Universitat Autònoma de Barcelona

ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR EL CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

SONIA RUIZ BUSTILLO

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR EL CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

SONIA RUIZ BUSTILLO

Directores: Dra. Nuria Farré López y Dr. Julio Martí Almor
Tutora: Dra. Mercè Cladellas Capdevila

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2022

Voor Maarten, Leire en Jesse

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos porque son imprescindibles

A mis profesores del Hospital Universitario de Utrecht donde aprendí que la rehabilitación cardiaca es una obviedad y no un lujo

A Jordi Bruguera que creyó y apoyó este proyecto multidisciplinar de rehabilitación desde el principio

A Josep Comín por su aporte científico al programa

A Julio Martí y Mercè Cladellas como co-director y tutora de la tesis

A mis compañeros “de IC” porque además del día a día, compartimos penas y alegrías

A Consol Ivern y Neus Badosa; sin su entusiasmo, esfuerzo y buen trabajo nunca hubiéramos llegado hasta aquí

Y muy especialmente a Nuria Farré, directora de esta tesis que no se hubiera escrito sin su estímulo, consejos, ayuda y sobre todo mucha paciencia

ABREVIATURAS

ACS	Acute coronary síndrome
BMI	Body mass index
cLDL	Colesterol lipoproteínas de baja densidad
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	Cardiac rehabilitation programme
CV	Cardiovascular
DBP	Diastolic blood pressure
ESC	European Society of Cardiology
HbA1c	Glycosilated haemoglobin
HDL	High-density lipoprotein
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
IHD	Ischaemic heart disease
iPCSK9	Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina 9
IQR	Interquartile range
LDL	Low-density lipoprotein/Lipoproteínas de baja densidad
LDLc	Low-density lipoprotein cholesterol
LLT	Lipid-lowering treatment
LVEF	Left ventricle ejection fraction
mHEALTH	Mobile devices-based healthcare
MI	Myocardial infarction
NSTEMI	Non-ST elevation myocardial infarction
PCSK9	Proteína convertasa subtilisina/kexina 9
RHBC	Rehabilitación cardiaca
SBP	Systolic blood pressure
SCA	Síndrome coronario agudo
SD	Standard deviation
STEMI	ST elevation myocardial infarction

ÍNDICE

Resumen……..…….....5

Abstract…….....6

1. Introducción……..……7

1.1 Cardiopatía isquémica…….……...8
1.2 Factores de riesgo cardiovascular: dislipemia……..……..9
1.3 Objetivos de control lipídico en prevención secundaria……..10
1.4 Tratamiento hipolipemiante farmacológico……12
1.5 Rehabilitación cardiaca y mejoría del perfil de riesgo…….14
1.6 Realidad en el control de la dislipemia……...16
1.7 Papel de enfermería y "mHEALTH" en el control de la dislipemia...17

2.Hipótesis……...19

3. Objetivos de la tesis……21

4. Compendio de publicaciones……..…23

4.1 Artículo 1…….24
4.2 Artículo 2…….34

5. Resumen global de los resultados……..43

6. Resumen global de la discusión……..……48

7. Conclusiones……..54

8. Líneas de futuro……..……..56

9. Referencias bibliográficas……..……58

RESUMEN

La relevancia pronóstica del control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular en la prevención secundaria es indudable. A pesar de esta evidencia, tanto en estudios internacionales como en nuestro medio, se describe tras un síndrome coronario agudo una alta prevalencia de mal control de factores de riesgo modificables como la dislipemia y una infrautilización de las terapias farmacológicas hipolipemiantes existentes.

El objetivo de esta tesis doctoral por compendio de artículos fue evaluar la eficacia de una intervención intensiva y protocolizada de optimización del tratamiento hipolipemiante. La eficacia se midió en términos de alcanzar los valores de colesterol LDL aconsejados en prevención secundaria.

Esta evaluación se realizó mediante dos trabajos publicados. El primer trabajo está basado en un estudio aleatorizado que comparó la intervención diseñada, basada en coordinación por enfermería, con la práctica habitual y observamos una mejoría significativa en el control de la dislipemia en el grupo intervención. Posteriormente pusimos en marcha un registro observacional que valoró la misma estrategia en vida real. El seguimiento se realizó con uso de dispositivos móviles. En este caso confirmamos que más del 70% de los pacientes conseguían llegar al valor objetivo de colesterol LDL en un corto periodo de tiempo. Estos resultados mejoran significativamente los descritos en la literatura.

