



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

LDL AFÉRESIS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIAR

LDL APHERESIS IN PATIENTS WITH FAMILIAL
HYPERCHOLESTEROLEMIA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMOTERAPIA Y BANCO DE
SANGRE

AUTOR

DANTE EDUARDO ZAVALA ZAVALA

ASESOR

JUAN JOSE MONTAÑEZ MEJIA

LIMA - PERÚ

2024

ASESOR

JUAN JOSE MONTAÑEZ MEJIA

Tecnólogo Medico en Laboratorio Clínico

Departamento Académico de Tecnología Medica

ORCID: 0000-0001-9893-8467

DEDICATORIA

Ha mis padres, por ser mis ejemplos a seguir, inculcándome buenos valores y enseñarme a no darme por vencido y a mis hermanos, por animarme a seguir superándome día a día.

AGRADECIMIENTO

A cada uno de los docentes de la Universidad Peruana Cayetano Heredia por brindarnos sus conocimientos y motivarnos a crecer como profesionales, íntegros y competentes. Asimismo, a mi asesor por sus sabios consejos y apoyo durante el desarrollo de la monografía.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo monográfico es autofinanciado

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Yo, DANTE EDUARDO ZAVALA ZAVALA, con DNI 72913673 estudiante del Programa de Especialidad en Hemoterapia y Banco De Sangre de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, damos fe que hemos seguido rigurosamente los procedimientos académicos y administrativos emanados por la Universidad para la elaboración y sustentación del Trabajo Académico titulado: “LDL AFÉRESIS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR”

Dejamos constancia de la originalidad y autenticidad de la mencionada investigación y declaramos bajo juramento en razón a los requerimientos éticos, que el contenido de dicho documento, corresponde a mi autoría respecto a redacción, organización, metodología y diagramación. Asimismo, garantizamos que los fundamentos teóricos están respaldados por el referencial bibliográfico, asumiendo un mínimo porcentaje de omisión involuntaria respecto al tratamiento de cita de autores, lo cual es de nuestra entera responsabilidad.

Se declara también que el porcentaje de similitud o coincidencia es de ...%, el cual es aceptado por la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

NOMBRE: DANTE EDUARDO

ZAVALA ZAVALA

DNI: 72913673

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



Página 5 de 29 - Entrega de Integridad

Identificador de la entrega: tmoaid:1.3350544164



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

LDL AFÉRESIS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIAR

LDL APHERESIS IN PATIENTS WITH FAMILIAL
HYPERCHOLESTEROLEMIA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMOTERAPIA Y BANCO DE
SANGRE

AUTOR
DANTE EDUARDO ZAVALA ZAVALA

ASESOR
JUAN JOSE MONTAÑEZ MEJIA

LIMA - PERÚ
2024



Página 2 de 29 - Descripción general de Integridad

Identificador de la entrega: tmoaid:1.3350544164

3% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Exclusiones

- N.º de fuentes excluidas
- N.º de coincidencias excluidas

Fuentes principales

- 2% Fuentes de Internet
- 1% Publicaciones
- 0% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo. Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.



Página 5 de 29 - Entrega de Integridad

Identificador de la entrega: tmoaid:1.3350544164



Página 2 de 29 - Descripción general de Integridad

Identificador de la entrega: tmoaid:1.3350544164

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria

Agradecimientos

Fuentes De Financiamiento

Declaración Del Autor

Tabla De Contenidos

1. Resumen	
2. Introducción	1
3. Objetivo	4
4. LDL aféresis en pacientes con hipercolesterolemia familiar	5
4.1. Hipercolesterolemia familiar	5
4.1.1. Historia	6
4.1.2. Epidemiología	6
4.1.3 Patogenia	7
4.1.4. Opciones Terapéuticas	7
4.1.4.1. consecuencias clínicas y opciones terapéuticas relacionadas a la hipercolesterolemia familiar	8
4.1.4.2. Tratamiento	8
4.1.4.3. Farmacología	8
4.2. Aféresis LDL	11
4.2.1. Indicaciones y contraindicaciones de la aféresis de lipoproteínas:	14
4.2.2. Procedimiento de aféresis de lipoproteínas:	17
4.2.3. Avances en el tratamiento de hipercolesterolemia familiar	18

5. Conclusiones	21
6. Referencias Bibliográficas	23
Anexos	31

1. RESUMEN

El hipercolesterolemia familiar al ser una enfermedad autosómica codominante predispone a que los pacientes padezcan de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, dicho ello y al avance de la tecnología han surgido una serie de recomendaciones terapéuticas para dicha enfermedad que mediante la recolección de revisiones sistemáticas, ensayos, casos clínicos se pretende resaltar la importancia de la aféresis de lipoproteínas como tratamiento para la hipercolesterolemia familiar cuyo avance ha sido efectivo y sin eventos adversos en los pacientes que la padecen las pruebas están disponibles para el diagnóstico; la aféresis que es indicada en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota ha generado evidencia de la reducción de LDL, Lpa, Lpb y Lpe un 70-80% semanalmente durante la etapa temprana de la enfermedad siendo de beneficio para el que lo padezca y pueda alargar su calidad de vida, en el caso de los tipos de aféresis de doble filtrado el HDL disminuye entre el 35-50%, IgM en 35% y fibrinógeno al 50-%, la adsorción directa de lipoproteínas reduce en un 64-76%, se ha identificado que con el tratamiento se reduce hasta un 72% añadido a una dieta sana.

PALABRAS CLAVES: colesterol LDL, aféresis, homocigota, hipercolesterolemia familiar, heterocigota

1. ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia being an autosomal codominant disease predisposes patients to suffer from atherosclerotic cardiovascular disease. That said, and with the advances in technology, a series of therapeutic recommendations for this disease have emerged, which through the collection of systematic reviews, trials, and clinical cases, aim to highlight the importance of lipoprotein apheresis as a treatment for familial hypercholesterolemia, the progress of which has been effective and without adverse events in patients who suffer from it. The tests are available for diagnosis; Apheresis, which is indicated for patients with homozygous or heterozygous familial hypercholesterolemia, has generated evidence of a reduction of LDL, Lpa, Lpb and Lpe by 70-80% weekly during the early stage of the disease, which is beneficial for those who suffer from it and can prolong their quality of life. In the case of double-filtered apheresis types, HDL decreases by 35-50%, IgM by 35% and fibrinogen by 50-%, direct adsorption of lipoproteins reduces by 64-76%, and it has been identified that with treatment it is reduced by up to 72% added to a healthy diet.

