

# **NECESIDADES NO CUBIERTAS CON EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE ORAL**

**IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES PRIORITARIOS EN EL ÁMBITO  
DE LA ENFERMEDAD CORONARIA**

*Abril 2016*

AUTORES	3
INTRODUCCIÓN	4
METODOLOGÍA	6
NECESIDADES NO CUBIERTAS EN PACIENTES DE ELEVADO RCV CON LOS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTE ORALES	7
APORTACIONES Y LIMITACIONES ESPERADAS DE LOS INHIBIDORES DE PCSK9	8
¿Qué aportan los inhibidores de PCSK9?	8
¿Cuáles son las limitaciones de los inhibidores de PCSK9?	9
IMPLICACIONES DEL USO DE LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9	10
Implicaciones en la práctica clínica	10
Implicaciones socioeconómicas	10
PERFILES PRIORITARIOS EN EL EMPLEO DE LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9	11
Pacientes en prevención secundaria	11
Pacientes con hipercolesterolemia familiar y cardiopatía isquémica con cLDL>70mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiente óptimo	11
Pacientes con cardiopatía isquémica reciente (<12 meses) con cLDL>100 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiente óptimo	12
Pacientes con cardiopatía isquémica estable con cLDL>100 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiente óptimo	13
Pacientes con síndrome coronario agudo recurrente o con cardiopatía isquémica crónica que presentan un síndrome coronario agudo y no se consigue alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL <70 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiente óptimo	14
Pacientes con cardiopatía isquémica en los que no se alcanza el objetivo terapéutico porque existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas	15
Pacientes en prevención primaria	16
Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin enfermedad cardiovascular con cLDL>130 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiente óptimo	16
Pacientes sin enfermedad cardiovascular pero muy alto riesgo cardiovascular con valores de cLDL>130 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiente óptimo	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

## AUTORES

- Dr. Manuel Anguita Sánchez
- Dra. Almudena Castro Conde
- Dr. Alberto Cordero Fort
- Dr. Xavier García-Moll Marimón
- Dr. Juan José Gómez Doblas
- Dr. José R. González Juanatey (coordinador)
- Dra. Rosa María Lidón
- Dr. José Luís López-Sendón
- Dr. José Mostaza Prieto
- Dr. Luis Rodríguez-Padial (coordinador)

*La asesoría metodológica y coordinación de los servicios de apoyo a los procesos que conformaron el documento fue responsabilidad de GOCNetworking, cuyo equipo técnico participó en la facilitación y ayuda a los especialistas en todas sus tareas.*

## INTRODUCCIÓN

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la concentración de colesterol LDL (cLDL) tiene una relación directa con las enfermedades cardiovasculares (ECV) y su reducción se relaciona significativamente con un descenso en el número de acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus) <sup>1,2</sup>.

En términos relativos, la reducción del cLDL beneficia tanto a pacientes de alto riesgo como a aquellos de un riesgo inferior <sup>1,2</sup>. Diferentes ensayos clínicos y meta-análisis han demostrado además que, cuanto mayor es el descenso del colesterol obtenido con el tratamiento hipolipemiante, mayor es el beneficio en términos de reducción de complicaciones cardiovasculares <sup>1,2</sup>.

Los estudios indican que mantener una concentración de cLDL inferiores a 70 mg/dl se asocia a una menor velocidad de progresión de las lesiones coronarias, e incluso se ha descrito la regresión de la placa de ateroma con cifras de cLDL menores <sup>3,4</sup>. Asimismo, los pacientes con niveles inferiores a 50 mg/dl presentan una incidencia menor de complicaciones y mortalidad cardiovascular <sup>5,6</sup>.

Por todo ello, el control de la hipercolesterolemia es prioritario en las diferentes guías de práctica clínica dirigidas a reducir el riesgo cardiovascular <sup>7,8</sup>, las cuales recomiendan diferentes objetivos de reducción del cLDL según el riesgo cardiovascular (RCV) basal de los pacientes, siendo estos:

- cLDL < 70 mg/dl, o una reducción de al menos el 50% en los casos en los que no sea posible alcanzar dicho objetivo, en pacientes de muy alto RCV.

*Existen discrepancias entre las sociedades científicas sobre si el objetivo debe ser el logro de un valor absoluto de cLDL < 70 mg/dl o la reducción del cLDL, de mayor o menor intensidad según el riesgo cardiovascular del paciente.*

- cLDL < 100 mg/dl en pacientes de alto RCV.

Para conseguir dichos objetivos, se dispone de diferentes tratamientos hipolipemiantes, donde las estatinas constituyen el pilar de la prevención cardiovascular. Las estatinas de alta potencia y a altas dosis representan la indicación con el mayor grado de evidencia y máximo nivel de recomendación en todas las guías de práctica clínica. A pesar de ello, distintos estudios señalan que aproximadamente menos de dos tercios de los pacientes de alto RCV y una quinta parte de los pacientes de muy elevado RCV logran alcanzar los valores objetivo de cLDL (<100 mg/dl y ≤70 mg/dl, respectivamente) con estatinas y otros fármacos hipolipemiantes <sup>9,10</sup>.

