

Necesidades no cubiertas: pacientes intolerantes a las estatinas y pacientes con hipercolesterolemia familiar

Luis Masana^{a,*} y Fernando Civeira^b

^a *Unitat de Medicina Vasculat i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, CIBERDEM, Reus, Tarragona, España*

^b *Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Red de Investigación Cardiovascular (RIC), Zaragoza, España*

PALABRAS CLAVE

LDL;
Mialgias;
Intolerancia a estatinas;
Alirocumab;
Evolocumab;
Hipercolesterolemia familiar;
Inhibidores PCSK9

Resumen

En ciertos pacientes con elevado riesgo cardiovascular, la consecución de los objetivos terapéuticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) está especialmente dificultada. Entre ellos destacamos las personas intolerantes a la terapia con estatinas y, por otro lado, los pacientes que parten de cifras muy elevadas de colesterol unido a LDL (cLDL), como los afectados de hipercolesterolemia familiar. La proporción de pacientes con incapacidad para seguir tratamiento con estatinas se sitúa entre el 7 y el 29%. Los tratamientos con fármacos hipolipemiantes alternativos (ezetimiba y otros) son menos eficaces y no están exentos de efectos secundarios. La utilización de inhibidores de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) abre una clara opción terapéutica. Tanto alirocumab, con el estudio ODYSSEY ALTERNATIVE, como evolocumab, con el estudio GAUSS, han demostrado una gran eficacia hipolipemiante, con una tolerancia muy superior a las alternativas existentes, consiguiendo que un mayor número de pacientes alcancen los objetivos terapéuticos. En la hipercolesterolemia familiar, la enfermedad metabólica monogénica más frecuente asociada a un elevado riesgo cardiovascular, la intervención precoz es coste-efectiva. Aunque las estatinas han mejorado de forma sustantiva el pronóstico de la hipercolesterolemia familiar, todavía muchos pacientes están lejos de objetivos terapéuticos recomendables. La inhibición de PCSK9 con anticuerpos monoclonales también ha demostrado, en este grupo de pacientes, ser muy eficaz en la reducción de cLDL, especialmente en los sujetos heterocigotos. Los estudios hasta la fecha demuestran que estos fármacos son un tratamiento eficaz y seguro, que puede ayudar a muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar a reducir drásticamente su riesgo cardiovascular.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.masana@urv.cat (L. Masana).

KEYWORDS

LDL;
Myalgias;
Statin intolerance;
Alirocumab;
Evolocumab;
Familiar
hypercholesterolemia;
PCSK9 inhibitors

Unmet needs: patients with statin intolerance or familial hypercholesterolemia**Abstract**

The achievement of low-density lipoprotein (LDL) therapeutic targets is especially difficult in some patients at high cardiovascular risk. These patients include persons with statin intolerance and those with very high LDL cholesterol (LDLc) levels such as persons with familial hypercholesterolemia. The proportion of statin-intolerant patients is between 7% and 29%. Alternative lipid-lowering drugs (including ezetimibe) are less effective and are not free from adverse effects. Both alirocumab, with the ODYSSEY ALTERNATIVE study, and evolocumab, with the GAUSS study, have shown strong lipid-lowering efficacy, with much greater tolerability than currently available alternatives, with the result that a larger number of patients achieve therapeutic targets. In familial hypercholesterolemia, the monogenic metabolic disease most frequently associated with high cardiovascular risk, early intervention is cost-effective. Although statins have substantially improved the prognosis of familial hypercholesterolemia, many affected individuals are far from achieving the recommended therapeutic targets. In this patient group, PCSK9 inhibition with monoclonal antibodies has also been shown to be highly effective in reducing LDLc, especially in heterozygous individuals. The studies performed to date have shown that these drugs are safe and effective and can help many patients with familial hypercholesterolemia to drastically reduce their cardiovascular risk.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Pacientes intolerantes a estatinas

Estatinas: puntal eficiente y seguro del tratamiento hipolipemiente

Las estatinas constituyen la base terapéutica de la prevención cardiovascular a través del control de la hipercolesterolemia. Su impacto en la reducción de episodios cardiovasculares está plenamente establecido y sus indicaciones terapéuticas se basan en múltiples evidencias científicas¹. La mayor parte de las guías clínicas indican su uso en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. De hecho, el tratamiento con estatinas potentes a dosis elevadas reduce el riesgo cardiovascular aproximadamente a la mitad respecto a la no utilización de estas². Este efecto está claramente mediado por su acción hipolipemiente, que consigue un descenso del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 50%. Las guías de las sociedades europeas de cardiología y arteriosclerosis sobre prevención cardiovascular ponen en el centro de los objetivos terapéuticos la reducción del cLDL³.

Millones de pacientes siguen en la actualidad tratamiento con estatinas y en muchos casos este tratamiento se ha mantenido por décadas. Datos observacionales de tratamientos a largo plazo no solo muestran que su acción preventiva se mantiene con el tiempo, sino que son fármacos altamente seguros, bien tolerados y con mínimos efectos secundarios⁴.

