

# Dislipidemias, ¿qué hay de nuevo?

Walter Masson

## RESUMEN

En los últimos años han surgido algunas investigaciones y guías de práctica clínica relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias, que aportaron nuevos conocimientos (y controversias) sobre dicha problemática. En este resumen se describen, en primer lugar, las características de las “nuevas guías” norteamericanas para el manejo del colesterol publicadas a fines de 2013 y se comparan con las recomendaciones tradicionales. En segundo lugar, se analizan los últimos estudios que evaluaron el impacto cardiovascular de otros fármacos hipolipemiantes (ezetimibe y ácido nicotínico) en pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas. Finalmente, se mencionan las nuevas drogas hipolipemiantes desarrolladas en los últimos años, como el lomitapide, el mipomersen y los inhibidores de la PCSK9, y se comentan el mecanismo de acción, su eficacia, sus efectos colaterales y los escenarios clínicos en donde podrían utilizarse.

**Palabras clave:** guías clínicas, dislipidemias, niacina, ezetimibe, lomitapide, mipomersen, inhibidores de la PCSK9.

## DYSLIPIDEMIA, WHAT'S NEW?

### ABSTRACT

In recent years, some research and clinical practice guidelines related to the diagnosis and treatment of dyslipidemia, which provided new knowledge (and controversy) about this problem have emerged. In this review, the characteristics of the American “new guidelines” for cholesterol management published by the end of 2013 are described, and they are compared with the traditional recommendations. In addition, recent studies assessing the cardiovascular impact of other lipid-lowering drugs (ezetimibe and nicotinic acid) in patients in secondary prevention treated with statins are analyzed. Finally, new hypolipidemic drugs developed in recent years are mentioned (lomitapide, mipomersen and PCSK9 inhibitors), discussing the mechanism of action, efficacy, side effects and clinical settings where they could be used.

**Key words:** clinical guidelines, dyslipidemia, niacin, ezetimibe, lomitapide, mipomersen, PCSK9 inhibitors.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2015; 35(3): 91-96.

En los últimos tres años han surgido algunas investigaciones y guías de práctica clínica relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias que aportaron nuevos conocimientos (y controversias) sobre dicha problemática. Si bien hay mucha información para analizar, la intención de este resumen es puntualizar tres aspectos: 1) “nuevas” versus “viejas” guías de práctica clínica para el manejo del colesterol; 2) combinación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes; 3) nuevos fármacos para el manejo del colesterol.

## “NUEVAS” GUÍAS VERSUS “VIEJAS” GUÍAS PARA EL MANEJO DEL COLESTEROL

A decir verdad, cuando cito las “nuevas guías” me estoy refiriendo puntualmente a la actualización de la “guía de tratamiento del colesterol” (conocida también como ATP IV) publicada a fines de 2013 por la Fuerza de Tareas del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC-AHA). Este documento reemplaza al ya conocido ATP III publicado en el año 2002 y actualizado

en 2004. Esta nueva guía, cambia radicalmente el enfoque del tratamiento hipolipemiante para la reducción del riesgo cardiovascular.

La posición tradicional de la mayoría de las guías, entre ellas las europeas, las canadienses, las recomendaciones locales dadas por la Sociedad Argentina de Cardiología e, incluso, por otras sociedades norteamericanas (por ejemplo la Sociedad Norteamericana de Lípidos), es establecer metas terapéuticas de C-LDL según el riesgo de los pacientes. Se basa en el concepto de “cuanto más bajo el nivel de C-LDL, mejor”. Las metas lipídicas deben ser más bajas en aquellos pacientes con mayor riesgo. Así nacieron los “objetivos terapéuticos” de C-LDL < 100 mg/dL y más recientemente < 70 mg/dL para los pacientes con un riesgo cardiovascular más elevado. Esta estrategia implica además individualizar el tratamiento y verificar que los objetivos se cumplan. Asimismo, la estrategia tradicional considera, además del objetivo primario que es la meta de C-LDL, otras metas lipídicas “secundarias” como por ejemplo el colesterol no HDL o la apolipoproteína B.

Las nuevas guías establecen que no hay evidencia suficiente que apoye la titulación de fármacos buscando metas específicas de tratamiento. Su espíritu se basa fundamentalmente en la evidencia proveniente de los grandes ensayos clínicos que evaluaron las estatinas en

“dosis fijas” en ciertas poblaciones. Sobre la base del descenso esperado promedio del C-LDL, clasifican las estatinas como de “alta intensidad” ( $\geq 50\%$  de descenso), “moderada intensidad” (30 a 49% de descenso) y “baja intensidad” ( $< 30\%$  de descenso). Asimismo, recomiendan la utilización de un nuevo puntaje de riesgo cardiovascular que reemplaza el tradicional puntaje de Framingham. Es así como las nuevas guías identifican 4 grupos de pacientes a los cuales deberíamos medicar con estatinas, aplicando la siguiente estrategia terapéutica:

1) Pacientes con antecedentes cardiovasculares. En este caso se recomiendan estatinas de alta intensidad (como atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg). En los sujetos  $> 75$  años es razonable utilizar dosis de intensidad moderada.

