



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

Evolución temporal del control lipídico tras un síndrome coronario agudo a seguimiento en un programa de rehabilitación cardíaca.

Evolución temporal do control lipídico tras un síndrome coronario agudo a seguimientonun programa de rehabilitación cardíaca.

Temporal evolution of lipid control after an acute coronary syndrome followed by a cardiac rehabilitation program.

Autoría: Paula Subirán Rodríguez

Tutor: Carlos Peña Gil

Cotutor: José Nicolás López Canoa

Área: Medicina

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina.

(Junio de 2022)

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

RESUMEN

Introducción y objetivos: el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En base a todo el conocimiento existente y la disponibilidad de nuevas terapias hipolipemiantes, las últimas guías de práctica clínica (GPC) recomiendan unas cifras objetivo de c-LDL tras un síndrome coronario agudo (SCA) < 55 mg/dl (previamente era <70 mg/dl). Nuestro objetivo es valorar la consecución de este objetivo terapéutico en pacientes incluidos en un programa de rehabilitación cardíaca (PRC) tras un SCA y determinar si existen diferencias temporales tras el cambio en el umbral objetivo en agosto del año 2019.

Material y métodos: se realizó un análisis descriptivo de una cohorte prospectiva de pacientes tratados en el PRC del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) enmarcados en el estudio “A patient-centered early risk prediction, prevention, and intervention platform to support the continuum of care in coronary artery disease (CAD) using eHealth and artificial intelligence (TIMELY)”. Se analizaron las características basales de los pacientes, así como el perfil lipídico a la inclusión y en el seguimiento en PRC en relación con el abordaje terapéutico hipolipemiante.

Resultados: se incluyó a 1379 pacientes con cardiopatía isquémica que realizaron el PCR en el CHUS entre enero de 2015 hasta diciembre de 2020. El 83,4% eran varones. La media de edad era de 65,8 años. En los menores de 65 años, el motivo principal de inclusión fue un SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), mientras que en los mayores de 65 años lo fue un SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST). Los FRCV más prevalentes fueron la dislipemia (66,8%) e hipertensión arterial (53,4%). Un 32,4% era diabéticos, un 26% tenían obesidad, y un 39% eran fumadores (83% de los menores de 45 años). La consecución de los objetivos de c-LDL antes (objetivo < 70 mg/dL) y después (objetivo < 55 mg/dL) de agosto de 2019 fue del 47% y 30% respectivamente. El uso de estatinas de alta potencia se mantuvo estable en torno al 80-90% de los pacientes en todo el período de 2015-2020. No obstante, el uso de ezetimiba aumentó significativamente, siendo de un 5% en el año 2015 y de un 56,9% en el año 2020 (alcanzado 60-70% al finalizar el PRC). El uso de inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) fue menor del 1%. La tolerancia a las estatinas de alta intensidad fue muy buena, un 2% de los pacientes presentaron elevación de enzimas hepáticas, y 1% tuvo mialgias.

Conclusiones: los FRCV clásicos continúan siendo muy prevalentes en los pacientes que sufren un SCA. En los pacientes incluidos en PRC se ha conseguido mejorar la disminución de las cifras de c-LDL en los últimos años (después del agosto 2019). Sin embargo, el umbral de c-LDL que indican las GPC es exigente y una proporción importante de pacientes no alcanzan el objetivo recomendado. Las estatinas de alta intensidad se han mostrado como fármacos eficaces y seguros para reducir el c-LDL. La terapia combinada con ezetimiba aumentó significativamente en los últimos años. El uso de iPCSK9, fármacos de muy alto coste, fue residual.

RESUMO

Introdución e obxectivos: o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL) é un dos principais factores de risco cardiovascular (FRCV). En base a todo o coñecemento existente e á disponibilidad de novas terapias hipolipemiantes, as últimas guías de práctica clínica (GPC) recomentan unhas cifras de obxectivo de c-LDL tras un síndrome coronario agudo (SCA) <55mg/dl (previamente era <70mg/dl). O noso obxectivo é valorar a consecución deste obxectivo terapéutico en pacientes incluídos nun programa de rehabilitación cardíaca (PRC) tras un SCA e valorar si existen diferencias temporales tras o cambio no umbral obxectivo en agosto do ano 2019.

Material e métodos: realizouse un análise descritivo dunha cohorte prospectiva dos pacientes tratados no PRC do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) enmarcados no estudo "A patient-centered early risk prediction, prevention, and intervention platform to support the continuum of care in coronary artery disease (CAD) using eHealth and artificial intelligence (TIMELY)". Analizáronse as características basales dos pacientes, así como o perfil lipídico á inclusión e no seguimento en PRC en relación co abordaxe terapéutico hipolipemiante.

Resultados: incluíronse a 1379 pacientes con cardiopatía isquémica que realizaron o PRC no CHUS entre enero de 2015 ata setembro de 2020. O 83,4% eran varones. A media de idade era de 65,8 anos. Nos menores de 65 anos, o motivo principal de inclusión foi un SCA con elevación do segmento ST (SCACEST), mentres que nos maiores de 65 anos o foi un SCA sin elevación do segmento ST (SCASEST). Os FRCV mais prevalentes foron a dislipemia (66,8%) e a hipertensión arterial (53,4%). Un 32,4% eran diabéticos, un 26% tiñan obesidade, e un 39% eran fumadores (83% dos menores de 45 anos). A consecución dos obxectivos de c-LDL antes (obxectivo <70 mg/dl) e despois (obxectivo <55 mg/dl) de agosto de 2019 foi de 47% e 30% respectivamente. O uso de estatinas de alta potencia mantívose estable en torno a 80-90% dos pacientes en todo o periodo 2015-2020. Non obstante, o uso de ezetimiba aumentou significativamente, sendo dun 5% no ano 2015 e dun 56,9% no ano 2020 (alcanzando 60-70% ao finalizar o PRC). O uso de inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) foi menor do 1%. A tolerancia ás estatinas de alta intensidade foi moi boa, un 2% dos pacientes presentaron elevación das enzimas hepáticas e un 1% tivo mialxias.

Conclusións: os FRCV clásicos continúan a ser moi prevalentes nos pacientes que sufren un SCA. Nos pacientes incluídos no PRC conseguiu mellorar a diminución das cifras de c-LDL nos últimos anos (despois de agosto 2019). Sin embargo, o umbral de c-LDL que indican as GPC é esixente e una proporción importante dos pacientes non alcanzan o obxectivo recomendado. As estatinas de alta intensidade demostráronse como fármacos eficaces e seguros para reducir o c-LDL. A terapia combinada con ezetimiba aumentou significativamente nos últimos anos. O uso de iPCSK9, fármacos de moi alto coste, foi residual.

ABSTRACT

Introduction and objectives: low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is one of the main cardiovascular risk factors (CVRF). Based on all the existing knowledge and the availability of new lipid-lowering therapies, the latest clinical practice guidelines (CPG) recommend target LDL-C levels after an acute coronary syndrome (ACS) <55 mg/dL (previously <70 mg/dL). We aim to assess the achievement of this therapeutic target in patients included in a cardiac rehabilitation program (CRP) after ACS and to determine whether there are temporal differences after the change in the target threshold in August 2019.

Material and methods: we performed a descriptive analysis of a prospective cohort of patients treated in the CRP of the Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) within the study "A patient-centered early risk prediction, prevention, and intervention platform to support the continuum of care in coronary artery disease (CAD) using eHealth and artificial intelligence (TIMELY)". Baseline patient characteristics and lipid profile at inclusion and follow-up in CRP were analyzed regarding the lipid-lowering therapeutic approach.

Results: we included 1379 patients with ischemic heart disease who followed a CRP in the CHUS since January 2015 to December 2020. A total of 83.4% were male. The mean age was 65.8 years. In those under 65 years of age, the main reason for inclusion was ST-segment elevation ACS (STEMI), while in those over 65 years of age it was non-ST-segment elevation ACS (NSTEMI). The most prevalent CVRFs were dyslipidemia (66.8%) and hypertension (53.4%). 32.4% were diabetic, 26% were obese, and 39% were smokers (83% of those under 45). Achievement of c-LDL targets before (target <70 mg/dL) and after (target <55 mg/dL) August 2019 was 47% and 30%, respectively. The use of high-potency statins remained stable at around 80-90% of patients throughout the 2015-2020 period. However, ezetimibe use increased significantly, being 5% in 2015 and 56.9% in 2020 (reaching 60-70% by the end of the CRP). The use of PCSK9 inhibitors (iPCSK9) remained under 1%. High intensity statin tolerance was very good, with 2% of patients presenting elevated liver enzymes, and 1% myalgias.

Conclusions: classic CVRFs continue to be highly prevalent in patients with ACS. In patients included in CRP, a greater reduction of c-LDL levels was been achieved in recent years (after August 2019). However, the c-LDL threshold indicated by the CPGs is demanding and a significant proportion of patients do not reach the recommended target. High intensity statins have been shown to be effective and safe drugs for lowering c-LDL. Combination therapy with ezetimibe has increased significantly in recent years. The use of iPCSK9, very expensive drugs, was residual.

ÍNDICE

RESUMEN	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
ÍNDICE	4
ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	7
1.1 GENERALIDADES SOBRE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	7
1.2 PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	7
1.3 TRASTORNOS DE LAS LIPOPROTEÍNAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	8
1.4 OBJETIVO DEL C-LDL. EVOLUCIÓN TEMPORAL Y RECOMENDACIONES.	11
1.5 ESTRATEGIAS DE CONTROL LIPÍDICO.	15
1.5.1. ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS.....	15
1.5.1. ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS.....	15
1.6 PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA	18
1.6.1. FASES DEL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA	19
1.6.2. TIPOS DE PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA	19
1.6.3. OBJETIVOS E INDICADORES DE CONSECUCCIÓN	20
OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	21
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	22
3.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	22
3.3 VARIABLES CLÍNICAS	22
3.4 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	23
3.5 ASPECTOS MÉDICO LEGALES.....	23
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
RESULTADOS	25
4.1 DESCRIPCION DE LA COHORTE ESTUDIADA.....	25
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES	26
4.3 COMPARACIÓN DE LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE.	32
4.4 COMPARACIÓN DE CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS.....	35
DISCUSIÓN	36
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE ESTUDIADA. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	36
5.2 RESULTADOS CLÍNICOS. PERFIL LIPÍDICO.	36
5.3 RESULTADOS CLÍNICOS. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE.	38
LIMITACIONES	39
CONCLUSIONES	40
7.1 EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO	40
7.2 EN RELACIÓN CON LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO.....	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXO	43
8.1 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	43
8.2 AGRADECIMIENTOS	44

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
AIT	Accidente isquémico transitorio
CAD	Coronary artery disease
CHUS	Centro hospitalario universitario de Santiago de Compostela
c-LDL	Colesterol tipo LDL
c- no HDL	Colesterol de tipo no HDL
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECV	Enfermedad cardiovascular
ECVA	Enfermedad cardiovascular de tipo aterosclerótica
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fibrilación auricular
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HF	Hipercolesterolemia familiar
HTA	Hipertensión arterial
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC	Insuficiencia cardíaca
ICP	Intervención coronaria percutánea
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IM	Infarto de Miocardio
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDLR	Receptores de lipoproteínas de baja densidad
Lp (a)	Lipoproteína (a)
PA	Presión arterial
PRC	Programa de rehabilitación cardíaca
QM	Quilomicrones
RC	Rehabilitación cardíaca
RCV	Riesgo cardiovascular
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SCC	Síndrome Coronario Crónico
SCACEST	Síndrome Coronario Agudo con elevación de ST
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo sin elevación de ST.

TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TFG	Tasa de filtración glomerular
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES SOBRE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de morbimortalidad en el mundo. En Europa, son la primera causa de mortalidad precoz en hombres y segunda en mujeres después de el cáncer, causando más de 4 millones de muertes anuales. En 2017, se estimaba una prevalencia total de 108,7 millones de personas con ECV en Europa, manteniéndose la incidencia más o menos estable desde 1990 (7155 vs 6595 /100.000 habitantes) en términos generales. De estos pacientes, en 34,9 millones (32,1%) su ECV era de etiología isquémica. (1) (2)

La cardiopatía isquémica engloba todas aquellas enfermedades en las que el aporte de sangre (y por tanto de oxígeno) al corazón es insuficiente, siendo causada en más del 90% de los casos por la presencia de placas de aterosclerosis en los vasos coronarios. (3) Se diferencian dos formas de presentación fundamentales: a) los síndromes coronarios agudos (SCA), la mayoría de las veces causados por la rotura de una placa y trombosis sucesiva, y b) los síndromes coronarios crónicos (SCC), que incluye la angina estable, fallo cardíaco, pacientes estables post-tratamiento de SCA o asintomáticos con enfermedad cardiovascular detectados en técnicas de screening. (3) (4). Los SCA se presentan clínicamente de manera diversa y se clasifican según los hallazgos electrocardiográficos. Se distinguen así dos grupos principales: 1) el SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), cuando la elevación del segmento ST es persistente (>20 minutos), y 2) el SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), que incluye la elevación transitoria del segmento ST, el descenso del segmento ST, las alteraciones en las ondas T, o incluso el electrocardiograma anodino. Los que presentan un SCACEST suelen corresponder con oclusiones arteriales coronarias totales o subtotales y son candidatos a un tratamiento de reperfusión inmediata. Cuando se produce un SCACEST, se suele acompañar de necrosis miocárdica, provocando lo que se conoce como un infarto (IAMCEST). Por otra parte, en los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación de ST la oclusión es con frecuencia incompleta. Si el SCASEST causa necrosis miocárdica (de manifiesto si hay elevación de marcadores de daño miocárdico) se clasifica como infarto (IAMSEST). Si, por el contrario, la oclusión no causa necrosis, se clasifica como angina inestable, caracterizada por la presencia de síntomas anginosos de isquemia en reposo o mínimos esfuerzos sin necrosis miocárdica. (5)

1.2 PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Debido a la alta prevalencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), cobra especial importancia su prevención. Hablamos de prevención cardiovascular (CV) como el *“conjunto coordinado de acciones poblacionales o individuales, con el objetivo de eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad asociada”* (2) tanto en pacientes que no hayan tenido ningún evento previo (prevención primaria), como en aquellos que ya han desarrollado la enfermedad (prevención secundaria), sintomática o asintomática. Debido a la mejora en los cuidados y en los avances terapéuticos, que han reducido considerablemente la mortalidad, y al aumento global de la esperanza de vida, el grupo de pacientes en prevención

secundaria es cada vez mayor. (2). De hecho, un estudio sueco ha encontrado que, 1 de cada 5 pacientes tendrán un evento CV el primer año post-IAM, validando la importancia de la prevención secundaria. (6)

La prevención, tanto primaria con secundaria, se basa, en términos generales, en acciones encaminadas a disminuir los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). (2)

Se denomina FRCV a cualquier elemento que de manera individual e independiente ha demostrado una asociación de causalidad con la ECV, predisponiendo o aumentando el riesgo de esta. Se comenzaron a estudiar en la década de 1930 y en 1948 se inició el Framingham Heart Study, que definiría los principales FRCV (7). En 2004, el estudio caso-control INTERHEART, realizado en 52 países, validó la importancia de 9 de esos factores de riesgo (factores psicosociológicos, hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, tabaco, alcohol, dieta y un estilo de vida sedentario) como los causantes de más de un 90% del riesgo atribuible de sufrir un SCA (1) (2).

