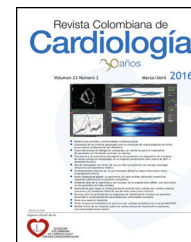




SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Indicaciones para el uso de los inhibidores de la PCSK9



Rodrigo Alonso^{a,*} y Ada Cuevas^b

^a Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes, Santiago de Chile, Chile

^b Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;
Estatinas;
Ezetimibe;
Hipercolesterolemia familiar;
Riesgo cardiovascular

KEYWORDS

Cardiovascular disease;
Statins;
Ezetimibe;
Familial hypercholesterolemia;
Cardiovascular risk

Resumen Los anticuerpos monoclonales anti PCSK9, evolocumab y alirocumab, representan un nuevo grupo de hipolipemiantes no-estatinas, destinados a conseguir reducciones significativas en el cLDL, específicamente en pacientes de alto riesgo cardiovascular que no logran las metas en el cLDL propuestas en la actualidad a pesar de cambios en el estilo de vida, tratamiento máximo tolerado de estatinas en monoterapia o combinadas con ezetimibe, así como en aquellos que son intolerantes o tienen contraindicación para el uso de estatinas pero que igualmente tienen alto riesgo de eventos cardiovasculares. La evidencia clínica demuestra que los i. PCSK9 son fármacos eficaces y seguros, que reducen los eventos cardiovasculares.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Indications for the use of PCSK9 inhibitors

Abstract The anti-PCSK9 monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab represent a new group of non-statin hypolipidemic medications targeted at achieving significant reductions in LDLc, specifically in patients with high cardiovascular risk who do not attain the currently recommended LDLc goals, despite lifestyle changes and a maximum tolerated dose of statins in monotherapy or combined with ezetimibe. They are also directed to patients with intolerance, or a contraindication, to the use of statins, but who also have a high risk of cardiovascular events. The clinical evidence shows that the PCSK9 inhibitors are effective and safe medications, and that they reduce cardiovascular events.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodrigoalonsok@gmail.com (R. Alonso).

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.020>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Indicaciones aprobadas por la Agencia Norteamericana de Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para los anticuerpos monoclonales anti PCSK9

EMA

Alirocumab (Praluent[®]) y evolocumab (Repatha[®]):
En adultos con hipercolesterolemia primaria (HF o poligénica) o dislipidemia mixta, junto con la dieta:
1. En combinación con estatina o junto a estatina con otro fármaco (ezetimiba) en pacientes que no logran el objetivo en c-LDL con la máxima dosis tolerada
2. En monoterapia o en combinación con otros fármacos no estatinas en pacientes intolerantes o con contraindicación a estatinas
(* Evolocumab también fue aprobado a partir de los 12 años de edad en HF homocigota en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

FDA

Alirocumab (Praluent[®])
Adultos con HF heterocigota o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica en tratamiento con estatinas en dosis máxima tolerada y que requieren reducción adicional en cLDL

Evolocumab (Repatha[®])

Adultos con HF heterocigota u homocigota, o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica en tratamiento con estatinas en dosis máxima tolerada y que requieren reducción adicional en cLDL.
En el caso de los homocigotos, estos pueden estar con otras terapias como LDL-aféresis

Los inhibidores de la PCSK9, evolocumab (Rephata[®], Amgen) y alirocumab (Praluent[®], Sanofi), han sido aprobados por la Agencia norteamericana de medicamentos (FDA su sigla en inglés) y la agencia europea de medicamentos (EMA su sigla en inglés) en 2015 (tabla 1). La FDA aprobó evolocumab como coadyuvante en la dieta y en el máximo tratamiento tolerado con estatinas, en adultos con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota u homocigota, y en aquellos pacientes con clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (por ejemplo, cardiopatía isquémica o ictus) que requieran tratamiento adicional para reducir el colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (cLDL su sigla en inglés). En el caso de la HF homocigota, los pacientes pueden estar con otros tratamientos hipolipemiantes como la LDL-aféresis. Por otra parte, aprobó alirocumab como coadyuvante en la dieta y en el máximo tratamiento tolerado con estatinas para el tratamiento de los adultos con HF heterocigota o en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieran tratamiento adicional para reducir el cLDL (tabla 1).