KEYWORDS: LDL cholesterol, apheresis, homozygous, familial hypercholesterolemia, heterozygous

2. INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno genético grave que eleva el colesterol plasmático en las lipoproteínas de baja densidad LDL-C, con una predisposición a que los pacientes que lo padecen desarrollen enfermedad cardiovascular aterosclerótica en caso no sea diagnosticada a tiempo, como medida terapéutica para los que padecen este trastorno es la aféresis de lipoproteínas, este procedimiento elimina extracorpóreamente la circulación de LDL y otras lipoproteínas, de esta manera los niveles de triglicéridos disminuyen en un 50% y el colesterol dependiendo si fue por precipitación, adsorción o filtración; añadidos a una medicación los efectos de este procedimiento benefician considerablemente a los pacientes; esta indicación se da en pacientes con HF (hipercolesterolemia familiar) homocigota o heterocigota y con niveles de colesterol LDL mayores de 300 mg/dl. (1).

La recomendación de la aplicación del procedimiento aféresis en casos de hipercolesterolemia se da cuando el tratamiento con fármacos no genera eficacia, también está involucrado con el estrés oxidativo elevado en pacientes que padecen de estrés oxidativo y este contribuye a que aumente el avance en aterosclerosis, al referirse a estrés oxidativo se identifica como el desequilibrio en el aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno y la reducción de los sistemas de defensa antioxidante generando el desarrollo de trastornos metabólicos y carcinogénesis, por ende, la aféresis de lipoproteínas contribuye a reducir altas concentraciones de

LDL, alivio de signos y síntomas, así como, enfermedad cardiovascular prematura; cabe mencionar que este procedimiento es más eficaz para los pacientes con HF dado que elimina selectivamente las lipoproteínas que contienen Apo B aliviando síntomas y signos; además de ser seguro y de pronóstico favorable sobre todo cuando disminuye el avance de pacientes que ya desarrollaron enfermedad cardiovascular prematura de 9 a 11 años (2).

Así mismo, este método es eficiente, ingresado hace 45 años como opción en el tratamiento de hipercolesterolemia, en Asia la aféresis comprende tres procedimientos disponibles referentes a la adsorción selectiva de LDL, intercambio de plasma y filtración de doble membrana, la primera es el más común de esa manera se ha prevenido la aterosclerosis en pacientes homocigotos, el avance de dicha enfermedad se previene si es tratado desde la infancia, así mismo, el ingreso de una clase de agentes hipolipemiantes como el anticuerpo propotéinas convertasa subtilisina/kexina tipo 9 más no ha generado una eficacia total, por ende, la aféresis de lipoproteínas añade un alto efecto en los pacientes con desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica grave, evitando su progresión (3).

En Alemania las indicaciones de aféresis para hipercolesterolemia son siempre y cuando los fármacos no reduzcan la condición de colesterol LDL en un promedio de 12 meses, esto precisa para lipoproteína ≥ 60 mg/dl con enfermedad cardiovascular progresiva sumada a su progresión clínica; por ende, añadido al

hipercolesterolemia el paciente debe sufrir de enfermedad arterial y poseer valores de lipoproteínas mayores a 60 para que pueda realizarse la aféresis; a comparación de otros países este país considera la lipoproteína para la aféresis (4).

En Perú no se evidencian muchas investigaciones sobre hipercolesterolemia familiar dado que es rara o no se han registrado casos a investigar, pero puede tener semejanza a la enfermedad de las arterias coronarias o estenosis grave antes de los 20 años por ende podría confundirse, como fue el caso relacionado a un adolescente con dicho diagnóstico, cuya indicación fue el reemplazo de la válvula aórtica con prótesis y dos bypass de manera favorable en su evolución y no requirió de aféresis de lipoproteínas aduciendo que o fue estenosis o hipercolesterolemia familiar no grave; sin embargo, es importante el anexo de más investigaciones sobre posibles casos de hipercolesterolemias familiares y el uso de aféresis de lipoproteínas en territorio nacional (5).

He ahí la importancia de la aféresis LDL y las indicaciones, así como los beneficios y complicaciones que podría ocasionar dicho procedimiento o la progresión de la enfermedad de hipercolesterolemia familiar si no es detectada a tiempo, así mismo resaltar dicho procedimiento para tratamientos de HF y socializar este trabajo académico para ser de uso a nivel nacional y dar a conocer dicha enfermedad.

3. OBJETIVO

Describir el LDL aféresis en pacientes con hipercolesterolemia familiar y su importancia en el tratamiento.

4. LDL AFÉRESIS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

4.1. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR:

Es una enfermedad generada por un gen que codifica el receptor de lipoproteínas de baja densidad, es decir, LDL; como puede generarse por el defecto en la apolipoproteína B (APOB) que sucede en menor frecuencia, así como las variantes de las proproteínas convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), esta enfermedad se presenta de dos formas: la heterocigota que es de 1:250-1:300 casos, en aumento de 10 a 20 veces de enfermedad cardiovascular aterosclerótica; en esta un gen es normal y otro no, el paciente tiene el 50% de dotación de receptores y la forma homocigota que es la más grave con variantes patogénicas bialélicas que se asemejan a PCSK9, LDL, APOB, es decir, polimorfismos con una frecuencia de 1:250000 a 1:300000 casos con niveles de LDL de 450 a 1200 mg/dL en este caso ambos alelos son defectuosos por ende, hay ausencia de receptores LDL (6). (anexo 1)

Este trastorno hereditario puede desarrollar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, las variantes de los genes de LDLR, APOB, PCSK9 y proteína adaptadora del receptor LDL 1 (LDLRAP1), cabe mencionar que las variantes pueden ser homocigotas o heterocigotas, si el diagnóstico es precoz; las terapias enfocadas en la inhibición de PCSK9 han resultado de manera eficiente; sin embargo, la eficacia dependerá de la actividad residual de LDLR; factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular prematura o niveles elevados de

lipoproteína a no pueden ser eficaces ante el uso de medicamentos; por ende, es prometedor el uso de terapia como aféresis unidas al desarrollo de otros fármacos (7).

