión del LDLR

- Anticuerpos
- Anti ARN

Requieren actividad residual del Receptor



# Alirocumab (Inhibidor de PCSK9)

Diferencias en C-LDL con las distintas drogas en la semana

24:

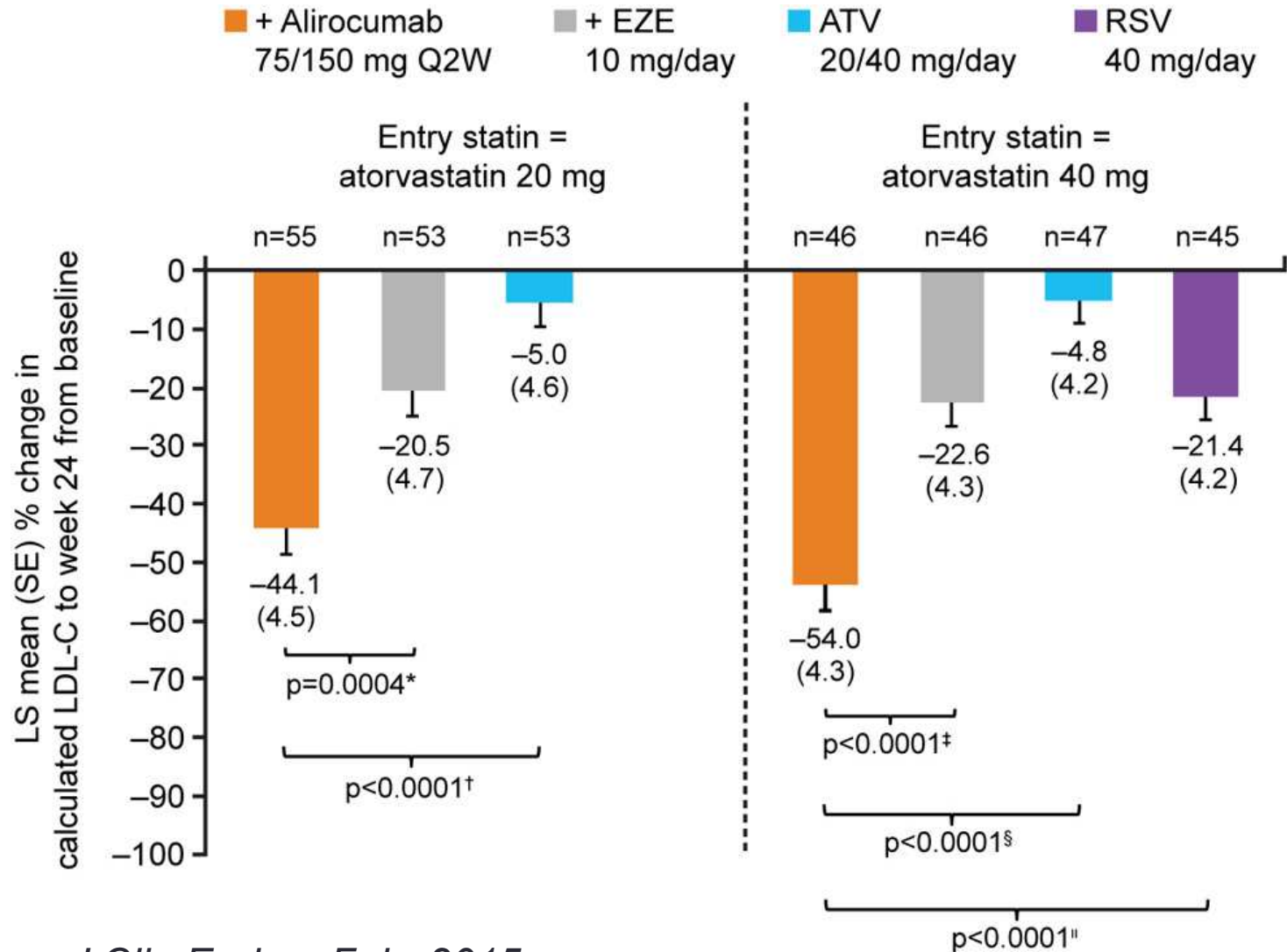
\*-23.6 (6.6);