En la mayor parte de los casos, la no consecución de objetivos se atribuye al empleo de dosis insuficientes, a la falta de adherencia al tratamiento, a la intolerancia a dosis más elevadas de estatinas o a la falta de tratamientos más eficaces.

En este escenario de falta de control de la dislipemia con los fármacos hasta ahora disponibles, el desarrollo clínico de los inhibidores de la PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) representa un nuevo concepto en el tratamiento hipolipemiante, dado que deben su efecto al incremento de la disponibilidad de receptores de cLDL al impedir su degradación intracelular.

Los inhibidores de la PCSK9 han demostrado una reducción sustancial del cLDL en diferentes situaciones clínicas como son pacientes intolerantes a estatinas, en monoterapia, en asociación a estatinas con o sin

ezetimiba, o en pacientes con las diferentes formas de presentación clínica de la hipercolesterolemia familiar (homocigota y heterocigota)<sup>11-16</sup>.

En el caso de alirocumab, en los estudios llevados a cabo en 5.296 pacientes con hipercolesterolemia (familiar heterocigota y no familiar) o dislipidemia mixta, la reducción a las 12 semanas del cLDL fue entre el 44,5 y el 49,2%, con la dosis de 75 mg de alirocumab cada 2 semanas, y llegando hasta el 62,6% de reducción con la dosis de 150 mg de alirocumab cada 2 semanas en combinación con estatinas<sup>17</sup>.

Por su parte, evolocumab ha demostrado disminuir el cLDL entre un 52 y 66% respecto al nivel basal en poblaciones de pacientes con hipercolesterolemia primaria (HP), tanto en monoterapia como en combinación con estatinas. En hipercolesterolemia poligénica, hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) e hiperlipemia mixta, la reducción de cLDL obtenida en los ensayos clínicos a corto plazo (12 semanas) ha sido un 57%-74% mayor que con placebo y un 38%-46% mayor que con ezetimiba. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) evolocumab produce una disminución de cLDL adicional al tratamiento habitual de aproximadamente un 24% en pacientes que no están recibiendo aféresis y un 20% en pacientes que reciben aféresis de LDL. Además es una alternativa como terapia complementaria en pacientes con mutaciones de receptor LDL defectuoso o mutaciones de ganancia de función de PCSK9<sup>18,19</sup>.

Meta-análisis recientes, además de su seguridad, han sugerido que los inhibidores de la PCSK9 podrían reducir la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares mayores de forma muy significativa debido a su eficacia hipolipemiente<sup>16</sup>.

*Este meta-análisis de 24 ensayos clínicos con inhibidores de la PCSK9 que incluye a más de 10.000 pacientes, muestra una reducción significativa de todas las causas de mortalidad (odds ratio=0,45, 95% intervalo de confianza =0,23-0,86, P=0.015), así como de la incidencia de IAM (odds ratio=0,49 [IC, 0,26 to 0,93]; P = 0.030)<sup>16</sup>.*

*Por otro lado, actualmente, están en curso dos ensayos clínicos: FOURIER<sup>20</sup> que incluirá 27.564 pacientes de alto riesgo cardiovascular aleatorizados a evolocumab vs placebo y ODYSSEY OUTCOMES<sup>21</sup> que incluirá 18.000 pacientes post síndrome coronario agudo aleatorizados a alirocumab vs placebo. En ambos estudios el inhibidor de la PCSK9 se asocia siempre a estatinas y la variable primaria es el primer evento cardiovascular que ocurra en el seguimiento. Se espera disponer de los resultados de ambos ensayos entre 2017-2018<sup>20-22</sup>.*

Los resultados de los ensayos clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente, pacientes con cardiopatía isquémica crónica y otras formas de presentación clínica de la enfermedad aterotrombótica nos ayudarán a precisar el papel de estos compuestos en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica<sup>20,21</sup>.

Como consecuencia de la reciente incorporación de los inhibidores de la PCSK9 en el arsenal terapéutico hipolipemiente disponible en España, la Sociedad Española de Cardiología ha elaborado el presente documento con el objetivo de posicionar esta opción terapéutica en el ámbito de la enfermedad coronaria.

## METODOLOGÍA

La elaboración de este documento es el resultado de un *Advisory Board Strategy* que se caracteriza, principalmente, por una sesión de trabajo participativa en forma de grupo nominal dinamizada mediante una tormenta de ideas estructurada, basada en la metodología Metaplan®, que propicia el debate ordenado y la puesta en común del conocimiento compartido a través de una aportación equilibrada y equitativa de todos los participantes.

Para la preparación de esta sesión de trabajo se predefinieron los objetivos del documento, la metodología y el diseño de la sesión con los coordinadores. En la reunión participativa, se expusieron los aspectos predefinidos y se consensuaron, junto a los contenidos del documento, por todos los autores.

Concretamente, en dicha reunión, todos los autores participaron en la identificación de:

- Las necesidades a cubrir en pacientes de elevado, o muy elevado, RCV con los tratamientos hipolipemiantes.
- La aportación de los inhibidores de la PCSK9 en las necesidades identificadas.
- Las limitaciones esperadas de los inhibidores de la PCSK9.
- Los perfiles de pacientes de elevado, o muy elevado, RCV prioritarios en el empleo de los inhibidores de la PCSK9 en el escenario de la enfermedad coronaria.