Pacientes con incapacidad para seguir el tratamiento con estatinas. Un serio problema clínico

A pesar de ello existe un número de pacientes que no toleran el tratamiento con estatinas. Los efectos secundarios más importantes asociados a su uso son la afectación hepática, la muscular y su diabetogenicidad. La afectación hepática, ma-

nifestada por elevaciones moderadas de las transaminasas, tiene escaso impacto clínico y en muy pocas ocasiones es razón para la suspensión terapéutica, solo indicada en casos en los que dicha elevación supere el triple del valor máximo normal. En los últimos años se ha determinado el efecto diabetogénico de las estatinas. El estudio JUPITER⁵ mostró un incremento de la aparición de nuevos casos de diabetes confirmada en un metaanálisis posterior. En concreto se produce 1 caso adicional de diabetes por cada 250 pacientes tratados durante 5 años⁶. Estudios recientes han mostrado que el riesgo aumenta al utilizar dosis más elevadas y estatinas más potentes, así como cuando el paciente tiene un riesgo elevado de desarrollar diabetes, por ejemplo en pacientes prediabéticos o con síndrome metabólico; en esta situación el riesgo de presentar diabetes puede alcanzar el 20%. A pesar de ello, el efecto protector cardiovascular es, incluso en las situaciones de mayor riesgo para el desarrollo de diabetes, 3 veces superior, por lo que en ningún caso esta alteración se considera una contraindicación de tratamiento con estatinas si estas están indicadas⁷.

En la práctica clínica, la causa más importante de abandono del tratamiento con estatinas es el dolor muscular. Las alteraciones musculares asociadas al tratamiento con estatinas incluyen un amplio y mal definido grupo de signos y síntomas que impiden que un grupo significativo de pacientes pueda seguir dicha terapia. Las manifestaciones clínicas son diversas e incluyen: mialgias, elevaciones de enzimas musculares como creatinina (CK), o incluso rabdomiólisis. El caso habitual es el del paciente que a las pocas semanas o incluso días de haber iniciado el tratamiento refiere dolores musculares o debilidad generalizada, habitualmente sin elevación de las CK, que desaparecen al abandonar dicha terapia. Recientemente, la European Atherosclerosis Society (EAS) ha editado un documento que define dichas alteraciones⁸. En muchos pacientes, estos síntomas aparecen con algún tipo de estatina y no con los demás. Asimismo se relacionan con la dosis elevada de estas, por lo que antes

de considerar que un paciente es incapaz de seguir tratamiento con estatinas se recomienda ensayar el uso de otras 2 estatinas diferentes a la que ha producido el efecto secundario, iniciando el nuevo tratamiento con dosis bajas e incluso, para aquellas con una vida media amplia, se puede utilizar la dosis a intervalos superiores a los recomendados, por ejemplo a días alternos.

Teniendo en cuenta, como se ha comentado, la dificultad en el diagnóstico de las afecciones musculares asociadas al uso de estatinas existe, sin duda alguna, un grupo de pacientes con indicación clara de tratamiento hipocolesterolemizante incapaz de tolerar estos productos.

El porcentaje de pacientes intolerantes a las estatinas no está claro, entre otras cosas por la dificultad de la definición del trastorno y la ausencia de marcadores biológicos de esta, ya que ni tan solo las concentraciones de CK son útiles, dado que muchos pacientes con síntomas musculares no muestran incrementos de CK y, viceversa, hay pacientes con elevaciones de CK muscularmente asintomáticos. Así, por ejemplo, en los estudios aleatorizados y controlados, el número de pacientes que presentan síntomas musculares no suele ser muy diferente entre los grupos de tratamiento activo y placebo, lo que ha llevado incluso a poner en duda la real existencia de esta alteración⁹. Sin embargo, estudios basados en la práctica clínica diaria dan resultados muy distintos y atribuyen la alteración entre un 7 y un 29% de los sujetos tratados¹⁰.

Los pacientes con elevado riesgo cardiovascular a los que se les ha prescrito estatinas y abandonan dicha terapia tienen mayor índice de episodios cardiovasculares. Datos obtenidos del Danish Registry of Medicinal Products Statistics muestran que, junto a un incremento en la prescripción de estatinas que en los últimos años alcanza a más del 10% de la población de más de 40 años, se ha observado un incremento paralelo de los abandonos terapéuticos, que es de un 13%¹¹. Este abandono terapéutico se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular, y el riesgo de padecer un infarto de miocardio es un 26% superior respecto a los que siguen el tratamiento de forma correcta¹¹.

Es importante mencionar que, si bien se están realizando intentos para definir y acotar el concepto de intolerancia a las estatinas, la realidad clínica es que muchos pacientes que no cumplen los criterios para ser considerados como tales intolerantes son incapaces de seguir tratamiento con estatinas. Por ejemplo, porque son intolerantes a cualquier medicación o sus molestias no son musculares, sino digestivas, neurológicas (cefaleas) o en otras esferas. Este grupo de pacientes, al que nos podríamos referir como pacientes con incapacidad para seguir tratamiento con estatinas, representa un problema idéntico al anterior, que debería ser considerado de la misma forma.

Los intentos de mejorar la tolerancia a las estatinas no han surtido los efectos deseados, entre otras cosas por desconocimiento del mecanismo íntimo que la produce. Se ha considerado que esta podría estar incrementada por el déficit celular de la coenzima Q10 (ubiquinona) derivada de la vía de síntesis del colesterol y con importante función antioxidante. También se ha atribuido a bajas concentraciones de vitamina D. Aunque la administración de suplementos de coenzima Q10 y vitamina D se ha comunicado como eficaz en la reducción de mialgias asociadas a estatinas, los metaanálisis de los estudios realizados al respecto son negati-

vos, por lo que dichos suplementos terapéuticos no se recomiendan (EAS)^{12,13}.