Descartando los factores psicológicos y sociales, la reducción de los otros ocho factores de riesgo modificables ha sido el principal objetivo de la Organización Mundial de la Salud para 2025 para la disminución del riesgo cardiovascular (RCV). No obstante, a pesar de la consecución de dichos objetivos, la incidencia de la ECV se ha mantenido constante a lo largo de los últimos 20 años. En Europa, se ha incrementado la prevalencia de la obesidad (1 de cada cinco adultos) y de DM (1 de cada 20 adultos), y se siguen manteniendo cifras muy altas de hipertensión arterial (1 de cada 4 adultos), de tabaquismo (1 de cada 5 adultos), de hipercolesterolemia (1 de cada 7 adultos), de sedentarismo (1 de cada 3 adultos), de consumo excesivo de alcohol y de dieta inadecuada. (1) (8)

La hipercolesterolemia y, en concreto, el papel de las lipoproteínas en la génesis de las placas de ateroma, constituye un campo de conocimiento fundamental dentro del estudio de la ECVA. (8)

1.3 TRASTORNOS DE LAS LIPOPROTEÍNAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Las lipoproteínas plasmáticas son complejos solubles formados por fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas. Las lipoproteínas varían en cuanto a tamaño, densidad en el plasma y en el contenido lipídico y de apolipoproteínas. El sistema de transporte de las lipoproteínas es fundamental en el transporte eficiente de los triglicéridos (TG) y del colesterol (2)

Existen 6 tipos principales de lipoproteínas: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), la lipoproteína (a) (Lp(a)), y lipoproteínas de alta densidad (HDL). (2)

- En medicina CV, el colesterol LDL (c-LDL) es considerado como un biomarcador causal de elevada fiabilidad. Las concentraciones de c-LDL predicen de manera prospectiva el RCV y, en general, su disminución se correlaciona con mejora del pronóstico. En los últimos años, múltiples estudios han confirmado que una reducción

más intensiva de los niveles de c-LDL se acompaña de una mayor reducción de los eventos CV.(2)

- Los Triglicéridos (TGs), transportados en su mayor parte por las VLDL, también suponen un factor de riesgo de ECVA debido a su contenido en apo-B. Además, se cree que aumentan la inflamación sistémica. (9)
- La Lp(a) es una partícula de LDL sintetizada en el hígado constituida por una unidad de apo-B100 unida covalentemente a una apo-A. Se ha demostrado que niveles altos de lipoproteína A elevan el RCV al presentar características aterogénicas de ambas partículas (apo-A y apo-B), y se ha encontrado en concentraciones elevadas en pacientes con ECV a pesar de un control adecuado del c-LDL. Además, se le han atribuido propiedades procoagulantes (por su similitud con el plasminógeno) y proinflamatorias (al transportar una gran cantidad de fosfolípido oxidado). De hecho, la guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de las dislipemias de la European Society of Cardiology (ESC) (10) indica que debería considerarse la determinación de Lp(a) una vez en la vida para identificar a aquellos sujetos con unos niveles superiores a 180 mg/dL, que podrían tener un RCV tan elevado como los sujetos afectados de hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigótica. Aún así, estudios recientes han demostrado que se necesita una reducción muy importante de Lp(a) para conseguir una reducción de riesgo CV significativa. (2) (11)
- El colesterol HDL (c-HDL), rico en apolipoproteínas apo A, tiene un mecanismo complejo y todavía poco comprendido. Considerado tradicionalmente como un factor protector de ECV, los análisis mendelianos lo cuestionan. Si bien se recomienda incrementar su valor con mejor dieta y ejercicio físico, no se puede justificar el uso de fármacos cuyo objetivo terapéutico es incrementar los niveles de c-HDL, porque hasta el momento ninguno ha conseguido reducir los eventos CV. (2)

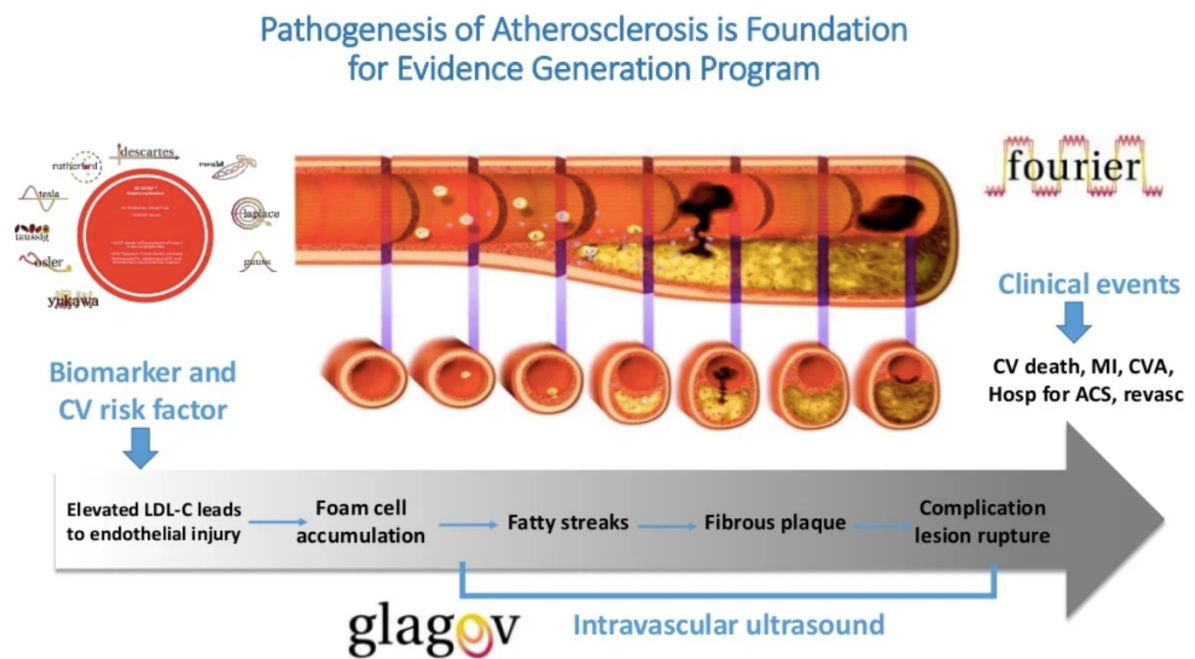
En conclusión, todas las lipoproteínas que contienen apo-B como lipoproteína principal (QM, Lp(a), VLDL, LDL, IDL) aumentan el RCV. De esta manera, aunque el marcador más utilizado es el LDL-c, el RCV total basado en el colesterol se podría calcular teniendo en cuenta todo el colesterol no-HDL (c-NO-HDL). (2)

1.3.1. PAPEL DEL C-LDL EN LA ATEROGÉNESIS

El papel de las lipoproteínas en la aterogénesis está ampliamente investigado y son múltiples los estudios que han demostrado que la acumulación de estas (principalmente c-LDL, pero también otras lipoproteínas con apo-B) en la íntima arterial, y su posterior glicación y oxidación, son los principales inductores de los cambios posteriores. (12) (13) (14) En términos generales, los vasos sanguíneos responden a las agresiones con una respuesta inflamatoria. En el caso particular de la aterogénesis, se ha demostrado que el factor principal que desencadena dicha respuesta es la acumulación subendotelial de lipoproteínas que contienen apo-B menores de 70nm, con capacidad para atravesar la pared arterial. (15) De esta manera, las lipoproteínas atraviesan las paredes arteriales por filtración pasiva (se cree que intervienen otras vías como la transcitosis a través de receptores específicos) y comienzan a acumularse en forma de depósitos intimaes. Así, se produce la activación endotelial y de la respuesta inmunitaria, y sobre la pared arterial se comienzan a adherir leucocitos, algunos de los cuales migran a través

de esta. Una vez dentro de la pared arterial, estas células sanguíneas (principalmente macrófagos y células T) interaccionan entre ellas y con el resto de las células adyacentes, desencadenando una respuesta inflamatoria maladaptativa, con un aumento de citoquinas y otros mediadores en la zona, que favorecen la proliferación de células endoteliales y musculares de la propia pared arterial. Estas células musculares migran de la media a la íntima arterial, donde comienzan a secretar una matriz extracelular rica en distintas sustancias como metaloproteinasas o proteoglicanos que se suman a las sustancias secretadas por el propio tejido inflamado, generando un ambiente de remodelado. Los proteoglicanos secretados contribuyen a reclutar más lipoproteínas circulantes, manteniéndolas adheridas en la íntima arterial, donde son más susceptibles a la oxidación y glicación, y pueden ser fagocitadas por los macrófagos, formando las células espumosas. En definitiva, esta respuesta inflamatoria anómala perpetúa la presencia de las lipoproteínas apo-B en la pared arterial. Así, en vez de disminuir el tamaño de las placas, con los cambios generados por la inflamación se atraen más lipoproteínas, creándose un círculo vicioso. Además, también se encuentran alterados los mecanismos de eliminación de las células muertas, como es la esferocitosis, lo cual contribuye a perpetuar el proceso de aterogénesis. (12) (13) (15)

FIGURA 1. Inicio de la lesión aterosclerótica. (16)



1.3.2. ESTADIOS EVOLUTIVOS DE LAS PLACAS

Los macrófagos espumosos, células ricas en LDL-oxidado, se consideran parte del principio de la aterosclerosis, cuando se forman las primeras estrías grasas ya presentes en la primera década de vida. (14)

Las placas de ateroma pueden crecer de manera excéntrica o circunferencial y por tanto no causan en un inicio síntomas de estenosis ni son visibles en la angiografía. Las placas ricas en lípidos y macrófagos espumosos tienen poca fibrosis y células musculares y son por tanto más frágiles y susceptibles a la rotura. Tanto una rotura completa de la capa fibrosa de la placa ateromatosa (más comúnmente), como una pequeña fisura superficial de la misma, una hemorragia intraplaca o la erosión de un nódulo calcificado exponen distintas sustancias de el interior de la placa a la sangre circulante. Las plaquetas circulantes se activan por el contacto con el colágeno, causando trombosis. Además, la matriz extracelular secretada por las células en la arteria inflamada es rica en factor tisular (FIII), provocando el comienzo de la cascada de coagulación. Asimismo, diversas sustancias en la sangre como el PAI-1 (aumentados en diabetes y obesidad) contribuyen a este estado protrombótico. Por tanto, la exposición del interior de la placa a la sangre por un daño predispone a un estado tanto protrombótico como procoagulante, generando un trombo que puede ocluir un vaso, y en última instancia provocar un SCA. (12)

Por otra parte, las placas pueden evolucionar sin romper y causando un mayor grado de estenosis. Estas suelen ser más estables y menos susceptibles a la rotura, generando isquemia miocárdica cuando se genera un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, por ejemplo, al realizar un esfuerzo físico (angina de esfuerzo estable). En estas placas predominan las células musculares, productoras de matriz extracelular y colágeno, habiendo menos cantidad proporcional de macrófagos y las diversas sustancias secretadas por los mismos. (12)

El reciente descubrimiento de que las placas de ateroma son susceptibles de involución pone de manifiesto la relevancia del control de los FRCV, ya que un estricto control de estos podría reducir circunstancialmente el tamaño y composición de las placas. Este aspecto cobra vital importancia en sujetos que ya padecen una ECVA (prevención secundaria), porque el propio antecedente de un evento de placa presupone la afectación difusa de otros vasos y, por tanto, alto riesgo de recurrencia. Por tanto, el hecho de que el c-LDL tenga un papel principal en la fisiopatología de la ateromatosis fundamenta su control estricto tras un SCA. (12)(13)

1.4 OBJETIVO DEL C-LDL. EVOLUCIÓN TEMPORAL Y RECOMENDACIONES.

El primer paso a la hora de definir una estrategia para la prevención de ECV consiste en la evaluación del RCV total. Para ello, en las GPC se propone el sistema SCORE, que calcula la probabilidad de sufrir un evento CV mortal en los próximos 10 años, y está adaptado a las distintas poblaciones, existiendo tablas específicas para la mayoría de los países europeos. Los pacientes con ECVA documentada, DM1 o DM2 con otros factores de riesgo o aquellos pacientes con enfermedad renal crónica se encuadran directamente en riesgo alto o muy alto y no se necesita el uso de las tablas. Las diferentes categorías de RCV se definen en la tabla 1. (2)

TABLA 1. Categorías de riesgo cardiovascular según las guías de la ESC/EAS. (2)

Riesgo muy alto	<p>Sujetos con alguno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECVAS clínica o documentada por imagen de manera inequívoca. La ECVAS clínica documentada incluye SCA previo (IM o angina inestable), angina estable, revascularización coronaria (ICP, CABG y otros procedimientos de revascularización arterial), ACV/AIT y EAP. La ECVAS documentada inequívocamente por imagen incluye los hallazgos cuyo valor predictivo de eventos clínicos está establecido, como la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o la TC (EC multivaso de 2 arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50%) o ecografía carotídea. - DM con daño en órganos diana o al menos 3 factores de riesgo mayores o DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años) - ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) - Estimación SCORE >= 10% - HF con ECVAS u otro factor de riesgo mayor
Alto	<p>Sujetos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), cLDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) o PA >= 180/110 mmHg - Pacientes con HF sin otros factores de riesgo mayores - Pacientes con DM sin daño en órganos diana, DM de duración >= 10 años u otro factor de riesgo adicional - ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) - Estimación SCORE > 5% y < 10%
Moderado	<p>Pacientes jóvenes (DM1 < 35 años; DM2 < 50 años) con DM de duración < 10 años, sin otros factores de riesgo. Estimación SCORE >1% y < 5%</p>
Bajo	<p>Estimación SCORE < 1%</p>