Debido al elevado número de perfiles de pacientes extraídos en la reunión, se acordó realizar una ronda de valoración individual para seleccionar aquellos con mayor prioridad en el empleo de los inhibidores de la PCSK9 a desarrollar en este documento.

Tras la selección de los perfiles más prioritarios y con las aportaciones extraídas de la sesión de trabajo participativa, los autores redactaron los contenidos del documento según opinión de experto justificando sus aseveraciones con las referencias bibliográficas obtenidas tras una revisión narrativa de la literatura.

## NECESIDADES NO CUBIERTAS EN PACIENTES DE ELEVADO RCV CON LOS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTE ORALES

La no consecución de los objetivos terapéuticos en pacientes con elevado RCV, con los tratamientos hipolipemiantes hasta ahora disponibles en España, es debida principalmente al empleo de dosis insuficientes de estatinas, a la intolerancia a las dosis más elevadas, o a la falta de adherencia al tratamiento hipolipemiente; aunque también han sido identificadas como posibles causas, no asociar otros fármacos hipocolesterolemiantes a las estatinas y a la falta de convencimiento o formación de los médicos implicados en el tratamiento de estos pacientes acerca de los beneficios de alcanzar niveles muy bajos de cLDL.

El control estricto de los valores de cLDL hasta 70 mg/dl, o incluso inferiores, en pacientes de muy elevado RCV ha demostrado mejorar el pronóstico tras un SCA<sup>23</sup>. Sin embargo, y en el mejor de los escenarios, cuando se siguen de forma correcta todas las normas de tratamiento; es decir, cuando no existe ninguna de las causas anteriores, aún persiste un gran número de pacientes que no alcanzan los niveles deseados de cLDL<70 mg/dl. Esto es debido a que las estatinas, incluso las más potentes (atorvastatina y rosuvastatina), no consiguen reducciones de cLDL suficientes en un número significativo de pacientes debido a la variabilidad de su efecto (la misma dosis consigue reducciones diferentes en cada paciente) y/o a los niveles basales de cLDL antes del tratamiento, que en muchos enfermos son tan elevados que, incluso con el máximo efecto de las estatinas asociadas o no a ezetimiba, no se consigue llegar a cLDL<70 mg/dl.

Seguidamente se muestran las **características de los pacientes con elevado RCV que requieren un estricto control de los niveles de cLDL:**

- **Hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota** por ser un escenario de elevada dificultad para conseguir los niveles objetivo, tanto en prevención primaria como secundaria.
- **Intolerancia o contraindicación a estatinas**, tanto en prevención primaria como secundaria.
- La intolerancia a estatinas es un síndrome clínico caracterizado por: 1) La incapacidad para tolerar al menos dos estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis; 2) Efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas; 3) Resolución o mejora significativa de los síntomas o de las alteraciones analíticas, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina; 4) Síntomas o alteraciones analíticas no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.<sup>18, 24</sup>
- **Recurrencia de eventos cardiovasculares.** Incluidos los pacientes con eventos CV recurrentes a pesar de objetivo cLDL alcanzado (cLDL <70 mg/dl) mediante un tratamiento hipolipemiente óptimo.
- **Insuficiente respuesta al tratamiento hipolipemiente óptimo recibido;** es decir, pacientes de elevado o muy elevado RCV que no alcanzan objetivos de cLDL pese a recibir un tratamiento hipolipemiente óptimo.

## APORTACIONES Y LIMITACIONES ESPERADAS DE LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9

### ¿Qué aportan los inhibidores de la PCSK9?

Ante las necesidades identificadas con las opciones terapéuticas hasta ahora disponibles para el tratamiento de la dislipemia, se considera que la inclusión de los inhibidores de la PCSK9 aportarán los siguientes beneficios en el manejo de los pacientes de elevado riesgo cardiovascular:

- **Reducción muy marcada del cLDL sobre el tratamiento estándar con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes.** Esto permite que un número importante de pacientes alcancen el objetivo terapéutico indicado en las guías de práctica clínica, especialmente en pacientes que no hayan sido capaces de conseguirlo con los fármacos actuales.
- **Posibilidad de combinarse con estatinas para alcanzar niveles objetivos de cLDL.**
- **Buena opción terapéutica en pacientes intolerantes a las estatinas.** De esta forma podrían alcanzarse objetivos terapéuticos en pacientes de alto riesgo.
- **Resultados iniciales prometedores en cuanto a la reducción de eventos clínicos<sup>15</sup>.** Los estudios muestran una tendencia significativa en la reducción de eventos clínicos, lo que permite esperar que habrá una reducción marcada a largo plazo. Sin embargo, es necesario que los estudios en marcha (FOURIER, ODISEY OUTCOMES, etc.) lo confirmen <sup>11, 20</sup>.
- **Facilidad de administración.** La administración mensual (evolcumab) o cada dos semanas (alirocumab y evolcumab) puede facilitar el cumplimiento terapéutico, a diferencia de posologías diarias que pueden ocasionar olvidos <sup>17, 19</sup>.
- **Buena tolerancia con una ratio efectividad/seguridad muy favorable.** Aunque no se han detectado problemas de seguridad importantes en los estudios disponibles, no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo. Así pues, habrá que esperar el resultado de los estudios en curso <sup>18</sup>.
- **Los datos disponibles indican que, aunque los fármacos son costosos, pueden ser coste-efectivos en pacientes de muy alto riesgo.**