4.1.1. HISTORIA DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR:

En los años 60 sólo habían fármacos disponibles para reducir el LDL como eran el ácido nicotínico y la colestiramina de muy baja eficacia; es entonces que Myant y Gennes recomendaron la plasmaféresis manual, método que reducía pero con era un procedimiento que era extenso; en el año 1975 Thompson; hallaron la manera que exista un separador que sea de flujo continuo con ciclos repetidos para el cambio de plasma, en 1987 la FDA ya había aprobado el uso de siete clases de medicamentos para el uso en la reducción de LDL funcionando desde la reducción de la absorción intestinal de colesterol inhibiendo la traducción del ácido ribonucleico mensajero; Stoffel añadió al mercado la eliminación selectiva de LDL separando células mediante una columna absorbente que perfundirá el plasma esto actualmente es usado por perfusión de plasma y sangre mediante columnas de sulfato de dextrano en conjunto con las perlas de celulosa o poliacrilamida; durante más de 40 años la aféresis fue una terapia para abordar dislipoproteinemias; actualmente se ha focalizado la inmunoaféresis hacia la eliminación de lipoproteínas (a) elevadas. (8).

4.1.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

FAMILIAR:

La prevalencia de la HF es de 1:500; En Europa se reportó 10 casos de una población de 10 millones de individuos; en franceses, canadienses y africanos 1:80, en Islandia 1:800 y en otras zonas 1:300. Este padecimiento considerado un defecto hereditario basado en el aumento de colesterol total y de baja densidad de diferentes formas: homocigotas, heterocigotas y compuestas; se estima que 34 millones de personas lo padecen, si bien sólo el 9% han reportado los casos en la población generando que no exista un reporte correcto en la incidencia de esta enfermedad (9).

Casos como España, Arabia Saudita, Turquía y países bajos han sido identificados con tratamientos alternos a la aféresis, 9 casos fueron tratados con trasplante hepático no siendo exitosos totalmente, con mortalidades de 15%, 32% y 50%, sólo dos pacientes sobrevivieron y estabilizaron los niveles de colesterol (10).

4.1.3. PATOGENIA

La hipercolesterolemia familiar deriva de múltiples variaciones genéticas en un promedio de 1400 mutaciones consideradas como pequeñas deleciones del gen LDLR (gen receptor del LDL); el 58.5% son sin sentido, 21.7% son pequeñas deleciones, es decir, pérdida ya sea total o parcial del gen, 9.4% por empalme;

cabe mencionar que estas pueden evidenciarse como heterocigoto, compuesto u homocigoto; la forma grave de esta enfermedad dependerá del tipo de mutación, así como el 60-80% son causadas por estas mutaciones; debido a la disminución del LDLR altera la absorción de LDL en células hepáticas aumentando la síntesis de colesterol hepático; sobre todo estas enfermedades se ven reflejadas en población occidental alta; así mismo, en caso de mutaciones de apolipoproteína B son parecidos; la mutación del gen PCSK9 reduce los receptores de LDL, en el caos del ámbito nacional no se ha encontrado trabajos relaciones a tasas de prevalencia e incidencia (8). (anexo 2)

4.1.4. CONSECUENCIAS CLINICAS Y OPCIONES TERAPEUTICAS RELACIONADAS A LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

4.1.4.1. CONSECUENCIAS CLINICAS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Las concentraciones elevadas de LDL y depósitos de grasa, así mismo el LDL elevado indica desarrollo de enfermedad vascular y riesgo de enfermedad coronaria prematura, por ende, las terapias deben ser detectadas y realizadas desde la infancia, dado que los niños pueden desarrollar aterosclerosis desde muy temprana edad; en la actualidad existen inhibidores que reducen o eliminan el colesterol, más la eficacia de estos depende de los receptores de LDL (8)

4.1.4.2. TRATAMIENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Existe una diversidad de métodos para tratar esta enfermedad, la mejor opción es el trasplante hepático, ahora si bien existen tratamientos capaces de reducir hasta el 50% de nivel plasmático de LDL en un 50%, muchas veces no son eficaces o no logran el objetivo; así mismo el estilo de vida influye mucho y la reducción de la ingesta de ácidos grasos, el tabaco, la obesidad también debe evitarse; así como el desarrollo de diabetes mellitus e hipertensión arterial; y el uso de aféresis LDL. Pacientes aprobados por la FDA los homocigotos LDLc > 500 mg/dl; en heterocigotos con LDL > 300 mg/dl y la heterocigota con LDL con enfermedad coronaria > 160 mg/dl (8).

El trasplante de hígado es una opción curativa, mediante un estudio en Europa y Oriente Medio fueron sometidos 9 pacientes con hipercolesterolemia familiar a trasplante de hígado, durante 22 años se realizó el seguimiento; tres pacientes fallecieron por complicaciones del trasplante; cuatro recibieron tratamiento hipolipemiente y dos aumentaron niveles de LDL requiriendo tratamiento y un caso necesitó dos trasplantes consecutivos a la espera de un tercero, por ende, este tratamiento no alcanzó los objetivos planteados dado que necesitaron al final tratamiento (10).

4.1.4.3. FARMACOLOGIA

En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota se realizó una investigación en base al efecto usando inhibidores de proproteína convertasa subtilisin/kexina tipo 9 (PCSK9i) en 17 pacientes, con una mediana de colesterol

de 268 mg/dl, LDL de 198 mg/dl, HDL de 46 mg/dl y triglicéridos de 126 mg/dl disminuyendo post tratamiento de aféresis, resaltando la importancia de la disminución de colesterol LDL haciendo uso de PCSK9i post aféresis lipídica (11).

Así mismo, mediante un estudio de 40 pacientes que recibieron aféresis de lipoproteínas con consumo de PCSK9i evidenció la disminución del colesterol LDL y de la lipoproteína a, de igual manera en 152 pacientes sometidos a PCSK9i, el 75% de los pacientes con el tratamiento continuo disminuye favorablemente el LDL, y el 43% de pacientes sufrieron eventos adversos bajo tratamiento de PCSK9i (12).

En una investigación en 123 pacientes desde marzo del 2018 a septiembre del 2019 que padecían de hipercolesterolemia familiar heterocigota, con tratamiento de PCSK9i previo fue de 283 mg/dl, en caso de PCSK9i más ezetimiba fue de 264 mg/dl y PCSK9i más estatina fue de 264 mg/dl y posterior al tratamiento fue 136 mg/dl, 125 mg/dl y 103 mg/dl verificándose una disminución de hasta un 49.1% el LDL (13).