†-39.1 (6.4);

‡-31.4 (6.1);

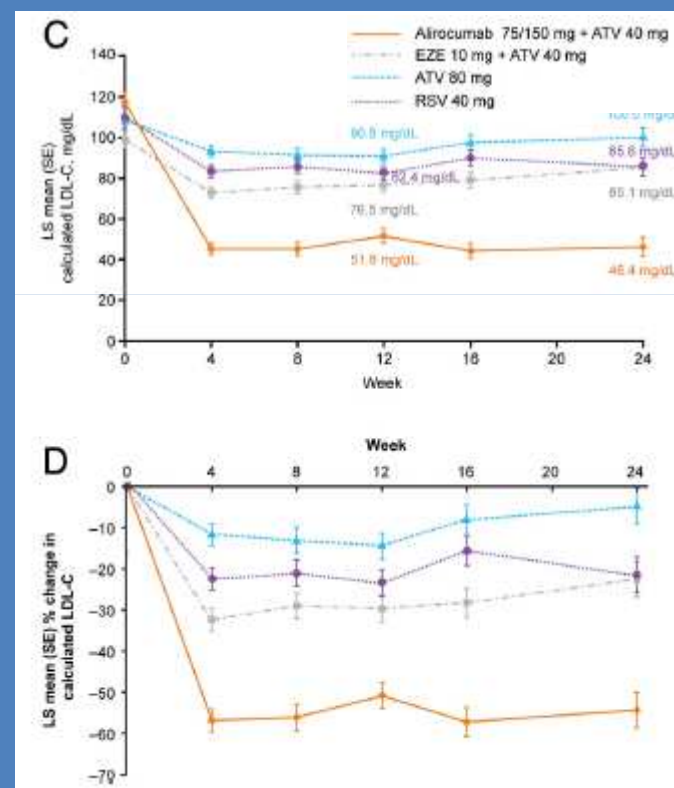
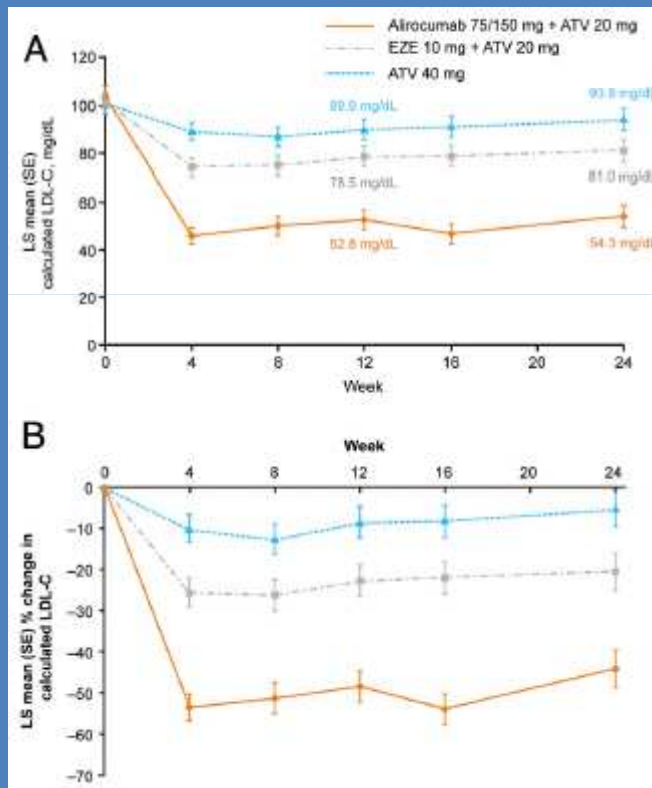
§-49.2 (6.1);