Alternativas actuales a la terapia con estatinas

Una vez establecido que el paciente es incapaz de tolerar estatinas o solo en dosis inferiores a las mínimas recomendadas, debe buscarse una alternativa terapéutica, de forma prioritaria para los sujetos de alto y muy alto riesgo.

La primera alternativa consiste en extremar las medidas higienicodietéticas con dietas con menor contenido de ácidos grasos saturados y enriquecidas en fibra (10 g de fibra viscosa al día), así como productos nutracéuticos enriquecidos con sustancias que han mostrado efecto hipocolesterolemizante, entre los que cabe destacar los fitosteroles. Los alimentos funcionales enriquecidos con fitosteroles producen una disminución de un 10% del cLDL a dosis de 1,6 a 2 g al día¹⁴.

Otras combinaciones con productos que afectan las concentraciones de colesterol pueden ser una alternativa en estos casos, como la berberina o la levadura de arroz rojo, de la que se dispone de datos que sugieren descensos de más del 20% del cLDL e impacto sobre el riesgo cardiovascular. De todas formas debe tenerse en cuenta que este último producto contiene dosis bajas de estatinas (monacolina K), lo que podría ser mal tolerado por los pacientes¹⁵.

Desde el punto de vista farmacológico hay diversas alternativas, aunque todas ellas con una eficacia muy inferior a la proporcionada por las estatinas. De todas ellas cabe destacar el uso de ezetimiba, que contribuye a descensos de cLDL de alrededor del 20% y ha demostrado su eficacia en la reducción de episodios cardiovasculares incluso asociada a estatinas. Es sin duda la primera alternativa a tener en cuenta en estos pacientes¹⁶.

Los fibratos también inducen descensos del cLDL si el paciente no tiene hipertrigliceridemia clínicamente relevante y pueden ser de utilidad, aunque su impacto sobre el riesgo cardiovascular es menos obvio y en todo caso asociado probablemente a su efecto sobre triglicéridos y cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad)¹⁷. La niacina, no disponible en España, tampoco ha mostrado beneficios en la reducción del riesgo cardiovascular cuando se ha combinado con estatinas y su tolerabilidad es baja¹⁸.

Las resinas de intercambio iónico son otra alternativa. La colestiramina debe administrarse a dosis de 4 a 16 g/día y, aunque su palatabilidad ha mejorado, puede provocar rechazo en pacientes con problemas de tolerancia general a fármacos. El colesvelam es una buena alternativa que quizás sea mejor tolerada que otras formulaciones de resinas. Estudios de revisión sistemática incluyendo datos de aleatorización mendeliana sugieren que su efecto se traduciría en reducción de episodios¹⁹.

El documento europeo sobre el manejo de la intolerancia a las estatinas sugiere utilizar ezetimiba en primer lugar y posteriormente resinas y fibratos, así como combinaciones de ezetimiba con los otros productos⁸.

El futuro inmediato: los inhibidores de PCSK9

La situación clínica planteada por la intolerancia a las estatinas, o en un concepto más amplio, la imposibilidad de seguir tratamiento con estatinas, revela la existencia de un

grupo de pacientes que teniendo un riesgo cardiovascular alto o muy alto no recibe ningún tipo de tratamiento hipolipemiante. Esta situación es, si cabe, de mayor trascendencia que la de los que en la misma situación de riesgo no alcanzan los objetivos terapéuticos a pesar de máximas dosis de estatinas o combinaciones terapéuticas, dado que en este último caso al menos ya están tratados mientras que en el anterior no. Ello implica una situación clínica grave no cubierta en la actualidad. La alternativa más plausible a esta situación nos la ofrecen los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (inhPCSK9). Su elevada eficacia hipocolesterolemia los hace ideales para estos pacientes que no pueden ser tratados con estatinas. En este sentido, el uso de inhPCSK9 conlleva unas preguntas adicionales que requieren una respuesta específica para esta situación:

- ¿La eficacia hipolipemiante de los inhPCSK9 administrados como monoterapia es comparable a la de su utilización de forma conjunta con estatinas?
- ¿Su efecto es superior al que pueden ofrecer otras alternativas terapéuticas como sería el empleo de ezetimiba?
- ¿Los pacientes intolerantes a estatinas tolerarán el tratamiento con inhPCSK9?
- ¿El tratamiento en monoterapia con inhPCSK9 produce una protección cardiovascular similar a la de las estatinas?

En la actualidad ya se dispone de datos para contestar a la mayor parte de estas preguntas.