## ¿Cuáles son las limitaciones de los inhibidores de PCSK9?

Seguidamente se enumeran las limitaciones identificadas para los inhibidores de PCSK9:

- El efecto de los inhibidores de la PCSK9 sobre la **morbilidad y la mortalidad** cardiovascular no se ha establecido todavía<sup>17, 19</sup>.
- **Experiencia limitada** sobre la seguridad **a largo plazo** y de los efectos del fármaco en **poblaciones especiales** de pacientes: ancianos, insuficiencia renal grave, etc<sup>17-19</sup>.
- **Escaso conocimiento** del efecto sobre alteraciones **neurocognitivas**<sup>18, 25</sup>
- Son necesarios **estudios de coste-efectividad** para determinar los grupos de pacientes en los que los fármacos sean más eficientes.
- La **vía de administración** subcutánea es poco conocida en esta indicación y puede haber problemas de adherencia:
  - El paciente puede mostrarse reacio a utilizar esta vía para un tratamiento preventivo, especialmente en prevención primaria CV.
  - El paciente necesita un cierto entrenamiento para poder administrarse el fármaco.
    - Aunque leves, pueden aparecer efectos adversos en la zona de inyección.
    - Dificultad de uso para pacientes con discapacidad (dificultad visual, ictus, etc.)
- De momento, **no existe experiencia sobre el impacto en la adherencia** a este tipo de tratamiento hipolipemiante.

## IMPLICACIONES DEL USO DE LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9

### Implicaciones en la práctica clínica

La aparición de los inhibidores de la PCSK9 supone beneficios en la práctica clínica a dos niveles:

- El tratamiento con inhibidores de la PCSK9 favorecerá la **consecución de los objetivos terapéuticos** de los pacientes y conseguirá mantener muchos pacientes dentro de los límites deseables de cLDL, hecho que redundará en una mejoría en el pronóstico a medio y largo plazo.
- En segundo lugar, puede favorecer la **adherencia terapéutica**, por su pauta de administración cada dos semanas o mensual, y su **buen perfil de seguridad**<sup>11, 12</sup>.

Los pacientes adherentes al tratamiento con buen control de los factores de riesgo cardiovascular presentan mejor pronóstico<sup>10</sup>. En el caso particular de pacientes que han sufrido más de un SCA, las recurrencias conllevan un riesgo vital para el paciente, una mayor posibilidad de afectar negativamente a la función ventricular y una percepción de deterioro de la calidad de vida. Además, en estos casos existe mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular y clínica de insuficiencia cardíaca, condicionando la dependencia y comportando un mayor consumo de recursos. Por ello, son innegables los beneficios clínicos que se derivan de un buen control de los factores de riesgo cardiovascular y de evitar nuevos episodios de SCA.

### Implicaciones socioeconómicas

Cuando se publiquen los resultados de los estudios de evolución a largo plazo (actualmente en marcha), se podrá evaluar el impacto en la reducción de eventos y las implicaciones socioeconómicas del uso de inhibidores de la PCSK9.

Los grandes registros clínicos nacionales e internacionales muestran, por ejemplo, que los pacientes con cardiopatía isquémica tienen una alta tasa de recurrencias de complicaciones cardiovasculares, como reinfarto o ingresos por insuficiencia cardíaca congestiva<sup>26, 27</sup>. Donde, los ingresos y/o reingresos son, *per se*, una fuente importante de consumo de recursos sanitarios.

En la misma línea, el beneficio absoluto individual en términos de reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas es proporcional al riesgo cardiovascular del paciente. Por tanto, la disminución de eventos cardiovasculares que acompaña el descenso del cLDL se traduce también en una reducción del coste sanitario total de estos pacientes.

Asimismo, conviene conocer la carga de la enfermedad que incluye el coste de la asistencia sanitaria de las enfermedades cardiovasculares, que en la Unión Europea (EU) asciende a unos 106.000 millones de euros al año<sup>28</sup>, y la pérdida de productividad durante la hospitalización y el período posterior de recuperación de los pacientes laboralmente activos.

## PERFILES PRIORITARIOS EN EL EMPLEO DE LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9

Se define como tratamiento hipolipemiante óptimo el recomendado actualmente en las guías; esto es, en la mayor parte de los casos, estatinas a las dosis máximas toleradas en monoterapia o en combinación con ezetimiba.

### Pacientes en prevención secundaria

**Pacientes con hipercolesterolemia familiar y cardiopatía isquémica con cLDL > 70 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiante óptimo**

Este perfil hace referencia a los pacientes con el diagnóstico clínico y/o genético de hipercolesterolemia familiar (HF) y con cardiopatía isquémica (CI), en los que el objetivo de control de la hipercolesterolemia es reducir el cLDL a valores menores de 70 mg/dl.

