

Evaluación de las características clínicas y los diagnósticos diferenciales en pacientes menores de 18 años con hipocolesterolemia

Evaluation of the clinical characteristics and differential diagnoses in patients under 18 years of age with hypocholesterolemia

Dra. Silvina Cuartas¹ y Dr. Horacio Stinson²

¹ Médica pediatra. Experta en lípidos (SAL). Directora del Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Médico pediatra. Diplomado en Lípidos. Integrante del Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: El objetivo de este trabajo fue describir las características observadas en un grupo de pacientes con colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) < 50 mg/dl, para destacar los puntos en común y realizar un análisis crítico de algunas variables que podrían haberse evaluado, con la finalidad de ampliar el enfoque diagnóstico y realizar un seguimiento más adecuado.

Material y método: Se realizó una evaluación retrospectiva y descriptiva de los pacientes atendidos en un consultorio de lípidos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en los últimos 20 años y, entre 2339 historias clínicas, se seleccionaron 26 pacientes con hipocolesterolemia.

Resultados: Edad promedio: 3 años (rango: 3 a 17). Valor mínimo de LDLc: 30 mg/dl. Valor promedio: 42 mg/dl (desviación estándar [DE]: 5.3). El rango de colesterol total fue de 83 a 134 mg/dl (promedio: 109 mg/dl). Solo el 19.2% (5 casos) presentaron colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) < 45 mg/dl y el colesterol no asociado con HDL (no HDLc) promedio fue de 61 mg/dl. El 67% registraba el antecedente de niveles bajos de LDLc, < 50 mg/dl, en alguno de sus padres. Además, entre los 26 pacientes se registraron 3 parejas de hermanos. El total de los pacientes presentó examen neurológico y visual dentro de los límites normales.

Conclusiones: La hipocolesterolemia puede ser un hallazgo inesperado, pero debe alertar al pediatra. Requiere una evaluación completa que permita descartar causas secundarias y aproximar el diagnóstico de las posibles causas principales. Si bien es un trastorno poco frecuente, la práctica diaria nos obliga a conocer las características básicas y las manifestaciones habituales y atípicas para realizar un diagnóstico precoz.

PALABRAS CLAVE: hipocolesterolemia, niños, adolescentes, causas, síntomas

Abstract

Introduction: The objective of this work was to describe the characteristics observed in a group of patients with LDLc < 50 mg/dl, to highlight the points in common and to carry out a critical analysis of some variables that could have been evaluated, in order to expand the diagnostic approach and carry out a more adequate follow-up.

Material and method: A descriptive retrospective evaluation was carried out of the patients seen in the lipid clinic of CABA, in the last 20 years and among a total of 2339 medical records, 26 patients with hypocholesterolemia were selected.

Results: Average age: 3 years (range 3 to 17). Minimum LDLc value: 30 mg/dl and 42 mg/dl the average value (SD: 5.3). The range of total cholesterol was 83 to 134 mg/dl (average 109 mg/dl). Only 19.2% (5 cases) presented HDLc < 45 mg/dl and the average non-HDLc was 61 mg/dl. 67% had a history of low LDLc levels < 50 mg/dl in one of their parents, and among the 26 patients, 3 pairs of siblings were registered. All the patients presented neurological and visual examination within normal limits.

Conclusions: Hypocholesterolemia can be an unexpected finding, but it should alert the pediatrician. It requires a complete evaluation to rule out secondary causes and approximate the diagnosis of possible primary causes. Although it is a rare disorder, routine practice requires us to know the basic characteristics, the usual and atypical manifestations to make an early diagnosis.

KEYWORDS: hypocholesterolemia, children, adolescents, causes, symptoms

INTRODUCCIÓN

Se denomina hipocolesterolemia a la presencia de concentraciones anormalmente bajas de colesterol en la sangre y se define con un nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) inferior a 50 mg/dl. Si bien es una situación excepcional o poco frecuente en la práctica clínica diaria, es importante tener en cuenta que un nivel muy bajo de colesterol puede suponer riesgo para la salud durante los períodos de crecimiento, ya que es un elemento imprescindible para algunas funciones vitales del organismo. Generalmente, la hipocolesterolemia es asintomática y se detecta con la evaluación del perfil lipídico.¹ La disminución de las concentraciones plasmáticas puede ser provocada por factores principales (genéticos) o secundarios (desnutrición, mala absorción, fármacos, etc.), mientras que las hipocolesterolemias primarias son trastornos raros, producidos por mutaciones en diferentes genes. El diagnóstico y el tratamiento precoz son fundamentales para evitar la aparición de complicaciones.²