La EMA en cambio, aprobó evolocumab y alirocumab para su uso en adultos con hipercolesterolemia primaria (HF heterocigota y poligénica) y en hiperlipemias mixtas junto a una dieta pobre en grasas y en combinación con una estatina en dosis máxima tolerada (ya sea sola o combinada con otro fármaco como ezetimibe) que no consiguen un control adecuado del cLDL, y en monoterapia en aquellos pacientes que no toleran estatinas o que tienen contraindicación para

éstas. En el caso de los pacientes con HF homocigota, la EMA aprobó solo el uso de evolocumab a partir de los 12 años.

El objetivo de esta revisión es profundizar en las indicaciones de esta nueva clase terapéutica de fármacos reductores de colesterol.

Consecución de objetivos en el cLDL y adherencia al tratamiento con estatinas

El tratamiento hipolipemiante con estatinas es uno de los pilares fundamentales en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Distintos estudios han demostrado que el tratamiento con estatinas es seguro y reduce el riesgo cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria, en cuyos casos el beneficio superior se da en aquellos pacientes que ya han tenido un episodio cardiovascular, o bien son de alto riesgo cardiovascular. Así, el último metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) mostró que la reducción de 40 mg/dl en el cLDL se asociaba con una disminución del 22% en el riesgo de episodios cardiovasculares no fatales y del 10% en la mortalidad total¹. Pese a que la evidencia del beneficio cardiovascular con estatinas es consecuente, uno de los grandes retos es aumentar la adherencia al tratamiento crónico y la consecución del objetivo terapéutico en cLDL de acuerdo con las guías internacionales de prevención cardiovascular^{2,3}.

El L-TAP, fue el primero de una serie muy amplia de estudios que han demostrado la dificultad de cumplir los objetivos terapéuticos en cLDL definidos por distintas guías de intervención, especialmente en los pacientes de alto riesgo cardiovascular⁴. De los 4.888 pacientes evaluados, sólo el 38% alcanzó el objetivo de cLDL. El porcentaje de consecución del objetivo fue más alto en los pacientes en prevención primaria sin factores de riesgo cardiovascular (68%) y mucho menor en aquellos con alto riesgo cardiovascular (37%) y con enfermedad coronaria establecida (18%). Un estudio reciente que incluyó el análisis de 17 guías clínicas internacionales publicadas entre 2005 y 2013, y de 42 estudios observacionales mostró que entre el 68% y 96% de los pacientes de muy alto riesgo y entre el 62% y 94% de los de alto riesgo no alcanzan el objetivo en cLDL menor de 70 y menor de 100 mg/dl respectivamente, datos que sugieren un manejo subóptimo de la hiperlipidemia a nivel global y una oportunidad perdida en la reducción del riesgo cardiovascular⁵. Algunos factores asociados a la no consecución de objetivos en el cLDL son el sexo (femenino en varios estudios), mayor edad, raza, índice de masa corporal, enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus 2, nivel socioeconómico, no adherencia del paciente al tratamiento crónico, intolerancia a los fármacos, falta de tratamientos más eficaces para conseguir objetivos más bajos en cLDL y no adherencia de los médicos a las guías de práctica clínica⁵⁻⁷.

Las últimas Guías del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* (ACC/AHA) de 2013 ponen gran énfasis en la importancia de la adherencia a la dieta y al tratamiento crónico con estatinas como componentes esenciales de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁸. En esta guía se reemplaza la consecución de objetivos en cLDL recomendada en las guías del *Adult Treatment Panel* (ATPIII)² y europea³, por un tratamiento basado en la intensidad de

tratamiento con estatinas dependiendo de las características del paciente y de los factores de riesgo⁸. Una serie de estudios han demostrado que aplicar las guías del ACC/AHA resultaría en un aumento significativo en el número de adultos en prevención primaria elegibles para el tratamiento con estatinas, especialmente en adultos mayores de 60 años⁹. Así, el uso de estatinas de alta intensidad con el objetivo de conseguir una reducción en cLDL superior al 50% debe aplicarse en individuos en prevención secundaria, en pacientes con cLDL mayor de 190 mg/dl, en diabéticos entre 40 y 75 años, y en aquellos individuos con riesgo cardiovascular mayor del 7,5%⁸. El análisis de una cohorte europea de 4.854 participantes, demostró que el uso de la guía ACC/AHA implicaría que 96% de los varones mayores de 55 años y el 66% de las mujeres, deberían recibir tratamiento con estatinas, comparado con el 66% y 39% respectivamente si se utilizara la guía europea de 2012¹⁰.

