

HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR: CASO CLÍNICO Y ENFOQUE TERAPEÚTICO DESDE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

FAMILIAL HYPERLIPIDEMIA: RESOLVING A CASE USING EVIDENCE-BASED MEDICINE

Edison Benavides Hernández*, Alexander Burbano Imbachí*, Hernando Almonacid Córdoba*, Cristina Collazos Cerón*, Víctor Castro Cruz*, Álvaro Bastidas Velasco*, Andrea Salas Mesías, MD **, Jaime Bonilla Medina, MD***, Álvaro Narváez Gómez, MD***, Mario Delgado Noguera, MD, PhD. ****

RESUMEN

Introducción: la hipercolesterolemia familiar (HF) y la hiperlipidemia familiar combinada (HFC) son desórdenes del metabolismo de lípidos relacionados con aumento del riesgo de trastornos cerebro vasculares. **Caso clínico:** escolar de 8 años de edad con HFC, de etnia indígena, quien presentó hemiparesia derecha, afasia motora y parálisis facial central derecha por un accidente cerebro vascular isquémico. Tenía alteración del perfil lipídico e historia familiar de hipercolesterolemia. **Metodología:** el enfoque terapéutico del paciente, utilizando la medicina basada en la evidencia (MBE), partió de una pregunta clínica estructurada y de la búsqueda bibliográfica PubMed. Se encontraron cuatro revisiones sistemáticas. **Discusión:** las estatinas son seguras en niños con HF y HFC, eficaces en el mejoramiento del perfil lipídico. Esta metodología podría ayudar a resolver problemas terapéuticos similares.

Palabras clave: Niño; Hiperlipidemia Familiar Combinada; Estatinas; Accidente Cerebrovascular; Hipercolesterolemia; Medicina Basada en Evidencia.

ABSTRACT

Background: familial hypercholesterolemia (FH) and familial hyperlipidemia combined (HFC) are metabolic disorders of lipids associated with increase of the risk for cerebrovascular disease. **Clinical case:** 8-years-old Indigenous child with HFC presented right hemiparesis, motor aphasia and right central facial paralysis for a cerebral ischemic accident; in addition, he had altered lipid profile and family history of hypercholesterolemia. **Methodology:** this article used patient's therapeutic approach using evidence-based medicine (EBM), started from a structured clinical question and PubMed search. Four systematic reviews were included. **Discussion:** statins are safe in children with HF and HFC are effective in improving lipid profile. EBM methodology could help to solve similar therapeutic problems.

Key words: Child; Hyperlipidemia, Familial Combined; statins; Stroke; Hypercholesterolemia; Evidence-Based Medicine.

* Estudiante de 5º año, Programa de Medicina Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

** Médico, Residente de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

*** Médico pediatra, Profesor del departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

**** Médico pediatra, PhD, Profesor titular del departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Correspondencia: Mario Delgado MD, PhD, Unidad de Epidemiología Clínica, Universidad del Cauca, Oficina 3107, Hospital Universitario San José. Email: mariodelg@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Algunos estudios longitudinales llevados a cabo en población general reportan que los inicios de lesiones ateroscleróticas de estrías grasas y placas fibrosas en niños, adolescentes y adultos jóvenes que murieron de forma accidental, se asocian de forma significativa con niveles altos de colesterol total (CT) y lipoproteínas de baja densidad del colesterol (LDL-C), bajos niveles de lipoproteína de alta densidad del colesterol (HDL-C) y a otros factores de riesgo para lesiones cardiovasculares (LCV) como lo son la obesidad, niveles altos de presión arterial y fumar.(1-3)

Tanto la hipercolesterolemia familiar (HF) como la hiperlipidemia familiar combinada (HFC) son desórdenes hereditarios comunes del metabolismo de los lípidos. No obstante, pese a sus diferencias en el patrón hereditario (el de la HF es de tipo monogénico mientras que HFC es un desorden poligénico), las dos se encuentran asociadas con el incremento del riesgo de lesiones cardiovasculares tempranas.(4) La aterosclerosis y sus complicaciones clínicas se producen de manera prematura, especialmente en el género masculino, por lo que se ha recomendado la administración de hipolipemiantes durante toda la vida, iniciando desde la infancia, con el fin de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.(5)

Este artículo presenta un caso clínico de hiperlipidemia del servicio de Pediatría del Hospital Universitario San José (HUSJ), Popayán, Colombia, en el contexto de un accidente cerebrovascular (ACV), y la decisión terapéutica asumida de acuerdo al método de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE).