El estudio ODYSSEY ALTERNATIVE²⁰ es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado, seguido de un período abierto, que evaluó la eficacia hipolipemiante de alirocumab en pacientes intolerantes al menos a 2 estatinas, una de ellas administrada a dosis bajas. Los pacientes fueron aleatorizados a una de las siguientes 3 ramas: alirocumab 75 mg cada 15 días, siendo titulados a 150 mg si las cifras de cLDL no habían descendido lo suficiente; ezetimiba o atorvastatina frente a los respectivos placebos. Los resultados muestran un descenso de cLDL del 45% en los pacientes de la rama de alirocumab que cumplieron el protocolo. Además, el 42% alcanzó el objetivo de cLDL < 70 mg/dl o a 100 mg/dl según el grado de riesgo en la rama de alirocumab, mientras que en el grupo de ezetimiba solo se alcanzó en el 4,4% (fig. 1). Es de destacar que la afectación muscular que conllevó suspender el tratamiento fue inferior en el grupo de alirocumab con respecto a las otras 2 ramas (el 15, 25 y 20% para alirocumab, ezetimiba y atorvastatina, respectivamente). El porcentaje de pacientes tratados con alirocumab que desarrollaron síntomas musculares decreció notablemente en la fase abierta del estudio, probablemente porque sabían que no se incluían estatinas en el protocolo terapéutico.

El estudio GAUSS 2^{21,22} es asimismo un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado, que ha evaluado la eficacia hipolipemiante de evolocumab en pacientes también incapaces de tolerar el tratamiento con estatinas o de incrementar sus dosis para mejorar sus cifras de cLDL. Los 307 pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron en 4 ramas que recibieron evolocumab 140 mg cada 15 días o 420 mg cada mes frente a placebo más ezetimiba. Evolocumab 150 mg cada 15 días y 420 mg al mes produjo un descenso de cLDL del 56 y el 53%, respectivamente, lo que supuso un descenso cercano al 40%, superior al inducido por ezetimi-

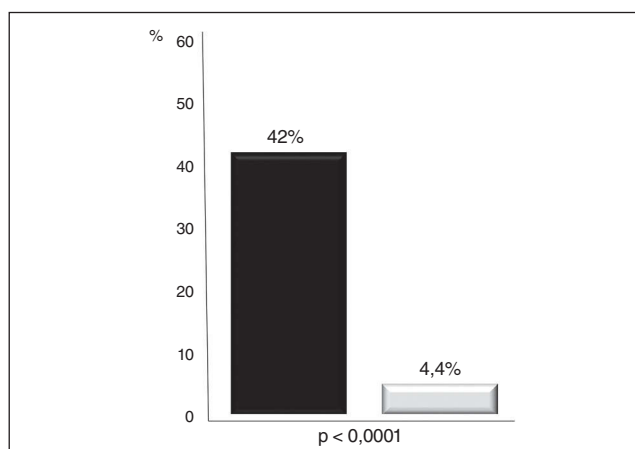


Figura 1 Porcentaje de pacientes intolerantes a estatinas que alcanzaron los objetivos terapéuticos (< 70 o 100 mg/dl según nivel de riesgo) con alirocumab frente a ezetimiba en el análisis por intención de tratar partiendo de lipoproteínas de baja densidad basales > 190 mg/dl. Barra negra: alirocumab; barra gris: ezetimiba.

ba. Este descenso permitió que más del 80% de pacientes con alto riesgo cardiovascular alcanzara el objetivo terapéutico de cLDL < 100 mg/dl.

Además, este estudio también mostró que en este grupo de pacientes intolerantes las molestias musculares se presentaron en menor porcentaje que en el grupo tratado con ezetimiba.

Aunque no se dispone de datos sobre el impacto de la monoterapia con inhPCSK9 sobre la morbimortalidad cardiovascular, todos los resultados preliminares sugieren que su efecto cumplirá como mínimo la correlación del Cholesterol Treatment Trialist Collaboration, que imputa un descenso del 22% del riesgo relativo por cada mmol/l (38,6 mg/dl) de descenso de cLDL¹.

En resumen, las estatinas son en la actualidad el eje del tratamiento hipocolesterolemia. Son fármacos con una eficacia incontestable sobre la reducción del riesgo cardiovascular. Son fármacos muy seguros, aunque hay una proporción no despreciable de pacientes con elevado riesgo cardiovascular que no toleran su uso. En esta situación, los inhPCSK9 pueden aportar soluciones para manejar clínicamente la dislipemia y el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) (OMIM #143890) es un trastorno genético autosómico codominante, que se caracteriza por concentraciones muy altas de cLDL en sangre, xantomas tendinosos, especialmente en el tendón de Aquiles y extensores de los dedos de las manos, y un riesgo muy alto de depósitos cardiovasculares de colesterol, especialmente en arterias coronarias y válvula aórtica, que favorece el desarrollo de enfermedad coronaria prematura y estenosis aórtica²³.

La HF se produce por un defecto en la captación de las partículas LDL por el receptor específico para estas, denomi-

nado receptor LDL (rLDL), localizado en la superficie celular. Aunque el rLDL está ampliamente difundido en el organismo, el defecto en su función es clínicamente relevante debido a disminución en la captación hepática de LDL. La gran mayoría de los casos de HF están causados por mutaciones en *LDLR*, que es el gen que codifica al rLDL, pero también se producen por mutaciones en la apolipoproteína (apo) B, que es el ligando en las LDL para el rLDL, en el gen *PCSK9*, una serín-proteasa que regula el reciclado intracelular del rLDL, o por la mutación p.Leu167 del gen *APOE*, que es una delección del aminoácido 149 de apo E^{24,25}. Las mutaciones en *LDLR* representan más del 90% de los casos de HF, las mutaciones en *APOB* no superan el 5% de los casos, y las mutaciones en *PCSK9* y *APOE* son todavía menos frecuentes. Aproximadamente, el 20-40% de los sujetos con criterios clínicos de HF no presentan mutaciones en estos 4 genes, por lo que otros genes pudieran estar implicados en la patogenia de la HF, o bien algunas formas de HF pueden solaparse con las hipercolesterolemias poligénicas más graves^{26,27}.