Por lo tanto, concluimos que una intervención intensiva, estructurada, coordinada por enfermería y basada en dispositivos móviles después de un síndrome coronario agudo, se asocia con una mejoría significativa del control de la dislipemia con el impacto en la prevención cardiovascular que ello implica.

ABSTRACT

The prognostic relevance of optimal control of cardiovascular risk factors in secondary prevention is well known. Despite this evidence, in international and local studies, a high prevalence of both poor control after an acute coronary syndrome of modifiable risk factors such as dyslipidemia and underuse of existing lipid-lowering pharmacological therapies has been described.

The objective of this doctoral thesis by compendium of publications was to evaluate the efficacy of an intensive and protocolized intervention to optimize lipid-lowering treatment. Efficacy was measured in terms of achieving the recommended LDL cholesterol level in secondary prevention.

This evaluation was carried out through two published projects. The first work is a randomized study that compared the nurse-led designed intervention with the usual care. We observed a significant improvement on lipid control in the intervention group. Subsequently, we carried out an observational registry that assessed the same strategy in real life. The follow-up was mobile device-based. In this study, we confirmed that more than 70% of the patients managed to reach the target level of LDL cholesterol in a short period of time. These results significantly improve those described in the literature.

Therefore, we conclude that an intensive, structured, nurse-led and mobile device-based intervention after an acute coronary syndrome is associated with a significant improvement on dyslipidemia control with the impact on cardiovascular prevention that this implies.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La enfermedad arterial coronaria es un proceso patológico caracterizado por el depósito de placa aterosclerótica en las arterias epicárdicas, pudiendo ser causa de obstrucción del flujo sanguíneo[1] . Las manifestaciones clínicas incluyen angina de pecho estable, síndrome coronario agudo (SCA), insuficiencia cardiaca y muerte súbita. El término SCA abarca infarto con elevación del ST y SCA sin elevación del segmento ST. La fisiopatología más habitual del SCA es la ruptura, ulceración o erosión de la placa aterosclerótica, que resulta en la formación de un trombo intraluminal comprometiendo el flujo sanguíneo del miocardio que lleva a necrosis miocárdica[2]. Pero, la fisiopatología de la cardiopatía isquémica es compleja y multifactorial y los eventos isquémicos miocárdicos también pueden observarse en pacientes sin enfermedad vascular coronaria epicárdica significativa. En estos casos se sugiere que la enfermedad microvascular juega un papel etiológico relevante al regular el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno y de los sustratos energéticos. La disfunción microvascular, la inflamación y el vasoespasmo contribuyen a la compleja fisiopatología de la cardiopatía isquémica[3].

La cardiopatía isquémica provoca 1.800.000 muertes al año en Europa lo que supone el 20% de todas las muertes. El 14% de las muertes prematuras en Europa (menores de 65 años) son por esta causa[4]. El número de casos de SCA en España en el año 2013 se estima que fue de 115.752, representado el 3,05% del total de las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud y ocupando el séptimo lugar dentro de las 10 primeras causas de hospitalización. Se estima en 148 años el número de años de vida potencialmente perdidos por cada 100.000 habitantes debidos a la cardiopatía isquémica[5].

1.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: DISLIPEMIA

Los principales factores de riesgo modificables causantes de enfermedad coronaria son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus. Otro factor de riesgo importante es la obesidad que aumenta el riesgo cardiovascular tanto a través de los principales factores de riesgo convencionales como de otros mecanismos[1].

Centrándonos en la hipercolesterolemia, debemos hablar fundamentalmente de las lipoproteínas circulantes que contienen apolipoproteína B siendo, dentro de estas, la lipoproteína de baja densidad la más abundante. Para entender su papel en la arterioesclerosis, es importante conocer la fisiología del colesterol. Todas las lipoproteínas plasmáticas que contienen apolipoproteína B son de origen hepático e incluyen las lipoproteínas de muy baja densidad y sus remanentes, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la lipoproteína A. En las últimas décadas, la asociación de la concentración de LDL con la enfermedad cardiovascular se ha confirmado en múltiples estudios prospectivos en diferentes países y diversos metaanálisis. Aunque todavía existen muchos procesos biológicos desconocidos en la patogenia de la arterioesclerosis, sí que conocemos algunos de los mecanismos de formación de la placa y la implicación del LDL en este proceso. El fenómeno inicial es el paso de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B al espacio subendotelial. Una vez que atraviesan la íntima, la acumulación en el espacio subintimal es un fenómeno clave en las fases iniciales de la arterioesclerosis. El siguiente proceso es la reacción inflamatoria asociada con la retención de lípidos en el espacio subintimal que es la génesis de la placa arterioesclerótica[6].