Figura 1. Hiperlipidemia familiar, ACV isquémico en paciente de 8 años. Imágenes diagnósticas. Tomografía cerebral simple (A) y Tomografía Cerebral Contrastada (B). Tanto en A como en B se evidencia una lesión parasagital izquierda de tipo isquémica.

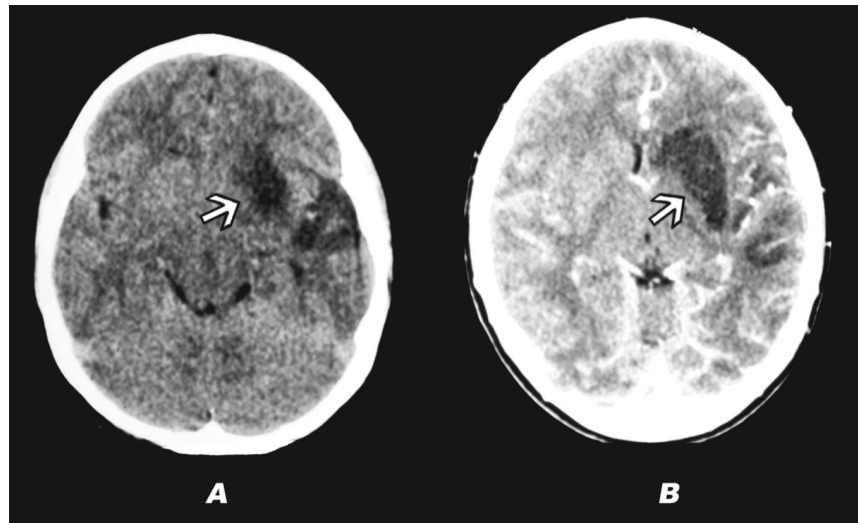
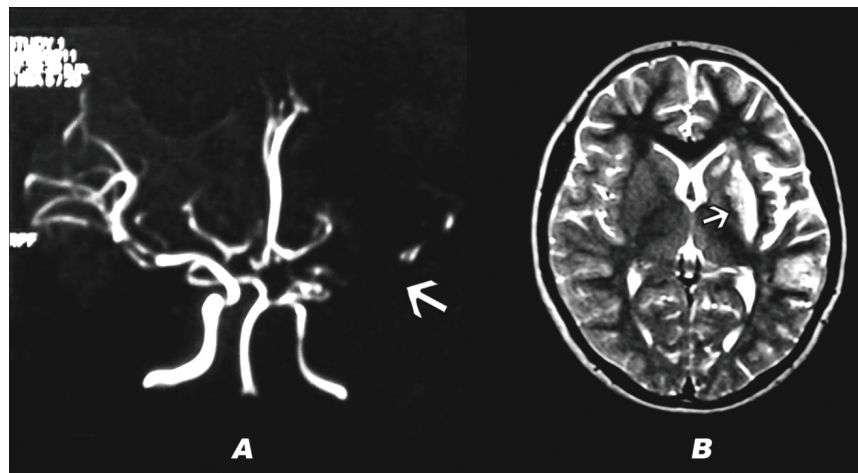


Figura 2. Hiperlipidemia familiar, ACV isquémico en paciente de 8 años. Imágenes diagnósticas la angiorensonancia (A) y resonancia magnética nuclear (B).