Un análisis reciente de los pacientes entre 40 y 75 años incluidos en el estudio MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) que incluyó aproximadamente 6.500 varones y mujeres norteamericanos en prevención primaria con aterosclerosis subclínica, demostró que el porcentaje de pacientes susceptibles de recibir estatinas se doblaría al utilizar las nuevas guías AHA/ACC⁸ en comparación con las del ATPIII², considerando en el análisis una alta adherencia al tratamiento farmacológico. Además, el uso de estatinas de intensidad moderada se asoció con una reducción importante y significativa en el riesgo de episodios ateroscleróticos (NNT 48,7 para prevenir un episodio) y un aumento en la incidencia de diabetes mellitus 2 “*de novo*” (número necesario para producir un evento: 110,7)¹¹.

Una de las principales causas de la no consecución del objetivo en cLDL, es la poca adherencia al tratamiento crónico a las estatinas a pesar de ser bien toleradas en general. Distintos estudios han demostrado que la adherencia es inferior al 50% al cabo de un año de la prescripción, tanto en pacientes en prevención primaria como secundaria¹²⁻¹⁴.

Distintos estudios han demostrado que los pacientes que son buenos adherentes al tratamiento con estatinas tienen un mejor pronóstico comparado con aquellos malos adherentes¹⁵⁻¹⁷. Así, en una revisión sistemática de estudios observacionales se observó un aumento consistente en el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad asociada a la menor adherencia al tratamiento tanto en prevención primaria como secundaria^{17,18}.

Intolerancia a las estatinas

Las estatinas son en general bien toleradas. Los tres principales efectos secundarios documentados son los síntomas musculares asociados a estatinas (SMAE), el aumento en las enzimas hepáticas y el mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Las molestias musculares son una de las principales causas para discontinuar el tratamiento con estatinas. En la encuesta USAGE (Understanding Statin Use in America and Gaps in Education), realizada en 10.138 sujetos mayores de 18 años que han utilizado estatinas en Estados Unidos, el 62% de los que discontinuaron su uso lo hizo a causa de síntomas musculares^{19,20}. Esta tasa de discontinuación es muy

superior al 1% descrito en los estudios clínicos con estatinas y al 7-30% reportado en registros observacionales^{21,22}.

En el estudio STOMP (Effects of Statins on Muscle Performance), 420 sujetos sanos, no expuestos previamente al uso de estatinas, fueron aleatorizados a recibir atorvastatina 80 mg/día o placebo, durante seis meses. Si bien, el grupo que recibió atorvastatina tuvo niveles de CPK discretamente superiores (21 U/L, $p < 0,0001$) y hubo más casos de mialgia comparado con placebo (9,4% vs. 4,6%, $p = 0,054$), no hubo diferencias en la fuerza muscular ni en el rendimiento físico²³.

La discontinuación del tratamiento con estatinas puede tener un impacto en la enfermedad cardiovascular. Recientemente, Serban et al. demostraron que los pacientes que discontinúan el tratamiento con estatinas por intolerancia, tienen un 36% mayor de riesgo de recurrencia de infarto de miocardio y un 43% de eventos coronarios²⁴.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) es un trastorno genético frecuente que afecta a 1 de cada 300-500 personas en la población general. Se produce principalmente por mutaciones en los genes que intervienen en el aclaramiento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), principalmente (mayor del 90%) en el gen del receptor LDL (RLDL) y menos frecuentemente en el gen de la apolipoproteína B100 y de la PCSK9²⁵. Se transmite de forma autosómica dominante, por lo que el 50% de la descendencia de una persona afectada puede heredar el trastorno. Se manifiesta desde el nacimiento con niveles elevados de colesterol, aquejando por igual a varones y mujeres²⁶. Es la principal causa monogénica de enfermedad coronaria prematura (ECP), aunque también perjudica otros territorios vasculares²⁷, y suele ocurrir al menos 20 años antes que en las personas sin HF²⁸. Distintos estudios han demostrado que si los pacientes no reciben tratamiento, aproximadamente el 60% de los varones con HF presentará un episodio coronario antes de los 60 años de edad. Además, la HF se asocia con una menor esperanza de vida, contexto en el que la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte²⁹⁻³²; por lo tanto, es fundamental el diagnóstico temprano con el objetivo de implementar medidas preventivas en cuanto a enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico de la HF se debe sospechar en todo adulto con niveles de colesterol LDL mayores a 190 mg/dl o de colesterol total mayores a 300 mg/dl, con triglicéridos normales, y en toda persona que presente un episodio cardiovascular aterosclerótico antes de los 60 años^{24,33}. Se deben descartar causas secundarias de hipercolesterolemia y preguntar por los antecedentes familiares de esta, tanto en la edad pediátrica como en adultos, al igual que antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura. Con los datos anteriores, se utilizan los criterios clínicos diagnósticos vigentes; de ellos, el más utilizado es el de la red de clínicas de lípidos de Holanda, que consisten en asignar una puntuación a una serie de criterios clínicos y de laboratorios presentes en un caso; si la suma es de 8 puntos o más, el diagnóstico clínico es de certeza (tabla 2)^{24,33}. Conviene destacar que los xantomas tendinosos, que son patognómicos de la HF y tienen una puntuación elevada como criterio