1.3 OBJETIVOS DE CONTROL LIPÍDICO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

En el momento de la realización de los trabajos que constituyen esta tesis doctoral estaban vigentes las guías de actuación clínica de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2016[7]. En estas guías se recomienda tener como objetivo un valor de colesterol LDL (cLDL) igual o menor de 70 mg/dL en aquellos pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Todos aquellos pacientes que han sufrido un SCA son considerados de muy alto riesgo cardiovascular.

Tabla: Objetivos de factores de riesgo y niveles objetivo para los factores de riesgo cardiovascular más importantes[8].

Tabaquismo	No exposición al tabaco de ninguna manera.
Dieta	Baja en grasas saturadas y enfocada en productos integrales, verduras, fruta y pescado.
Actividad física	Mínimo 150 minutos por semana de ejercicio aeróbico moderado (30 minutos 5 días/semana) o 75 minutos por semana de ejercicio aeróbico intenso (15 minutos 5 días/semana) o una combinación de ambos.
Peso corporal	Índice de masa corporal 20-25 Kg/m^2. Perímetro abdominal < 94 cm (hombres) o < 80 cm (mujeres)
Tensión arterial	< 140/90 mmHg
Lípidos cLDL es el objetivo principal	**Muy alto riesgo cardiovascular:** < 70 mg/dL, o reducción de al menos 50% si el valor basal está entre 70 y 135 mg/dL

	Alto riesgo cardiovascular: < 100 mg/dL, o reducción de al menos 50% si el valor basal está entre 100 y 200 mg/dL **Bajo o moderado riesgo cardiovascular:** < 115 mg/dL
CHDL	No hay objetivo, pero >40 mg/dL en hombres y > 45 mg/dL en mujeres indica bajo riesgo
Triglicéridos	No hay objetivo, pero < 150 mg/dL indica bajo riesgo y niveles más altos indican la necesidad de revisar otros factores de riesgo
Diabetes	HbA1 < 7%

Las guías más recientes han intensificado los objetivos de cLDL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular[9].

Tabla: Recomendaciones de objetivos de tratamiento del cLDL[9].

En la prevención secundaria para pacientes con muy alto riesgo cardiovascular se recomienda una reducción de cLDL de >_50 % con respecto al valor inicial y un objetivo de cLDL de <55 mg/dL
Para los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que experimentan un segundo evento vascular en 2 años y mientras toma el tratamiento con estatinas, se debe considerar el objetivo de cLDL de <40 mg/dL
En pacientes con alto riesgo cardiovascular se recomienda una reducción de cLDL de > 50 % con respecto al valor inicial y un objetivo de cLDL <70 mg/dL

1.4 TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE FARMACOLÓGICO

Los grupos de fármacos hipolipemiantes más habituales son los siguientes:

• **Estatinas**: su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol. Disminuye la producción de colesterol intracelular y los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa un mayor aclaramiento del cLDL del plasma[10]. Estos fármacos reducen de forma significativa la incidencia de mortalidad por cualquier causa y eventos coronarios mayores en comparación con el grupo control, tanto en prevención primaria como en secundaria[11].

• **Ezetimiba:** este fármaco impide, de forma potente y selectiva, la absorción del colesterol biliar y de la dieta al inhibir el mecanismo de transporte del colesterol a través de la pared intestinal sin interferir en la absorción de triglicéridos, vitaminas liposolubles, ácidos grasos y ácidos biliares. El mecanismo de acción no se conoce en su totalidad. Los estudios que han comparado la asociación de ezetimiba con el grupo control han mostrado una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio (13,5%) y de ictus isquémico (16%), no viéndose diferencias en la mortalidad total o cardiovascular[12].

• Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9): se trata de anticuerpos monoclonales (administración mediante inyección subcutánea) cuyo mecanismo de acción es la unión selectiva a la PCSK9 evitando la unión al receptor de cLDL en la superficie de las células hepáticas, lo que impide su degradación. El aumento de los niveles de receptor de cLDL en el hígado provoca la reducción del cLDL en suero. Con estos fármacos, asociados al tratamiento oral, se observa una reducción de los niveles de cLDL del 60%[13]. Ensayos dirigidos a resultados cardiovasculares que han incluido gran número

de pacientes, han mostrado un beneficio pronóstico cuando se reduce el cLDL tras añadir al tratamiento iPCSK9[14,15]. Más recientemente se han publicado resultados de un seguimiento a largo plazo y se confirma que la reducción del cLDL a largo plazo con evolocumab (fármaco del grupo de los iPCSK9) se asocia con tasas persistentemente bajas de eventos adversos durante más de 8 años y con reducciones adicionales en los eventos cardiovasculares[16].

La elección del tratamiento hipolipemiante adecuado depende del riesgo cardiovascular del paciente, del nivel del cLDL y de la capacidad para reducir el cLDL de cada opción terapéutica. De acuerdo con la capacidad para reducir cLDL dividimos el tratamiento hipolipemiante en cuatro grupos: grupo con capacidad moderada para reducir los lípidos (estatinas de intensidad moderada y estatinas de baja intensidad más ezetimiba); grupo con capacidad alta de reducción de lípidos (estatinas de alta potencia y estatinas de intensidad media más ezetimiba); grupo con capacidad muy alta de reducción de lípidos (estatinas de alta potencia más ezetimiba); grupo con capacidad extrema de reducción de lípidos (iPCSK9 añadido a la dosis máxima tolerada de tratamiento hipolipemiante oral)[17,18].

Tabla: Clasificación de los fármacos hipolipemiantes de acuerdo con la capacidad para reducir cLDL[18].

Capacidad reducción cLDL	**Tratamiento**
Reducción extrema	iPCSK9 añadido a la dosis máxima tolerada de tratamiento hipolipemiante oral Evolocumab 140 mg Alirocumab 75 mg Alirocumab 150 mg
Reducción muy alta	Estatina de alta potencia + ezetimiba Atorvastatina 40-80 mg + ezetimiba 10 mg Rosuvastatina 10-40 mg + ezetimiba 10 mg

Reducción alta	Estatina de alta potencia Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg Estatina de potencia moderada + ezetimiba Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg Fluvastatina 80mg + ezetimiba 10mg Pitavastatina 2-4 mg + ezetimiba 10 mg Atorvastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg Rosuvastatina 5mg + ezetimiba 10mg
Reducción moderada	Estatina de potencia moderada 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 de baja potencia + ezetimiba Simvastatina 10mg + ezetimiba 10 mg Pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg Fluvastatina 40mg + ezetimiba 10mg Pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10mg

1.5 REHABILITACIÓN CARDIACA

La Organización Mundial de la Salud define la rehabilitación cardiaca (RHBC) como programas multidisciplinarios a largo plazo que incluyen evaluación médica, pauta de actividad física, intervención en los factores de riesgo cardiovascular y ofrecimiento de consejo psicológico. Estos programas

están diseñados para reducir las consecuencias físicas y psíquicas tras un evento cardiaco, reducir el riesgo de recidiva de infarto o muerte súbita, controlar los síntomas, estabilizar o reducir el proceso ateroesclerótico y promover el bienestar psicosocial y el retorno a la vida laboral. El proceso se inicia durante el ingreso hospitalario, seguido de una fase ambulatoria de entre 3 y 12 meses y una fase durante el resto de la vida de mantenimiento, donde tanto la actividad física como el control de los factores de riesgo se deben conservar (sin o con mínima supervisión)[19].

Varios estudios y metaanálisis han demostrado una reducción del 26% de la mortalidad y un 18% de la hospitalización en aquellos pacientes que realizan RHBC después de un SCA en comparación con aquellos que no la realizan. Este beneficio se observa incluso en la era moderna de revascularización precoz y uso de estatinas. Además, esta intervención es costo-efectiva[20]. Por estos motivos este tipo de programas tienen una indicación tipo 1 en las guías de actuación clínica, con un nivel de evidencia A[1].