La Angiorensonancia (A) muestra una asimetría en la distribución de ramos arteriales de la arteria cerebral media izquierda caracterizada por disminución del calibre. La Resonancia Magnética Nuclear (B) muestra un aumento en el valor de atenuación en el parénquima cerebral en secuencia ponderada T2 involucrando la cabeza del núcleo caudado, núcleo lenticular, corona radiada y parcialmente centro semioval y corteza temporal izquierda.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de medicina interna pediátrica de género masculino, 8 años de edad y etnia indígena, proveniente de área rural de Santander de Quilichao, departamento del Cauca, que ingresó a la institución con un cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en disminución progresiva de la fuerza en el hemicuerpo derecho, no asociado a otra sintomatología. Tres días después, presentó afasia motora y exacerbación de los síntomas por lo cual consultó. Al examen físico se encontró el paciente estable hemodinámicamente y con signos vitales normales. Sus datos antropométricos fueron: peso: 27.8 kg, talla: 1.20m, índice de masa corporal (IMC): 19.18kg/m² Talla/Edad: -2 a -3 desviaciones estándar e IMC/Edad: +1 a +2 desviaciones estándar.

El examen neurológico demostró un paciente alerta, colaborador, que obedece a las órdenes y con afasia motora. Los hallazgos clínicos en el examen físico del hemicuerpo derecho incluyen parálisis facial central, sensibilidad conservada, disminución de la fuerza hasta 2/5 (Hemiparesia), reflejos miotendinosos simétricos con el otro hemicuerpo y signo de Babinski.

Como ayudas diagnósticas se llevaron a cabo Tomografía Computarizada (TC) cerebral simple, TC cerebral con contraste (Figura 1), resonancia magnética nuclear y angiografía (Figura 2); todas reportaron un ECV de tipo isquémico. En la angiografía se observó asimetría en la distribución de ramos arteriales de la arteria cerebral media izquierda y de la arteria carótida interna izquierda. La ecografía transcraneal también mostró una estenosis proximal de carótida izquierda y cerebral media izquierda.

El perfil lipídico del niño mostró cifras anormalmente elevadas de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos (Tabla 1).

Tabla 1. Caso clínico de hiperlipidemia familiar. Resultados de las pruebas de perfil lipídico.

Parámetro	mg/dL	mmol/L	Valores de referencia en mg/dL
Colesterol total	237	6.13	0 - <200
HDL	44	1.14	>40
LDL	171.8	4.44	Bajo riesgo <70 Riesgo moderado >100 Alto riesgo >130 Muy alto riesgo >160
VLDL	65	1.68	20 - 30
Triglicéridos	325	3.67	0 - <150

Los valores de referencia son los expresados por el laboratorio que procesó las muestras Hospital Universitario San José (HUSJ) para adultos. Los valores aceptables para niños son de 179 ml/dl para el colesterol total y de 110 mg/dl para el colesterol LDL.(11)

Los resultados de las pruebas de inmunología que incluyeron anticuerpos anti DNA-Nativo (n-DNA), anticuerpos anti-nucleares (ANA) y complemento en su fracción C3 y C4, se encontraron dentro de parámetros normales. Los estudios de cribado para diabetes, trastornos de coagulación y trastornos tiroideos no mostraron ninguna anomalía.

METODOLOGÍA

La *American Heart Association* considera factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en población pediátrica las cifras altas de colesterol total por encima de 200mg/dL, colesterol LDL mayores de 130mg/dL, triglicéridos de más de 150mg/dL y colesterol HDL menor a 35mg/dL.(6) El paciente cumplió con tres de estos criterios, de tal manera que pudo diagnosticarse hiperlipidemia mixta. Tenía además antecedentes familiares de hipercolesterolemia, lo que sumado a los hallazgos clínicos y paraclínicos, permitió considerar que la etiología posible del ACV que presentó estuvo dada por aterosclerosis secundaria a un trastorno lipídico, posiblemente hiperlipidemia familiar combinada (HFC) o hipercolesterolemia familiar (HF).