Todos los pacientes que han sufrido un evento CV quedan definidos como parte del grupo de riesgo muy alto, en los cuales se recomienda un control activo de todos los factores de riesgo. (2)

Uno de los principales factores de riesgo en la ECVA y que más determina la reducción del RCV total es el c-LDL. Recientemente, ha surgido abundante evidencia que confirma el papel clave del colesterol como inductor de la aterosclerosis. Debido a ello, y a que no se ha demostrado un umbral mínimo de c-LDL bajo el cual se observen efectos dañinos, se han modificado los objetivos de las guías clínicas desde 2016 a 2019, promoviendo niveles de control más estrictos. (2)

En aquellos pacientes en riesgo muy alto, se recomiendan unos objetivos de c-LDL menores a 55 mg/dL con una reducción de este de más del 50% sobre el nivel basal. Las nuevas actualizaciones consideran incluso que, en caso de un segundo evento cardiovascular en los dos años siguientes, se podría optar a un control aún más estrecho, buscando cifras por debajo de 40 mg/dL. (2)

Para conseguir este control, las guías recomiendan una instauración precoz de las combinaciones de fármacos. En pacientes post SCA se recomienda un inicio temprano del tratamiento hipolipemiante, y una analítica con los niveles lipídicos las 3-4 semanas para evaluar resultados. El primer paso recomendado es el establecimiento, dentro de los cuatro primeros días de hospitalización, de un tratamiento con estatinas. Se recomienda iniciar estatinas de alta potencia a todos los pacientes que no las tomaran, y subir la dosis a aquellos que ya lo hacían. Si solamente con estatinas de alta potencia no se alcanza dicho c-LDL diana

en las 3-4 semanas, las guías de 2019 recomiendan añadir ezetimiba. En caso de niveles de c-LDL iniciales ya superiores a 100 mg/dL o en aquellos pacientes ya tratados con estatinas a dosis máxima tolerada o en aquellos pacientes con características de muy alto riesgo, en un consenso publicado por la ESC en 2019 se recomienda un tratamiento hipolipemiante combinado de inicio, como se muestra en la figura 2, incluso con inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) desde el comienzo.(17) Si con el tratamiento combinado con ezetimiba no se consigue el objetivo de c-LDL en otras 4-6 semanas, se recomienda añadir un iPCSK9 de la manera más temprana posible, incluso durante la hospitalización. (2). Estas recomendaciones se hacen con una recomendación de clase I, frente a las guías del 2016 que lo hacían con una recomendación clase IIb, y por tanto solamente se podía recomendar frente a la indicación más categórica actual. (10)

La adicción de los iPCSK9 de manera temprana y la reducción de c-LDL por debajo de 55 mg/dL constituyen dos de los principales cambios con respecto a las guías anteriores publicadas en el año 2016 (LDL objetivo <70 mg/dl). Para realizar dicha recomendación se basan principalmente en los resultados de los ensayos clínicos sobre iPCSK9 de ODYSSEY y FOURIER publicados en 2018 y 2017 respectivamente. En ambos estudios se analiza la adicción de un iPCSK9, Alirocumab (ODYSSEY) y Evolocumab (FOURIER), al tratamiento hipolipemiante en pacientes con SCA o ECVA respectivamente. Los iPCSK9 demostraron ser eficaces tanto para la reducción del c-LDL (hasta unos niveles de 25-50 mg/dL y 30 mg/dL respectivamente) como para la reducción de hasta un 15-20% de los ECV (muertes, IAM no mortal, ictus de cualquier tipo o angina inestable que requiera hospitalización o revascularización coronaria) en un seguimiento a 2,8 y 2,2 años respectivamente. (2) (18)(19)

Actualmente, se tiende a intentar acortar esos tiempos de 4/6 semanas y a implementar un tratamiento más intensivo desde el inicio, de acuerdo con lo publicado en las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). (17)

TABLA 2. FIGURA 2: Algoritmo de tratamiento para la reducción farmacológica del cLDL según la ESC/EAS. (17)

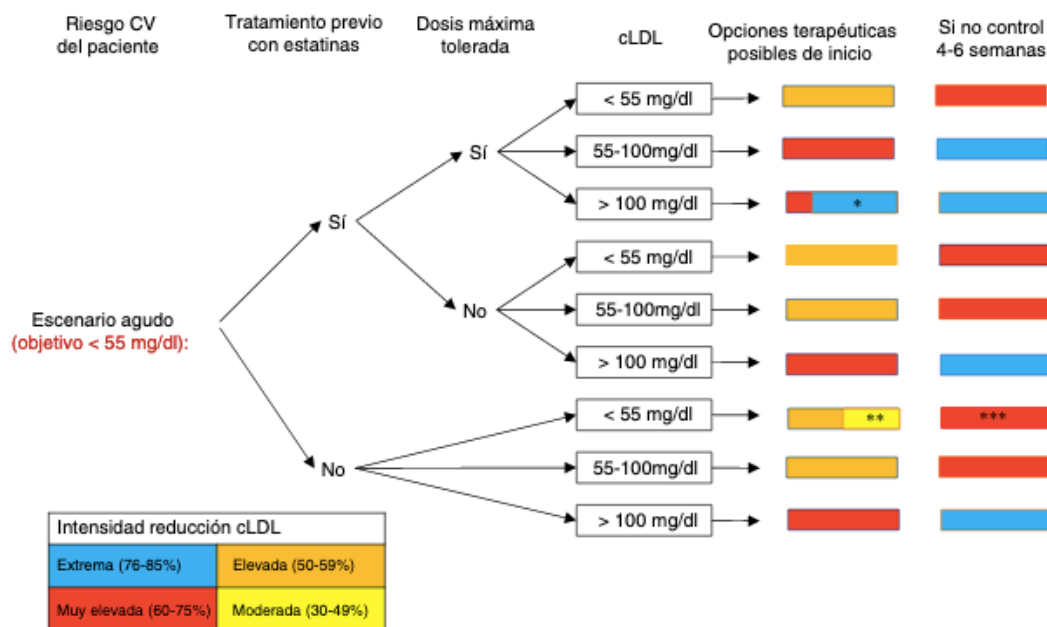
Tabla 2
Clasificación de la terapia hipolipemiente según su eficacia terapéutica para reducir el cLDL

Intensidad de reducción de cLDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (76-85%)	Tratamiento hipolipemiente máximo de base más inhibidores de PCSK9*: <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab 140 mg (~85%) • Alirocumab 75 mg (~76%) • Alirocumab 150 mg (~85%)
Reducción muy elevada (60-75%)	Estatinas potentes + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40-80 mg + ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 10-40 mg + ezetimiba 10 mg
Reducción elevada (50-59%)	Estatina alta potencia: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40-80 mg • Rosuvastatina 20-40 mg Estatina potencia intermedia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg • Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg • Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 2-4 mg + ezetimiba 10 mg • Atorvastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg
Reducción moderada (30-49%)	Estatina de potencia intermedia: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 10-20 mg • Rosuvastatina 5-10 mg • Simvastatina 20-40 mg • Pravastatina 40 mg • Lovastatina 40 mg • Pitavastatina 2-4 mg • Fluvastatina XL 80 mg Estatina baja potencia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg • Pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg • Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10 mg

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Adaptado de Masana et al.²⁶⁻²⁸ y Mostaza et al.²⁹

* En general se recomienda iniciar con dosis máximas de inhibidores de PCSK9 para conseguir desde el principio la máxima reducción posible del cLDL.



1.5 ESTRATEGIAS DE CONTROL LIPÍDICO.

La importancia de los lípidos en la formación de la aterosclerosis justifica que las estrategias farmacológicas más importantes tengan como objetivo principal la reducción de estos. (13)

Múltiples estudios han encontrado correlación significativa entre la disminución de las cifras de c-LDL y la reducción tanto de eventos CV de manera primaria como secundaria. (10) Si bien los objetivos de c-LDL deben estar individualizados según el RCV, no se ha encontrado un umbral mínimo bajo el cual se hallen resultados nocivos para la salud. Por tanto, parece seguro una reducción cada vez mayor de los niveles de c-LDL, especialmente en prevención secundaria, donde el riesgo de un nuevo evento CV es alto. Además, niveles elevados de c-HDL o bajos de TGs se han asociado con una disminución de la aterosclerosis, por lo que sus valores también deberían ser tenidos en cuenta en la valoración individual del tratamiento. (10)

Tanto estrategias farmacológicas como no farmacológicas se han demostrado con distinta eficacia en el manejo lipídico. (10)

1.5.1. ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS

Las estrategias no farmacológicas consiguen una disminución del RCV no solo a través de una estrategia de control lipídico, si no al influir en otros factores de riesgo como la HTA, la glucemia y la obesidad/sobrepeso. (10)

A pesar de la dificultad para encontrar estudios concluyentes, se han asociado diversos patrones de dieta en la reducción del RCV. Las dietas más estudiadas han sido la dieta mediterránea y las dietas encaminadas a disminuir la presión arterial. (10) En general, una dieta basada en un mayor consumo de fruta, fibra, verdura, legumbres, grasas vegetales y pescado, junto con una reducción de la ingesta de grasas trans, carne roja y alimentos ricos en carbohidratos o sal, se ha asociado con una disminución del RCV. (10)

Estos cambios en la dieta deberían ir acompañados de una actividad física regular de media intensidad al menos 30-60 minutos al día y una reducción del perímetro abdominal a <80 cm en mujeres y <93 cm en hombres en aquellos individuos con sobrepeso. Además, la pérdida de peso y el ejercicio físico reducen los TGs. En cuanto al alcohol, el consumo de cantidades moderadas de alcohol (<10g/día) no está contraindicado en aquellos individuos con los TGs en límites normales. (10)

El tabaco está desaconsejado, al ser nocivo para el perfil lipídico en general y especialmente al disminuir en las concentraciones de c-HDL. (10)

1.5.1. ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

1.5.1.1. ESTATINAS

Desde su descubrimiento, estos fármacos han supuesto el pilar fundamental en el tratamiento hipolipemiante. Las estatinas disminuyen la síntesis hepática de colesterol

inhibiendo de manera competitiva a la enzima HMG-CoA reductasa. Esto promueve una mayor expresión de receptores LDL en la superficie de los hepatocitos (LDLR), aumentando su captación hepática y disminuyendo por tanto su contenido en la sangre circulante.

Además, han demostrado conseguir disminuir la concentración de otras lipoproteínas como los TGs (hasta un 10/20%) e incluso elevaciones discretas del c-HDL. Las estatinas tienen además efectos pleiotrópicos (antiinflamatorios y antioxidantes), lo cual también contribuye a su efecto beneficioso en la protección CV. (13) (10) (20)

En diversos ensayos clínicos, las estatinas han demostrado no solamente la reducción de eventos CV en pacientes en prevención secundaria, si no también de mortalidad global. Además, se ha demostrado que dicho beneficio es mayor con el uso de estatinas de alta potencia (aquellas que consiguen una disminución del c-LDL del 50%, Rosuvastatina 20-40mg o Atorvastatina 40-80mg), frente a las de moderada intensidad. (20)

1.5.1.2. EZETIMIBA

El mecanismo de acción de este fármaco se basa en la inhibición de la absorción intestinal de colesterol al unirse al receptor Niemann Pick C1-like protein (NPC1L1). Al reducirse la cantidad de colesterol que llega al hígado desde el intestino, se incrementan los LDLR hepáticos, aumentando la captación del c-LDL y reduciéndose su volumen circulante. (10) (20)

Diversos estudios han demostrado que, en monoterapia, es capaz de reducir hasta un 20% la concentración de c-LDL. Sin embargo, su indicación principal es añadiéndolo al tratamiento con estatinas, donde consigue una reducción adicional de hasta el 21-27%. Asimismo, está indicada su combinación con otros tratamientos, como los secuestradores de ácidos biliares o los iPCSK9. (10)

1.5.1.3. QUELANTES DE ÁCIDOS BILIARES

El colesterol es el sustrato principal para la síntesis de ácidos biliares en el hígado. Estos se liberan al intestino, y la mayoría de ellos son reabsorbidos y transportados de vuelta al hígado. La colestaramina y el colestipol secuestran a estos ácidos biliares intestinales impidiendo su reabsorción, lo que provoca que el hígado tenga que sintetizarlos a partir del colesterol. Al disminuir el colesterol hepático disponible, aumenta la síntesis de LDLR, disminuyendo la concentración del c-LDL en sangre. (10)

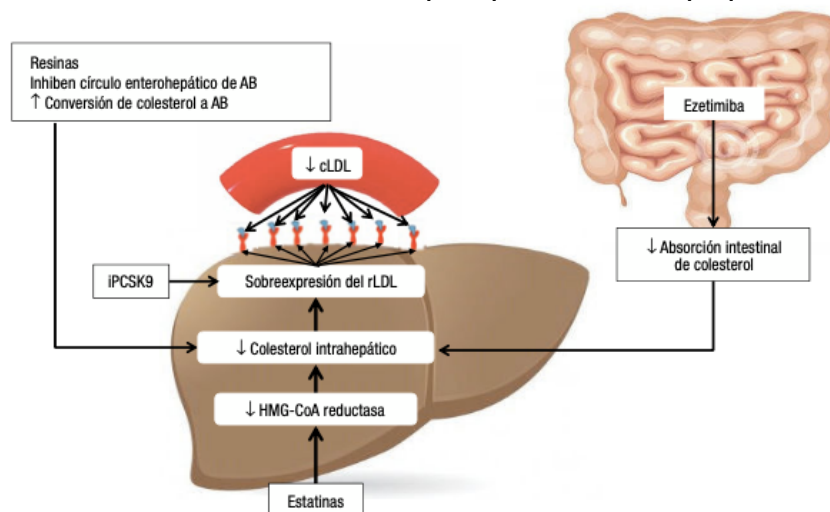
1.5.1.4. INHIBIDORES DE LA PCSK9

La PCSK9 es una proproteína que se encarga de regular la vida media de los LDLR en el hígado. Los LDLR unidos a PCSK9 en vez de ser reciclados, son eliminados a través de los lisosomas. Por tanto, los iPCSK9, al disminuir la destrucción de los LDLR, aumentan la captación hepática de LDL y disminuyen el colesterol plasmático. (14) (10)