-32.6 (6.0). LS

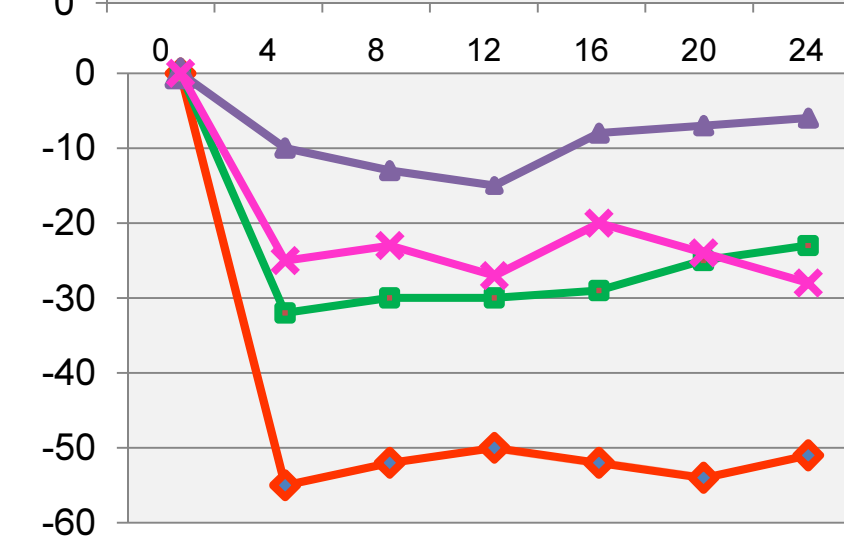
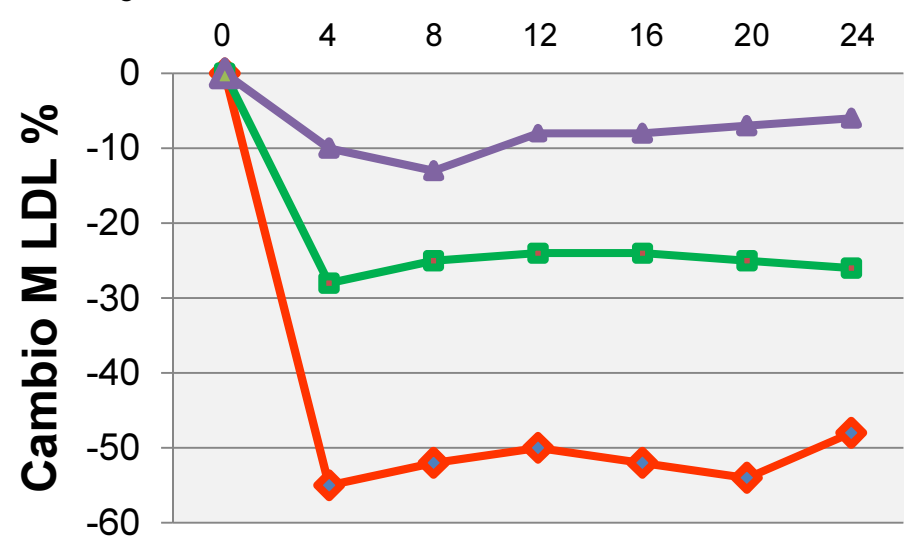