Una vez establecido el diagnóstico, para tomar la decisión terapéutica, se procedió a formular una pregunta clínica estructurada siguiendo el formato PICO, el primer paso que propone la MBE para la toma de decisiones en clínica (7): ¿Cuál es la efectividad de estatinas en niños escolares con hipercolesterolemia familiar (HF) e hiperlipidemia familiar combinada (HFC) para la disminución de los niveles de lípidos en sangre y evitar nuevos accidentes cerebro vasculares?

A continuación, se tradujeron al inglés las palabras clave de esta pregunta y se realizó la búsqueda en las bases de datos de *The Cochrane library* y *PubMed* empleando el vocabulario controlado *MeSH (Medical subject heading)* (Tabla 2). Se especificó la búsqueda usando la herramienta "Límites" de PubMed con los siguientes parámetros: "humanos, publicaciones de los últimos 5 años, de preferencia revisiones sistemáticas, en idioma inglés" (Figura 3).

La revisión sistemática es un diseño integrativo generalmente conformado por ensayos clínicos aleatorizados (ECAS). Para resumir la información de las revisiones sistemáticas encontradas se cons-

Tabla 2. Formulación de la pregunta estructurada para búsqueda en PubMed. Caso clínico hiperlipidemia familiar.

Pregunta en formato estructurado (PICO)			
Población	Intervención	Comparación	Outcomes (Resultados)
Niño escolar con ACV isquémico con Hipercolesterolemia familiar o Hiperlipidemia familiar combinada.	Uso de Estatinas.	<ul style="list-style-type: none"> • Comparado con placebo • Comparado con dieta y ejercicio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de Colesterol • Cambios en el grosor de la intima de la arteria carótida • Efectos adversos
Términos en inglés de los descriptores en Ciencias de la salud (MeSH)			
<i>Child [AND] Stroke [AND] Cholesterol [AND] Hypercholesterolemia [AND] Hyperlipoproteinemias</i>	<i>Statins (Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Placebo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Adverse effects</i> • <i>Decrease LDL [Blood]</i> • <i>Carotid[AND] "tunica intima" OR intima AND media AND thickness</i>

truyó una tabla con los siguientes ítems: número de ECAS incluidos, población, número de participantes, intervención/control y resultados. Se evaluó la calidad de las revisiones en otra columna (Tabla 3).

RESULTADOS

La búsqueda en PubMed, con los límites descritos, resultó en nueve estudios: cuatro fueron ensayos clínicos y se excluyeron debido a que estaban contenidos en las revisiones, y cinco revisiones sistemáticas. De estas últimas se excluyó una revisión debido a que no se evaluó la efectividad de las estatinas sino de otro compuesto hipolipemiente.

Las cuatro revisiones sistemáticas incluidas fueron las siguientes (Tabla 3):

Vourio 2011 es una Revisión Cochrane que evaluó la eficacia y seguridad de las estatinas en niños con HF. Este estudio tuvo en cuenta ECAS con participantes

Figura 3. Flujoograma de la búsqueda y hallazgos en PubMed.