2) Pacientes con un C-LDL  $\geq 190$  mg/dL. En este caso, también se recomienda utilizar estatinas de “alta intensidad”.

3) Pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular entre 40 y 75 años y un nivel de C-LDL entre 70 y 189 mg/dL. Si el riesgo estimado de enfermedad cardiovascular es  $\geq 7,5\%$  a 10 años, la guía recomienda un régimen de “alta intensidad” de estatinas. Si el riesgo es  $< 7,5\%$ , la recomendación formal es utilizar estatinas de “moderada intensidad”.

4) Prevención primaria en individuos sin enfermedad cardiovascular clínica ni diabetes con un C-LDL entre 70 y 189 mg/dL y una edad entre 40 y 75 años. En este grupo, el inicio del tratamiento con estatinas se debe basar en el riesgo calculado por el nuevo puntaje. Si el riesgo es  $\geq 7,5\%$  a 10 años se recomienda iniciar un régimen de “moderada” o “alta intensidad”. Si el riesgo se encuentra entre 5-7,5% se debería considerar la posibilidad de iniciar tratamiento teniendo en cuenta otros factores asociados. Efectivamente, las nuevas guías reemplazan las “metas de C-LDL” por un algoritmo más sencillo y mecanizado. No consideran otros marcadores o metas lipídicas y focalizan el tratamiento en las estatinas, dejando de lado otras herramientas terapéuticas hipolipemiantes. Las nuevas guías desalientan las mediciones en el seguimiento del C-LDL como método para monitorizar el tratamiento hacia alguna meta específica, aunque lo consideran para valorar la adherencia a la medicación.

Es importante remarcar que actualmente las “nuevas guías” estadounidenses son las únicas que recomiendan esta estrategia. El resto de las recomendaciones, aun cuando cronológicamente se conocieron después de dichas guías, contemplan seguir con la búsqueda de metas de C-LDL ajustadas por el riesgo de los pacientes, y son más “exigentes” en el caso de pacientes con mayor riesgo. Esta estrategia determina el uso de estatinas como fármacos de primera elección que pueden combinarse con otras drogas cuando los objetivos no se cumplen. Esta decisión está basada, en primer lugar, en que los grandes ensayos que evaluaron

altas dosis de estatinas mostraron que el mayor descenso del C-LDL se acompañó consiguientemente de una mayor reducción de los eventos cardiovasculares, sin observar un “valor crítico” a partir del cual no hay más beneficio o, incluso, perjuicio. En segundo lugar, la observación de que algunos fármacos no estatinicos pueden reducir también el riesgo cardiovascular, avalando la hipótesis de que el descenso C-LDL es el factor principal en la reducción del riesgo cardiovascular. En tercer lugar, si bien es cierto que no se diseñaron ensayos específicamente para demostrar la eficacia de fármacos en busca de metas, diferentes análisis de subgrupos de algunos ensayos clínicos de grandes dimensiones mostraron resultados favorables solo en los sujetos que alcanzaron los objetivos terapéuticos.

Una comparación “conceptual” entre el ATP III y las nuevas guías puede observarse en el cuadro 1.

#### **COMBINACIÓN DE LAS ESTATINAS CON OTROS FÁRMACOS**

En los últimos años, algunos ensayos clínicos publicados evaluaron la utilización de otros fármacos hipolipemiantes (niacina y ezetimibe) en pacientes que recibían estatinas. El estudio IMPROVE-IT aleatorizó 18 144 pacientes que tuvieron un evento coronario agudo dentro de los 10 días, a recibir ezetimibe 10 mg + simvastatina 40/80 mg vs. placebo + simvastatina 40/80 mg. Los pacientes al ingreso tenían un C-LDL entre 50 y 125 mg/dL (sin tratamiento hipolipemiente) o entre 50 y 100 mg/dL (con tratamiento hipolipemiente previo). El seguimiento promedio fue de 6 años. El resultado del estudio mostró que, al agregar el ezetimibe al tratamiento con estatinas, se alcanzó un nivel más bajo de C-LDL y, consiguientemente, una reducción de los eventos cardiovasculares. La diferencia en el nivel de C-LDL entre los grupos de 12,8 mg/dL se correlacionó con un descenso en los eventos vasculares mayores del 7,2%, hallazgos consistentes con la reducción mostrada en los metanálisis de estatinas.