A pesar del claro beneficio descrito, en Europa, solo el 41% de los pacientes después de un SCA realiza algún tipo RHBC, siendo también muy llamativo que el 49% de todos los pacientes nunca han sido referidos por los profesionales sanitarios a estos programas[21]. En España se estima que solo el 10% de los pacientes que han presentado un SCA se beneficia de un programa multidisciplinar de RHBC[22].

Desde el año 2008 llevamos a cabo en el Hospital del Mar un programa de RHBC multidisciplinar coordinado por enfermeras especializadas. El equipo multidisciplinar está formado por cardiólogos, enfermeras, médicos especialistas en rehabilitación, fisioterapeutas, profesionales especializados en el manejo de la ansiedad y otros trastornos de salud mental y especialistas en nutrición. Todos los pacientes dados de alta tras una hospitalización por un SCA, que no presenten un deterioro cognitivo grave, son invitados a participar en el protocolo de RHBC.

Como parte de las actividades del programa, el personal de enfermería realiza tareas educativas en hábitos saludables (tanto en la etapa hospitalaria como durante el seguimiento a los 3 y 12 meses), monitoriza la calidad de vida, grado de ansiedad y depresión usando cuestionarios validados y coordina el plan de seguimiento. Los médicos rehabilitadores y fisioterapeutas evalúan el estado funcional del paciente e indican y supervisan la actividad física durante el seguimiento. Los cardiólogos realizan la valoración del riesgo y monitorizan el control de los factores de riesgo cardiovascular optimizando el tratamiento farmacológico si fuera necesario. Los profesionales especializados en el manejo de la ansiedad y otros trastornos de salud mental dan soporte a los pacientes fumadores para suspender el hábito tabáquico y valoran a los pacientes que presentan depresión o altos niveles de ansiedad. Por último, los especialistas en nutrición realizan intervención nutricional en los pacientes con diagnóstico de obesidad.

Todos los profesionales involucrados en RHBC participan mensualmente en sesiones grupales destinadas a reforzar la educación sanitaria de los pacientes, con especial enfoque en mejorar la comprensión de la fisiopatología de la cardiopatía isquémica, del papel de los factores de riesgo cardiovascular y de la importancia de un óptimo manejo de estos. Esta optimización se consigue principalmente a través de la actividad física, hábitos de dieta saludables, control de la ansiedad y cumplimiento del tratamiento farmacológico recomendado.

1.6 REALIDAD EN EL CONTROL DE LA DISLIPEMIA

A pesar de los esfuerzos realizados en mejorar la prevención primaria cardiovascular[23,24] y los avances en la atención de la fase aguda de los pacientes con cardiopatía isquémica logrados en las últimas décadas[25], esta patología sigue siendo una de las principales causas de muerte en la población[4].

Existe amplia evidencia que confirma el beneficio pronóstico de los programas de RHBC en pacientes con cardiopatía isquémica[1]. Un programa

intensivo de este tipo reduce el riesgo cardiovascular a través de cambios en los hábitos de vida[26] pero también es imprescindible un tratamiento farmacológico correcto para conseguir el control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular, esto incluye el control óptimo de la dislipemia.

En la prevención secundaria (tras un evento coronario), el descenso de los niveles de cLDL reduce significativamente la mortalidad, nuevos eventos coronarios, procedimientos de revascularización coronaria y accidentes cerebrovasculares isquémicos[27]. A pesar de la clara evidencia, el tratamiento hipolipemiante en la prevención secundaria sigue siendo insuficiente y un bajo porcentaje de los pacientes con esta indicación alcanza los niveles de cLDL recomendados por las guías de actuación clínica[28,29,30]. Un factor que puede explicar esta contradicción es la llamada inercia terapéutica, definida como el fracaso de los médicos para iniciar o intensificar una terapia indicada[31]. Otras barreras significativas que dificultan conseguir los objetivos aconsejados son la falta de infraestructura y disponibilidad de un programa de RHBC, la falta de percepción de la relevancia de la prevención secundaria entre los profesionales, y la baja motivación o falta de recursos económicos de los pacientes para financiar el tratamiento hipolipemiante[32]. Con relación a esta última barrera mencionada, la no adherencia al tratamiento indicado es muy prevalente. El estudio ISCHEMIA analizó casi 5000 pacientes con cardiopatía isquémica, más de 1 de cada 4 participantes referían no tomar la medicación y esto se asociaba significativamente a peor pronóstico a los 12 meses de seguimiento por lo que se considera imprescindible desarrollar estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento.[33]