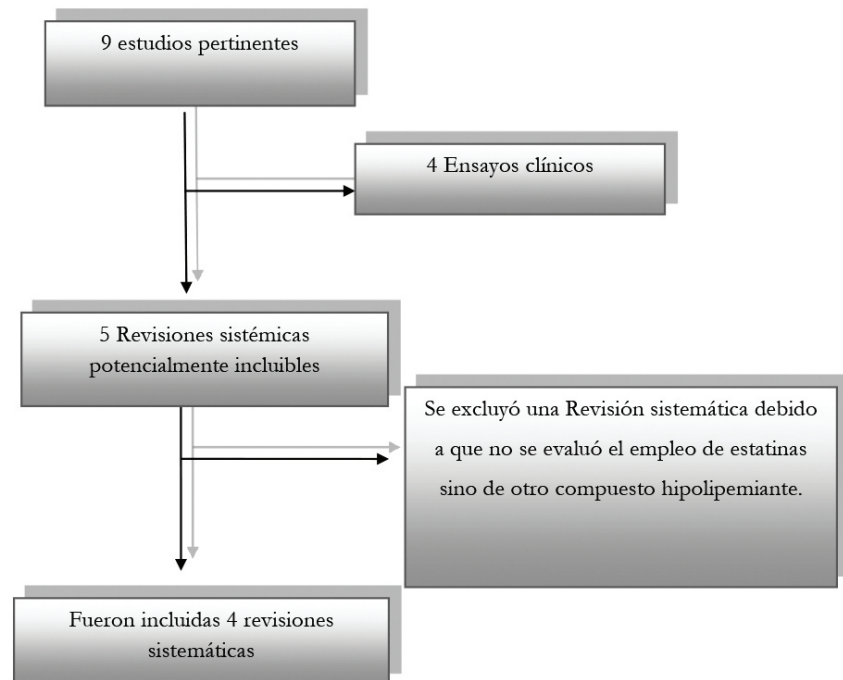


Tabla 3. Revisiones sistemáticas sobre el uso de estatinas en niños con hipercolesterolemia familiar.

Autor de la revisión /año publicación	N° de estudios incluidos	Edad de la población a estudio	N° de participantes	Intervención/ Comparación	Calidad de la revisión	Resultados
Vuorio et al. 2011(5)	8 ECAS (1989-2006)	Pacientes con HF de 8 a 18 años.	N:923 I:571 C:352	Estatinas Vs Placebo	B	Estatinas disminuyeron valores del perfil lipídico. Redujo LDL (32% IC95%); CT: 26,53% (IC 95% 28,54% a 24,51%); TGL: 3,27% (IC: 95% - 12,03% a 5,5%). Aumentó: HDL: 3,11% (IC: 95% 0,55% a 5,67%).
Masoura et al. 2011(8)	51 ECAS (1995-2010)	Pacientes con HF. No especifica el rango de edad.	N:4789 HF: 4057 HFC: 732	Estatinas Vs Placebo	M	Paciente HF estatinas mejoraron la FMD (Cambio: 5,39%, 95% CI 2,86-7,92%, P < 0,001) Estatinas disminuyeron el IMT (Cambio: 0,025mm, 95% CI 0,042 to 0,009mm, P = 0,003).
O’Gorman et al 2009(9)	7 ECAS (1996-2005)	Pacientes con HFC de 8 a 18 años.	N:761 I:542 C: 219	Estatinas Vs Placebo	M	Estatinas redujeron LDL significativamente. No efectos adversos a las 48 semanas de seguimiento.
Avis et al 2007(10)	6 ECAS (1996-2005)	Pacientes con HFC de 8 a 18 años.	N:798 I:476 C:322	Estatinas Vs Placebo	M	Estatinas disminuyó CT; LDL; TGL. Estatinas aumentaron HDL y proteína A1. No hubo diferencias en efectos adversos (RR 0,99; 95% CI: 0,79 to 1,25) Estatinas seguras en niños.

ECAS: ensayos clínicos aleatorizados sistemáticas. HF: hipercolesterolemia familiar. HFC: hipercolesterolemia familiar combinada. IMT: Espesor Intima - Media del inglés (Intima-Media Thickness). FMD: dilatación de la arteria braquial mediada por flujo (del inglés flow-mediated dilatation of the brachial artery). LDL: lipoproteína de baja densidad. HDL: lipoproteína de alta densidad. N: número total de participantes del estudio. I: número de pacientes intervenidos. C: número de pacientes control. Calidad de la revisión: B: Buena, M: Moderada.