La información disponible muestra de forma inequívoca que el LDLc causa enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Cabe considerar, entonces, que cuanto menor sea el LDLc, mejor, afirmación que se ha demostrado en diversos metanálisis que evaluaron el efecto de las estatinas y otros hipolipemiantes sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular, tanto cuando se alcanzaron niveles muy bajos (menores de 30 mg/dl)³ o incluso inferiores a 20 mg/dl.⁴

El objetivo de este trabajo fue presentar las características observadas en un grupo de pacientes con LDLc < 50 mg/dl, mediante una evaluación retrospectiva, para destacar los puntos en común y realizar un análisis crítico de algunas variables que podrían haberse evaluado en ese momento, con la finalidad de ampliar el enfoque diagnóstico y realizar un seguimiento más adecuado.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una evaluación retrospectiva y descriptiva de los pacientes atendidos en un consultorio de lípidos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en los últimos 20 años. Entre 2339 historias

clínicas se seleccionaron 26 pacientes que presentaron hipocolesterolemia, definida por un LDLc < 50 mg/dl, lo que representa una prevalencia del 1.1%. Posteriormente, se elaboró una base de datos con los casos seleccionados donde se consignó edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, valores de colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), glucemia y TSH. El LDLc se calculó con la fórmula de Friedewald.⁵ También se estimó el valor del colesterol no asociado con HDL (no HDLc), restando al CT el valor del HDLc. Se consignó si en los pacientes se había realizado un examen neurológico, una evaluación visual y la determinación de la vitamina D.

Para el análisis estadístico se empleó el programa EpiInfo v. 6.04d, según correspondiera, y se empleó la prueba de chi al cuadrado o el test exacto de Fisher. Se adoptó un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Entre los 26 pacientes analizados con LDLc < 50 mg/dl se observó un ligero predominio femenino (14 mujeres, 12 varones), con una edad promedio de 13 años y un rango de 3 a 17 años. El 30% ($n = 8$) de los sujetos presentó un valor entre 30 y 39 mg/dl y el 70% ($n = 18$), entre 40 y 49 mg/dl. El menor valor observado fue de 30 mg/dl, con una concentración promedio de 42 mg/dl (desviación estándar [DE]: 5.3). No se observaron valores de LDLc < 30 mg/dl.

El nivel promedio de CT fue de 109 mg/dl (DE: 12.4) y el rango, de 83 a 134. Solo el 19.2% ($n = 5$) de los casos presentó un valor de HDLc < 45 mg/dl, mientras que el resto presentó niveles normales o superiores a 45 mg/dl. El valor promedio del no HDLc fue de 61 mg/dl (DE: 10.9), con un valor mínimo de 35 mg/dl y una concentración máxima de 81 mg/dl.

En todos los pacientes se habían realizado exámenes neurológico y visual, que resultaron dentro de los límites normales. Sin embargo, el 77% ($n = 20$) presentó deficiencia de vitamina D, con un valor promedio de 22.3 ng/ml (DE: 8.3), con un rango de 11.8 a 27 ng/dl. No se registraron signos de

Tabla 1. Población analizada (n = 26).

Edad	Sexo	LDLc	CT	HDLc	no HDLc	IMC	TSH	Vitamina D
3	M	46	109	50	59	N	2.61	17,5
5	M	39	125	51	74	N	1.67	26
17	M	40	105	50	55	N	3.74	32
15	M	43	105	52	53	N	3.37	27.7
14	M	45	109	50	59	N	3.53	25.1
16	M	30	83	48	35	N	2.11	23.4
17	M	46	103	50	53	S	2.51	20
17	M	48	116	49	67	S	1.42	18.3
14	M	46	105	33	72	S	3.77	20.5
13	M	45	123	42	81	O	1.10	36
15	M	43	94	42	52	O	4.33	22
10	M	48	108	38	70	O	4.63	19.7
14	F	33	129	57	45	N	1.22	35
11	F	44	105	51	54	N	2.89	11.8
12	F	42	111	55	69	N	1.52	25
14	F	49	123	50	70	N	2.32	23.1
14	F	47	120	58	62	N	2.3	26.7
13	F	35	113	50	63	N	1.75	20
13	F	45	114	55	59	N	2.37	19
12	F	48	134	73	61	N	1.54	13
10	F	43	132	60	72	N	1.78	33
16	F	42	118	65	53	N	2.68	15
12	F	43	129	49	80	S	3.44	18.5
14	F	33	102	57	45	O	2.22	31
14	F	36	125	64	61	O	3.99	50.2
10	F	36	101	43	58	O	1.89	27