4.2. AFÉRESIS LDL

La denominada aféresis lipídica surgió desde el año 1980 en informes de plasmaféresis por Myant y Gennes realizado en dos niños con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota que es grave y provocaba la muerte

prematura por enfermedad cardiovascular aterosclerótica dado que en el año 1960 sólo se desarrollaron ácido nicotínico y colestiramina que eran ineficaces; en la actualidad existen cinco métodos de aféresis para el tratamiento del hipercolesterolemia, dichos métodos incluyen la perfusión de plasma o sangre a través de columnas de afinidad que contienen sulfato de dextrano unidos a perlas de celulosa o poliacrilamida uniéndose a la lipoproteína a y b eliminando la circulación y carga de colesterol; este tratamiento está indicado para colesterol LDL significativamente elevado y lipoproteína a significativamente elevada (14) : (anexo 3)

- **Doble filtración:** Hace uso de dos membranas de filtración ya sea como diferencial de membrana, cascada o lipídica, en el primer filtro se realiza la separación de plasma de la sangre entera, en el segundo filtro se realiza la separación de las macromoléculas plasmáticas de un peso de hasta 2.300.000 Da mientras que las más pequeñas pueden pasar dicho filtro, cabe mencionar que el HDL disminuirá entre 35-50%, IgM en un 35% y el fibrinógeno en un 50%; este procedimiento es utilizado en diálisis infantil (14).
- **Adsorción de LDL:** Este se basa en la capacidad del LDL en unirse a sulfato de dextrano, posterior a la separación de las células sanguíneas el plasma se une a las columnas el LDL se absorben en ellas, en este mecanismo aumenta los niveles de bradicinina, y para reducir ello se usa los inhibidores de convertidora de angiotensina el cual está contraindicado dado sus síntomas, otra manera de este mecanismo es la separación del plasma y de las

partículas de LDL, haciendo uso de una columna llena de perlas de sefarosa este separa y hace que las partículas se unan generando que la inmunoabsorción indique el riesgo inherente en el plasma recirculado contraindicado (14).

- **Precipitación inducida por heparina:** Denominado sistema HELP, separa el plasma de los componentes, se añade heparina y un tampón de acetato; este disminuye el pH generando precipitaciones y eliminando las partículas, posterior a ello la sangre purificada se retorna al paciente (14).
- **Adsorción directa de lipoproteínas:** Este posee una columna que tiene una inmunoafinidad de LDL, estas se unen a la poliacrilamida reduciéndolo en un 64-76% (14).

Desde otro enfoque el desarrollo de este tratamiento ha dado paso a la implementación de aféresis de lipoproteínas de precipitación extracorpórea de LDL cuyo procedimiento no adiciona cationes y se elimina precipitados por filtración; otro método para aféresis de lipoproteínas es el de doble filtración donde la primera membrana es hueca y la segunda es aquella donde se retiene los componentes como HDL (lipoproteína de alta densidad), albúmina y se eliminan los de peso elevados como LDL y Lp (a); cabe mencionar que este procedimiento ayuda en una reducción de entre el 60-80% de sangre tratada, cabe mencionar que el método que elimina más colesterol HDL es el de doble filtrado, los hemoperfusión son más sencillos que los de adsorción dado que hacen uso de sulfato de dextrano y columnas que son desechables, con costos

más elevados pero estos son los más usados y más confiables, el procedimiento de aféresis está disponible en el 60% de los países a nivel mundial (12).

Esta terapia es beneficiosa dado que ayuda a aumentar la esperanza de vida en pacientes con ateroma en raíz aórtica con procedimiento de aféresis a los 10 años, así mismo, un nivel elevado de lipoproteína a es un riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, por ende, la reducción de esta es de importancia clínica; a comparación del uso de niacina con una demostración de no beneficio clínico, la aféresis demostró reducción en las concentraciones de LDL y Lpa; así mismo, el uso de la aféresis en pacientes con hipertrigliceridemia grave disminuyó esta enfermedad y la pancreatitis aguda (14).

En una investigación realizada en muestras de 12 pacientes con hipercolesterolemia familiar sometidos a tratamiento de aféresis durante 6 meses en 4 años de tratamiento; en caso de los homocigotos se encontró niveles más altos que en los heterocigotos; en el tratamiento con inhibidores PCSK9 afecta los niveles plasmáticos; este hallazgo ha demostrado que mientras más extenso sea el tratamiento es mejor la prevención de riesgo cardiovascular (15).

Un estudio en pacientes con diabetes mellitus y proteinuria que hacen un total de 40 pacientes que fueron sometidos de 6 a 12 veces durante 12 semanas tuvo como principal objetivo evidenciar la reducción de excreción de proteinuria en menos del 30%, iniciado a los 6 meses el cual disminuyó en un 25% durante el monitoreo, añadiendo que este tratamiento es eficaz y seguro (16).

La investigación de 88 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota en niños mayores de 12 años en Turquía. El enfoque no fue igual en la evaluación de casos, las aféresis se realizaron cada 20 días y sólo el 11.6% recibió aféresis, el deterioro de la calidad de vida de estos pacientes es rápido y con deterioro mucho más rápido (17).

En una evaluación sobre la eficacia de la aféresis de lipoproteínas en un estudio transversal desde el 2015 al 2019 haciendo uso el método de aféresis de doble filtración haciéndose una comparación de niveles de lípidos como LDL y lipoproteínas antes y post tratamiento; así es que fueron incluidos 115 pacientes entre ellos 8 homocigotos y 107 heterocigotos, se halló previo al tratamiento el nivel de concentración de LDL de 5.20 y posterior de 1.83, en el caso de los niveles de lipoproteína a fue de 428.70 y posterior 148.90 haciendo un 64.2% y 59.8%; así mismo, post tratamiento fueron identificados en seis pacientes cuyos síntomas evidenciaron náuseas, hipotensión, disnea y palpitaciones; de esta investigación el hallazgo importante fue la reducción de los niveles de LDL y lipoproteína a (18).

En pacientes con nefropatía diabética sometidos a aféresis de lipoproteínas se realizó un estudio en 40 pacientes durante 6 a 12 semanas comparándose sus valores iniciales haciendo uso de una encuesta de salud de formato corto de 37.9 a 40.6, la importancia de este procedimiento mejora la calidad de vida mental y física de los pacientes aumentando la mejoría (19).

Un estudio longitudinal en Polonia de 23 pacientes con hiperlipoproteína a e hipercolesterolemia, en 1014 sesiones de aféresis entre el 2013 y 2020, evaluando los niveles de LDL y lipoproteína en un inicio fue de 155 y 0.56 y posterior se redujo de 50 a 0.13 reduciéndolo de 70% y 72.7%; evidenciándose la eficacia del tratamiento (20).