Prevalencia

La HF es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes. Aunque no se ha estudiado de forma directa en población general no seleccionada, se estima una prevalencia en la población en torno a 1:500 y 1:1.000.000 para heterocigotos y homocigotos, respectivamente. En algunas poblaciones con cierto aislamiento genético y elevada consanguinidad, como canadienses franceses, libaneses cristianos, afrikaners en Sudáfrica o judíos ashkenazi, la prevalencia puede llegar a 1:100 sujetos, y entonces un pequeño número de mutaciones en el *LDLR* son responsables de gran parte de los casos de HF²⁴. En el estudio de población general de Copenhague, con una muestra no seleccionada de 69.016 participantes, utilizando criterios clínicos moderadamente específicos pero sensibles, la prevalencia de HF heterocigota (HFhe) fue de 1/200 sujetos. Curiosamente, las prevalencias fueron similares para las mujeres y los varones por debajo de los 60 años; pero por encima de 60 años de edad, la prevalencia en mujeres era mayor, lo que sugiere una mayor mortalidad en los varones a esas edades²⁸. Por tanto, hay entre 14 y 34 millones de personas con HF en todo el mundo.

Riesgo de enfermedad coronaria

Sin tratamiento hipolipemiante potente, la HFhe suele comenzar a dar manifestaciones clínicas, habitualmente enfermedad coronaria, en la cuarta década en varones y en la quinta década en mujeres. En la historia natural de la HFhe, aproximadamente el 50% de los varones y el 30% de las mujeres habrán desarrollado enfermedad coronaria sintomática antes de 50 y 60 años, respectivamente, en muchos casos debutando con una muerte súbita. El riesgo global de enfermedad coronaria prematura sin tratamiento hipolipemiante es aproximadamente 20 veces superior al de la población general²⁹.

El exceso de riesgo es máximo en personas jóvenes y se ha estimado hasta 100 veces superior en los varones jóvenes con HFhe no tratada. El riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres con HFhe es menor que en los varones HFhe, y la enfermedad coronaria por lo general ocurre unos 10 años más tarde en las mujeres en comparación con los varones.

Los pacientes HF homocigota (HFho) pueden presentar episodios cardiovasculares desde la primera década de la vida, y es excepcional que sigan asintomáticos en la cuarta década de la vida²⁹.

Por lo tanto, todas las recomendaciones nacionales o internacionales en el tratamiento de la HF consideran a los sujetos HF de estar en un alto riesgo cardiovascular e indican la terapia hipolipemiante desde edades tempranas de la vida^{23,24,29}. Aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados para establecer el beneficio del tratamiento hipolipemiante en la HF, varios estudios observacionales en los registros de pacientes de Reino Unido, Países Bajos y Noruega han demostrado que el tratamiento con estatinas ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con HF³⁰⁻³². Sin embargo, a pesar de esta mejoría, el riesgo cardiovascular sigue siendo actualmente entre 2-5 veces mayor que en la población general y, por tanto, se requieren nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos para seguir reduciendo el riesgo en esta población. Se deben diagnosticar antes, tratarlos más precozmente y conseguir concentraciones de cLDL más bajas a lo largo de la vida de estos pacientes.

No hay herramientas para calcular con precisión el riesgo cardiovascular en sujetos con HF. Diferentes factores de riesgo asociados a la presencia de enfermedades cardiovasculares se han publicado en estudios transversales de observación, sobre todo en las poblaciones de HFhe en ausencia de tratamiento con estatinas (tabla 1), pero no existen estudios prospectivos para calcular el riesgo en sujetos HFhe tratados con estatinas con o sin ezetimiba.

Poblaciones con hipercolesterolemia familiar con necesidades no cubiertas

Las recomendaciones de tratamiento con sus objetivos de cLDL respectivos se detallan en la tabla 2. Existe consenso internacional en intentar lograr cLDL < 70 mg/dl en los sujetos con enfermedad vascular arteriosclerosa y/o diabetes

Tabla 1 Factores de riesgo mayores en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFhe)

Edad
Varón > 30 años
Mujer > 45 años o menopáusica
Tabaquismo
Fumadores activos
Historia familiar de enfermedad coronaria precoz
Varón antes de los 55 años
Mujer antes de los 65 años
cLDL muy alto > 250 mg/dl
cHDL bajo < 40 mg/dl
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Lipoproteína(a) alta > 50 mg/dl
Mutación <i>LDLR</i>
Alelos negativos
Presencia de xantomas tendinosos

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad;
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
Adaptada de referencias 23 y 29.