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; CT, colesterol total; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; IMC, índice de masa corporal; TSH, tirotrópina.

desnutrición, todos los pacientes eran eutróficos: el 6% (n = 6) tuvo un índice de masa corporal (IMC) > 97.8%, 2 participantes tenían sobrepeso, con un IMC entre 85 y 97%, mientras que el 69% restante registró un peso adecuado. No se observó hepatomegalia ni síntomas de hipertiroidismo; los niveles de TSH se encontraron dentro de los rangos normales, con un valor promedio de 2.79 mUI/l (DE: 1.09) y un rango de 1.52 a 5.63 mUI/l. Solamente en los 6 niños con obesidad se había realizado ecografía hepática; 2 de ellos presentaron signos de esteatosis.

El 67% registraba el antecedente de niveles bajos de LDLc, < 50 mg/dl, en alguno de sus padres; además, entre los 26 pacientes evaluados se registraron 3

parejas de hermanos. Del total de casos analizados, 3 eran vegetarianos y 2 refirieron más de una deposición por día, desligada o ligeramente grasa.

DISCUSIÓN

En los pacientes pediátricos con niveles de LDLc inferiores a 50 mg/dl, sin tratamiento previo con estatinas, se debe sospechar una posible alteración genética y realizar un estudio ampliado de los lípidos.¹ Además, deben descartarse otras alteraciones asociadas, como déficit de vitaminas liposolubles, mala absorción con esteatorrea o alteraciones neurológicas y visuales.⁶ Entre los 26 pacientes, 3 consumían una dieta vegetariana y, en el resto, no

Tabla 2. Causas de hipocolesterolemia.

Hipocolesterolemia			
Secundaria	Primaria		
A otras causas	Hipobetalipoproteinemia	Abetalipoproteinemia	Mutaciones enzima PCSK9
Hipertiroidismo	Herencia codominante 1/1000-3000	Autosómica recesiva 1/10 000	Ascendencia africana
Celiaquía	Mutación en heteocigosis (puede ser asintomática)	Primera infancia	Pérdida de función de PCSK9
Aplasia medular		No se encuentran lipoproteínas que contengan ApoB	Mutaciones sin sentido que codifican Y142X y C679X
Esferocitosis		LDLc (indetectable)	
Hepatitis viral		Retraso madurativo	
Veganismo/Vegetarianismo			
Síndrome de mala absorción			

ApoB, apolipoproteína B; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad

Fuentes: Adaptado de Colombo ML y col. (2010), Burnett J y col. (2018), Gassó de Campos M y col. (2003), Burnett J y col. (2012), Lambert C y col. (2012) y Peterson AS y col. (2008).

se registró causa de hipocolesterolemia secundaria evidente, como desnutrición, mala absorción, tratamiento farmacológico, enfermedades del parénquima hepático, dieta vegana o vegetariana o hipertiroidismo.²

La sintomatología que puede vincularse con hipocolesterolemia incluye dolor abdominal, heces pastosas o deposiciones blandas, retraso mental, acantocitosis y uñas quebradizas.⁷ Entre los casos más graves debe descartarse hepatomegalia, retinitis pigmentaria, degeneración lenta de la retina mediante examen oftalmológico completo y evaluación neurológica para descartar neuropatía sensitiva, ataxia, signos cerebelosos, dismetría, ataxia y espasticidad.² Todos los pacientes presentaron examen neurológico y visual dentro de los límites normales, realizados por especialistas en el área.

Una vez descartadas las causas secundarias de hipocolesterolemia y ante concentraciones muy