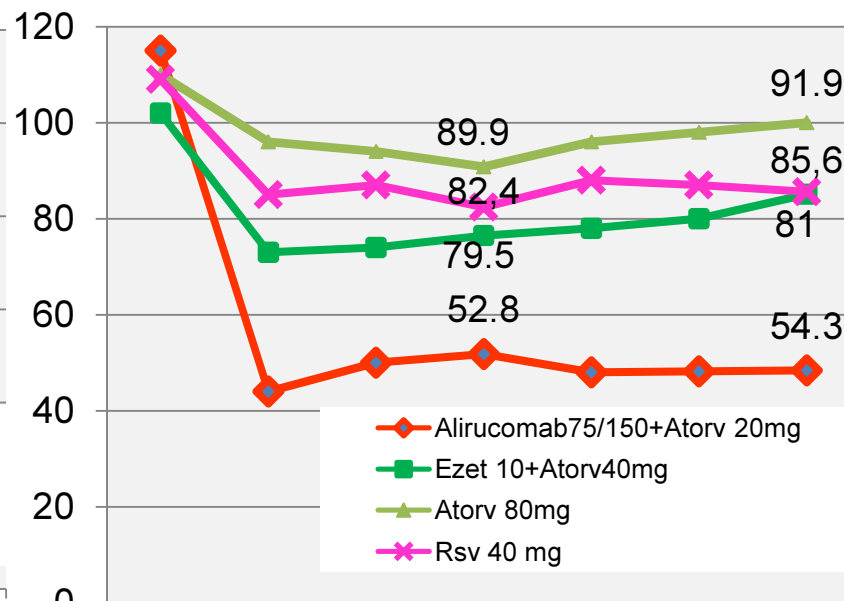
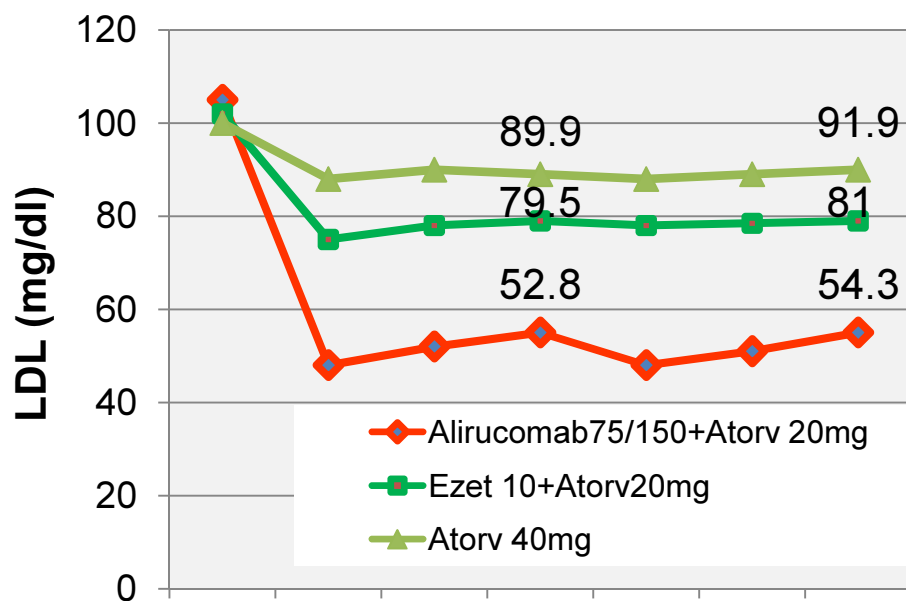