Tabla 2 Resumen de las principales recomendaciones internacionales para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar (HF)

Recomendación	País	Estratificación de riesgo	Objetivo cLDL	Cita
International Panel on Management of FH	España	Sí: edad; sexo; historia familiar; tabaquismo; cLDL > 330 mg/dl; cHDL < 40 mg/dl; hipertensión; diabetes; Lp(a) > 60 mg/dl	< 160 mg/dl (riesgo bajo) < 130 mg/dl (riesgo intermedio) < 100 mg/dl (riesgo alto o CI)	23
NICE	Reino Unido	No	Reducción > 50%	43
Consenso para niños y adultos jóvenes	Bélgica	Sí	10-14 años: > 30% > 14 años: < 130 mg/dl	44
National Lipid Association	EE.UU.	Sí: edad; cLDL > 250 mg/dl; sexo; tabaquismo; historia familiar; síndrome metabólico; cHDL < 40mg/dl; hipertensión; xantomas tendinosos; Lp(a) > 50 mg/dl	Reducción > 50% y/o < 160 mg/dl (riesgo bajo) < 100 mg/dl (riesgo alto)	29
ESC/EAS Guidelines	Europa	No	< 100 mg/dl < 70 mg/dl (riesgo muy alto)	24
Sociedad Española de Arteriosclerosis	España	Sí: edad; sexo; historia familiar; tabaquismo; cLDL > 330 mg/dl; cHDL < 40 mg/dl; hipertensión; diabetes; Lp(a) > 60 mg/dl	Niños: cLDL < 130 mg/dl o reducción del 30% entre 10 y 14 años Adultos sin factores de riesgo adicionales: cLDL < 115 mg/dl Adultos con factor de riesgo: cLDL < 100 mg/dl Adultos con diabetes o CI < 70 mg/dl	45

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Society of Cardiology.

mellitus y < 100 mg/dl, especialmente si tienen algún factor de riesgo cardiovascular adicional^{24,29}. A pesar del uso generalizado de las estatinas y en muchos casos ezetimiba y/o resinas, en 2 estudios observacionales más del 80% de los pacientes adultos con HFhe no consiguieron concentraciones de cLDL < 100 mg/dl, a pesar de dosis máximas de estatinas; menos del 10% se encontraban por debajo de 70 mg/dl, a pesar de la presencia en muchos casos de enfermedad coronaria^{33,34}.

La adición de nuevos tratamientos o la intensificación de los tratamientos ya existentes en sujetos con HF, no pueden considerarse sin conocer el beneficio absoluto de la intervención en la reducción del cLDL. El beneficio relativo de la reducción del cLDL está bien establecido gracias al metaanálisis realizado con los resultados de grandes estudios con estatinas y muy en particular con los análisis realizados por el grupo Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT)². Según estos análisis, el beneficio relativo en la reducción de episodios es proporcional a la reducción del cLDL y es del 21% por mmol/l (38,7 mg/dl) de reducción durante 5 años. Este beneficio relativo que se espera de la colaboración CTT, recientemente se ha validado totalmente para la reducción obtenida con ezetimiba en el estudio IMPROVE-IT con un fármaco diferente a las estatinas¹⁶.

Por lo tanto, el beneficio absoluto, es decir, el número de sujetos a tratar para evitar un episodio, dependerá de la magnitud de la reducción del cLDL y el riesgo cardiovascular basal del sujeto. La magnitud de la reducción es altamente variable entre diferentes intervenciones y los valores basales de cLDL antes de la intervención. Una reducción relativa del 50% en el cLDL será 3 veces más eficaz si se aplica en

sujetos con una concentración de cLDL de 220 mg/dl (reducción de 110 mg/dl, aproximadamente 3 mmol/l) que en los sujetos con una concentración de 75 mg/dl (reducción de 37,5 mg/dl, aproximadamente 1 mmol/l). El riesgo cardiovascular antes de la intervención será fundamental, ya que la misma intervención en una población con un riesgo del 5% a los 10 años requerirá un número de pacientes a tratar 5 veces mayor que el número de sujetos a ser tratados, con el fin de evitar un episodio si la intervención se aplica a sujetos con un riesgo del 25% a 10 años. El número de pacientes a tratar para evitar un episodio puede ser un problema menor si la intervención es barata y segura, pero es muy importante en otras situaciones.

Resulta evidente que la HF en su conjunto es una enfermedad con necesidades terapéuticas no cubiertas, que precisa de nuevos tratamientos para un mejor control, pero existen, a nuestro juicio, 4 grupos dentro de la HF que son especialmente evidentes:

1. Sujetos con HFho. A pesar de los tratamientos actuales, que incluyen la LDL aféresis, el tratamiento de estos sujetos está muy lejos de ser óptimo, tanto por el bajo nivel de control de su cLDL como por los efectos secundarios y limitaciones que los tratamientos actuales tienen. La aféresis elimina las lipoproteínas que contienen apo B y se repite de forma rutinaria cada 1 a 2 semanas. La mayoría de los pacientes HFho son candidatos para la aféresis. Existen 2 terapias disponibles para tratar específicamente la HFho que incluyen mipomersen y lomitapida. Mipomersen se administra por vía subcutánea 1 vez por semana y está aprobada en Estados Unidos,