bajas de LDLc, debe plantearse la posibilidad de anomalías genéticas poco frecuentes, como las mutaciones en el gen que codifica la proteína MTTP o la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, que transfiere lípidos a los quilomicrones nacientes y colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) en el intestino y el hígado, respectivamente. Este cuadro se denomina abetalipoproteinemia, síndrome de Bassen-Kornzweig, acantocitosis o deficiencia de apolipoproteína B (ApoB). Es una enfermedad autosómica rara, de herencia recesiva, con una incidencia aproximada de 1 cada 10 000.⁸ Por lo general, la abetalipoproteinemia se presenta en las primeras etapas de la infancia con diarrea, alteraciones neurológicas, deficiencia paramental, absorción deficiente de grasas, degeneración espinocerebelosa, retinopatía pigmentaria y acantocitosis.^{9,10} La mayor parte de las manifestaciones clínicas es consecuencia de los defectos de absorción de las vitaminas liposolubles. La vitamina E y los ésteres retinol normalmente son transportados por los quilomicrones desde los enterocitos hasta el hígado. Además, para su transporte fuera del hígado y hacia la circulación, la vitamina E depende del VLDLc.^{5,6} Los pacientes con abetalipoproteinemia tienen deficiencia notable de vitamina E, con descenso leve a moderado de las vitaminas A y K. El tratamiento consiste en implementar una dieta reducida en grasas, rica en calorías y enriquecida con vitaminas, principalmente vitamina E. En la infancia, para evitar la aparición de secuelas neurológicas, resulta indispensable comenzar el tratamiento precozmente.^{6,9}

Tabla 3. Clasificación de la sintomatología

Leves a moderadas	Graves
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Heces pastosas o deposiciones blandas • Uñas quebradizas • Descenso moderado de vitaminas liposolubles • Esteatosis hepática • Retraso en el crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit neurológico • Retraso mental • Ataxia/dismetría • Neuropatía sensitiva • Rinitis pigmentaria • Degeneración lenta de la retina • Acantosis • Espasticidad • Hepatomegalia

Fuentes: Adaptado de Colombo ML y col. (2010) y Burnett J y col. (2018).

La hipobetalipoproteinemia familiar es la causa más frecuente de LDLc bajo, transmitido con carácter autosómico codominante, caracterizado por valores anormalmente bajos de ApoB, CT o LDLc.² Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *ApoB* (2p24) en heterocigosis suelen ser asintomáticos, pero aquellos que las portan en homocigosis pueden presentar diferentes alteraciones clínicas debidas a la mala absorción de las grasas y a la deficiencia de las vitaminas liposolubles. Se ha descrito una incidencia de 1/1000-3000, con mayor prevalencia en la mujer y las personas con ascendencia judía,^{11,12} asociada con la presencia de mutaciones en el gen *ApoB* en un 45% a 65% de los pacientes.² Hasta la fecha se han descrito 188 mutaciones de este gen involucradas en la evolución de la hipobetalipoproteinemia familiar y la abetalipoproteinemia principalmente.¹³

La disminución de los niveles de LDLc, CT y ApoB en pacientes asintomáticos también sugiere u obliga a sospechar de la presencia de mutaciones con pérdida de la función de la proproteína convertasa tipo subtilisina/kexina (PCSK9). Las mutaciones sin explicación en PCSK9 reducen mucho los niveles de LDLc e incrementan el número de receptores de LDL.^{14,15} Los polimorfismos genéticos de esta proteína explican gran parte de la variabilidad poblacional en los niveles de LDLc.¹⁶ Se ha postulado que los pacientes con estas mutaciones en heterocigosis pueden tener niveles de LDLc 40% más bajos, están protegidos frente a la aparición de aterosclerosis y se asocian con mayor longevidad.^{12,17}

Las mutaciones que causan la disminución de los niveles de LDLc y ApoB han facilitado la información sobre el metabolismo de los lípidos, las asociaciones de las enfermedades y la base para la creación de fármacos que disminuyan los niveles de LDLc.¹ Los pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *ApoB* en general son asintomáticos y, debido a la reducción de los niveles de ApoB y LDLc, están protegidos frente a la aparición de aterosclerosis.

El diagnóstico de hipocolesterolemia se basa en el análisis del perfil lipídico del paciente y de sus padres, para evaluar principalmente los niveles séricos de LDLc,⁸ donde se observan niveles muy bajos de LDLc, CT y TG sin presencia de quilomicrones, VLDLc o

ApoB. En el caso de la abetalipoproteinemia, los padres de los pacientes son heterocigotos obligados; por lo tanto, tienen niveles normales de lípidos y de ApoB. En la práctica diaria es importante solicitar la determinación de las vitaminas liposolubles (D, E, A y K) para descartar deficiencias, evaluar por interrogatorio o solicitar una muestra de heces.¹⁰ Es importante tener en cuenta que un valor de LDLc < 50 mg/dl puede ser una manifestación de un síndrome de mala absorción, de allí la importancia de realizar diagnósticos diferenciales, para realizar un tratamiento adecuado y evitar complicaciones.¹⁸