4.2.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS:

Indicado para eliminar la lipoproteína que contiene la apolipoproteínas B grave con signos clínicos de hipercolesterolemia familiar de apo-100, poligénica, combinada familiar y de lipoproteína a, en caso de hipertrigliceridemia grave que ponga en peligro la vida del paciente podrá usarse, los niveles plasmáticos de colesterol LDL y la respuesta a la farmacología serán de indicación para que se pueda proceder con la aféresis de lipoproteínas, si bien, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica será el determinante para el inicio de la aféresis; en caso de hipercolesterolemia heterocigota aún no son claras si debe usarse dicho tratamiento; en caso de contraindicaciones establecidas para aféresis se encuentran la diátesis hemorrágica e hipersensibilidad a la heparina; así mismo, la edad ideal para iniciar el tratamiento es en menores de 6 o 7 años antes que se vea afectada la raíz aórtica; en caso se inicie de manera tardía posterior a los 10 años de edad el avance del ateroma aórtico no se podrá prevenir; la importancia de iniciar previamente el tratamiento es enfocado a mejorar calidad de vida, disminuir ansiedad y el bienestar emocional (21).

Mediante un estudio en 8 pacientes posterior a la aféresis de lipoproteínas se realizaron imágenes cuantitativas de perfusión ecográfica en reposo y en movimiento tanto de miocardio como de músculo esquelético; 7 de dichos pacientes tenían hipercolesterolemia familiar; así como se realizaron imágenes de perfusión miocárdica en 14 pacientes; mediante el procedimiento de aféresis se redujo el colesterol LDL con media de 234.9 a 49.5 mg/dl; y apolipoproteína B de 60.2 a 47.0; de esta manera el aumento de perfusión miocárdica y la normalización de la vasodilatación ha sido de efectividad posterior a la aféresis lipoproteica (22).

Otro avance post aféresis de lipoproteínas es que posterior a los 10 años este procedimiento puede ralentizar el efecto de intervención sobre el grosor íntima-media carotídeo, por ende, mediante una investigación en 10 pacientes tratados con aféresis de lipoproteínas entre el 2005 y 2020; su media fue de 214 mg/100 ml, los efectos de la aféresis de lipoproteínas determinaron la diferencia del antes y posterior hallando una mediana de 72 y 75 disminuyendo los niveles de LDL y lipoproteína, es decir el aumento y el avance de la cronicidad del grosor íntima-media carotídeo fue reducida y detenida gracias a la aféresis (23).

Mediante un estudio realizado en 10 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y 4 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, evaluando los niveles de lípido; usando como tratamiento la aféresis única durante 15 años, donde se evidenció la reducción de los niveles de colesterol y la inflamación posterior al tratamiento y a largo plazo mejorando el perfil lipídico siendo favorable para el paciente (24)

De acuerdo a una evaluación en 18 pacientes con hipercolesterolemia familiar sometidos a un año de aféresis con lipoproteína a < 30 mg/dl en investigación de la fracción de eyección del ventrículo izquierda; siendo monitoreado durante 51 semanas de 46.8% a 45.2%; así mismo se evidenció un aumento en 12 pacientes, haciendo que el tratamiento sea efectivo independiente de las estatinas; reduciendo las lipoproteínas mejorando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (25).

La importancia del estado mental y la actividad física de pacientes que padecen de hipercolesterolemia familia homocigota fue evaluada en un grupo de pacientes mayores de 18 años, entre las dimensiones evaluadas fueron: obsesivo-compulsivo, somatización, sensibilidad y depresión; entre los 68 pacientes; 36 de ellos no realizaban ejercicio, en conclusión, no existió trastornos mentales con alta prevalencia en los pacientes (26).

De acuerdo a la investigación de hipercolesterolemia familiar y la hiperlipoproteína a suelen darse frecuentemente y con mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en general, aproximadamente más del 60% de apo B (apolipoproteína B) se reducen post aféresis, sin embargo, en el caso de LDL y Lpa la terapia debe ser simultánea, los efectos de la aféresis son: mejora de la función endotelial. Flujo microvascular, perfusión cardiaca, es seguro y eficaz disminuyendo el riesgo de padecer de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (27).

En una evaluación a 50 niños de distintos centros hospitalarios con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota, con valores de 19.2 para LDL de un promedio de 1 año a 4 años; el 12% desarrollo enfermedad cardiovascular, el 43% fueron tratados semanalmente con la aféresis, el 37% quincenal, 17% disminuyeron sus valores en menos de 3.5 de LDL con tratamiento semanal, desapareciendo los xantomas (depósitos de líquido en lesiones cutáneas) del 84% durante la aféresis lipídica al 45% (28).

4.2.2. PROCEDIMIENTO DE AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS:

El acceso vascular será de importancia para el procesamiento, por ende, es recomendable las venas periféricas, aunque de preferencia el uso de fístula arteriovenosa, la duración del procedimiento es de 2 a 4 horas con una frecuencia de forma continua, semanal o quincenal; de preferencia es ideal el inicio dos veces por semana y posterior semanal o quincenal; es recomendable tratar con 1.5 veces el volumen plasmático; así mismo, el procedimiento puede reducir de 45-76%, para determinar la eficacia de este procedimiento es recomendable hacer uso de la Guía de Dislipidemia que precisa un tratamiento de colesterol LDL < 55 mg/dl con hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular, en prevención primaria el LDL debe ser menor de < 70 mg/dl sin factor de riesgo; la reducción debe ser de al menos el 60% para ello debe usarse la fórmula Kroon que calcula el LDL entre dos procedimientos de aféresis, ajustando el rebote no lineal del LDL (20).

La aféresis de lipoproteínas (AI) elimina las partículas que contienen apolipoproteína B, en un total de 250 procedimientos realizados a 27 pacientes con dislipidemias de los cuales 18 padecían HF no FH, 6 homocigota y 3 heterocigota, haciendo uso de dos técnicas como son la de adsorción y plasmaféresis de doble filtración, el colesterol total fue de 302 en los HFHO, 305 en HeFH y 227 en los no FH; en caso del LDL fue de 275, 232 y 325; de los cuales la reducción fue mucho más significativa en el de doble filtrado donde el nivel de colesterol total y de LDL fue de 220 a 184 y en caso de LDL de 196 a 157 sin ningún evento adverso durante o posterior al tratamiento; así mismo, se valida que el procedimiento de doble filtración sea mucho más efectivo (29).