La HF, *per se*, es un importante factor de riesgo de enfermedad coronaria precoz<sup>29</sup>, por lo que las probabilidades de tener una nueva complicación cardiovascular, especialmente, un nuevo evento coronario agudo es muy alta.

El control estricto de los valores de cLDL hasta 70 mg/dl, o incluso menores, ha demostrado mejorar el pronóstico tras un síndrome coronario agudo (SCA)<sup>23</sup>. En estos pacientes con valores de cLDL muy elevados, el tratamiento en monoterapia con dosis altas de estatinas suele ser insuficiente para alcanzar el objetivo terapéutico, siendo necesario el tratamiento combinado con otros fármacos, generalmente ezetimiba<sup>29</sup>. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes con HF que alcanzan el objetivo de control de cLDL < 70 mg/dl con el tratamiento hipolipemiante óptimo sigue siendo muy bajo<sup>30</sup>. Por ello, este perfil se considera prioritario para la utilización de los inhibidores de la PCSK9 cuando no se alcanzan objetivos con el tratamiento hipolipemiante óptimo disponible hasta ahora.

## Pacientes con cardiopatía isquémica reciente (<12 meses) con cLDL>100 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiante óptimo

Este perfil hace referencia a los pacientes que han sido diagnosticados de CI en el último año y que mantienen niveles de cLDL>100mg/dl a pesar de un tratamiento hipolipemiante óptimo como el recomendado en las guías.

Dicho perfil es ya considerado de muy alto riesgo por el diagnóstico de CI reciente, ya que la incidencia de nuevos eventos es mayor en los primeros meses tras el diagnóstico, especialmente si se trata de SCA.

Un registro nacional sueco de una población no seleccionada de 108.315 pacientes que sobrevivieron, al menos, una semana a un infarto de miocardio (IM), nos permite conocer que la incidencia de muerte cardiovascular, IM no fatal o accidente vascular cerebral (AVC) fue del 18,3% en el primer año, de los cuales un 55% sufrieron un IM no fatal. En aquellos que se habían mantenido asintomáticos durante el primer año, la incidencia de este evento combinado fue del 20% hasta los 3 años, de ellos el 40,8% se manifestó en forma de IM no fatal<sup>31</sup>. Así pues, este registro nos ofrece una perspectiva de la vida real en una población de edad media mayor a 70 años y comorbilidades asociadas que condicionan a un peor pronóstico, pero en un medio con alta calidad asistencial.

Por otro lado, el RCV se ve incrementado por la presencia de niveles de cLDL muy alejados de lo ideal. En la actualidad alrededor de un 75% de los pacientes que han presentado un SCA tienen unos niveles de cLDL por encima de 70 mg/dl<sup>32</sup>. Teniendo en cuenta que el riesgo residual elevado de este perfil de paciente, de hasta un 9% en los tres años siguientes al SCA<sup>33</sup>, y la mayor probabilidad de progresión de la enfermedad aterosclerótica en los que no se puede ajustar de forma correcta los niveles de cLDL, es necesario mejorar su manejo; y para ello, es preciso utilizar fármacos más potentes.

La reducción del riesgo que se puede conseguir con un descenso de cLDL de magnitud similar a la observada en estudios previos con fármacos inhibidores de la PCSK9 sería equivalente a la que se ha obtenido en la última década a través de la disminución del tabaquismo y la mejoría del tratamiento<sup>34</sup>.

Por tanto, se considera prioritario para el uso de los inhibidores de la PCSK9 el paciente con un diagnóstico reciente (<12 meses) de enfermedad coronaria y con niveles de cLDL superiores a 100 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiante óptimo. Dentro de este grupo, se considera que tendrán un mayor beneficio aquellos pacientes de mayor riesgo por su diagnóstico más reciente y/o por valores de cLDL más alejados del objetivo.

*Por ejemplo, tendrán un mayor beneficio pacientes con valores de cLDL en los que a priori podemos saber que no llegaremos a cumplir con los objetivos de tratamiento (cLDL<70 mg/dl) a pesar de tratamiento hipolipemiante óptimo. Conociendo que, con el tratamiento oral a dosis máximas se pueden conseguir disminuciones de cLDL de alrededor del 60%<sup>35</sup>, el paciente en los que se prevé que no se alcanzará objetivos será el paciente con valores cLDL basales superiores doble del objetivo marcado por las guías<sup>7</sup>, es decir, cLDL>140mg/dl.*

## **Pacientes con cardiopatía isquémica estable con cLDL>100 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiante óptimo**

Este perfil de paciente refiere a aquellos con CI estable, en el que se incluyen aquellos en la fase estable post-SCA, que presentan niveles de cLDL superiores a 100 mg/dl. Por tanto, este perfil comprende tanto a los pacientes con angina crónica estable como los pacientes estabilizados que han sufrido algún episodio clínico documentado de SCA (infarto de miocardio con o sin revascularización coronaria) con niveles de cLDL superiores a 100 mg/dl.