Frente a una hipocolesterolemia, el tratamiento adecuado permite alcanzar un patrón de crecimiento normal y un buen desarrollo madurativo. Debe evitarse el consumo de ácidos grasos de cadena larga y reemplazarlo por ácidos grasos de cadena media. Las dosis de vitamina A se ajustan considerando el consumo de betacaroteno y la concentración sérica, planteándose como objetivo mantener las concentraciones en el límite inferior, para evitar hepatotoxicidad. En el caso de la vitamina E, Burnett y col. en 2018 describen que, a pesar de la suplementación, en estos pacientes los niveles suelen, permanecer por debajo de los valores normales.⁸

A lo largo de los años, diversos autores analizaron si mediante el tratamiento farmacológico pueden reducirse las concentraciones de colesterol sin generar alteraciones en la salud.^{19,20} La inquietud surgió por primera vez en los años setenta, como consecuencia de una asociación, descrita por investigadores japoneses, entre la incidencia de hemorragias cerebrales con bajas concentraciones de colesterol plasmático. En 1981 surgieron nuevos datos, obtenidos mediante estudios prospectivos, que describían una relación inversa entre las concentraciones bajas de colesterol con el riesgo de morir por causas no cardiovasculares, como el accidente cerebrovascular hemorrágico;²¹ sin embargo, esos estudios plantearon más interrogantes que respuestas para seguir investigando.²² Posteriormente, numerosas investigaciones, como los estudios PROVE-IT, IMPROVE-IT y FOURIER, avalaron que los niveles bajos de colesterol no se asocian con el aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes que lograron alcanzar

niveles muy bajos de LDLc.^{23,24} Recientemente, un metanálisis realizado en la Argentina por Masson y col., que incluye los trabajos publicados entre enero de 1990 y octubre de 2020, con pacientes que alcanzaron niveles de LDLc menores de 55 mg/dl, concluyó que no hubo diferencias en la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico entre el grupo que recibió terapia hipolipemiente intensiva (nivel de LDLc alcanzado < 55 mg/dl) respecto del grupo tratado con un esquema menos intenso (*odds ratio*: 1.05; intervalo de confianza del 95%: 0.85 a 1.31).²⁵

En pacientes menores de 18 años, la detección de niveles de LDLc < 50 mg/dl no debe asumirse únicamente como saludable o conveniente; para los pediatras, los médicos de familia o generalistas a cargo de la atención primaria, es importante destacar que es necesario realizar una evaluación general adecuada y de hábitos de alimentación, examinar uñas y faneras, descartar hígado graso, solicitar controles neurológicos y visuales y la determinación de los niveles de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). En caso de tratarse de una causa secundaria, permitirá corregirla y, frente a una hipocolesterolemia de causa primaria, el profesional puede contribuir a prevenir complicaciones al instaurar un tratamiento precoz con suplementación de vitamina E. Si se trata de niños pequeños, esto puede retrasar la aparición de trastornos neurológicos, entre ellos, la ptosis palpebral o la oftalmoplejia. Además, en investigaciones se ha observado que la suplementación con vitamina A puede contribuir a prevenir las úlceras corneales.^{8,26}

Entre las limitaciones de este trabajo se menciona el número de pacientes analizados; no obstante, como se trata de una enfermedad muy poco frecuente, el número final no resulta despreciable y puede contribuir al enfoque diagnóstico de este trastorno lipídico. Entre las fortalezas, destacamos que se trató de una evaluación de dos décadas de trabajo, realizada en forma retrospectiva, que permitió realizar un análisis crítico e identificar variables o factores que no fueron evaluados, pero que podrían contribuir a aportar mayor información para el adecuado seguimiento de los pacientes con hipocolesterolemia, mejorar nuestros registros vinculados con los trastornos del metabolismo lipídico y la rutina asistencial.

CONSIDERACIONES FINALES

Del análisis retrospectivo y crítico de las historias clínicas de los pacientes controlados por nuestro grupo de trabajo en las últimas dos décadas, concluimos que todos los pacientes fueron asintomáticos, en tanto que 3 de ellos recibían una dieta vegetariana. A pesar de que en ningún caso se realizó el estudio genético, inferimos por el registro de los antecedentes y los datos del examen físico consignados en las historias clínicas que ninguno de ellos presentaba abetalipoproteinemia. No obstante, en el futuro, en nuevas evaluaciones prospectivas debemos considerar la determinación de todas las vitaminas liposolubles, ya que la vitamina D fue la única que evaluamos y, además, es necesario acentuar los esfuerzos para solicitar que ambos padres concreten la realización de un perfil lipídico y perfeccionar la recolección de antecedentes y los hábitos de consumo para conseguir un registro más completo. Otro punto que debe incluirse en el interrogatorio, porque contribuye al diagnóstico, es la descripción de las características de las heces, e incluir la solicitud de una ecografía hepática para descartar esteatosis.