Tabla 2 Criterios diagnósticos para la hipercolesterolemia familiar heterocigota

<i>Historia familiar</i>	
i. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
ii. Familiar de primer grado con cLDL > P95 y/o	1
iii. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
iv. Niño/adolescente < 18 años con cLDL > P95	2
<i>Historia personal</i>	
i. Antecedentes enfermedad coronaria precoz*	2
ii. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz*	1
<i>Examen físico</i>	
i. Xantomas tendinosos**	6
ii. Arco corneal antes de los 45 años	4
<i>Análisis en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl</i>	
i. cLDL, > 330 mg/dl	8
ii. cLDL, 250-329 mg/dl	5
iii. cLDL, 190-249 mg/dl	3
iv. cLDL, 155-89 mg/dl	1
Análisis genético del r-LDL	8
<i>Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar</i>	
Cierto: ≥ 8 puntos	
Probable: 6-7 puntos	

* < 55 años en varones y < 60 años en mujeres;

** Se excluyen los xantelasmas.

diagnóstico, solo están presentes en menos del 30% de los casos con confirmación genética³⁴.

Una vez realizado el diagnóstico clínico en un caso (caso índice) debe realizarse el cribado familiar o diagnóstico en cascada familiar. Es el método más costo-eficaz para diagnosticar nuevos casos, y consiste en estudiar a los familiares cercanos con niveles de colesterol. En caso de tener disponible y poder realizar el estudio genético, éste dará el diagnóstico de confirmación y los estudios han demostrado que también es un procedimiento costo-eficaz³⁵. El estudio molecular permite descartar los falsos positivos y negativos (hasta el 25%) que se dan en los familiares cuando solo se utilizan criterios de niveles de colesterol²⁴; sin embargo, si no está disponible o no puede realizarse, se deben utilizar los niveles de cLDL.

La mayoría de los casos con HF no están diagnosticados y por tanto no están siendo tratados de manera adecuada. Los pacientes con HF deben ser considerados al menos de alto riesgo cardiovascular y por consiguiente el objetivo en cLDL es inferior a 100 mg/dl, lo cual es difícil de conseguir en la mayoría de los casos^{24,33,36}. Recientemente, se publicó una ecuación predictiva del riesgo cardiovascular en pacientes con HF que permite, mediante ocho criterios clínicos y de laboratorio, predecir el riesgo de un episodio cardiovascular aterosclerótico fatal o no fatal en 5 o 10 años y que puede tener impacto en el tratamiento de los pacientes con HF³⁷. El pilar de tratamiento lo constituyen las estatinas en com-

binación con ezetimibe o sequestrantes de ácidos biliares (resinas). En el registro español de HF "SAFEHEART" menos del 10% de los pacientes sin enfermedad cardiovascular y menos del 5% de aquellos con ECV, lograron un cLDL inferior a 100 mg/dl y 70 mg/dl respectivamente, después de 5 años de seguimiento y utilizando la máxima terapia combinada posible³⁶. Recientemente, la *International Atherosclerosis Society* (IAS) ha recomendado identificar a los pacientes con HF severa, candidatos, en primer lugar, a recibir los nuevos fármacos anti-PCSK9, mediante los niveles de cLDL y la presencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad aterosclerótica clínica o subclínica³⁸.

La HF homocigota es una enfermedad rara. Afecta a 1 caso cada 300.000 - 1.000.000 de habitantes en la población general. Se produce cuando una persona hereda de ambos progenitores la misma mutación en cualesquiera de los genes responsables de HF, y se caracteriza por presentar, desde el nacimiento, concentraciones extremadamente elevadas de colesterol total, que pueden alcanzar los 1.000 mg/dl. Los xantomas tendinosos, cutáneos y tuberosos, el arco corneal y la enfermedad arterosclerótica pueden presentarse en la primera década de la vida. Es característico el compromiso de la raíz aórtica, que produce estenosis de la válvula, acompañado de síntomas como angina, disnea y síncope con el ejercicio³⁹. La muerte súbita y el infarto agudo de miocardio (IAM) antes de los 30 años de edad eran habituales hasta la aparición de nuevas medidas terapéuticas, como la LDL-aféresis.