Las guías de práctica clínica sobre dislipemias y sobre prevención consideran este perfil de muy alto riesgo cardiovascular. Concretamente, destacan que para este perfil de pacientes hay sólidas evidencias sobre la reducción del riesgo cardiovascular y de la mortalidad total resultante de la reducción del cLDL hasta los niveles recomendados<sup>7, 8</sup>. De ahí la importancia de cumplir los objetivos recomendados por las guías de un control estricto de los factores de riesgo, incluyendo unos niveles de cLDL<70 mg/dl (que incluso es posible se reduzcan a < 50 mg/dl si se tienen en cuenta los resultados del estudio IMPROVE-IT en pacientes tras un SCA reciente)<sup>6</sup>.

A la luz de lo anteriormente señalado, consideramos que este perfil de pacientes se beneficiaría de forma prioritaria de los nuevos fármacos hipolipemiantes debido al muy elevado RCV que presentan basalmente, y que es mayor cuanto mayores son los niveles de cLDL, especialmente cuando se documente el impacto en la morbilidad y mortalidad de estos fármacos.

**Pacientes con síndrome coronario agudo recurrente o con cardiopatía isquémica crónica que presentan un síndrome coronario agudo y no se consigue alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL <70 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiante óptimo**

El pronóstico a largo plazo de los pacientes que han sido hospitalizados por un SCA definido como infarto con elevación persistente del segmento ST (IAMCEST), infarto sin elevación persistente del segmento ST (IAMSEST) y angina inestable (AI) no es en absoluto benigno.

Los pacientes con un SCA recurrente tienen un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad, tanto intrahospitalaria como extrahospitalaria<sup>36-42</sup>.

En un estudio retrospectivo español, en el que se incluyeron 4.345 pacientes que sobrevivieron la fase hospitalaria de un SCA, el 21,5% presentaron el evento combinado de muerte cardiovascular, IAM o AVC en un seguimiento a 5 años. Este riesgo fue especialmente elevado en el primer año en el que se concentran el 34,8% de los eventos registrados en todo el período de observación<sup>43</sup>.

En registros clínicos de grandes bases de datos, exponentes del mundo real, la mortalidad a los 7 años del IAM, en el caso de un primer IAM vs un IAM recurrente, es del 31% vs 58% en varones y del 47% vs 74% en mujeres, respectivamente<sup>38</sup>. El impacto de un segundo infarto sobre la mortalidad, es aún mayor en pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo como consecuencia del primer infarto<sup>44</sup>. En estas circunstancias, la mortalidad en los primeros 7 días es del 20,5%, persistiendo el riesgo de muerte tras un año de seguimiento 2,4 veces por encima del de los pacientes sin reinfarcto, falleciendo el 38,3% frente al 10,3%.

Por otro lado, del proyecto AMIS-Plus se extrae que hubo diferencias en la mortalidad (6,7% vs 2,9%;  $p < 0,001$ ) y la tasa de rehospitalizaciones (27% vs 22,6%;  $p = 0,026$ ) entre los sujetos con y sin antecedentes previos de cardiopatía isquémica<sup>40</sup>.

Estos datos demuestran el elevado riesgo de recurrencia y de muerte que tienen los pacientes con SCA, e indican la necesidad de instaurar medidas óptimas de protección cardiovascular especialmente en aquellos pacientes que presentan más de un episodio de SCA, así como en aquellos pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica estable que presentan un episodio de SCA. Por todo ello, se considera prioritario el uso de inhibidores de la PCSK9 en estos pacientes cuando no se consigue alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL < 70mg/dl a pesar de dosis máximas toleradas de hipolipemiantes orales.

**Pacientes con cardiopatía isquémica en los que no se alcanza el objetivo terapéutico porque existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas**

Dentro de los pacientes con CI existe un grupo cuyos niveles de cLDL no alcanzan el objetivo terapéutico debido a que son intolerantes a estatinas o a que, aunque las toleran, no lo hacen a las dosis necesarias para llegar al nivel de cLDL deseado a causa de los efectos adversos. Según diferentes estudios, este grupo alcanza un 15% del total de pacientes con indicación de tratamiento<sup>45, 46</sup>. Por otra parte, se debe tener en cuenta también que el abandono de la terapia con estatinas se asocia con un empeoramiento del pronóstico cardiovascular en los pacientes coronarios<sup>47</sup>.

Por tanto, en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica en los que no se alcanza el objetivo terapéutico porque no toleran las dosis altas de estatinas, o bien están contraindicadas, estaría justificada la indicación de inhibidores de la PCSK9 para llegar al objetivo de cLDL.

## Pacientes en prevención primaria

### Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin enfermedad cardiovascular con cLDL > 130 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiante óptimo

La HF es el trastorno hereditario más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura<sup>48, 49</sup>. El riesgo de presentar un infarto de miocardio antes de los 60 años es de aproximadamente 50% en los varones y del 30% en mujeres sin tratamiento. Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante con alta penetrancia y se expresa desde el nacimiento. Se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL (RLDL, 90%) y menos frecuentemente en el gen de la APOB y del PCSK9. Su prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 300-500 personas en la población general. Se estima que en España hay unas 100.000 personas con HF y la mayoría están sin diagnosticar. Clínicamente se caracteriza por: hipercolesterolemia (cLDL), historia familiar de hipercolesterolemia, ECV prematura y presencia de xantomas tendinosos y arco corneal. El diagnóstico se puede sospechar con criterios clínicos, aunque idealmente el diagnóstico genético es el definitivo. Para la identificación precoz en los familiares de un caso ya diagnosticado, es recomendable la realización de la cascada familiar que se puede hacer con los niveles de cLDL y, cuando se dispone, conjuntamente con el estudio genético.