- y lomitapida es una cápsula oral administrada 1 vez al día. Son tratamientos de elevado coste y con efectos secundarios no despreciables.
2. Sujetos HFhe con enfermedad coronaria y cLDL > 100 mg/dl a pesar de tratamiento máximo. Hay evidencia muy sólida de los estudios con estatinas y ezetimiba de que una reducción del cLDL < 70 mg/dl en estos sujetos va a producir un beneficio sustancial en la recurrencia de episodios cardiovasculares¹⁶. El tratamiento actual de estos sujetos en la mayor parte de los casos ha sido la LDL aféresis. Se ha calculado que unos 15.000 sujetos HFhe en Estados Unidos serían candidatos a aféresis; sin embargo, menos del 5% de ellos estaba recibiendo este tratamiento debido a su complejidad, precio e incomodidades para los pacientes³⁵.
 3. Adultos con HFhe en prevención primaria y diabetes, o evidencia de enfermedad subclínica, o varios factores de riesgo cardiovascular asociados que mantengan cLDL > 130 mg/dl a pesar de tratamiento máximo. El argumento es muy semejante al de los sujetos con enfermedad vascular sintomática. Son sujetos de alto riesgo que precisan reducciones adicionales.
 4. Adultos con HFhe en prevención primaria con < 2 factores de riesgo que presentan cLDL > 190 mg/dl a pesar de tratamiento máximo. Una concentración > 190 mg/dl es inaceptablemente alta y requiere un tratamiento adicional para reducir su riesgo a largo plazo con independencia de los factores de riesgo asociados.

La inhibición de PCSK9 en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

El desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 puede suponer un cambio sustancial en el tratamiento de la HF. Estos fármacos inyectados subcutáneamente cada 14 o 28 días se unen a PCSK9 en el plasma, reducen su concentración, reducen la degradación del rLDL y, por lo tanto, aumentan la cantidad de receptores en la superficie del hepatocito reduciendo de forma muy segura y significativa la concentración y el cLDL.

Desde el inicio de desarrollo clínico de los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, la HF ha sido una prioridad, por lo que se dispone de datos muy sólidos de su eficacia en las reducciones de cLDL y en su seguridad a corto/medio plazo.

En el primer ensayo clínico publicado de fase I con alirocumab³⁶, una de las cohortes incluyó a 21 sujetos con HFhe, todos ellos en tratamiento con atorvastatina, y cLDL > 100 mg/dl. Alirocumab, con dosis de 50, 100 y 150 mg cada 14 días, consiguió reducciones del cLDL del 41,4, 57,6 y 55,7%, respectivamente, con una excelente tolerancia. Fue una prueba de concepto extraordinaria, que demostró que aun en presencia de un alelo *LDLR* no funcionante, la inhibición de PCSK9 producía un beneficio semejante en los HFhe y en los sujetos no HF incluso en tratamiento con diferentes dosis de una estatina potente.

Posteriormente, los ensayos posteriores no han hecho sino confirmar estos resultados en los HFhe. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de fase II con alirocumab realizado en Estados Unidos y Canadá en 2011 y 2012, y que incluyó a sujetos HFhe con cLDL > 100 mg/dl, a pesar de dieta y estatinas, con o sin ezetimiba, los pacientes fueron asignados al azar para recibir alirocumab

150, 200, 300 mg cada 4 semanas, o 150 mg cada 2 semanas, o placebo cada 2 semanas (distribución aleatoria 1:1:1:1:1) durante 12 semanas. La reducción media del cLDL desde el inicio hasta la semana 12 fue del 28,9% con 150 mg cada 4 semanas, del 31,5% con 200 mg cada 4 semanas, del 42,5% con 300 mg cada 4 semanas y del 67,9% con 150 mg cada 2 semanas, todas ellas altamente significativas con respecto al grupo placebo. Hubo un episodio adverso grave en el grupo placebo y ninguno con alirocumab. Alirocumab fue bien tolerado y mostró un enorme potencial para proporcionar un control óptimo del cLDL en la HFhe³⁷.

Evolocumab es otro anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 que se ha estudiado en sujetos con HF. En el estudio RUTHERFORD, ensayo clínico de fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab (AMG 145) en pacientes con HFhe. Un total de 168 adultos con HFhe con cLDL \geq 100 mg/dl a pesar de tratamiento con estatinas, con o sin ezetimiba, fueron aleatorizados 1:1:1 a evolocumab 350, 420 mg o placebo administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. En la semana 12, la reducción de cLDL fue del 43 y del 55% con evolocumab 350 y 420 mg, respectivamente. Es decir, resultados muy semejantes a los conseguidos con alirocumab. Asimismo, la tolerancia al fármaco fue muy buena y semejante a placebo³⁸.

Tres grandes estudios fase III se han publicado en el año 2015 con anticuerpos anti-PCSK9 en sujetos con HFhe: el estudio RUTHERFORD-2 con evolocumab³⁹ y los estudios ODYSSEY FHI y FHII con alirocumab, publicados conjuntamente⁴⁰. El estudio RUTHERFORD-2 aleatorizó a 331 pacientes con HFhe a evolocumab o placebo cada 2 o 4 semanas. El grupo en tratamiento activo logró una reducción del 56 y el 63% en la concentración de cLDL después de 12 semanas, a pesar de recibir una estatina potente y que un 60% de los sujetos estaba tomando ezetimiba. El tipo de mutación en el *LDLR* no influyó en la respuesta hipolipemiente³⁹. Los estudios ODYSSEY FHI y FHII con alirocumab son 2 estudios aleatorizados, doble ciego, que incluyeron 486 y 249 sujetos con HFhe, respectivamente, y que fueron aleatorizados 2:1 a alirocumab 75 mg o placebo cada 2 semanas, aumentando la dosis de alirocumab en la semana 12 a 150 mg cada 2 semanas si el cLDL se encontraba > 70 mg/dl. En la semana 24, la concentración de cLDL se redujo de 144,7 mg/dl, al inicio del estudio, a 71,3 mg/dl, -57,9% frente a placebo en FH I, y de 134,6 a 67,7 mg/dl, -51,4% frente a placebo en FH II. Estas reducciones se mantuvieron hasta la semana 78. Un cLDL < 70 mg/dl en el 59,8 y el 68,2% de los pacientes tratados con alirocumab en FH I y FH II, respectivamente (fig. 2). De nuevo, alirocumab mostró una tolerancia semejante a placebo, salvo un discreto aumento de molestias en el lugar de la inyección en el grupo de tratamiento activo⁴⁰.