de hasta 18 años de edad y comparó estatinas versus placebo o versus cambios en la dieta. Incluyó ocho estudios para un total de 923 pacientes, determinando que las estatinas reducen la media de concentración de colesterol en todos los tiempos evaluados (Mes, 6 meses, año y al final del seguimiento). La pravastatina y simvastatina fueron las estatinas que mostraron efectividad. La pravastatina, tras dos años de tratamiento, produjo un retroceso significativo en el espesor

de la íntima-media de la arteria carótida. La simvastatina mostró mejoría de la dilatación mediada por flujo de la arteria carótida, indicador de una mejoría y estabilidad endotelial. El riesgo de miopatía y los efectos clínicos secundarios fueron similares en los grupos comparados. *Vuorio 2011* concluye que la pravastatina y simvastatina se constituyen en un eficaz tratamiento hipolipemiente en niños con HF, seguras a corto plazo, pero que son necesarios estudios de mayor

tamaño muestral para establecer la seguridad a largo plazo. Su uso requiere un cuidadoso seguimiento por parte del médico pediatra. (5)

La revisión sistemática de *Masoura 2011* analizó 51 estudios para un total de 4.057 pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) y 732 pacientes con hipercolesterolemia familiar combinada o mixta (HFC). Sus resultados fueron, en primer lugar, que ambas patologías estu-

diadas alteraron el IMT (*Intima-Media Thickness*), el grosor intima-media de la arteria carótida y el FMD (*flow-mediated dilatation of the brachial artery*), dilatación de la arteria braquial mediada por flujo, indicadores asociados con un alto riesgo de lesión cardiovascular temprana.(8) En segundo lugar, el uso de estatinas fue capaz de mejorar el IMT y FMD principalmente en los casos de HFC. La duración del tratamiento con estatinas se asoció significativamente con la mejoría de la enfermedad y el IMT. Sin embargo, aún no se sabe con seguridad si la mejoría de las características arteriales con estatinas es un predictor independiente de la reducción del riesgo de ECV en pacientes con HF.(8)

O'Gorman 2009 llevó a cabo una revisión sistemática de calidad moderada, evaluando 7 ECAS desde 1996 hasta 2005, en pacientes con HFC de 8 a 18 años de edad, con un total de 761 participantes, de los cuales 542 fueron intervenidos con estatinas y 219 conformaron el grupo control. Concluye que las estatinas redujeron el perfil lipídico, principalmente las cifras de LDL, sin reportes de efectos adversos a las 48 semanas de seguimiento.(9)

Finalmente, Avis 2007 realizó una revisión sistemática de calidad moderada, evaluando 6 ECAS desde 1996 hasta 2005 en pacientes con HF de 8 a 18 años de edad, con un total de 798 participantes, de los cuales 476 fueron intervenidos con estatinas y 322 fueron el grupo control. Concluye que el medicamento disminuyó el CT, LDL y TG y aumentó las HDL y proteína A1. No hubo diferencias en efectos adversos entre los grupos.(10)

DISCUSIÓN

Luego de formular una pregunta estructurada de investigación se obtuvieron cuatro revisiones sistemáticas relacionadas con la utilización de estatinas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) en edad escolar y

adolescentes. Una de ellas fue una revisión Cochrane de buena calidad, las tres restantes fueron revisiones sistemáticas de calidad moderada.

Los resultados obtenidos en las cuatro revisiones fueron similares: todas las revisiones demostraron un significativo descenso de los niveles de LDL, TGL y CT y, en general, una disminución de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. También se observó que la utilización de estatinas en niños, a partir de los 8 años, es una terapia segura a corto plazo, confirmando la recomendación de la Academia Americana de Pediatría(11) y de revisiones actuales(12).