1.7 PAPEL DE ENFERMERÍA Y “mHEALTH” EN EL CONTROL DE LA DISLIPEMIA

Los resultados de diversos estudios sugieren que el seguimiento posterior a un alta hospitalaria por parte de enfermeras especializadas representa una oportunidad para mejorar la atención y la consecución de los objetivos de control

de los factores de riesgo[34,35,36]. Las enfermeras pueden disponer de más disponibilidad que los médicos para realizar un seguimiento cercano y pueden comunicarse con los pacientes de manera más efectiva, particularmente si hablamos de educación para mejorar el estado de salud. Como ejemplo tenemos que el seguimiento periódico por parte de enfermeras especializadas se ha convertido en un componente clave en el manejo de enfermedades crónicas como por ejemplo la insuficiencia cardíaca[34]. Sin embargo, es menos conocido si este enfoque también puede ser beneficioso para los pacientes con cardiopatía isquémica.

La salud móvil o “mHealth” (*mobile devices-based healthcare*) es, según definición de la Organización Mundial de la Salud, la práctica de la medicina y la salud pública con soporte de dispositivos móviles como teléfonos, dispositivos de monitorización de pacientes, asistentes digitales y otros dispositivos inalámbricos[37]. Este tipo seguimiento basado en mHealth puede ser una herramienta eficaz para mejorar los resultados subóptimos en el control de la dislipidemia[38].

2. HIPÓTESIS

Esta tesis doctoral está motivada por la necesidad de mejorar el control de la dislipemia en el contexto de la prevención secundaria ante la evidencia del fracaso para ello de las actuaciones habituales. Con este objetivo decidimos diseñar una estrategia, dentro del protocolo de RHBC, para el seguimiento y optimización de la dislipemia en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular tras un ingreso por un síndrome coronario agudo. La validación de esta estrategia a estudio se expone en los dos trabajos publicados que componen esta tesis.

Hipótesis:

- Un seguimiento estructurado e intensivo tras un SCA ayuda a alcanzar los niveles objetivo de cLDL

- La coordinación de la estrategia de seguimiento por enfermería especializada es efectiva para mejorar el control de los factores de riesgo tras un SCA

- Una estrategia basada en salud móvil o “mHealth” es eficaz para el control de la dislipemia tras un SCA y mejora la adherencia al tratamiento

3. OBJETIVOS DE LA TESIS

Objetivo principal:

Valorar la proporción de pacientes de alto riesgo cardiovascular que alcanzan los niveles séricos de cLDL ≤ 70 mg/dL al final del período de optimización farmacológica

Objetivos secundarios:

- Valorar el impacto de la intervención en el control de otros factores de riesgo cardiovascular
- Valorar el tipo de tratamiento hipolipemiante recibido, los cambios en el tratamiento y la presencia de efectos secundarios.
- Valorar los resultados clínicos tras haber conseguido alcanzar el valor objetivo de cLDL ≤ 70 mg/dl.
- Valorar el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de cLDL < 55 mg/dL al final del período de optimización

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1 ARTÍCULO 1

Efficacy of a nurse-led lipid-lowering secondary prevention intervention in patients hospitalized for ischemic heart disease: A pilot randomized controlled trial

Sonia Ruiz-Bustillo[1,2,3], Consol Ivern[1,2,3], Neus Badosa[1,2,3], Nuria Farre[1,2,3], Esther Marco[4], Jordi Bruguera[1,3], Mercè Cladellas[1,2,3], Cristina Enjuanes[5], Miguel Cainzos-Achirica[5,6,7], Julio Marti-Almor[1,2,3] and Josep Comin-Colet[5,8]

1 Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain
2 Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Spain
3 Biomedical Research Group (GREC), Hospital del Mar Biomedical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain
4 Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hospital del Mar, Barcelona, Spain
5 Bellvitge University Hospital and Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain
6 Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Department of Cardiology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, USA
7 RTI Health Solutions, Pharmacoepidemiology and Risk Management, Barcelona, Spain
8 Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, Spain

Eur J Cardiovasc Nurs. 2019 Jun;18(5):366-374.
doi: 10.1177/1474515119831511
Factor impacto de la revista (2019): 2.296. Q1 (11/123)