Múltiples estudios previos han demostrado la eficacia del ezetimibe para reducir el colesterol y para mejorar la proporción de sujetos que alcanzan las metas terapéuticas lipídicas en sujetos que reciben estatinas. Algunos resultados contradictorios se observaron en estudios diseñados para evaluar la utilidad de dicho fármaco en evitar la progresión de la aterosclerosis. Este estudio demuestra por primera vez que el agregado de una droga hipolipemiente no estatinica (ezetimibe) a pacientes bajo tratamiento con estatinas reduce los eventos cardiovasculares. Dichos resultados avalan la utilización del ezetimibe en pacientes que con las dosis máximas de estatinas toleradas no alcanzan las metas recomendadas.

Por otro lado, dos nuevos ensayos clínicos valoraron la utilización de la niacina en prevención cardiovascular. El estudio AIM-HIGH evaluó la utilización de ácido nicotínico contra placebo en una población de 3414 pacientes

**Cuadro 1.** Comparación entre la ATP III y las nuevas guías norteamericanas para el manejo del colesterol

ATP III	Nuevas guías
Foco en el "C-LDL"	Foco en grupos de pacientes que deben recibir estatinas en altas/moderada dosis
Se basa en ensayos clínicos, datos epidemiológicos, estudios genéticos y fisiopatológicos	Solo basado en ensayos clínicos
Utiliza el puntaje (score) de Framingham para enfermedad coronaria fatal y no fatal a 10 años	Utiliza un nuevo score que incorpora, además de los eventos coronarios, el accidente cerebrovascular fatal y no fatal
Contempla metas lipídicas primarias y secundarias (p. ej., colesterol no HDL).	Desaparecen las metas. No contempla otros marcadores lipídicos
Da recomendaciones para dislipidemias genéticas e hipertrigliceridemias	No da recomendaciones en este grupo de dislipidemias
Recomienda las estatinas como fármacos de primera línea y contempla la posibilidad de utilizar otras drogas hipolipemiantes	Focaliza solamente el uso de las estatinas

con enfermedad cardiovascular previa. Los pacientes debían presentar niveles bajos de C-HDL ( $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres). Se utilizaron dosis de niacina de liberación extendida entre 1500 y 2000 mg/día en el grupo intervención, mientras que todos los pacientes recibieron tratamiento de base con simvastatina en dosis de 40 a 80 mg, asociada o no a ezetimibe 10 mg. La niacina generó un aumento del 20% en los niveles de C-HDL y una reducción adicional del C-LDL. El estudio fue suspendido tempranamente por falta de eficacia en evitar el punto final primario combinado de eventos cardiovasculares.

Por otro lado, el estudio HPS2-THRIVE también evaluó la administración de niacina de liberación extendida + laropirant (inhibidor del efecto *flushing* dado por las prostaglandinas) contra placebo. En este trabajo se incluyeron sujetos con antecedentes cardiovasculares o diabetes. Se incorporaron 25 673 pacientes, los cuales fueron tratados con simvastatina 40 mg/día, asociada o no a ezetimibe 10 mg/día. Se aleatorizó la utilización de niacina de liberación extendida en dosis de 2000 mg/día contra placebo. La utilización de niacina se asoció a un modesto aumento en el C-HDL (6 mg/dL) y una reducción del C-LDL de 10 mg/dL. Luego de 3,9 años de seguimiento, el agregado de niacina no logró reducir en forma significativa el punto final combinado de eventos cardiovasculares con un aumento en los efectos colaterales, entre los cuales podemos citar trastornos glucémicos, efectos gastrointestinales, infecciones, mayor sangrado o nuevos casos de diabetes. El resultado de estos dos ensayos ha limitado la utiliza-

ción de la niacina, al menos en individuos en prevención secundaria que están bajo tratamiento con estatinas.

Sin embargo, deberíamos tener en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, en el estudio AIM-HIGH, por cuestiones de diseño, el grupo placebo recibió también dosis bajas de niacina. Además, en el grupo placebo aumentó el C-HDL 9,8 mg/dL, haciendo que la diferencia con el grupo "niacina" fuera solo de 4 mg/dL. Asimismo, el 75% de los sujetos estaba recibiendo estatinas antes de ingresar en el estudio, lo que pudo disminuir el efecto clínico por el fenómeno conocido como "depilación". Finalmente, el C-LDL basal en este estudio fue muy bajo (76 mg/dL). En dicho escenario, es poco probable que consideremos agregarles un segundo o tercer fármaco hipolipemiente a nuestros pacientes.