En el contexto del paciente estudiado, resultaba importante determinar si el tratamiento con estatinas era seguro para su edad y si existía una real indicación según el diagnóstico. La búsqueda bibliográfica y los resultados obtenidos comprobaron la efectividad del tratamiento preventivo del paciente con el antecedente del accidente cerebrovascular (ACV). Sin embargo, aunque la relación entre LDL elevadas y el riesgo de enfermedades cardiovasculares es evidente, lo mismo que el efecto reductor del riesgo de la terapia hipolipemiente con estatinas(13), el efecto del tratamiento a largo plazo en la infancia requiere de monitoreo por el pediatra y más estudios para comprobar su seguridad a largo plazo. No obstante, debido a que los cambios funcionales y morfológicos de la pared arterial ya están presentes en estos niños, el tratamiento con estatinas debe ser considerado para todos aquellos con diagnóstico de FH heterocigota (10) aunque aún no se sabe con certeza si la mejoría de las características arteriales con estatinas es un predictor independiente de la reducción del riesgo en pacientes con HF. Por otra parte, las conclusiones de los autores de las revisiones indican que la duración y la intensidad del tratamiento con estatinas en pacientes con HF determinan el grado de la mejora de las propiedades arteriales. (8)

Si bien la indicación de cambios en la dieta y las recomendaciones de actividad física en estos pacientes tienen importancia, en el contexto en el que se desenvuelve este paciente, de bajos recursos económicos, y con una relación familiar conflictiva, resultaba claro el beneficio de iniciar el tratamiento farmacológico de una manera urgente, buscando minimizar el riesgo de un perfil lipídico alterado. La prescripción final fue atorvastatina, 10 miligramos/día.

Con los resultados de la búsqueda PubMed fue posible elegir un medicamento con un perfil de seguridad adecuado para el paciente, garantizando de esta manera el inicio oportuno de una terapia hipolipemiente que disminuyera el riesgo de presentar un evento cerebrovascular nuevo. El seguimiento del paciente debido a su vivienda en área rural y de difícil acceso ha sido complicado. No obstante, se ha conseguido a través de contacto telefónico conocer que el paciente está en control pediátrico en otra ciudad, no ha presentado nuevos episodios cerebrovasculares, que asiste a terapias de rehabilitación física y que tiene una evolución satisfactoria.

El método de la MBE parte de la interacción cotidiana con el paciente, de reconocer la necesidad de información o de un conocimiento científico que permita enfocar el manejo más adecuado y, a continuación, de hacer una pregunta estructurada que facilite la búsqueda de la evidencia en las bases de datos como PubMed que es gratuito y fácilmente accesible.

La práctica clínica moderna exige al profesional en salud apropiar herramientas como el mencionado método y desarrollar habilidades en la búsqueda de información científica. Este cambio en la manera de abordar las decisiones clínicas permite ganar en autonomía al médico tratante y beneficia al paciente, pues esas decisiones están actualizadas y están basadas en la mejor evidencia disponible.

El método empleado en la decisión terapéutica basado en el conocimiento científico de este caso clínico, muestra que puede ser recomendado en la resolución de casos similares y puede ser una herramienta efectiva en la enseñanza de la medicina a la cabecera del enfermo.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no hay conflicto de intereses en el presente manuscrito.

Agradecimientos: los autores agradecen el apoyo del departamento de Pediatría de la Universidad del Cauca en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of Coronary Heart Disease Risk Factors With the Intermediate Lesion of Atherosclerosis in Youth. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(8):1998-2004.
2. Berenson G., Srinivasan S., Bao W, Wattigney W., Newman III W., Tracy R. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *New Engl. J. Med.* 1998 jul 20;338(23):1650-6.
3. Kwiterovich PO. Clinical and laboratory assessment of cardiovascular risk in children: Guidelines for screening, evaluation, and treatment. *Journal of Clinical Lipidology*. 2008 ago;2:248-66.
4. Garg A, Simha V. Update on Dyslipidemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 may 1;92(5):1581-1589.
5. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD006401.
6. Kavey R-EW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Circulation*. 2003 mar 25;107(11):1562-1566.
7. CEBM > EBM Tools > Asking Focused Questions [Internet]. <http://www.cebm.net/?o=1036> [citado 2010 nov 25].
8. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 214(1):129-38.
9. O'Gorman CS, Higgins MF, O'Neill MB. Systematic review and meta-analysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(4):482-9.
10. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJP, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(8):1803-1810.
11. Daniels SR, Greer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
12. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon M-C, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272-80.
13. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 oct 8;366(9493):1267-78.