4.2.3. AVANCES CLÍNICOS EN EL USO DE MEDICAMENTOS Y TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES PARA TRATAR LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Como complemento para el tratamiento de la aféresis de lipoproteínas en 7 pacientes fue el suministro de 1.5 g de sulfato de magnesio durante 45 minutos intravenoso antes del inicio del procedimiento de aféresis, esto con el objetivo de evitar reacciones como: enrojecimiento cutáneo, náuseas/vómitos, hinchazón de la lengua, aturdimiento e hipotensión; la infusión se evidenció favorable, este mecanismo es favorable en pacientes con reacciones anafilácticas previas y durante la aféresis (30).

En un estudio de 10 pacientes con diagnósticos de hipercolesterolemia familiar se evaluó el anticuerpo monoclonal evolocumab y su reducción en los niveles

séricos de LDL versus el procedimiento de aféresis lipídica; el desarrollo fue en tres fases hallándose el 31.4% de reducción en los niveles de LDL con evolocumab, en el caso de la aféresis de halló de 153 a 105, en el caso de la evaluación de la lipoproteína a fue de 45.5% mayor con evolocumab que con el procedimiento de aféresis, precisando la eficacia de dicho fármaco siendo de alternativa terapéutica (31).

La evolución de pacientes con hipercolesterolemia familiar de 8 años como edad media, previas al tratamiento en 24 pacientes se identificaron a concentraciones no tratadas con valores de 752 y post a 193; representando el 75.5%; así mismo, la PCSX9i fueron favorables en la disminución de LDL, posterior a la aféresis no se evidenció eventos cardiovasculares, con un 79% de leves hallazgos anatomopatológicos en la válvula aórtica, por ende, es recomendable se ajuste dicha terapia dada la necesidad de prevenir la progresión de enfermedades vasculares (32).

Así mismo, se evaluó el embarazo en pacientes con hipercolesterolemia familiar, dado que los niveles de colesterol LDL están elevados y ello conlleva a la aterosclerosis prematura; el embarazo y la lactancia son de riesgo dado los cambios que se dan en el cuerpo, por ende, la aféresis es recomendada en estos casos; así como se evaluó en 13 casos de los cuales 9 embarazos culminaron con éxito, 3 fueron abortos y 1 fue interrumpido; de los 13 casos ; 2 recibieron aféresis de lipoproteínas; con esto se añade que el embarazo es un riesgo para dichos pacientes, en tanto sin el desarrollo de problemas vasculares la progresión de este puede ser favorable (33).

5. CONCLUSIONES

- La aféresis LDL está indicada en casos de hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota grave, para evitar complicaciones como enfermedad aterosclerótica. La infancia es la edad de identificación de esta enfermedad, y aunque suele ser detectado en etapa avanzado o con un desarrollo de enfermedad vascular es ideal que sea tratado ya sea con fármacos o con otros procedimientos desde el diagnóstico; la aféresis está indicada en hipercolesterolemia familiar homocigota grave y puede realizarse semanalmente, quincenalmente y posterior a ello con intervalo de meses; el doble filtrado ha demostrado que disminuye hasta en un 50% iniciado el tratamiento.
- En caso del doble filtrado de aféresis LDL el HDL disminuye entre el 35-50%, IgM en 35% y fibrinógeno al 50-%, la adsorción directa de lipoproteínas reduce en un 64-76%, se ha identificado que con el tratamiento se reduce hasta un 72% añadido a una dieta sana.
- La importancia de la aféresis lipídica no tan solo involucra a los niños y la mejora de calidad y evitar o disminuir problemas vasculares, sino que las mujeres que estén embarazadas o se embaracen disminuyan el riesgo de mortalidad; dado que este procedimiento no posee ningún evento adverso.
- En la actualidad los hallazgos sobre la reducción de los niveles de LDL y la reducción de eventos cardiovasculares han sido asociado a tratamiento desde la infancia; dada que esta enfermedad por ser generada por mutaciones genéticas asociadas al metabolismo del LDL, Lpa. Lpb, así como a la enfermedad cardiovascular aterosclerosis prematura suele ser

diagnosticada tardíamente o posterior al desarrollo de la enfermedad, por ende, su pronta identificación es de importancia para evitar una cronicidad o gravedad de la enfermedad; esto sumado a la evolución de los fármacos y un tratamiento multimodal favorecerá en edad temprana a disminuir eventos cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feingold K., Anawalt B., Blackman M., Boyce A., Chrousos G., Corpas E. Et al. Lipoprotein Apheresis. Rev. PubMed. 2023. [Citado 05 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402616/>
2. Wen J., Dong Q., Liu G., Gao Y., Lin X., Jing. LImprovement of oxidative stress status by lipoprotein apheresis in Chinese patients with familial hypercholesterolemia. Rev PubMed. 2019. [Citado 05 de enero del 2024]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23161>
3. Makino H., Koezuka R., Tamanaha T., Ogura M., Matsuki K. Et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. Rev. PubMed. 2019. [Citado 10 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231083/>
4. Parhofer K. Apheresis: What Should a Clinician Know? 2023. Springer link. [Citado 10 de enero del 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-023-01081-7>
5. Mallma M., Condori J., Miranda D. Severe aortic stenosis and familial hypercholesterolemia. Rev. Pubmed. 2021. [Citado 10 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37727663/>
6. Barton P., Warden B. Complementary role of evinacumab in combination with lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Rev. PubMed. 2022. [Citado 12 de enero del 2024];

- Disponibile en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1744-9987.13856>
7. Van den S., Corpeleijn W., Hutten B., Wiegman. How Genetic Variants in Children with Familial Hypercholesterolemia Not Only Guide Detection, but Also Treatment. Rev. PubMed. 2023. [Citado 12 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980941/>
 8. Taylan C. Actualización sobre la aféresis lipídica para el hipercolesterolemia familiar. Springer Link. 2022. [Citado 12 de enero del 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05541-1#Fig1>
 9. Brunhman L.; Hegele R. What Is the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia?. AHAIASA. 2021. Citado 10 de setiembre del 2024]; Disponible en ; <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.121.316862#body-ref-R11>
 10. Dubayee M., Kayikcioglu M. Is Liver Transplant Curative in Homozygous Familial Hypercholesterolemia? A Review of Nine Global Cases. Springer Link. 2022. [Citado 12 de enero del 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02131-3>
 11. Kolovou V., Katsiki N., Kolovou G. Lipoprotein Apheresis and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors in Patients With

- Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A One Center Study. SageJournals. 2020. [Citado 12 de enero del 2024]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074248420943079>
12. Tselmn S., Julius U., Weinert N., Bornstein S., Schatz U. Experience with proprotein convertase subtilisin/kexine type 9 inhibitors (PCSK9i) in patients undergoing lipoprotein apheresis. 2019. [Citado 12 de enero del 2024]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567568819300686?via%3Dihub>
13. Matta A., Bongard V., Bouisset F., Taraszkievichz., Rabes J., Ferrières J. Real-World Efficacy of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i) in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients Referred for Lipoprotein Apheresis. Rev. PubMed, 2021. [Citado 12 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33958572/>
14. Thompson G., Parhofer K. Current Role of Lipoprotein Apheresis. Springer Link. 2019. [Citado 12 de enero del 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-019-0787-5>
15. Dlouha D., Blaha M., Huckova P., Lanska V., Alois J., Blaha V. Long-Term LDL-Apheresis Treatment and Dynamics of Circulating miRNAs in Patients with Severe Familial Hypercholesterolemia. Rev. Pubmed. 2023.

[Citado 16 de enero del 2024]; Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/8/1571>

16. Wada T., Hara A., Muso E., Maruyama S., Kato S., Furuichi K. Et al. Effects of LDL apheresis on proteinuria in patients with diabetes mellitus, severe proteinuria, and dyslipidemia. Rev. PubMed. 2020. [Citado 16 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857255/>
17. Kayikcioglu M., Kuman O., Piridar S., Yilmaz M., Kaynar L., Aktan M. Et al. Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry). Rev. PubMed. 2019. [Citado 16 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928440/>
18. Liang Z., Ying G., Geng L., Cuina J., Jinh Z., Qian D. Et al. Aféresis de lipoproteínas en pacientes con hipercolesterolemia familiar: una investigación de un solo centro. Rev. PubMed. 2022. [Citado 16 de enero del 2024]; Disponible en: <https://rs.yiigle.com/cmaid/1384689>
19. Hara A., Wada T., Muso E., Maruyama S., Kato S., Furuichi K. Effect of Low-Density Lipoprotein Apheresis on Quality of Life in Patients with Diabetes, Proteinuria, and Hypercholesterolemia. Rev. PubMed. 2023. [Citado 16 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521435/>

20. Mickiewicz A., Marlega J., Kuchta A., Bachorski W., Cwiklinska A. Raczak G. Et al. Cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinaemia (a): Indications for lipoprotein apheresis in Poland. Rev. PubMed. 2021. [Citado 22 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386762/>
21. Drugs S. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective. Springer Link. 2021. [Citado 22 de enero del 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-021-00911-w>
22. Wu M., Moccetti F., Brown E., Davidson D., Atkinson T., Belcik T. Lipoprotein Apheresis Acutely Reverses Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Severe Hypercholesterolemia. ScienceDirect. 2019. [Citado 22 de enero del 2024]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X18303838?via%3Dihub>
23. Safarova M., Nugent A., Gorby L., Dutton J., Thompson W., Moriarty P. Effect of Lipoprotein Apheresis on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Severe Hypercholesterolemia. Rev. PubMed. 2022. [Citado 22 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718549/>
24. Visek J., Blaha M., Lasticova M., Lanska M., Anrys C, Tebbens D. Et al. Monitoring of up to 15 years effects of lipoprotein apheresis on lipids, biomarkers of inflammation, and soluble endoglin in familial

- hypercholesterolemia patients. Rev. PubMed. 2021. [Citado 22 de enero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33640001/>
25. Giurgea G., Karkutli E., Granegger S., Berent R., Derfler K., Sinzinger H. One-year follow-up of patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) on lipoprotein apheresis. Rev. PubMed. 2019. [Citado 20 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818449/>
26. Kuman O., Kayikcioglu M., Pinldar S., Yilmaz M., Kaynar L., Aktan M. Et al. Mental status and physical activity in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A subgroup analysis of a nationwide survey (A-HIT1 registry). Rev. PubMed. 2020. [Citado 20 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423761/>
27. Safavora M., Moriarty P. Lipoprotein Apheresis: Current Recommendations for Treating Familial Hypercholesterolemia and Elevated Lipoprotein(a). Rev. PubMed. 2023. [Citado 20 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37273067/>
28. Luirink I., Huttten B., Greber S., Kolovou G., Dann E., Ferranti S. Et al. Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry. Rev. PubMed. 2020. [Citado 20 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199148/>