CONCLUSIONES

La presencia de hipocolesterolemia debe alertar al pediatra y requiere una evaluación completa que permita descartar causas secundarias y aproximar, con la recolección de antecedentes y datos clínicos, las posibles causas principales. Ante la dificultad para realizar estudios genéticos en estos casos, destacamos la importancia de tener en cuenta y evaluar los aspectos más relevantes, que pueden favorecer una intervención precoz que permita evitar o atenuar los daños neurológicos o retinianos por el déficit de las vitaminas en casos graves.

Destacamos que si bien la hipocolesterolemia es un trastorno poco frecuente, la práctica habitual constantemente nos desafía y nos obliga a conocer las características básicas y las manifestaciones habituales y atípicas de este trastorno metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Soberón M, Gómez-del Río Z, Rodríguez-González L, Gómez-Llata M, Martínez-Pérez M y Quintela-Obregón E. Gemelas con niveles de colesterol muy bajos. *Med Gen Fam* 8(3):134-135, 2019.
2. Fernández M, Hernández Moreno A, González Ruiz de León E, Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao M. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 6(1), 2015.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376:1713-1722, 2017.
5. Rijks LG. Friedewald formula. *Clin Chem* 41:761, 1995.
6. Colombo ML, An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol perspectives. *Molecules* 15:2103-2113, 2010.
7. Arrobas Velilla T, García Martín M, Rivera de la Rosa C, Orive de Diego I, Cruz Mengibar C, Fabiani Romero F. ¿Diagnóstico de hipobetalipoproteinemia en un niño de 8 años? *Acta Bioquím Clín Latinoam* 47(4):639-644, 2013.
8. Burnett J, Hooper A, Hegele R. Abetalipoproteinemia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (editors). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2018.
9. Murray R, Bender D, Botham K, Kenneley P, Rodwell V, Weil P, et al. *Bioquímica de Harper*. 29a edición. México DF: Manual Moderno; 2010.
10. Lozada Martínez I, Bolaño Romero M, Díaz González A y Suárez Causado, A. Consideraciones clínicas de la abetalipoproteinemia: revisión de la literatura. *Archivos de Medicina* 20(2):461-473, 2020.
11. Gassó de Campos M, Espín Jaime B, Gómez Arias J, Rodríguez García R, Camacho Reina MV, Gámez Contreras F, et al. Hipobetalipoproteinemia familiar. *An Pediatr* 58:608-611, 2003.
12. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: familial hypobetalipoproteinemia (APOB). *Eur J Hum Genet*, 2012.
13. Yue P, Yuan B, Gerhard DS, Neuman RJ, Isley WL, Harris WS, et al. Novel mutations of APOB cause ApoB truncations undetectable in plasma and familial hypobetalipoproteinemia. *Hum Mutat* 20:110-116, 2002.
14. Lambert C, Sjouke B, Choque B. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 53(12):2515-2524, 2012.
15. Peterson AS, Fong LG & Young SG. PCSK9 function and physiology. *Journal of Lipid Research* 49(6):1152-1156, 2008.
16. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. Pp. 192-224.
17. Hooper AJ, Burnett JR. Uptodate on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 16:423, 2014.
18. Ueda M, Burke F, Maeda M, McIntyre A, Hegele R, Malloy M, et al. Importance of nutritional intervention for infants with abetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 13(3):e44, 2019.
19. Wang X, Dong Y, Qi X, et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 44:1833-1839, 2013.
20. Mahley RW, Bersot TP. Farmacoterapia para hipercolesterolemia y dislipidemia. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. *Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 945.
21. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 20:904-910, 1989.
22. Meadows A, Abbott C, Lier K. Low cholesterol and noncardiovascular mortality. *Military Med* 165(6):466-469, 2000.

23. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2:547-555, 2017.

24. La Rosa JC, Grundy SM, Kastelein JJP, et al. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipo protein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 100:747-752, 2007.

25. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Masson G, Lavallo-Cobo A y Molinero G. LDL-C levels below 55 mg/dl and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 30(4):105655, 2021.

26. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two cases and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 3:19, 2008.