En segundo lugar, el estudio HPS2-THRIVE incluyó una gran proporción de asiáticos (chinos). El análisis de subgrupos mostró un resultado negativo fundamentalmente en dicha población y no en los sujetos de origen europeo, sugiriendo alguna influencia de la raza en los resultados. Asimismo, también en este estudio, los pacientes mostraron un C-LDL basal muy bajo (63 mg/dL, 58 mg/dL en la población asiática). Nuevamente, es difícil imaginar que en nuestros pacientes con dicho nivel de C-LDL consideremos agregar otro fármaco hipolipemiente. Finalmente, existe la posibilidad de que el efecto negativo pueda estar dado en parte por el laropirant y no por la niacina.

Como consecuencia de estos dos estudios, las recomendaciones actuales no sugieren agregar niacina en sujetos

medicados con estatinas. En mi opinión, esto es verdad en pacientes con un nivel de C-LDL muy bajo. La niacina frente a placebo ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares en la etapa preestatinica y su utilidad en sujetos ya medicados con estatinas pero con un nivel de C-LDL más elevado no ha sido debidamente estudiado.

### NUEVOS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES

Luego de varios años de investigación han surgido nuevas moléculas hipolipemiantes con diferente mecanismo de acción. Focalizaré tres de ellas en este resumen: el lomitapide, el mipomersen y los inhibidores de la PCSK9. El lomitapide es una droga aprobada para el manejo de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). Su mecanismo de acción es inhibir la MTP (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos). Esta proteína desempeña un papel importante en el montaje y la secreción de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B. Por lo tanto, al inhibir la MTP, la producción de VLDL cae y, consiguientemente, los niveles plasmáticos de C-LDL.

El estudio más relevante en fase 3 incluyó 29 pacientes con HFHo. Dicho estudio agregó lomitapide (dosis media 40 mg/día vía oral) a la terapia hipolipemiente convencional (incluyendo LDL-aféresis). El C-LDL basal fue de 336 mg/dL, y disminuyó un 50% a las 26 semanas.

Los eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir hasta en un 90% de los pacientes tratados con lomitapide, lo cual estaría relacionado con la inhibición de la MTP intestinal y, como consecuencia, con el incremento intracelular de triglicéridos en el enterocito. Dichos efectos pueden ser minimizados con la adherencia a una dieta reducida en

grasas, el aumento de dosis en forma gradual y la toma del fármaco en ayunas. El lomitapide también puede aumentar las transaminasas y favorecer la esteatosis hepática.

Su efecto sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular no fue evaluado aún, pero existen actualmente diversos estudios que analizarán los efectos a largo plazo. Sin embargo, dado el altísimo riesgo cardiovascular que presentan los sujetos con HFHo, las entidades regulatorias han aprobado su utilización en este tipo particular de pacientes. El mipomersen es un oligonucleótido antisentido, administrado en forma subcutánea, aprobado también para el manejo de los pacientes con hipercolesterolemia familiar. Su mecanismo de acción se basa en bloquear la transcripción del ARN mensajero que codifica la información para la síntesis de apolipoproteína B.

Un estudio que evaluó pacientes con HFHo tratados con la máxima dosis tolerada de hipolipemiantes, aleatorizó a 34 pacientes a 200 mg/semana de mipomersen y a 17 pacientes a placebo, durante 26 semanas. El mipomersen redujo el C-LDL un 24,7%, la apolipoproteína B un 26,8% y la Lp(a) un 31,1%. Otros estudios en fase III han evaluado este fármaco en diferentes poblaciones (Cuadro 2). El efecto adverso más común relacionado con el mipomersen es la reacción en el sitio de inyección. Suele autolimitarse y resuelve espontáneamente dentro de los primeros días. Otro síntoma descrito es un cuadro tipo "flu like" (fatiga, escalofríos y mialgias) que puede afectar hasta un tercio de los pacientes, aunque los casos más graves son infrecuentes. Finalmente, la utilización de dicha droga puede elevar las transaminasas hepáticas e incrementar el contenido graso hepático.

**Cuadro 2.** Estudios en fase III con mipomersen

Estudio	Población	Reducción de C-LDL (%)	Reducción de ApoB (%)	Reducción de Lp(a) (%)
Stein y cols.	HFHe coronarios, máximo tratamiento tolerado y C-LDL > 100 mg/dL	28	26	21
McGowan y cols.	C-LDL > 300 mg/dL o coronarios y C-LDL > 200 mg/dL, con el máximo tratamiento tolerado	36	36	33
Thomas y cols.	C-LDL > 100 mg/dL en pacientes coronarios o de "alto riesgo" con el máximo tratamiento tolerado	37	38	24
Visseres y cols.	Intolerantes a estatinas y alto riesgo cardiovascular	47	46	27

HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota; ApoB: apolipoproteína B.