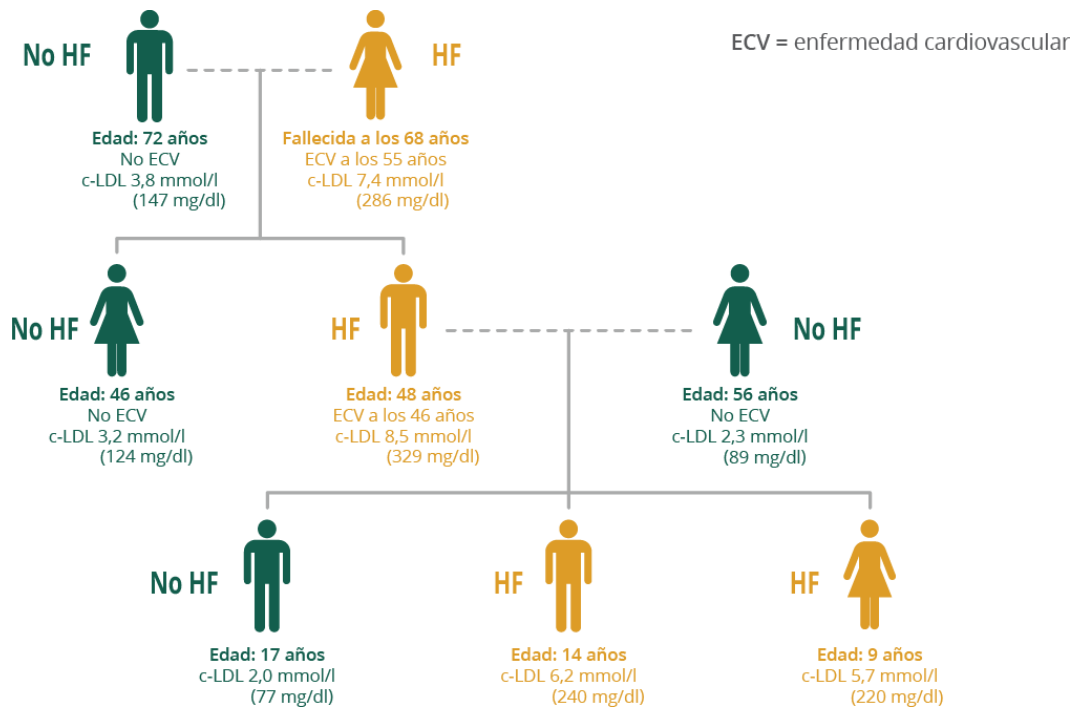
29. Narlo Z., Sahin U., Yildirim Y., Tulunay C. Illhan O. Lipoprotein apheresis efficacy and challenges: single center experience. Rev. PubMed. 2022. [Citado 20 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33745887/>
30. Alexander E., Moriarty P. Wilk B., Eliaz I. Establishing low-density lipoprotein apheresis tolerability in patients with prior anaphylactoid reactions to lipoprotein apheresis using magnesium sulfate. Rev. PubMed. 2021. [Citado 20 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599029/>
31. Torres E., Goicoechea M., Hernández A., Rodríguez M., García A., Macías N. Et al. Efficacy of Evolocumab vs low-density lipoprotein cholesterol apheresis in patients with familial hypercholesterolemia and high cardiovascular risk (EVOLAFER01). Rev. PubMed. 2020. [Citado 20 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31663632/>
32. Taylan C., Driemeyer J., Schmitt C., Pape L., Buscher R., Galiano M. Et al. Cardiovascular Outcome of Pediatric Patients With Bi-Allelic (Homozygous) Familial Hypercholesterolemia Before and After Initiation of Multimodal Lipid Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis. Rev. PubMed. 2020. [Citado 24 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946862/>

33. Blaha M., Veletova K., Blaha V., Lanska M, Zak P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia-A case series. Rev. PubMed. 2022. [Citado 24 de febrero del 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36468316/>

ANEXO 1

MAPA GENETICO DE CASOS DE HIPERCOLESTEROLEMIA

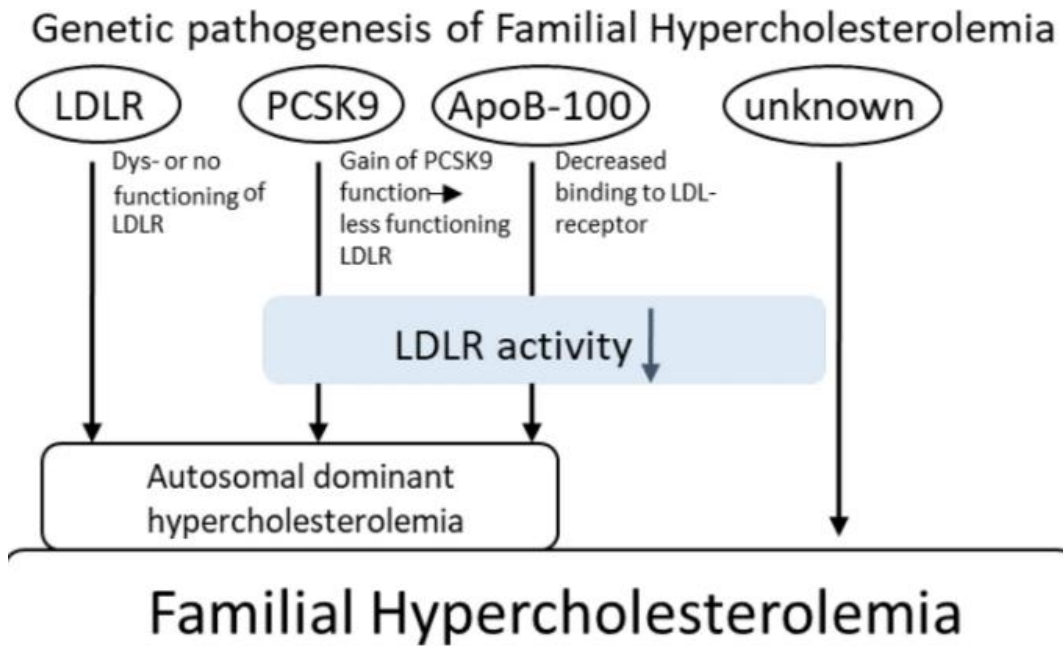
FAMILIA



Fuente: Fundación hipercolesterolemia familia, España 2019

ANEXO 2

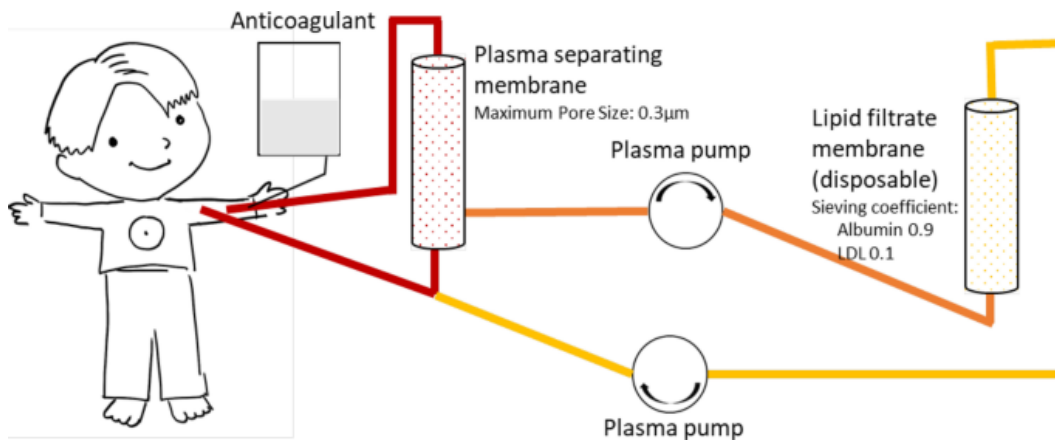
PATOGENIA GENÉTICA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIA



Fuente: Taylan C, 2022.

ANEXO 3:

ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA PLASMAFÉRESIS DE DOBLE FILTRACIÓN



Fuente: Van den S., Corpeleijn W., Hutten B., Wiegman. How Genetic Variants in Children with Familial Hypercholesterolemia Not Only Guide Detection, but Also Treatment, 2023