*J Clin Endocr Febr 2015*

# Airocumab: Cambios de C-LDL en valores absolutos y porcentajes



# Alirocumab: Cambios de C-LDL en valores absolutos y porcentajes

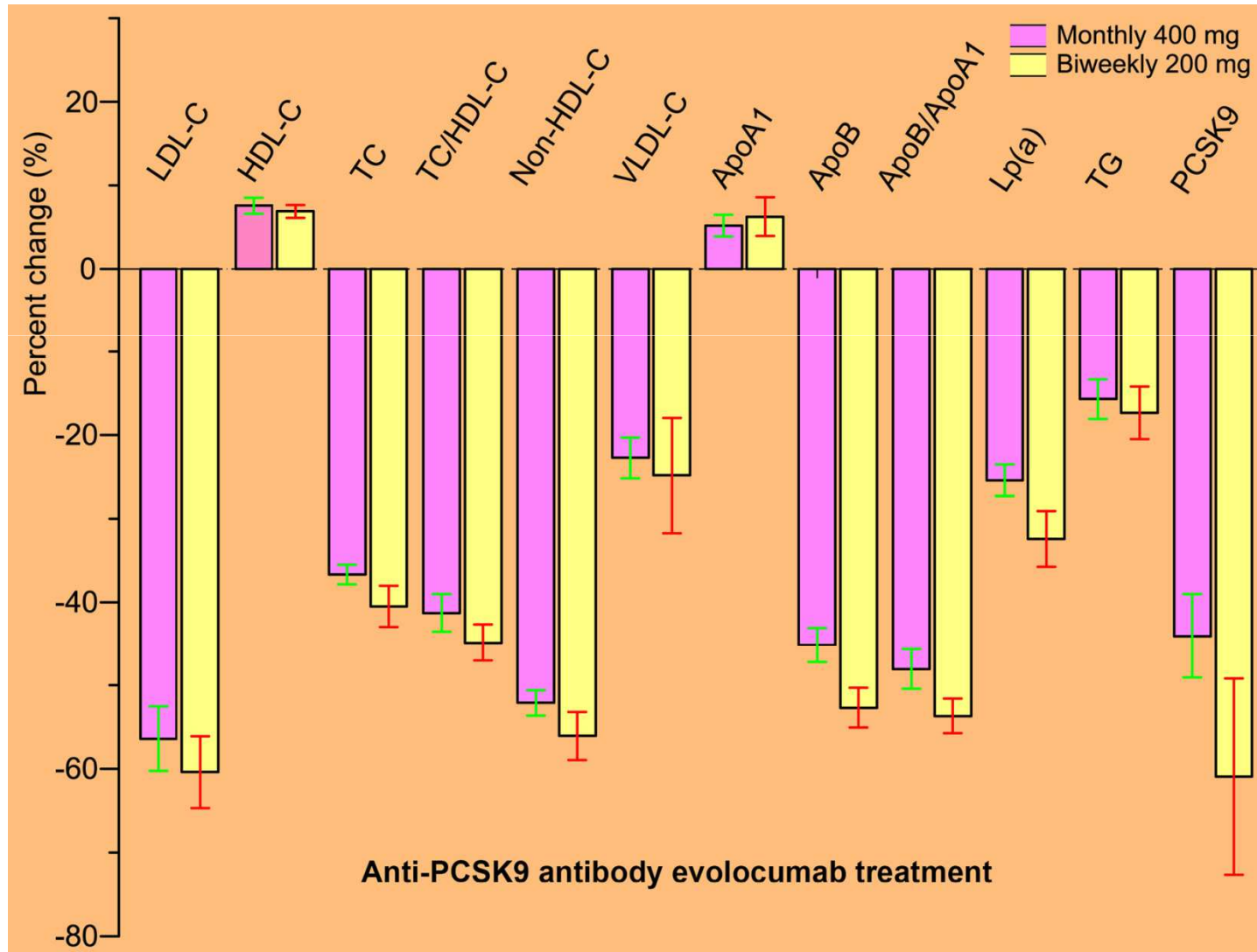




Pacientes en alto y muy alto riesgo CV que no alcanzan objetivos de C-LDL de 100 mg/dL o 70 mg/dL, respectivamente, con Atorvastatina a altas dosis: El agregado de Alirocumaba a atorvastatina 20 mg o 40 mg produce mayor reducción del LDL, en la semana 24, vs

- Agregado de ezetimibe
- Duplicar atorvastatina
- Rotar a rosuvastatina.

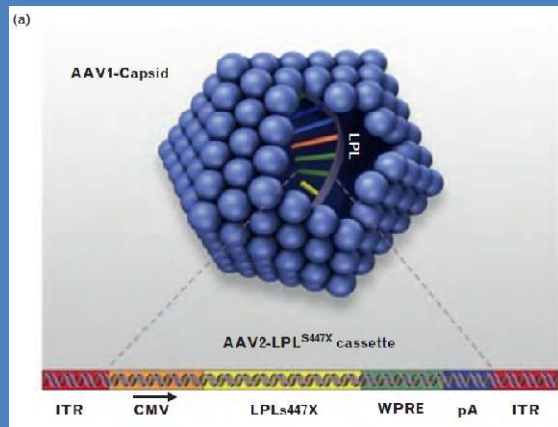
# Tratamiento con anticuerpo anti-PCSK9 evolucumab