Diversos estudios han demostrado que consigue hasta un descenso del c-LDL extra del 60%, tanto en monoterapia como en combinación. La combinación con estatinas es especialmente beneficiosa porque estas aumentan la concentración de PCSK9, ampliando la diana terapéutica del fármaco. Además, los iPCSK9 reducen los niveles de TGs y Lp(a) y aumentan los de c-HDL. (18) (10)

Estudios recientes han descubierto que el papel beneficioso de los inhibidores de la PCSK9 podría no ser solamente debido a la reducción del c-LDL circulante, si no también gracias a efectos directos en la pared vascular. Se cree que distintas células de los vasos sanguíneos expresan receptores de PCSK9, como las células endoteliales, macrófagos y las propias placas ateromatosas. La disminución de estos receptores en estas células provoca que disminuya su captación del LDL y por tanto el crecimiento de los macrófagos espumosos y placas, consiguiendo estabilizar placas inestables. Además, a través de los receptores de PCSK9 se induce la inflamación, con una producción aumentada de citoquinas proinflamatorias (vía TNF-alpha, Interleukina-1B e IL-6), y también participan en los procesos de sepsis y metabolismo de sodio y glucosa. (14)

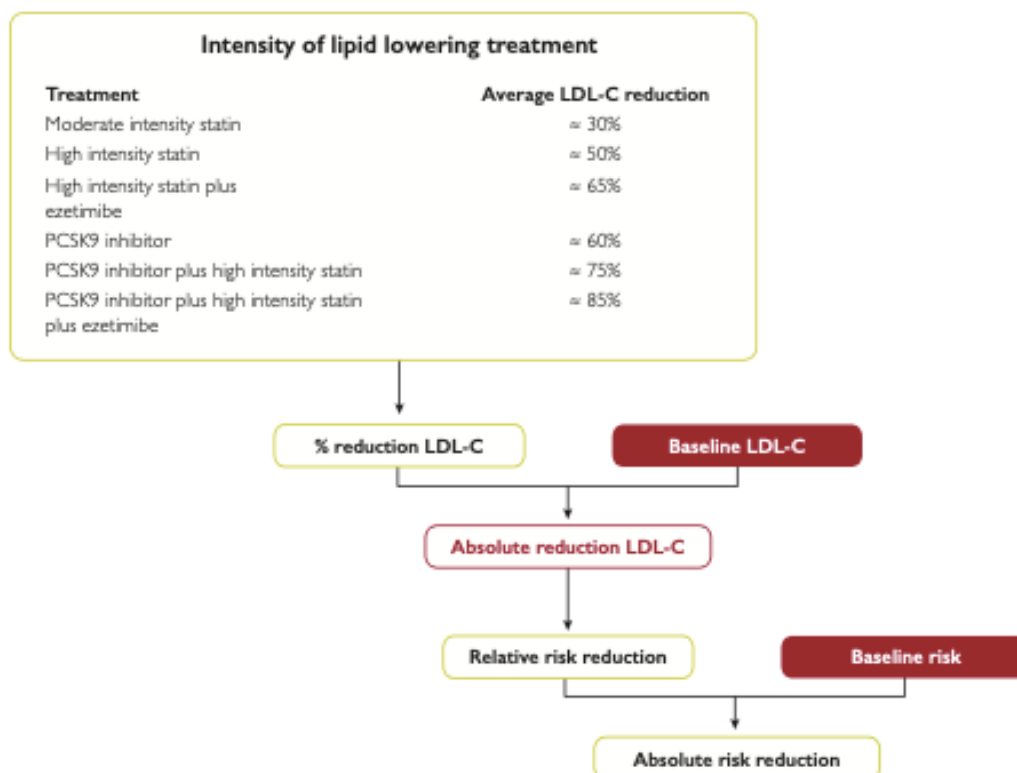
FIGURA 3. Mecanismos de acción de los principales fármacos hipolipemiantes (20)



1.5.1.5. OTROS FÁRMACOS

Otros fármacos que han demostrado eficacia en la reducción lipídica en pacientes post SCA son los fibratos y los ácidos grasos poliinsaturados n3 (N-3 PUFA). Los fibratos disminuyen la concentración de TGs hasta en un 50% y de c-LDL en un 20%, actuando como agonistas del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma (PPAR- alpha). Por su parte, los N-3 PUFA también reducen la concentración de TGs y ligeramente de las lipoproteínas (principalmente VLDL), y están recomendados en aquellos pacientes con niveles de TGs entre 135 y 499 mg/dL a pesar de tratamiento óptimo con estatinas. (2)

TABLA 3: Beneficios clínicos esperados de las terapias de reducción de LDL. (10)



1.6 PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA.

Un programa de rehabilitación cardíaca (PRC) se define como un “conjunto de intervenciones coordinadas y multidisciplinarias diseñadas para optimizar el funcionamiento físico, psicológico y social de los pacientes con enfermedad cardíaca, además de estabilizar, enlentecer o incluso revertir la progresión de los procesos ateroscleróticos subyacentes, reduciendo así la morbimortalidad”. (21) Estos programas consisten, por tanto, en la implementación de la prevención CV secundaria óptima en los pacientes con ECV, muy importante al tratarse de una enfermedad crónica, muy dependiente de los hábitos de vida. (21)(22)

En términos generales, las guías recomiendan con una indicación de clase I la inscripción de todo paciente post SCA en un PRC. Estos programas han demostrado un beneficio no solo a través del entrenamiento físico individualizado reduciendo hasta un 22% la mortalidad, si no a través del control de los factores de riesgo y síntomas cardiovasculares, promoviendo comportamientos saludables y consiguiendo una mayor tasa de abandono del tabaco y mejora de hábitos alimenticios. Los PRC promueven cambios en el estilo de vida mediante la educación del paciente acerca de su enfermedad, hábitos tóxicos, FRCV y sus propios fármacos. Además, estos programas cuentan con apoyo psicológico para un mejor manejo del estrés, depresión, ansiedad o cambios a nivel sexual y demás alteraciones, promoviendo asimismo una vuelta al trabajo en función de la situación sociolaboral del paciente. Mediante estas medidas, además de otras como la optimización del tratamiento médico en función del paciente, se ha conseguido una mayor adherencia de los pacientes a sus tratamientos y a un estilo de vida cardiosaludable,

disminuyendo la morbimortalidad de la enfermedad, evitando nuevas complicaciones de la aterosclerosis.(21) (23)

1.6.1. FASES DEL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA

Los programas de rehabilitación cardíaca constan de diferentes fases:

- Fase I o fase hospitalaria: incluye las diferentes medidas llevadas a cabo durante el ingreso y también la estratificación del riesgo del paciente. En nuestro país se aplica solamente en un 60% de los programas.(21) (22)
- Fase II o convalecencia: se planifica del riesgo estratificado en el punto anterior, y tras una evaluación cardiológica y psicológica completa. Existen diferentes maneras de afrontar un PRC. En los programas residenciales el paciente, normalmente de muy alto riesgo, se encuentra ingresado en un centro especializado en rehabilitación cardíaca. Los programas presenciales con pacientes externos son los más comunes en España. Se trata de programas de habitualmente de 8 a 12 semanas de duración en los que el paciente acude periódicamente al centro hospitalario (en algunos casos de bajo riesgo puede ser en un centro de salud) para la realización de las actividades de rehabilitación. Consta de sesiones de 60 a 90 minutos divididas a un tercio de fisioterapia, otro tercio de ejercicio en bicicleta o cinta y otro tercio para educación y terapia psicológica. (22). Por último, existen los programas domiciliarios en los que el paciente realiza las actividades en su domicilio siempre supervisado por el equipo de rehabilitación cardíaca, ya sea de manera presencial o a través de las nuevas tecnologías. (21)
- Fase III o mantenimiento: es aquella fase en la que el paciente mantiene las medidas aprendidas en las fases anteriores de por vida, realizándose controles periódicos. (21)

1.6.2. TIPOS DE PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA

Una unidad de rehabilitación cardíaca debería estar basada en un equipo multidisciplinar y concretamente en la segunda fase de este (convalecencia) debería contar con los siguientes profesionales: cardiólogo, enfermero, fisioterapeuta, psicólogo, trabajador social, médico rehabilitador, nutricionista, psiquiatra y terapeuta ocupacional, entre otros, y siendo los tres primeros los elementos fundamentales. (21) (22)

Existen diferentes tipos de unidades de rehabilitación cardíaca.

- Unidad comunitaria de RC: es aquella que toma lugar en centros de atención primaria u hospitales que no cuenten con servicio de cardiología. En estos casos, el encargado de la coordinación será el médico de atención primaria o internista en lugar del cardiólogo. (21)

- Unidad especializada de RC: es aquella realizada en hospitales o servicios que cuenten con un cardiólogo de presencia física. (21)
- Unidad avanzada de RC: estas tienen que estar asociadas a un servicio de cardiología de tercer nivel. Esto quiere decir una planta de hospitalización, unidad de hemodinámica, unidad de arritmias y unidad de insuficiencia cardíaca (IC), así como un centro de atención primaria adscrito. (21)

1.6.3. OBJETIVOS E INDICADORES DE CONSECUCCIÓN

En los PRC se establecen una serie de objetivos que se monitorizan mediante unos indicadores que se evalúan de manera periódica. Además de medirse durante el propio programa, estos indicadores se evalúan a los 6 y 12 meses tras finalizar la fase de convalecencia y varían según el tipo de unidad de rehabilitación. (21)

Los indicadores de las Unidades de Rehabilitación Cardíaca Avanzadas evalúan parámetros acerca del proceso del PRC, perfil poblacional, indicadores de alta e indicadores de resultados. Debido a que se trata de una medida de prevención secundaria de ECV, y que estas están destinadas a la disminución de los FRCV, el control de estos es uno de los principales objetivos. La medida del porcentaje de pacientes que consiguen alcanzar los niveles recomendados de los principales FRCV (LDL, PA, glucemia en DM, pérdida de peso) y medicación, constituyen los principales indicadores de resultados al alta del programa. En cuanto a los indicadores de resultados a medio plazo encontramos, además del mantenimiento a largo plazo del control de dichos FRCV, el reingreso hospitalario, la mortalidad y otros factores psicosociales. (21)

Debido a la importancia de los niveles lipídicos en la fisiopatología de la ECVAS, el nivel de c-LDL debe ser seguido rigurosamente en dichas unidades. En las últimas guías publicadas en 2019, al recomendar un valor de c-LDL inferior a 55 mg/dL para todos los pacientes en riesgo muy alto, entre los que están la práctica totalidad de los pacientes incluidos en un PRC, se aboga por una mayor utilización de los fármacos hipolipemiantes en combinación, así como un mayor énfasis en la utilización de los iPCSK9. Para que un PRC se considere que ha cumplido el indicador de objetivo de LDL, el nivel recomendado ha debido de alcanzarse en al menos un 70% de los pacientes sometidos al programa al alta de este. (21)

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar la consecución de objetivo de c-LDL en pacientes incluidos en un PRC tras un SCA y determinar si existen diferencias temporales tras el cambio en el umbral objetivo en agosto del año 2019.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir el perfil clínico de los pacientes que entran a formar parte de un PRC.
- Describir los principales FRCV de los pacientes con cardiopatía isquémica que participan en un PRC y analizar las diferencias entre sexos.
- Analizar el abordaje terapéutico hipolipemiante, sus cambios en el tiempo y su tolerancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos del PRC del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) enmarcados en el estudio “A patient-centered early risk prediction, prevention, and intervention platform to support the continuum of care in coronary artery disease (CAD) using eHealth and artificial intelligence (TIMELY)”.

3.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional prospectivo basado en la cohorte de pacientes que han participado en el PRC del CHUS desde enero de 2015 hasta diciembre de 2020 (ambos inclusive).

3.3 VARIABLES CLÍNICAS

La variable principal de desenlace del estudio es el porcentaje de pacientes que consiguen el nivel de c-LDL objetivo marcado por las GPC de la Sociedad Europea de Cardiología al final del PRC. Se analizan, además, los distintos tratamientos utilizados para conseguir dicho objetivo.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes previamente a la inclusión en el PRC, se recogen las siguientes variables clínico-epidemiológicas:

- Edad
- Sexo
- Antecedentes de dislipemia
- Tabaquismo: exfumador/ fumador/ fumador pasivo
- Obesidad
- Sobrepeso
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de diabetes Mellitus
- Antecedentes de hipertensión Arterial
- Antecedentes cardiológicos: síndrome coronario agudo previo/ revascularización previa / fibrilación auricular.
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedad arterial periférica
- Afectación osteomuscular
- Antecedentes oncológicos
- Anemia
- Síndrome de apnea-obstruktiva del sueño (SAOS)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Hepatopatía crónica
- Enfermedad renal

- Variables antropométricas: talla (cm), peso (kg), IMC (kg/m²), tensión arterial sistólica (mmHg), tensión arterial diastólica (mmHg), diámetro de cintura y cuello (cm) y composición corporal (%).

Además, se han incluido las siguientes variables con relación a los estudios complementarios realizados con anterioridad al evento cardiovascular, cuando estaban disponibles:

- Colesterol total (mm/dl)
- Colesterol no- HDL (mm/dl)
- Nivel de c-LDL calculados (mm/dl)
- Nivel de Triglicéridos (mm/dl)
- Niveles de c-HDL (mm/dl)
- Niveles de glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)
- Niveles de HbA1c (mg/dl).

En cuanto al evento CV agudo que motivó la inclusión en el programa se recogieron los siguientes datos:

- Diagnóstico principal: IAMCEST/ IAMSEST/ Angina/ Síndrome coronario crónico.
- Clase Killip al ingreso (I, II, III, IV)
- Número de vasos enfermos
- Tipo de revascularización
- Número de vasos revascularizados
- Revascularización completa

Además, en relación con los perfiles lipídicos de los pacientes, se analizaron:

- Colesterol total, colesterol no-HDL, c-LDL, c-HDL y TGs previo al evento índice, al inicio del PRC, al final de este y a los 6 meses de finalizado.

3.4 FUENTES DE INFORMACIÓN

La información clínica que se analiza en el presente estudio se ha obtenido a partir del registro de seguimiento de pacientes del programa de rehabilitación cardiaca del CHUS enmarcado en el estudio TIMELY.

3.5 ASPECTOS MÉDICO LEGALES

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) de Santiago-Lugo con el código de registro 2021/190.

El desarrollo del proyecto se realizó respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de

Oviedo, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación.

Todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio se ha dissociado en origen de sus datos de identificación personal, asegurando el anonimato de estos pacientes y respetando así la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre), la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de sus derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001, el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica, y el Decreto 164/2013, de 24 de octubre, de modificación del Decreto 29/2009.