El diagnóstico se basa en una concentración de cLDL sin tratamiento mayor de 500 mg/dl o un cLDL con tratamiento mayor de 300 mg/dl, la presencia de xantomas antes de los 10 años de edad y el antecedente de hipercolesterolemia o del diagnóstico molecular conocido en ambos progenitores; sin embargo, debido al defecto molecular, existe una gran variabilidad en la expresión fenotípica de los pacientes homocigotos. Aquellos con mutaciones graves consideradas de alelo nulo, tienen niveles de cLDL significativamente más altos y responden menos al tratamiento que aquellos con mutaciones menos severas o de alelo defectuoso⁴⁰. Estas personas deben ser derivadas a un centro especializado para su manejo. El tratamiento farmacológico hipolipemiante con estatinas se inicia a partir de los 2 años de edad y en caso de estar disponible, la LDL-aféresis se puede iniciar a partir de los 5-6 años de edad³⁹. Estos pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, también son candidatos a recibir tratamiento con anti PCSK9, principalmente aquellos que tengan mutaciones consideradas de alelo defectuoso ya que tienen actividad residual de receptor y podrán responder al tratamiento.

Conclusiones

Los anticuerpos monoclonales anti PCSK9 representan una nueva clase terapéutica destinada a conseguir reducciones importantes en cLDL en pacientes de alto riesgo cardiovascular que no consiguen las metas con el tratamiento máximo tolerado con estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimibe, así como en los pacientes que son intolerantes o tienen contraindicación para el uso de estatinas. La evidencia clínica demuestra su eficacia y

seguridad, así como el beneficio cardiovascular de estos nuevos tratamientos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: a meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:405, 1397.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al., Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-Tap). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein goals. *Arch Intern Med*. 2000;160:459-67.
- Mitchell S, Roso S, Piadevall-Vila M. Unmet need in the hiperlipidaemia population with high risk of cardiovascular disease: a targeted literature review of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:74, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0241-3>.
- Foley KA, Denke MA, Kamal-Bahl S, et al. The impact of physician attitudes and beliefs on treatment decisions: lipid therapy in high-risk patients. *Med Care*. 2006;44:421-8.
- HALava H, Huupponen R, Pentti J, Kivimäki M, Vahtera J. Predictors of first-year statin discontinuation: A cohort study. *J Clin Lipidol*. 2016;10:987-95.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
- Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostin RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:1422-31.
- Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in European cohort. *JAMA*. 2014;311:1416-23.
- Yeboah J, Sillau S, Delaney J, et al. Implications of the new ACC/AHA cholesterol guidelines for primary atherosclerotic cardiovascular disease event prevention in a multi-ethnic cohort: MESA. *Am Heart J*. 2015;169:387-95.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462-7.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:1153-8.
- Vonbank A, Agewall S, Per Kjeldsen K, et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw628>, pii: ehw628.
- Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:385-92.
- Korhonen MJ, Ruokomiemi P, Ilomäki J. Adherence to statin therapy and the incidence of ischemic stroke in patients with diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:161-9.
- Gomez Sandoval YH, Braganza MV, Daskalopoulou SS. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. *Curr Pharm Des*. 2011;17:3669-89.
- De Vera M, Bhole V, Burns L, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:684-98.
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-15.
- Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*. 2013;7:472-83.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2005;6:403-14.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med*. 2013;158:526-34.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96-103.
- Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386-95.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.*, II. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. SAFEHEART Investigators. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2004-16.
- Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:487-92.
- Slack J. Risks of ischemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2:1380-2.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 1991;303:893-6.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-12.

32. Sijbrands E, Westendorp R, Lombardi MP, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000;149:421–5.
33. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Aten Primaria*. 2015;47:56–65.
34. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, et al. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001;157:514–8.
35. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:260–71.
36. Perez de Isla L, Alonso R, Watts G, et al. Attainment of LDL cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278–85.
37. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Safeheart investigators. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The Safeheart Registry. *Circulation*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>, pii: CIRCULATIONAHA.116.024541.
38. Santos R, Gidding S, Hegele R, et al., on behalf of the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diab Endocrinol*. 2016;4:850–61.
39. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146–57.
40. Alonso R, Diaz-Diaz JL, Arrieta F, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: insights from SAFEHEART Registry. *J Clin Lipidol*. 2016;10:953–61.