Estos dos nuevos agentes hipolipemiantes deben ser considerados como tratamientos complementarios de la dieta y de otros hipolipemiantes en pacientes con HFHo, particularmente si la LDL-aféresis no está disponible, y en pacientes con enfermedad vascular e hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) severa.

Finalmente, analizaremos los inhibidores de la enzima PCSK9 (tipo 9 de subtilisina/kexina convertasa de proproteína). La PCSK9 participa en el proceso de degradación de los receptores de LDL en el hepatocito. Cuando se inhibe a la PCSK9, los receptores de LDL en lugar de

degradarse se reciclan, y pueden volver a la superficie del hepatocito y continuar captando partículas de LDL varias veces más. Los inhibidores de la PCSK9 son anticuerpos monoclonales que cumplen dicha función. Existen diferentes inhibidores como el alirocumab, el evolocumab y el bococizumab, todos de administración subcutánea.

Se han publicado varios estudios en fase III usando inhibidores de la PCSK9 como monoterapia, asociados a estatinas, con ezetimibe o sin él, en pacientes de alto riesgo cardiovascular, en HFHe e HFHo y en pacientes intolerantes a las estatinas (Cuadro 3). En todos esos estudios,

**Cuadro 3.** Estudios en fase III con los inhibidores de la PCSK9

Estudio	n	Esquema	Reducción del C-LDL (vs. placebo)
<b>Monoterapia</b>			
Mendel-2	614	Evo 140 c/2 sem Evo 420/mes	57% a 10 sem
Odyssey mono	103	Ali 75 c/2 sem	32% a 24 sem
<b>Junto a estatinas</b>			
Laplace-2	2067	Evo 140 c/2 sem Evo 420/mes	75% a 12 sem
Odyssey combo I	316	Ali 75 c/2 sem	46% a 24 sem
Odyssey combo II	720	Ali 75 c/2 sem	30% a 12 sem
Yukawa-2	404	Evo 140 c/2 sem Evo 420/mes	75% a 12 sem
<b>Junto a dieta, estatinas o estatina + ezetimibe</b>			
Descartes	901	Evo 420 c/mes	49-62% a 52 sem
Odyssey choise	803	Ali 75 c/2 sem Ali 300/mes	52-59% a 24 sem
<b>Intolerancia a estatinas</b>			
Gauss-2	307	Evo 140 c/2 sem Evo 420/mes	38% a 12 sem
Odyssey alternative	314	Ali 75 c/2 sem	30% a 24 sem
Odyssey choice II	233	Ali 75 c/2 sem Ali 150 c/mes	56% a 24 sem
<b>HFHe</b>			
Rutherford-2	331	Evo 140 c/2 sem Evo 420 c/mes	59% a 12 sem 61% a 12 sem
Odyssey HF I y II	735	Ali 75 c/12 sem	51-58% a 24 sem
<b>HFHo</b>			
Tesla Parte B	50	Evo 420 c/mes	31% a 12 sem
<b>Tiempo extendido</b>			
Osler-1 y Osler 2	1359	Evo 420 c/mes	52% a 52 sem
Odyssey long term	2341	Ali 150 c/2 sem	62% a 24 sem

Evo: evolocumab; Ali: alirocumab; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota; sem: semana.

dichos fármacos demostraron ser potentes reductores del C-LDL (aproximadamente 50-60%). En general son muy bien tolerados; los efectos adversos más comunes son los relacionados con el sitio de inyección. Diferentes investi-

gaciones en curso evaluarán el efecto en la disminución de los eventos cardiovasculares, más allá de las mejoras en el perfil lipídico, y determinarán los distintos escenarios clínicos en los cuales estos fármacos podrían estar indicados.

---

**Conflictos de interés:** el autor declara no tener conflictos de interés.

---

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Ben-Yehuda O, DeMaria AN. LDL-cholesterol targets after the ACC/AHA 2013 guidelines: evidence that lower is better? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):495-7.
- AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
- Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Jul 12;367(2):189.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6.
- Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(24):2638-51.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-12.
- Lopez-Jimenez F, Simha V, Thomas RJ, et al. A summary and critical assessment of the 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: filling the gaps. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1257-78.
- Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9719):998-1006.
- Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014;129(9):1022-32.
- Stone NJ, Robinson JG, 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(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):3024-3025.