El estudio se enmarca en la mencionada línea de investigación TIMELY, del que es el Investigador Principal el Dr. José Ramón González Juanatey, e Investigador Responsable el Dr. Carlos Peña Gil, y que está debidamente autorizada por el CEI de Galicia con Código Registro: 2021/190.

Los pacientes incluidos en dicha línea de investigación firmaron un consentimiento informado específico permitiendo el uso de su información clínica y muestras biológicas para fines de investigación. Dado el carácter observacional del estudio, basado únicamente en el análisis de datos ya recogidos, no se consideró necesario solicitar un nuevo consentimiento informado adicional para la realización del presente proyecto.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas han sido definidas mediante proporciones y frecuencias absolutas, mientras que las variables continuas se han expresado mediante la media +- desviación típica.

Se ha utilizado el test chi-cuadrado para comparar los diferentes grupos de las variables categóricas y el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para comparar las distribuciones de las variables continuas. La significación estadística se consideró a partir de $p < 0,05$.

RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE ESTUDIADA

En el periodo transcurrido entre enero de 2015 y diciembre 2020, un total de 1379 pacientes con cardiopatía isquémica se incluyeron en el PRC del CHUS. El número de pacientes incorporados cada año ha sido similar en los años entre 2016 y 2019, observándose un menor número de pacientes en el año 2015, cuando se inició el programa y en 2020 por la epidemia COVID.

La mayoría de los pacientes fueron varones (83,4%). La media de edad de los pacientes estudiados fue de 65,8 años (IC95% 54,76-76,8), sin observarse diferencias significativas entre sexos.

El motivo de inclusión en el programa de la mayoría de los pacientes fue un episodio de síndrome coronario agudo, IAMCEST o IAMSEST, representado respectivamente un 41,55% (n=573) y un 40,75% (n=562) de los participantes, seguido por angina (14%) y síndrome coronario crónico (SCC) (3,7%); sin encontrarse diferencias significativas entre sexos, como se recoge en la tabla 4. El porcentaje de pacientes cuya inclusión en el programa se debió a un IAMCEST fue mayor en los pacientes menores de 45 años (58,3%). A partir de los 65 años, el IAMSEST reemplaza al IAMCEST como causa mayoritaria (42,9% de los pacientes presentaron un IAMSEST en este grupo de edad), y conforme aumenta la edad de los pacientes cobra más importancia la angina, representando un 10,8 % de los diagnósticos en el grupo de edad de entre 55-65 años, 17,3 % entre 65-75 años y un 18,9% en los mayores de 75 años. En este último grupo de pacientes destaca, además, la incidencia de SCC (8%).

TABLA 4. Motivo del ingreso índice (%).

Diagnóstico Principal	<45años		45-55años		55-65años		65-75años		>75años	
	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H
IAM↑ST	57,1	58,6	47,8	54,4	41,3	50,3	31,2	37,3	34,7	27,8
IAM↓ST	42,9	27,6	43	38,8	42,9	38	37,5	43,9	36,9	44,11
ANGINA	0	6,9	8,7	5,4	15,9	9,9	29,7	14,8	15,3	21
SCC	0	6,9	0	1,4	0	1,9	1,1	3,9	11,1	6,12

Las características del evento CV agudo se resumen en la tabla 5. Destaca que un 94,2 % (n: 1262) de los pacientes no presentaron signos de fallo cardíaco ni de insuficiencia cardíaca izquierda al ingreso (Killip I) y que la mayoría (52,8%) presentaban un vaso enfermo en el momento del diagnóstico. Se consiguió la revascularización completa en un 75% de los pacientes, la mayoría por intervencionismo coronario percutáneo (91,8%), revascularizándose en un 73,1% de los pacientes un solo vaso.

TABLA 5. Características del episodio coronario agudo.

KILLIP	I 94,2(1262)	II 4,4(59)	III 0,4(6)	IV 0,8(11)
NÚMERO DE VASOS ENFERMOS	0 3,1 (42)	1 58,2 (801)	2 25,5 (351)	3 13,2 (182)
TIPO DE REVASCULARIZACIÓN	NO 5,3(73)	PCI 91,8(1266)	CABG 2,9(40)	

NÚMERO DE VASOS REVASCULARIZADOS	0	1	2	3
	5,7(78)	73,1(1006)	16,9(233)	4,3(59)
REVASCULARIZACIÓN COMPLETA	SI	NO		
	75(1021)	25(340)		

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES

El FRCV más prevalente fue la dislipemia, presentándose en un 66,8% de los pacientes. Previo al evento cardiovascular agudo, los niveles basales medios de colesterol total fueron de 185,81 mg/dL. Más específicamente, los niveles medios de c-LDL fueron de 115,8 mg/dL, los de TGs de 157,1mg/dL y los de c-HDL de 39,84 mg/dL. Los niveles de colesterol en función del sexo aparecen detallados en la tabla 6.

El segundo FRCV más prevalente fue la hipertensión arterial (>140/90mmHg), encontrándose en un 53,4% de los pacientes. El 32,4% de los pacientes eran diabéticos en el momento de presentación del evento CV agudo.

Un 26,03% de los pacientes presentaban obesidad (IMC>30) y un 29,38% sobrepeso (IMC > 25 y <30).

Las diferencias de estos valores entre sexos se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6. Características basales

	HOMBRES	MUJERES	P
Dislipemia	66%	70%	
HTA	52,13%	60%	
Diabetes Mellitus	26,24%	31,57%	
Tabaquismo	38,7%	31,57%	
Obesidad	26%	24%	
Sobrepeso	30,25%	25%	
Talla (cm)	170 (IC95%, 162,9- 177,1)	157 (IC95%, 150,5- 163,5)	<0,05
Peso (Kg)	84,63 (IC95%, 70,3- 98,9)	73,27 (IC95%, 60,1- 86,4)	<0,05
TAS (mmHg)	130,5 (IC95% 108,7- 150,3)	130,3 (IC95%, 107,1- 153,5)	
TAD (mmHg)	75,08 (IC95% 61,9- 88,3)	71,3 (IC95%, 58- 84,6)	<0,05
IMC (Kg/m2)	29,22 (IC95% 24,8- 33,7)	29,22 (IC95%, 24,8- 33,6)	
CT (mg/dl)	183,9 (IC95%, 138,7 - 229,1)	195,5 (IC95%, 141,9- 249,1)	<0,05
LDL (mg/dl)	114,1 (IC95%, 76,2- 152)	124,6 (IC95%, 76,2- 173)	<0,05
TGs (mg/dl)	159,3 (IC95% 73,8-244,6)	146,6 (IC95%, 54,7- 238,5)	<0,05
HDL (mg/dl)	38,94 (IC95%, 28-49,9)	44,35 (IC95%, 31,3-57,4)	<0,05
Glucosa (mg/dl)	112,6 (IC95%, 72,5-152,7)	115 (IC95%, 68,9-161)	
HbA1c (mg/dl)	6,11 (IC95%, 4,9- 7,3)	6,36 (IC95%, 4,9- 7,8)	<0,05
C_no_HDL (mg/dl)	144,3 (IC95%, 101,4- 187,2)	153,5 (IC95%, 101,4-205,6)	

En cuanto al tabaquismo en los hombres, el porcentaje de fumadores activos total en el momento del evento CV agudo era de 39%, siendo máximo en los hombres menores de 45 años, donde representan un 83% del total. Se observa un descenso en el porcentaje de fumadores con el aumento de la edad de los pacientes (con un breve repunte en mayores de 80 años con un 20%), a la vez que aumenta el número de exfumadores, siendo este máximo en el grupo de 75 a 80 años (46%) como se puede ver en las figuras 4, 5 y 6 .

Por su parte, en cuanto al hábito tabáquico en mujeres, si bien la incidencia total es similar, siendo un 31,6%, este sigue un patrón diferente, siendo máximo en el grupo de edad de 55 a 60 años (61%), seguido de los menores de 45 (57%), y mínimo en el grupo de edad de entre 75 y 80 años (3%) y mayores de 80 (6%). El porcentaje de exfumadoras tampoco sigue la misma dinámica descendente según el aumento de la edad, siendo máximo en las mujeres menores de 45 años (29%) y aquellas entre 65 y 70 años (26%).

FIGURA 4 y 5. Porcentaje de fumadores en hombres y mujeres.

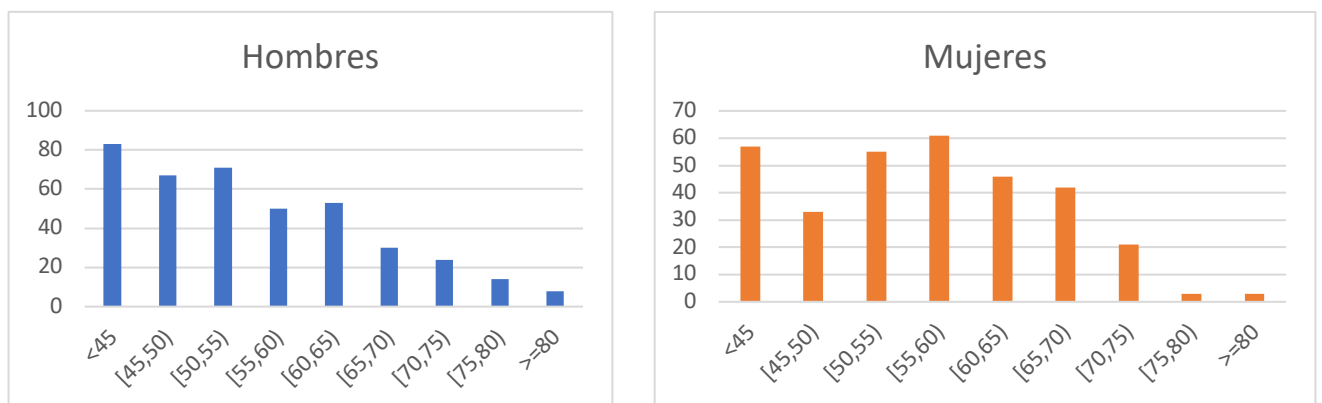
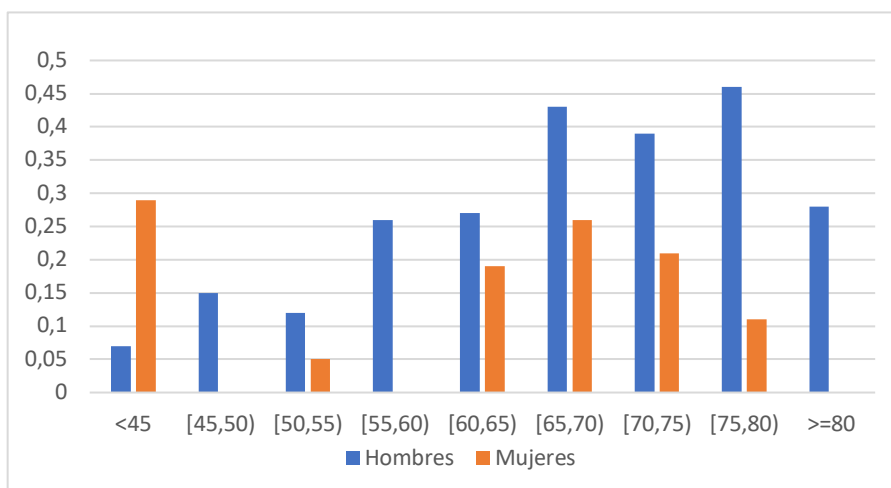


FIGURA 6. Porcentaje de exfumadores en hombres y mujeres.



En cuanto a los antecedentes personales CV, un 16,7% de los pacientes presentaban antecedentes de IAM previo, en su mayor parte fueron sometidos a procedimientos de revascularización previa (86,5%). Un 6,3% de los pacientes presentaban antecedentes de fibrilación auricular (FA).

4.2.1. COMORBILIDADES

TABLA 7. Comorbilidades

Entre las comorbilidades presentes en el momento del evento CV agudo, la más prevalente fue la afectación osteomuscular, siendo esta más frecuente en mujeres.

Por el contrario, la incidencia del SAOS es prácticamente nula en el grupo de las mujeres, presentándose solamente en dos de ellas.

En cuanto al resto de comorbilidades descritas en la tabla 8, no se encontraron diferencias significativas entre sexos.

	HOMBRES	MUJERES	p-valor
Afectación osteomuscular	36,1%	43,4%	<0,05
Antecedentes oncológicos	8,1%	11,8%	
Anemia	2,3%	3,5%	
ACV	2,3%	3,1%	
SAOS	5,9%	0,9%	<0,05
EPOC	4,9%	2,3%	
Hepatopatía crónica	2,8%	2,2%	
Enfermedad Renal Crónica	4,4%	4,4%	
Enfermedad arterial periférica	6,7%	6,6%	

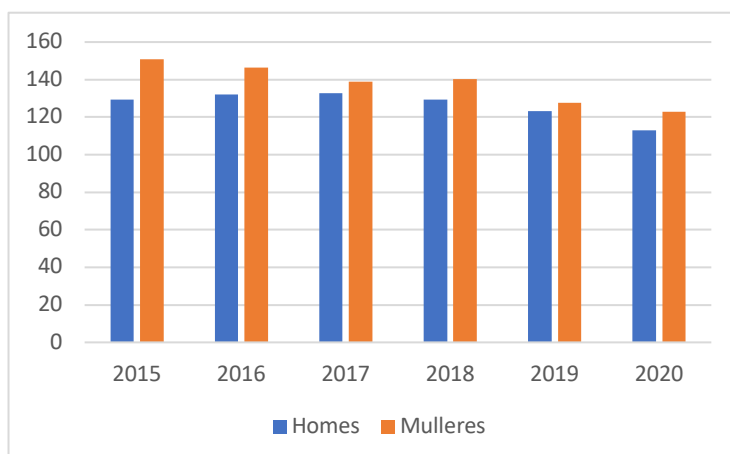
4.2.2. EVOLUCIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO.

- **Colesterol total:** los niveles de colesterol total (CT) previo al evento CV agudo fueron más elevados en mujeres (195,5 mg/dL) que en hombres (183,9 mg/dL), como se puede ver en la tabla 6. Tras la optimización del tratamiento hipolipemiante, al inicio del PRC los niveles medios de CT descendieron significativamente a una media de 136,2 mg/dL en mujeres y 126,9 mg/dL en hombres. Como se puede ver en la figura 7, se observa una tendencia mantenida a la disminución de los niveles medios de CT desde 2015 a 2020. Al final del PRC, no se observaron cambios significativos en los niveles de CT con respecto al inicio del PRC (137,6 mg/dL en mujeres y 127,4 mg/dL en hombres). A los 6 meses del final del PRC, los niveles del CT en mujeres se mantuvieron iguales (137,62mg/dL) y se elevaron ligeramente de forma significativa en los varones, 132,4 mg/dL ($p<0,05$).