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

doi: 10.1177/1474515119831511

4.2 ARTÍCULO 2

An intensive, structured, mobile devices-based healthcare intervention to optimize the lipid-lowering therapy improves lipid control after an acute coronary syndrome

Sonia Ruiz-Bustillo[1,2,3,4], Neus Badosa[1,2], Ignacio Cabrera-Aguilera[1,5,6], Consol Ivern[1,2], Marc Llagostera[2], Diana Mojón [2], Miren Vicente[2], Núria Ribas[1,2], Lluis Recasens[1,2], Julio Martí-Almor[1,2,3], Mercè Cladellas[1,2,3] and Núria Farré[1,2,3,4]

1 Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

2 Cardiac Rehabilitation Unit, Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

3 Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

4 Department of Medicine, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain

5 Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina i Ciéncies de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

6 Department of Human Movement Sciences, Faculty of Health Sciences, School of Kinesiology, Universidad de Talca, Talca, Chile

Front. Cardiovasc. Med., 26 July 2022

doi:10.3389/fcvm.2022.916031

Factor impacto de la revista (2021): 5.846. Q2 (43/143)

frontiers | Frontiers in Cardiovascular Medicine

TYPE Original Research
PUBLISHED 26 July 2022
DOI 10.3389/fcvm.2022.916031

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Nathalie Pamir,
Oregon Health and Science University, United States

REVIEWED BY
Federico Vancheri,
S. Elia Hospital, Italy
Krzysztof Dyrbuś,
Silesian Center for Heart Diseases, Poland
Oliver Weingärter,
University Hospital Jena, Germany

*CORRESPONDENCE
Sonia Ruiz-Bustillo
sruiz@psmar.cat

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to Lipids in Cardiovascular Disease, a section of the journal Frontiers in Cardiovascular Medicine

RECEIVED 08 April 2022
ACCEPTED 08 July 2022
PUBLISHED 26 July 2022

CITATION
Ruiz-Bustillo S, Badosa N, Cabrera-Aguilera I, Ivern C, Llagostera M, Mojón D, Vicente M, Ribas N, Recasens L, Martí-Almor J, Cladellas M and Farré N (2022) An intensive, structured, mobile devices-based healthcare intervention to optimize the lipid-lowering therapy improves lipid control after an acute coronary syndrome. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:916031. doi: 10.3389/fcvm.2022.916031

COPYRIGHT
© 2022 Ruiz-Bustillo, Badosa, Cabrera-Aguilera, Ivern, Llagostera, Mojón, Vicente, Ribas, Recasens, Martí-Almor, Cladellas and Farré. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

An intensive, structured, mobile devices-based healthcare intervention to optimize the lipid-lowering therapy improves lipid control after an acute coronary syndrome

Sonia Ruiz-Bustillo[1,2,3,4]*, Neus Badosa[1,2], Ignacio Cabrera-Aguilera[1,5,6], Consol Ivern[1,2], Marc Llagostera[2], Diana Mojón[2], Miren Vicente[2], Núria Ribas[1,2], Lluis Recasens[1,2], Julio Martí-Almor[1,2,3], Mercè Cladellas[1,2,3] and Núria Farré[1,2,3,4]

[1]Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain, [2]Cardiac Rehabilitation Unit, Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, [3]Departament of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, [4]Department of Medicine, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain, [5]Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, [6]Department of Human Movement Sciences, Faculty of Health Sciences, School of Kinesiology, Universidad de Talca, Talca, Chile

Aims: Despite the evidence, lipid-lowering treatment (LLT) in secondary prevention remains insufficient, and a low percentage of patients achieve the recommended LDL cholesterol (LDLc) levels by the guidelines. We aimed to evaluate the efficacy of an intensive, mobile devices-based healthcare lipid-lowering intervention after hospital discharge in patients hospitalized for acute coronary syndrome (ACS).