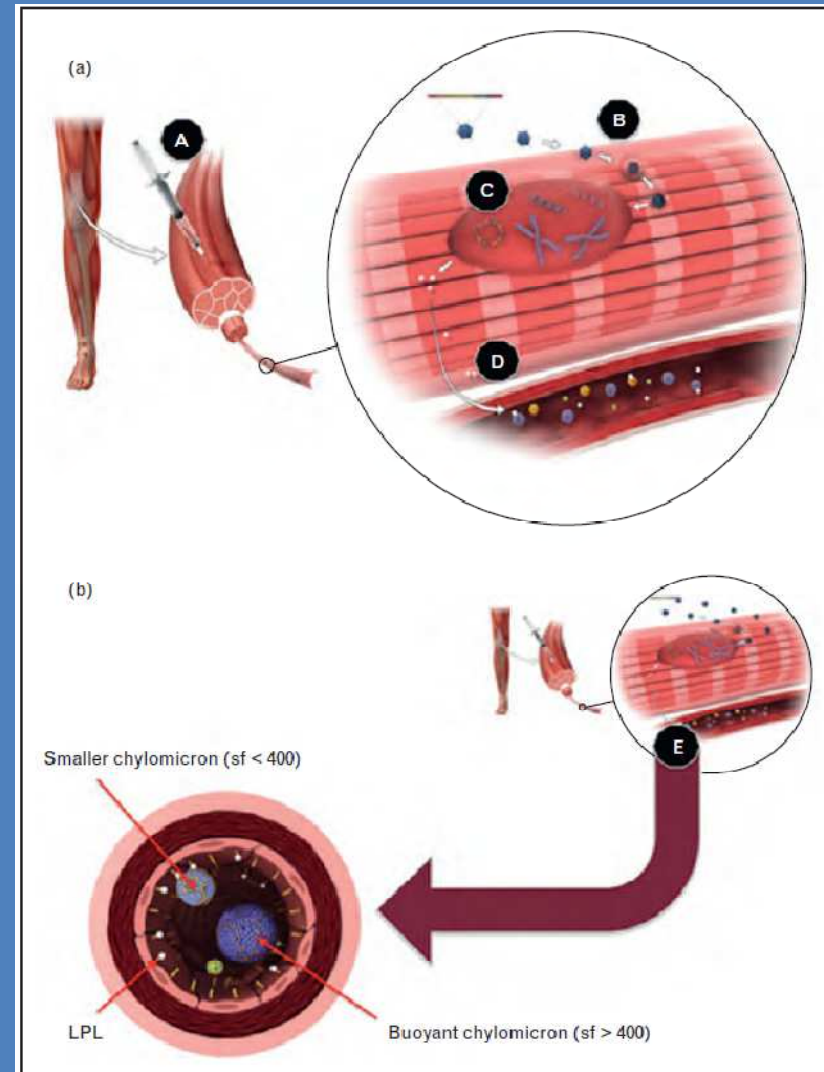
# Nuevas drogas: Terapia génica para DLPL

La terapia génica de la DLPL se basa en administración in-vivo de transgenes de LPL y cápside en los músculos de miembros inferiores.



# Mecanismo de acción

Luego de la inyección IM del Alipogen tiparvovec (A), se internalizan el casete y el vector con los genomas AAV-LPLS447X persisten en las células del músculo (B, C). Una vez producido esto en las células musculares, la LPL se secreta y pasa a los capilares sanguíneos en la vecindad de los sitios de inyección (D). Luego la LPL se liga al endotelio a través de proteoglicanos heparan sulfato (E).



# CONCLUSIONES

- ❑ Existe suficiente evidencia de la conveniencia de comenzar el tratamiento de la HF en la infancia.
- ❑ Es necesario realizar un diagnóstico temprano para poder implementar el tratamiento y mejorar el pronóstico.
- ❑ Si bien el uso de medicamentos debe ser cuidadoso, debemos pensar que el evitarlos nos obliga a objetivos en la vida adulta muy difíciles de cumplir.
- ❑ La FH Ho es una enfermedad muy infrecuente pero severa con alta mortalidad en las primeras décadas de la vida
- ❑ La terapia farmacológica tradicional combinada con aféresis terapéutica parece un tratamiento seguro para iniciar desde la infancia.
- ❑ Las nuevas drogas son las próximas herramientas a instrumentar en la forma Homocigota para intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes.





Gracias por  
la atención !!

GRACIAS

---

¡Gracias!