TABLA 8. Evolución del colesterol total

	Hombres	Mujeres
CT previo	183,9 mg/dL	195,5 mg/dL
CT inicio	126,9 mg/dL	136,2 mg/dL
CT fin	127,4 mg/dL	137,6 mg/dL
CT 6m	132,4 mg/dL	137,6 mg/dL

FIGURA 7. Colesterol total al inicio del PRC.

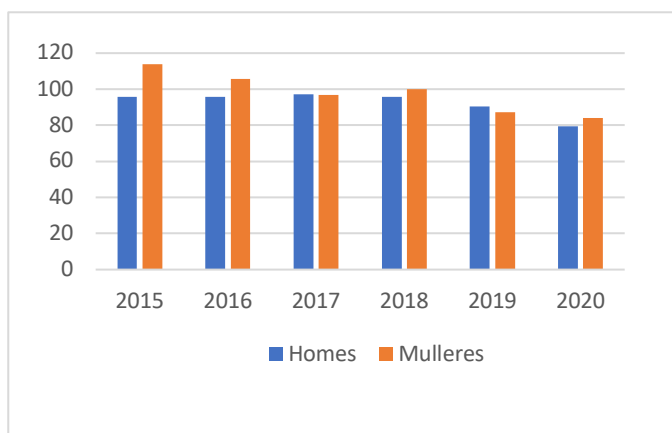


- Colesterol no-HDL:** los niveles de colesterol no HDL siguen una tendencia similar a los del CT, encontrándose previamente al evento CV agudo niveles similares en mujeres (153,5 mg/dL) y en hombres (144,3 mg/dL). Al inicio del PRC se observa también disminución significativa de las cifras colesterol no-HDL, con valores medios de 95,9 mg/dL en mujeres y 99,6 mg/dL en hombres ($p < 0,05$), con una tendencia a una mayor disminución según avanzan los años. Al final del PRC, que incluye un programa de ejercicio físico y recomendaciones dietéticas, estos valores son inferiores (93 mg/dl en mujeres y 88 mg/dL en hombres); si bien estas diferencias no son significativas en las mujeres, sí lo son en los hombres ($p < 0,05$). A los 6 meses del final del PRC los valores de colesterol no-HDL aumentan ligeramente en los varones (90,74 mg/dL; $p < 0,05$), sin observarse diferencias significativas en las mujeres (97,33 mg/dL).

TABLA 9. Evolución del colesterol no-HDL

	Hombres	Mujeres
C-no HDL previo	144,2 mg/dL	153,5 mg/dL
C-no HDL inicio	92,7 mg/dL	95,9 mg/dL
C- no HDL fin	88 mg/dL	93,1 mg/dL
C- no HDL 6m	90,7 mg/dL	97,3 mg/dL

FIGURA 8. Colesterol no-HDL al inicio PRC



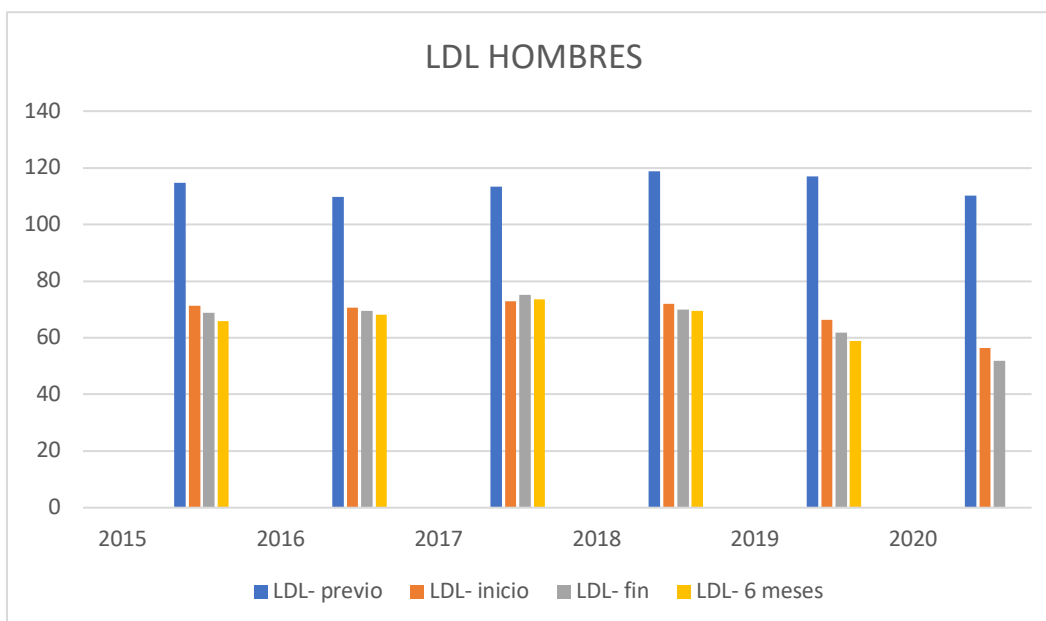
- Colesterol-LDL:** los niveles de c-LDL previo al evento CV agudo eran también más elevados en mujeres (124,6 mg/dL) que en los hombres (114,6 mg/dL), como se puede ver en la tabla 10. Una vez iniciado el tratamiento hipolipemiante durante la hospitalización, los niveles de c-LDL se redujeron en gran medida todos los años del estudio ($p < 0,05$), alcanzando valores cercanos a los 70 mg/dL en hombres en la mayoría de los años (con valores superiores en las mujeres), siendo muy similares entre 2015 y 2018. Estos niveles disminuyen a niveles inferiores a 60 mg/dL en el año 2020, como aparece reflejado en la tabla 10. Al finalizar el programa se observa una reducción no significativa de los niveles medios de LDL en todos os años del estudio excepto en 2017, donde se ve un ligero incremento. Seis meses más tarde, una vez dados de alta del PRC, no se observaron cambios significativos en los niveles de c-LDL en comparación con el fin del programa.

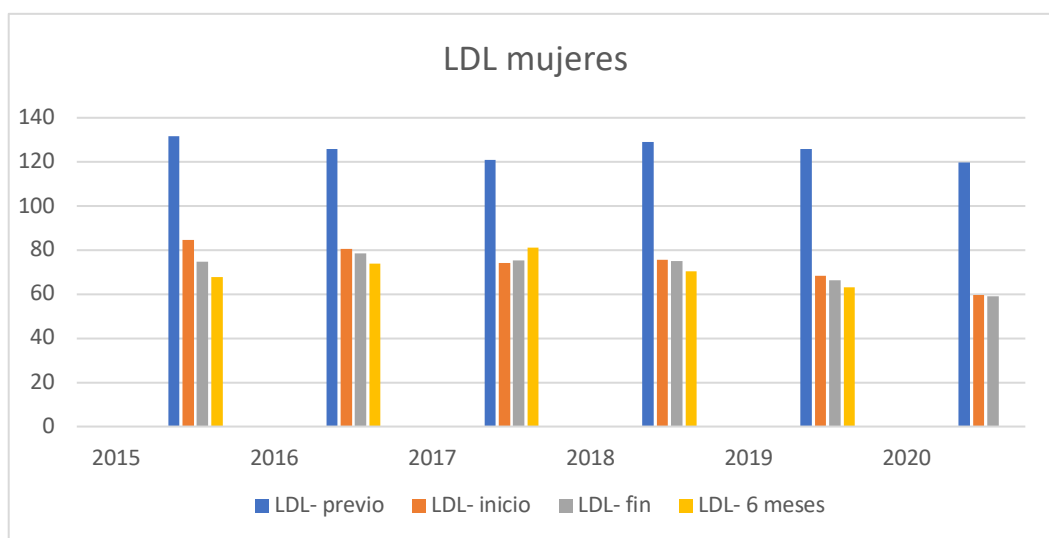
TABLA 10. Niveles de LDL

	HOMBRES	MUJERES	p-valor
LDL- previo	114,1 mg/ dL	124,6 mg/dL	<0,05

	2015-2018		2019		2020	
	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES
LDL inicio	71,8 mg/dL	77,4 mg/dL	66,3 mg/dL	68,4 mg/dL	56,4 mg/dL	59,5 mg/dL
LDL fin	71,2 mg/dL	75,6 mg/dL	61,8 mg/dL	66,2 mg/dL	51,8 mg/dL	58,9 mg/dL
LDL 6 meses	70,2 mg/dL	75,1 mg/dL	58,8 mg/dL	63 mg/dL		

FIGURA 9. Evolución de los niveles de LDL.



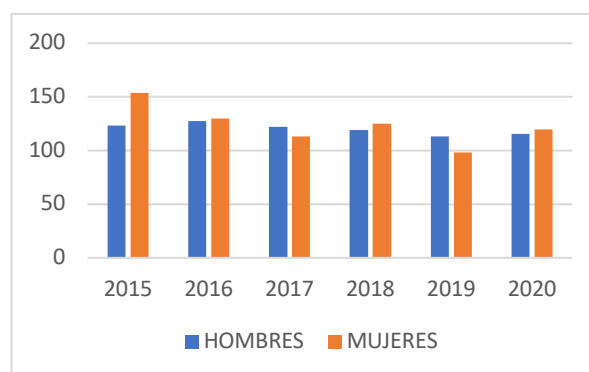


• **Triglicéridos:** los niveles de TGs previos al evento CV fueron más bajos en las mujeres que en los hombres (146,6 vs 159,2 mg/dL; $p < 0,05$). Tras el ingreso, los niveles descendieron significativamente hasta un nivel medio de 120,12 mg/dL, Tras el PRC los TGs descendieron a niveles de 114,3 mg/dL, siendo significativo este descenso en los hombres ($p < 0,05$), pero no en las mujeres. Seis meses tras el PRC no se observan cambios significativos en dichos niveles.

TABLA 11. Evolución de los TGs

	Hombres	Mujeres
TGs previo	159,2 mg/dL	146,6 mg/dL
TGs inicio	120 mg/dL	120,7 mg/dL
TGs fin	113,9 mg/dL	116,6 mg/dL
TGs 6m	118,8 mg/dL	119,2 mg/dL

FIGURA 10. TGs al inicio PRC



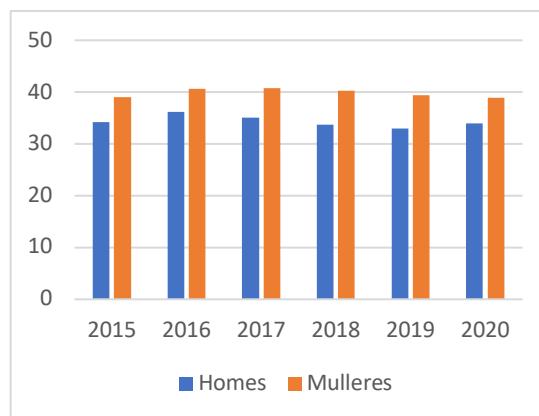
• **Colesterol-HDL:** los niveles de c-HDL previos son más altos en las mujeres que en los hombres (44,3 mg/dL vs 38,9 mg/dL; $p < 0,05$). Al inicio del PRC, estos valores descienden a una media de 39,9 en mujeres y 34,4 mg/dL en hombres. Al final del PRC, tras el programa de ejercicio físico, los valores aumentan tanto en hombres como en mujeres. Asimismo, vuelven a aumentar ligeramente a los 6

meses del fin del programa en hombres, sin observarse diferencias significativas en mujeres.

TABLA 12. Evolución del HDL

	Hombres	Mujeres
HDL previo	38,9 mg/dL	44,3 mg/dL
HDL inicio	34,4 mg/dL	39,9 mg/dL
HDL fin	39,3 mg/dL	44,8 mg/dL
HDL 6m	40,9 mg/dL	46,5 mg/dL

FIGURA 11. HDL al inicio PRC



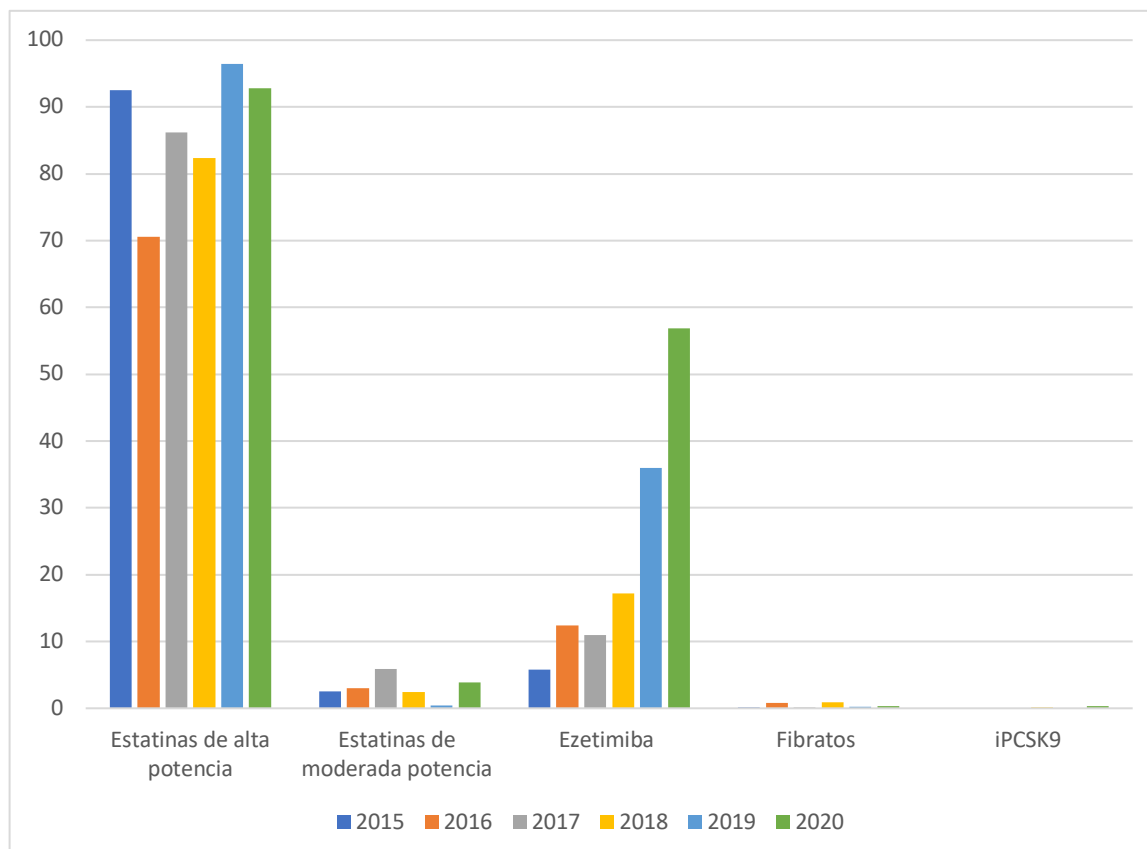
4.3 COMPARACIÓN DE LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE.