De acuerdo a las últimas guías europeas de la EAS y ESC<sup>7, 8, 48, 50, 51</sup>, los pacientes con HF deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular, y por tanto el objetivo en cLDL debería ser inferior a 100 mg/dl o bien una reducción en cLDL de al menos un 50%. En los sujetos sin clínica de enfermedad cardiovascular, la detección de la aterosclerosis subclínica puede contribuir a estratificar mejor el riesgo CV y por tanto es recomendable su identificación mediante técnicas de imagen no invasivas. El tratamiento es crónico con dosis altas de estatinas potentes y generalmente se precisa tratamiento combinado con otros fármacos como ezetimiba. Actualmente, disponemos de nuevos fármacos reductores del colesterol dirigidos especialmente a los pacientes con HF (tanto heterocigota como homocigota) que bloquean la actividad plasmática de la PCSK9, mejoran la funcionalidad del receptor de cLDL y su empleo se acompaña de una reducción marcada del cLDL.

En este perfil de paciente con muy elevado riesgo cardiovascular en el que se precisa un control óptimo del cLDL, cuando no es posible alcanzarlo con las opciones de tratamiento disponibles hasta ahora, es prioritario el uso de los inhibidores de la PCSK9.

## **Pacientes sin enfermedad cardiovascular pero muy alto riesgo cardiovascular con valores de cLDL>130 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiante óptimo**

En este perfil se incluyen aquellos pacientes sin enfermedad cardiovascular pero con muy elevado RCV, pudiendo ser por diferentes motivos, y que presentan niveles de cLDL>130 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiante óptimo.

Para ser incluidos en este perfil, los pacientes deberán reunir los factores necesarios para ser considerados de RCV muy alto según las directrices europeas sobre dislipemia (diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con lesión en órgano diana, filtrado glomerular estimado (FGe) <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> o un SCORE>10%)<sup>52</sup>.

Por otro lado, en este perfil no se incluyen los pacientes con alguna alteración genética conocida asociada a la hipercolesterolemia familiar (como mutaciones puntuales y deleciones/inserciones del gen LDL, de la APOB y PCSK9)<sup>53-55</sup>, debido a que ya están contemplados en el perfil anterior. Sin embargo, sí se incluirían aquellos individuos con valores de cLDL>130 mg/dl, tras tratamiento hipolipemiante óptimo, como consecuencia de alteraciones poligénicas u otras alteraciones genéticas todavía no identificadas y que pueden ser transmisibles<sup>56, 57</sup>.

El uso de inhibidores de la PCSK9 en estos pacientes se justifica por el muy elevado RCV y por los niveles de cLDL>130 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiante óptimo, muy alejados del objetivo de reducción del cLDL recomendado en las guías establecido según el RCV.

## CONCLUSIONES

En muchas ocasiones no es posible diferenciar las causas de la falta de consecución de los niveles objetivo de cLDL, que pueden ser debidas tanto a la falta de eficacia de un tratamiento óptimamente aplicado, a la variabilidad individual de la respuesta al tratamiento hipolipemiante o a que el paciente no siga correctamente el tratamiento prescrito. Sin embargo, sea por el motivo que sea, el hecho es que muchos pacientes con cardiopatía isquémica con un tratamiento hipolipemiante teóricamente óptimo no alcanzan los niveles de cLDL recomendados para reducir su riesgo cardiovascular.

La adición de fármacos al arsenal terapéutico como los inhibidores de la PCSK9, ha demostrado obtener descensos muy marcados de cLDL, facilitando alcanzar los niveles recomendados. Su utilización se asociará, presumiblemente, a un significativo descenso del riesgo cardiovascular global y a una menor incidencia de eventos mayores y mortalidad, una mejor calidad de vida y una reducción de costes para el sistema sanitario.

Aunque las situaciones clínicas planteadas en este documento se refieren exclusivamente a enfermedad ateromatosa coronaria (EAC), las mismas conclusiones podrían aplicarse a otras situaciones de origen ateromatoso como la enfermedad arterial periférica (EAP) o la cerebrovascular isquémica.

**Tabla 1. Perfiles de pacientes de elevado o muy elevado RCV con mayor prioridad en el empleo de los inhibidores de la PCSK9 en el ámbito de la enfermedad coronaria:**

### PACIENTES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

PERFIL CLÍNICO	NIVEL DE cLDL (mg/dl) TRAS TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE ÓPTIMO <sup>i</sup>
HF <sup>ii</sup> + CI	>70
CI RECIENTE (<12 meses)	>100
CI ESTABLE	>100
SCA / REINCIDENCIA DE SCA / CI ESTABLE QUE PRESENTA UN NUEVO SCA	>70
CI + INTOLERANCIA/CONTRAINDICACIÓN A ESTATINAS	En todos los pacientes con necesidad de control del cLDL

### PACIENTES EN PREVENCIÓN PRIMARIA

PERFIL CLÍNICO	NIVEL DE cLDL (mg/dl) TRAS TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE ÓPTIMO <sup>i</sup>
HF <sup>ii</sup>	>130
MUY ELEVADO RCV	>130

<sup>i</sup> Se define como tratamiento hipolipemiante óptimo el recomendado actualmente en las guías, siendo este en la mayor parte de los casos estatinas, en monoterapia o en combinación con ezetimiba, a dosis máximas toleradas.