En pacientes con HFho, también se ha estudiado la terapia con anticuerpos anti-PCSK9. En el estudio TESLA B, 50 pacientes HFho sin LDL aféresis fueron aleatorizados para recibir evolocumab 420 mg o placebo cada 4 semanas durante 12 semanas. En el grupo evolocumab se produjo una reducción del 30,9% en la concentración de cLDL sin observarse efectos adversos clínicos o de laboratorio. Todos los pacientes tenían mutaciones en ambos alelos *LDLR*, pero al menos uno era defectuoso, es decir, mantenía cierta actividad residual, excepto un paciente con 2 alelos nulos. Este

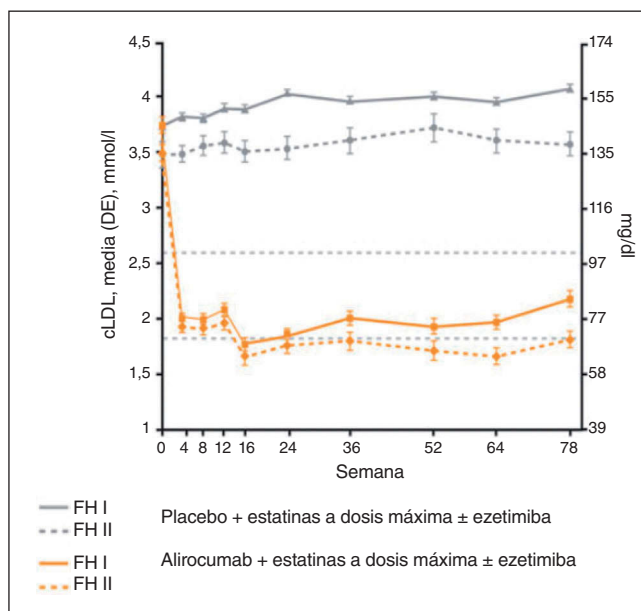


Figura 2 Evolución de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en los estudios ODYSSEY FHI y FHII con alirocumab. DE: desviación estándar. Modificada de referencia 40.

último no consiguió ningún beneficio con la inhibición de PCSK9⁴¹.

En resumen, la HF es una enfermedad frecuente, paradigma de elevado riesgo cardiovascular reversible al reducir la concentración de cLDL. Las estatinas han mejorado de forma sustancial el pronóstico de estos pacientes, pero todavía muchos de ellos están lejos de objetivos terapéuticos recomendables. La inhibición de PCSK9 con anticuerpos monoclonales ha demostrado ser muy eficaz en la reducción del cLDL en esta población, especialmente en los sujetos heterocigotos, y promete ser una herramienta que va a ayudar a muchos pacientes con HF a reducir drásticamente su riesgo cardiovascular⁴².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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;366:1267-78.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.

- Cholesterol treatment trialists collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
- Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Averna M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2014;15:1-15.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114:2788-97.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-14.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2015; pii: ehv641. [Epub ahead of print].
- Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of Coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proc*. 2015;90:24-34.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2012;13:187-94.
- Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346-60.
- Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014;9:e98611.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-91.
- Ross S, D'Mello M, Anand SS, Eikelboom J; CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Stewart AF, Samani NJ, Roberts R, Paré G. Effect of Bile Acid Sequestrants on the Risk of Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Analysis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:618-27.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758-69.

21. Stroses E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541-8.
22. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2497-506.
23. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90a.
25. Solanas-Barca M, De Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cofán M, Plana N, Puzo J, et al. Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2012;222:449-55.
26. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381:1293-301.
27. De Castro-Orós I, Pocoví M, Civeira F. The fine line between familial and polygenic hypercholesterolemia. *Clin Lipidol*. 2013;8:303-6.
28. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956-64.
29. Robinson JG, Goldberg AC; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 Suppl:S18-29.
30. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008;29:2625-33.
31. Besseling J, Sjouke B, Kastelein JJ. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia - Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014). *Atherosclerosis*. 2015;241:597-606.
32. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierød MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001236.
33. Stein EA, Ose L, Retterstøl K, Tonstad S, Schlemann M, Harris S, et al. Further reduction of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein with the addition of ezetimibe to maximum-dose rosuvastatin in patients with severe hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2007;1:280-6.
34. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209:189-94.
35. Vishwanath R, Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol*. 2014;8:18-28.
36. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108-18.
37. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:29-36.
38. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:2408-17.
39. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331-40.
40. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36:2996-3003.
41. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:341-50.
42. Najam O, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: a Review of the natural history, diagnosis, and management. *Cardiol Ther*. 2015;4:25-38.
43. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; Guideline Development Group. Familial Hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1095.
44. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, 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;218:272-80.
45. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, De Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. [Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia]. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:182-93.