4.3.1. Evolución de los tratamientos hipolipemiantes:

Al inicio del PRC, es decir, una vez establecido un tratamiento hipolipemiante tras el evento CV, un 91% de los pacientes recibían tratamiento con estatinas de alta potencia (76,2% con Atorvastatina 80mg, 10,2% con Atorvastatina 40mg y 4,6% con Rosuvastatina 20mg). En cuanto a las de moderada potencia, un 1,7% de los pacientes estaban a tratamiento con Atorvastatina de 20mg y un 1,4% con Rosuvastatina 10mg. Además, un 27,28% de los pacientes estaban a tratamiento con Ezetimiba, un 0,4% con iPCSK9 y un 2,9% con fibratos.

En cuanto a la evolución por años, el porcentaje global de uso de estatinas de alta potencia es similar (80/90%), con excepción de una utilización ligeramente menor en 2016. El uso de Ezetimiba aumentó con el paso de los años, suponiendo apenas un 5% en 2015, a un 36% y 56,9% en los años 2019 y 2020 respectivamente. Es también a partir de 2018 cuando se ven el primer uso de los iPCSK9.

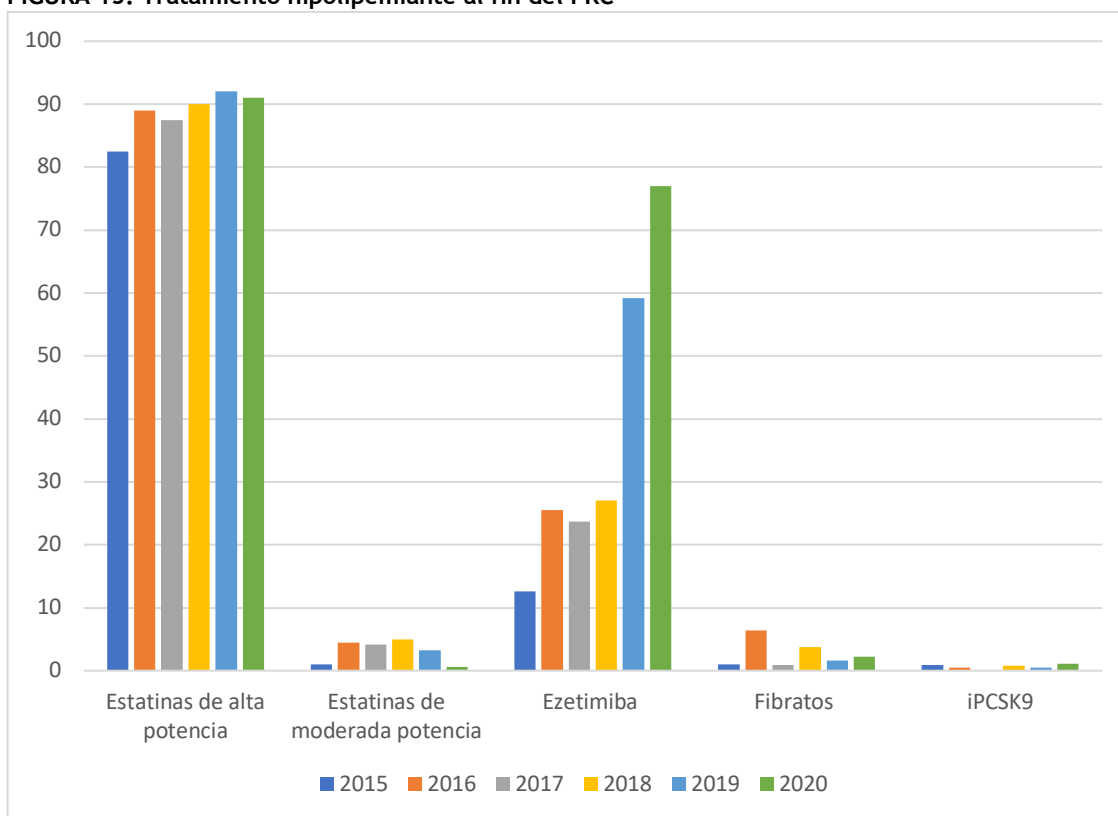
FIGURA 12. Tratamiento hipolipemiante al inicio PRC



Durante el PRC se produjeron diversos cambios en las medicaciones. De manera global, tanto por años como por sexos, disminuyó el uso de estatinas de alta potencia a un 82,1% (63,9% de pacientes tomaban Atorvastatina de 80mg frente al 73,2% anterior, no encontrándose diferencias significativas en el uso de Atorvastatina de 40 mg y aumentando el uso de Rosuvastatina 20mg de un 4,6% a un 6,8%). En un porcentaje pequeño de pacientes se redujo la intensidad de las estatinas incrementándose el uso de estatinas de moderada potencia aumentó ligeramente, si bien no se encontraron dichas diferencias significativas, tomando Atorvastatina 20mg un 2,5% de los pacientes y Rosuvastatina 10mg un 1,9%. Asimismo, aumentó de manera significativa el número de pacientes en tratamiento con Ezetimiba a un 33,71%. Por su parte, el uso de fibratos (2,9%) y de iPCSK9 (0,57%) se mantuvo similar.

Durante el periodo se observa un amplio uso de las estatinas de alta potencia de 2015 a 2020. En cuanto al uso de Ezetimiba, aumenta su uso con el paso de los años, llegando a porcentajes cercanos al 60 y 70% en 2019 y 2020 respectivamente. Tras el paso por el PRC, el uso de iPCSK9 sigue en valores bajos.

FIGURA 13. Tratamiento hipolipemiante al fin del PRC



4.3.2. Suspensión del tratamiento con estatinas.

Globalmente, durante el PRC se produjo un cambio en el tratamiento con estatinas en 56 pacientes (4,3%). Los motivos del cambio de dicho cambio fueron principalmente la elevación significativa de las enzimas hepáticas en 26 pacientes (2% del total, 44,6% de los cambios) y la presencia de mialgias limitantes en 13 pacientes (1%, 23,2% de los cambios).

Los cambios debido a la elevación de las transaminasas aparecen recogidos en la tabla 11.

TABLA 13. DESESCALADO EN DOSIS DE ESTATINAS POR ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS

INICIO		FIN	
Atorvastatina 80	Ezetimiba	simvastatina20	Ezetimiba
Atorvastatina 80	Ezetimiba	Atorvastatina 20	Ezetimiba
Atorvastatina 80	x	Atorvastatina 40	X
Atorvastatina 80		Pdte	Ezetimiba
Atorvastatina 80		Atorvastatina 40	
Atorvastatina 80		simvastatina20	x
Atorvastatina 80	x	Atorvastatina 40	Ezetimiba
Atorvastatina 80	x	simvastatina20	x
Atorvastatina 80	Ezetimiba	Rosuvastatina10	Ezetimiba
Atorvastatina 80		Pdte	Ezetimiba
Atorvastatina 80	Ezetimiba	Atorvastatina 40	Ezetimiba

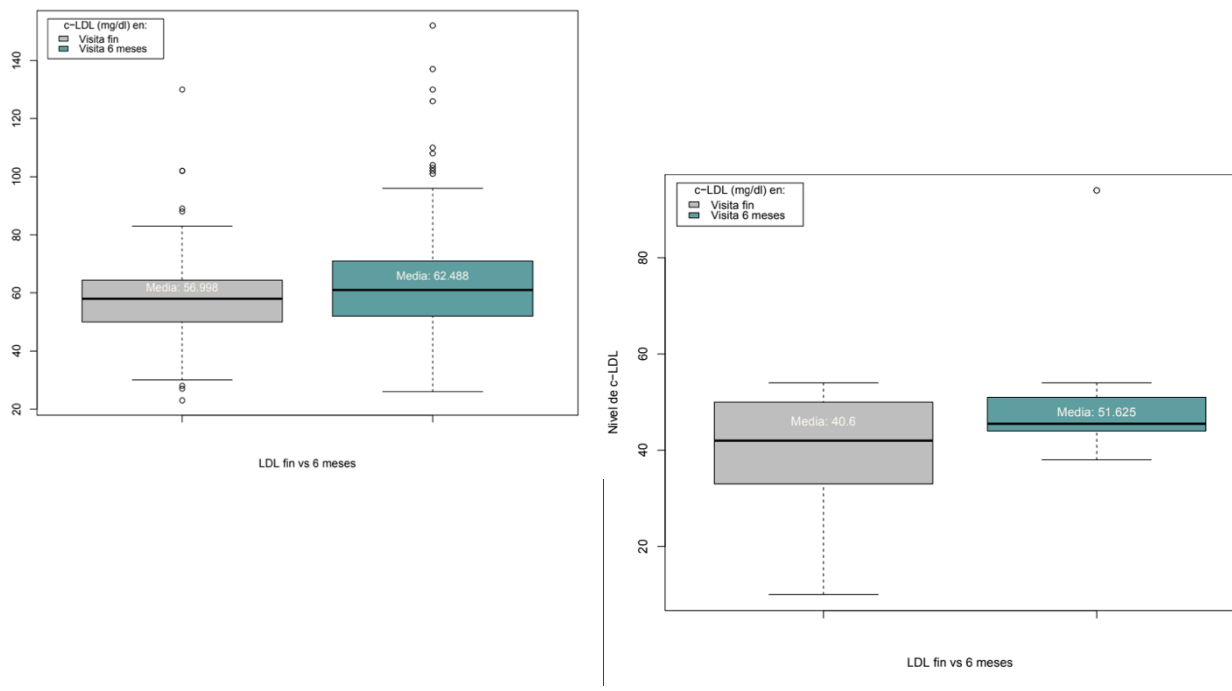
Atorvastatina 80		Atorvastatina 40	x
Atorvastatina 80	Ezetimiba	simvastatina20	Ezetimiba
Atorvastatina 80		Atorvastatina 20	x
Atorvastatina 80	Ezetimiba	Atorvastatina 20	Ezetimiba
Atorvastatina 80		Atorvastatina 40	x
Atorvastatina 80	Ezetimiba	Atorvastatina 20	Ezetimiba
Atorvastatina 80		Atorvastatina 40	x
Atorvastatina 80	x	Atorvastatina20	x
Atorvastatina 80	Ezetimiba	Atorvastatina 40	Ezetimiba
Atorvastatina 80		Rosuvastatina 5	Ezetimiba+Fibrato
Simvastatina20	Ezetimiba	Atorvastatina 20	Ezetimiba
Atorvastatina 40		Pdte	Ezetimiba
Atorvastatina 40		Atorvastatina 20	Ezetimiba
Atorvastatina 40			x
Atorvastatina 40	Ezetimiba	Pdte	x

4.4 COMPARACIÓN DE CONSECUCIÓN DE OBJETIVOS

Entre 2015 y agosto de 2019 un 47% de los pacientes cumplían el objetivo de c-LDL de 70 mg/dL al final del PRC. Los pacientes en ese momento tenían una media de c-LDL de 57 mg/dL, que se mantuvo sin cambios significativos (62,48 mg/dL) a los seis meses de finalizado el PRC.

Los pacientes que cumplen el objetivo de LDL inferior a 55 mg/dL a partir de septiembre de 2019 son un 30%. Estos resultados parecen mantenerse en el tiempo, pues si bien aumentan ligeramente los niveles de LDL de una media de 40,6 mg/dL a 51,62 mg/dL, disminuye la desviación típica.

FIGURA 14. LDL antes y después del cambio de las GPC.



DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE ESTUDIADA. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

En este estudio se presentan los resultados clínicos de una cohorte de 1379 pacientes que participaron en el PRC del CHUS entre enero del 2015 y diciembre de 2020.

Las características globales de los pacientes tratados coinciden con los encontrados en otros estudios. La mayor prevalencia de ECVAS en pacientes varones con una media de edad de 65 años es consistente con otras publicaciones similares. (24) (25) Asimismo, es congruente que el motivo de ingreso más frecuente fuera el SCACEST y SCASEST, representando aproximadamente el 40% de los casos cada uno, seguido por aproximadamente un 10% de angina inestable y un menor porcentaje de SCC. El porcentaje mayor de SCACEST a menor edad encaja con la fisiopatología de la enfermedad coronaria, en la que se encuentran placas más inestables y tendentes a la trombogenicidad en estadios iniciales de la enfermedad. (12) (24)(26)

En cuanto a los FRCV, la dislipemia y la hipertensión arterial se encuentran a menudo en más del 50% de los pacientes, representando los diabéticos aproximadamente un tercio de estos. Además, el porcentaje de pacientes obesos (26%), o con sobrepeso (29%), coincide con lo encontrado en otras series (24). La prevalencia de los FRCV clásicos fue similar entre ambos sexos. No obstante, el número de mujeres tan bajo pudo ser una limitación, ya que otros estudios sí que han encontrado diferencias. Debido a que las mujeres tienen un menor riesgo basal de ECVAS, cuando la presentan a la misma edad que los varones, suele asociarse a la presencia de más FRCV, entre ellos la diabetes. (26)

En cuanto a las comorbilidades encontradas, son similares a las estudiadas en otras series, con un 30% de los pacientes con FA y un 18% de IAM previo. (27)

Por su parte, el hábito tabáquico (39% de los pacientes), concuerda con lo encontrado en otros estudios, siendo destacable el porcentaje de fumadores de un 83% en varones menores de 45 años (en estudios de prevalencia de FRCV se encontraron cifras también altas, con un 70% de fumadores entre hombres y mujeres en los menores de 45 años). La mayoría de los pacientes con ECV prematura, excepto las mujeres entre 45-50 años, presentaban el tabaquismo como FRCV, ya que, como se ha demostrado en otros estudios, reduce la edad de presentación del evento CV aproximadamente una década, e incluso dos si el consumo es muy acusado (más de 20 cigarrillos al día). (26)