<sup>ii</sup> Evolocumab tiene indicación en HFHo<sup>17,19</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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(9753):1670-81.
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. 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(9841):581-90.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(9):1071-80.
4. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295(13):1556-65.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350(15):1495-504.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25):2387-97.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33(13):1635-701.
8. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32(14):1769-818.
9. Cordero A, Galve E, Bertomeu-Martinez V, Bueno H, Facila L, Alegria E, et al. Trends in Risk Factors and Treatments in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Seen at Cardiology Clinics Between 2006 and 2014. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015.
10. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015.
11. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1489-99.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1500-9.
13. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J*. 2015; 36(36):2415-24.
14. Stein EA, Raal FJ. New therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2014; 43(4):1007-33.
15. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(25):2344-53.
16. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1):40-51.
17. Ficha Técnica de Alirocumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Autorizado 8 Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf).
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. [Publicado 3 Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
19. Ficha Técnica de Evolocumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Autorizado 19 Agosto 2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151016002/FT\\_1151016002.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151016002/FT_1151016002.pdf).
20. Amgen. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2016 Feb 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633> NLM Identifier: NCT01764633.

21. Sanofi. FODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2016 Feb 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402> NLM Identifier: NCT01663402.
22. Sanofi y Regeneron anuncian la autorización de Praluent® (alirocumab) en la Unión Europea para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Sanofi. 29 septiembre 2015. <http://sanofinoticias.es/notas-de-prensa-detail.php?IdNotaDePrensa=64>.
23. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(8):1411-6.
24. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of medical science : AMS.* 2015; 11(1):1-23.
25. Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf.* 2015; 38(6):519-26.
26. Andres E, Cordero A, Magan P, Alegria E, Leon M, Luengo E, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardial infarction: an eight-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65(5):414-20.
27. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010; 304(12):1350-7.
28. Leal J L-FR, Gray A. Economic Costs. In: Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012.* European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
29. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis.* 2015; 241(1):169-75.
30. Mata N, Alonso R, Badimon L, Padro T, Fuentes F, Muniz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids in health and disease.* 2011; 10:94.
31. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015; 36(19):1163-70.
32. de la Sierra A, Pinto X, Guisjarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J, et al. Prevalence, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain. *Adv Ther.* 2015; 32(10):944-61.
33. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 367(22):2089-99.
34. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(24):2638-51.
35. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014; 232(1):86-93.
36. Shotan A, Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, Reicher-Reiss H, Arad M, et al. Prognosis of patients with a recurrent acute myocardial infarction before and in the reperfusion era--a national study. *Am Heart J.* 2001; 141(3):478-84.
37. Buch P, Rasmussen S, Gislason GH, Rasmussen JN, Kober L, Gadsboll N, et al. Temporal decline in the prognostic impact of a recurrent acute myocardial infarction 1985 to 2002. *Heart.* 2007; 93(2):210-5.
38. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.* 2012; 5(4):532-40.
39. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med.* 2002; 162(21):2405-10.
40. Radovanovic D, Maurer L, Bertel O, Witassek F, Urban P, Stauffer JC, et al. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. *Journal of cardiology.* 2016.
41. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2013; 77(2):439-46.
42. Benhorin J, Moss AJ, Oakes D. Prognostic significance of nonfatal myocardial reinfarction. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(2):253-8.
43. Abu-Assi E, Lopez-Lopez A, Gonzalez-Salvado V, Redondo-Dieguez A, Pena-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69(1):11-8.

44. Thune JJ, Signorovitch JE, Kober L, McMurray JJ, Swedberg K, Rouleau J, et al. Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(2):148-53.
45. Kones R, Rumana U. Current Treatment of Dyslipidemia: A New Paradigm for Statin Drug Use and the Need for Additional Therapies. *Drugs.* 2015; 75(11):1187-99.
46. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, Cohen JD, Jacobson TA. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(1):69-76.
47. Simpson RJ, Jr., Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *J Clin Lipidol.* 2010; 4(6):462-71.
48. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimon L, Diaz-Diaz JL, et al. [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document]. *Semergen.* 2015; 41(1):24-33.
49. Mata P, Alonso R, Perez-Jimenez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014; 67(9):685-8.
50. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis.* 2015; 243(1):257-9.
51. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *European journal of preventive cardiology.* 2015; 22(7):849-54.
52. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217(1):3-46.
53. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(3 Suppl):S9-17.
54. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; 50 Suppl:S172-7.
55. Naoumova RP, Tosi I, Patel D, Neuwirth C, Horswell SD, Marais AD, et al. Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene: long-term follow-up and treatment response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(12):2654-60.
56. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(19):1935-47.
57. Stein EA, Raal FJ. Polygenic familial hypercholesterolaemia: does it matter? *Lancet.* 2013; 381(9874):1255-7.