5.2 RESULTADOS CLÍNICOS. PERFIL LIPÍDICO.

Los niveles basales medios de CT y de c-LDL en los pacientes de este estudio fueron similares a otros publicados, mientras que el de TGs fue ligeramente superior (157,1 mg/dL) y el de c-HDL inferior (38 mg/dL). (25) (28)

En cuanto a las diferencias por sexos, se encontraron niveles basales más altos de todos los tipos de colesterol en las mujeres que en los varones, a excepción de los TGs, donde se

encontraron niveles más altos en los hombres. Es frecuente observar esta tendencia de los niveles de colesterol. (25)

Tras la optimización y/o introducción del tratamiento hipolipemiante y demás medidas educativas, disminuyeron los niveles de todos los tipos de colesterol no HDL, en mayor medida que en otros estudios similares. (25)

El principal objetivo de tratamiento hipolipemiante es el c-LDL, por su relevancia como FRCV y por ser la principal diana terapéutica de la mayoría de los fármacos hipolipemiantes. La consecución de los objetivos de c-LDL antes (objetivo < 70 mg/dL) y después (objetivo < 55 mg/dL) de agosto de 2019 fue del 47% y 30% respectivamente. En un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes ambulatorios de cardiología con IAM previo en 2013, solo un 10% de los pacientes consiguieron un LDL-objetivo de 70mg/dL, y un 1,38% alcanzó niveles menores a 55 mg/dL. (27) . En el estudio español REPAR, que incluía pacientes con muy alto riesgo cardiovascular entre 2013 y 2014, solamente el 26% de los pacientes conseguían dicho objetivo (70 mg/dL). A nivel europeo, en el registro multicéntrico EUROASPIRE V, que incluía a pacientes con enfermedad coronaria de 27 países, demostró que solamente un 29% conseguían LDL<70mg/dL, y el DYSUS II, otro estudio multicéntrico que incluía países de Europa y Asia en pacientes con enfermedad coronaria estable, este porcentaje era del 28% (27). En el estudio DaVinci, un estudio realizado en 18 países a nivel europeo entre 2017 y 2018, un 39 y 18% de los pacientes conseguían los objetivos de cLDL de 70 y 55mg/dL respectivamente. (29)

Analizando el perfil temporal del control lipídico, se han conseguido unas cifras menores de c-LDL con el paso de los años. Entre 2015 y 2018 no se observaron diferencias en los niveles alcanzados de c-LDL, pero sí se ve una caída en 2019 y aún más acentuada en 2020. Este mayor control lipídico coincide con la publicación en agosto de 2019 de la GPC para el manejo de las dislipemias de la ESC, que recomienda unos objetivos de c-LDL más estrictos. Además de la publicación en años anteriores de diversos estudios que demuestran la reducción más intensiva del c-LDL asociada a mejores resultados clínicos en los pacientes. (27).

Analizando los niveles lipídicos en función del sexo, se encontraron niveles más altos de c-LDL y menor porcentaje de consecución de objetivos en mujeres independientemente del año de estudio. En otros estudios similares, los hallazgos fueron parecidos, encontrándose además un peor control en pacientes no diabéticos, lo cual no fue analizado en este estudio. (27) Se asocia este peor control a una menor conciencia de enfermedad y riesgo por parte tanto del paciente como del médico, debido a que la DM y el sexo masculino son factores de riesgo conocidos para ECVAS.

Si bien no se ha analizado el nivel de c-LDL más allá de a los 6 meses tras la conclusión del PRC, los resultados parecen indicar una buena sostenibilidad de los resultados, sin aumentos significativos en ningún parámetro del colesterol a los 6 meses de finalizado el programa.

5.3 RESULTADOS CLÍNICOS. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE.

En la práctica mayoría de los estudios analizados anteriormente en la consecución del objetivo de c-LDL, la mayoría de los pacientes (80-90%), estaban a tratamiento con estatinas (27). Dichas cifras concuerdan con lo hallado en este estudio.

Tras el PRC, se redujo en un 9 % el porcentaje de pacientes a tratamiento con estatinas de alta potencia (4,3% en el total de estatinas). En su mayor parte este cambio fue debido a mialgias (23,2% de los cambios) o elevación de las transaminasas (44,6% de los cambios). Este porcentaje de abandono del tratamiento con estatinas es inferior al esperado, habiendo estudios en los que estiman el porcentaje de síntomas de miopatía en un 10,4% y una elevación de las enzimas hepáticas del 2%. El porcentaje de pacientes con elevación de las transaminasas es, por lo tanto, igual al encontrado en otros estudios. De hecho, una elevación de las enzimas hepáticas de tres veces superior a los límites normales, se ha descrito, en algunos estudios, con la misma frecuencia que la producida por placebo. (30) Sin embargo, es sorprendente el bajo porcentaje de mialgias encontrado. En línea con este hallazgo, en una opinión de expertos publicada en la ESC, describen que, aunque la mialgia por estatinas podría afectar hasta a un 25% de los pacientes, en un porcentaje importante de los casos, podría no tratarse de una verdadera mialgia, al encontrarse asimismo en pacientes tratados con placebo. Esta publicación iría en concordancia con lo hallado en este estudio. (31)

Globalmente, se observa una tendencia en alza del uso de Ezetimiba con el trascurso de los años, especialmente a partir de 2017, coincidiendo con la publicación de diversos estudios que hacían énfasis en la importancia de un mejor control lipídico en los pacientes de muy alto RCV. Este uso del Ezetimiba concuerda con un mayor uso de la terapia combinada desde estadios precoces, de acuerdo con lo publicado en las actualizaciones y guías más recientes, y permitiendo una reducción más agresiva del nivel de c-LDL, y es superior al observado en otros estudios (hasta 78% de pacientes tratados con Ezetimiba en 2020). En el estudio DaVinci, solamente un 9% de los pacientes de muy alto RCV recibieron tratamiento combinado con Ezetimiba, lo cual fue insuficiente para cumplir con el objetivo de las guías (53% y 20% de consecución en LDL-obj de 70 mg/dL y 55 mg/dL respectivamente) (29)

Por su parte, pese a que actualmente se recomienda el uso de iPCSK9 si no hay control tras 4-6 semanas de optimización del tratamiento hipolipemiante, el uso de estos fármacos en este programa es muy bajo. (17) La limitación de la financiación de estos fármacos a pacientes con niveles superiores a 100 mg/dL hace que apenas existan pacientes con esta indicación. Solamente cuatro pacientes estaban a tratamiento con estos fármacos en 2020 (1% ese año, 0,37% del total) previo al PRC, número que se amplió a un paciente por año y dos en 2018 y 2020 tras el paso por el programa (0,57%). Estos valores son ligeramente inferiores a los encontrados en el estudio DaVinci, donde hablan de unas cifras del 1%, permitiendo en este caso una consecución de los objetivos de c-LDL <70 mg/dL y <55 mg/dL del 67% y 58% respectivamente. (29)

LIMITACIONES

Se trata de un estudio basado en la información recogida de pacientes que formaron parte de un PRC en un hospital de tercer nivel tras la presentación de un evento CV. Al tratarse de un programa con un largo periodo de seguimiento que implicaba el transporte al centro hospitalario, es posible que el haber formado parte de este en todo su proceso conllevara la inclusión de pacientes más adherentes a las recomendaciones y comprometidos con su salud CV, permitiendo alcanzar así cifras más bajas de c-LDL. Además, los pacientes con unos niveles más altos de c-LDL pueden haber tenido una mortalidad más alta, sobreestimando otra vez el impacto de la reducción de c-LDL.

Por otra parte, se obtuvieron datos del cómputo general de uso de cada fármaco de manera individual en vez de el tratamiento particular de cada paciente. De esta manera, se ha asumido que el aumento del uso de Ezetimiba conllevaba asimismo un mayor uso del tratamiento combinado.

Además, se han encontrado diferencias en los tratamientos y perfiles de los pacientes en función de cada área y país, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables al provenir únicamente de un solo centro de atención terciaria. (27) (29)

También hay que tener en cuenta la diferencia en el número de mujeres y hombres incluidos en el estudio. Esto podría llevar a no encontrar resultados significativos en el grupo de las mujeres por su escaso número, o a que los resultados encontrados sean menos extrapolables.

CONCLUSIONES

7.1 EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO

Los niveles de LDL son un indicador de resultado de PRC en los que se realiza una intervención multidimensional y farmacológica. La publicación de los nuevos objetivos de control de LDL en prevención secundaria en el 2019 se ha trasladado a la práctica clínica, con un incremento en la reducción de la concentración de LDL al inicio y al fin del PRC.

Los objetivos de LDL logrados durante el PRC al igual que el incremento de los niveles de colesterol HDL se mantienen a los 6 meses.

En mujeres se encontraron niveles más altos de c-LDL basal y menor porcentaje de consecución de objetivos que en hombres.

Los objetivos de control conseguidos en esta cohorte contemporánea son superiores a los logrados en otros registros publicados (21).

7.2 EN RELACIÓN CON LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO

El tabaco sigue siendo, especialmente en pacientes jóvenes con infartos con elevación de ST, el principal factor de riesgo modificable. Los FRCV clásicos (hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, tabaquismo) siguen siendo muy prevalentes en los pacientes que sufren un SCA.

Añadido a la intervención conductual, motivación y educativa del PRC en los últimos años se ha observado un incremento en la prescripción de estatinas de alta intensidad combinadas con ezetimiba. Esta combinación se ha demostrado, en este contexto de promoción del ejercicio terapéutico, muy bien tolerada y segura por los pacientes desde el punto de vista analítico y clínico. La tolerancia a estatinas es también superior a la reportada en otros registros.

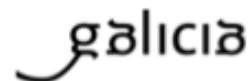
El uso de iPCSK9 en el programa fue residual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J Open*. 2020 Jan 1;41(1):12–85.
2. Mach F, Baigent C, L. Catapano A, et al. Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Rev Esp Cardiol*. 2020 May 1;73(5):348–53.
3. Alcalá López JE, Maicas Bellido C, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. 2017 Jun 1;12(36):2145–52.
4. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J Open*; 2020 Nov 21;41 (44): 407–77.
5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. Comments on the 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Jun 1;74(6):482–7.
6. 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 May 14;36 (19):1163–70.
7. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. *Rev Esp de Cardiol*. 2008;61(3):299–310.
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459–72.
9. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clinical Chemistry*. 2021 Jan 8;67(1):143–53.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1; 41 (1):111–88.
11. Jang AY, Han SH, Sohn IS, Oh PC, Koh KK. Lipoprotein(a) and cardiovascular diseases. *Circulation J. Japanese Circulation Society*; 2020. 84: 867–74.
12. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 28;111(25): 3481–8.
13. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007 Oct 16; 116(16) 1832–44.
14. Yurtseven E, Ural D, Baysal K, Tokgözoğlu L. An update on the role of PCSK9 in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*; 2020 Sp 1; 27 (9): 909–18.
15. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. The role of lipids in atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol Suplementos*. 2020 Jan 1;20(SD):2–7.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713–22.

17. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier Á, Cosín-Sales J, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp de Cardiol*. 2020 Feb 1;73(2):161–7.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M., Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R., et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097–107.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Stephen D. Wiviott, Sabina A. Murphy, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713–22.
20. Tuñón J. Dyslipaemia treatment: a story of accomplished goals and exciting challenges. *Rev Esp de Cardiol Suppl*. 2020;20(D):1.
21. Zarzosa P, Fernández Olmo MR, Peña Gil C, Velasco Valdazo E. SEC Excelente Rehabilitación Procedimiento Unidades de y Procedimiento de Rehabilitación Cardiaca Estándar de Calidad SEC.
22. Sainz Hidalgo I. Rehabilitación Cardiaca. In: Retos actuales en el diagnóstico y manejo del SCA en España. Sociedad Española de Cardiología 2013.389–404.
23. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J Open*. Oxford University Press; 2018 Jan 7;39 (2):119–77.
24. Casal Rodríguez J, Pérez Ortega S, Eserverri Rovira M, Belmonte Chicón D, Vivas Tovar E, Gracia S. Evaluación de FRCV, su conocimiento y control en pacientes que ingresan con un SCA. *Enferm Cardiol*. 2014; 21(62):37–42.
25. Mendoza Alarcón MÁ , Tejero Mas M, Morales-Gabardino JA, Buitrago-Ramírez F. Prevalencia y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica adscritos a un centro de salud urbano. *Rev Esp Salud Pública* 2021 Feb 16; 9: e202102040
26. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients with Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):898–904.
27. Ródenas E, Escalona R, Pariggiano I, Oristrell G, Miranda B, Belahnech Y, et al. Individual trends in LDL-C control in patients with previous myocardial infarction. *REC: CardioClinics*. 2020 Jan 1;55(1):23–9.
28. Yan AT, Yan RT, Tan M, Hackam DG, Leblanc KL, Kertland H, et al. Contemporary Management of Dyslipidemia in High-Risk Patients: Targets Still Not Met. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):676–83.
29. Ray KK, Molemans B, Marieke Schoonen W, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The DAVINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Nov 1;28(11):1279–89.
30. Whayne TF. Problems and Possible Solutions for Therapy with Statins. *J Angiol*. 2013 May 22:75–82.
31. Drexel H, Coats AJS, Spoletini I, Bilato C, Mollace V, Perrone Filardi P, et al. ESC position paper on statins adherence and implementation of new lipid-lowering medications: Barriers to be overcome. Vol. 6, *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Apr 1;6 (2): 115–21.

8.1 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO**

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 20 de abril de 2021 el estudio:

Título: A patient-centered early risk prediction, prevention, and intervention platform to support the continuum of care in coronary artery disease (CAD) using eHealth and artificial intelligence (TIMELY)

Versión: ver 1.00, 20180525

Promotor/a: José Ramón González Juanatey

Investigador/a: José Ramón González Juanatey

Código de Registro: 2021/190

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

8.2 AGRADECIMIENTOS

Gracias a Nicolás López Canoa, co-tutor de este TFG y a Carlos Peña, tutor, por su ayuda y compromiso con este trabajo. También a Marta Alonso y a Adrián González Maestro, ya que sin su ayuda no habría sido posible.

A mi familia, por apoyarme siempre. A mis padres, por ser un modelo de constancia y amor por la profesión, y a mis hermanas, por ser un ejemplo cada día.

Gracias a todos los profesores y médicos que, a lo largo de estos años, se han encargado no solamente de enseñarme conocimientos teóricos, si no la clase de médica que quiero ser.

Por último, a mis compañeros y amigos, habéis sido lo mejor de este camino.