Methods and results: Ambiespective register in which a mobile devices-based healthcare intervention including periodic follow-up, serial lipid level controls, and optimization of lipid-lowering therapy, if appropriate, was assessed in terms of serum lipid-level control at 12 weeks after discharge. A total of 497 patients, of which 462 (93%) correctly adhered to the optimization protocol, were included in the analysis. At the end of the optimization period, 327 (70.7%) patients had LDLc levels $\leq$ 70 mg/dL. 40% of patients in the LDLc $\leq$ 70 mg/dL group were upgraded to very-high intensity lipid-lowering ability therapy vs. 60.7% in the LDLc $>$ 70 mg/dL group, $p < 0.001$. Overall, 38.5% of patients had at least a change in their LLT. Side effects were relatively infrequent (10.7%). At 1-year follow-up, LDLc levels were measured by the primary care physician in 342 (68.8%) of the whole cohort of 497 patients. In this group, 71.1% of patients had LDLc levels $\leq$ 70 mg/dL.

10.3389/fcvm.2022.916031

Conclusion: An intensive, structured, mobile devices-based healthcare intervention after an ACS is associated with more than 70% of patients reaching the LDLc levels recommended by the clinical guidelines. In patients with LDLc measured at 1-year follow-up, 71.1% had LDLc levels ≤ 70 mg/dL.

KEYWORDS

ischemic heart disease, secondary prevention, cardiovascular risk factors, lipid-lowering therapy, mobile devices-based healthcare

Introduction

There is extensive evidence confirming the benefit of cardiac rehabilitation programs (CRP) in patients with ischemic heart disease (IHD) (1). An intensive CRP reduces cardiovascular risk through lifestyle changes (2). However, correct pharmacological treatment is also crucial for optimal cardiovascular risk factors control, including dyslipidemia. The drop in low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) levels in secondary prevention significantly reduces mortality, coronary events, coronary revascularization procedures, and ischemic strokes (3).

Despite the evidence, lipid-lowering treatment (LLT) in secondary prevention remains insufficient, and a low percentage of patients achieve the LDLc levels recommended by the guidelines (4–6). One factor explaining this contradiction is the so-called therapeutic inertia, defined as the failure of physicians to initiate or intensify an indicated therapy (7). Other significant barriers are lack of infrastructure and availability of CRP, lack of perceived importance of secondary prevention among professionals, and low patient motivation and financial difficulties to pay the LLT (8).

Mobile devices-based healthcare (mHealth) aimed at improving patients' living standards (9) can be an effective tool to improve the suboptimal results in dyslipidemia control (10). Considering the disappointing results in secondary prevention, we conducted a randomized pilot study to evaluate whether an intensive mHealth lipid-lowering intervention implemented after a hospitalization due to IHD was associated with a lower LDLc level. We demonstrated that this strategy was associated with improved management of LDLc levels compared with standard care alone (11). Our current study aimed to assess whether this same structured mHealth-based protocol helped improve LDLc levels after a hospitalization due to IHD in a real-life population.

Materials and methods

Study design and participants

The Risk Optimization Acute Coronary Syndrome (RiskOp-ACS) study was a single-center ambispective register assessing the efficacy and safety of a lipid-lowering intervention to improve the management of LDLc levels in patients hospitalized for IHD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03619395). Between July 2018 and September 2019, all patients hospitalized for IHD in our hospital not meeting any exclusion criteria (inability or refusal to sign the informed consent or presenting comorbidities with a life expectancy of less than 1 year) and willing to participate in the CRP were screened for inclusion in this study. All patients providing written informed consent were included in the RiskOp-ACS register. The Ethics Committee of the Hospital del Mar approved the study and was conducted per the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee approved the retrospective inclusion of patients who followed the same protocol since November 2016 to increase the sample size and waived the need for written informed consent. Therefore, all patients included in the study (both prospectively and retrospectively) followed the same optimization protocol.

Cardiac rehabilitation program

The multidisciplinary CRP performed in our center is coordinated by specialized nurses. It includes interventions performed by cardiologists, nurses, rehabilitation physicians, and professionals specialized in managing anxiety and other mental health disorders. All patients discharged after a hospitalization for an acute IHD event and with no severe cognitive impairment are invited to the CRP. As part of the program activities, nurses educate patients in healthy habits during the in-hospital stage and at follow-up visits at 3 and 12 months after discharge; provide and monitor the quality of life, anxiety, and depression symptoms using validated tests, and coordinate the follow-up plan and visits. Rehabilitation physicians and physiotherapists assess the patient's functional status and indicate and supervise physical activity during follow-up. All professionals involved in the CRP participate in monthly group sessions aimed at reinforcing the health education of the patients, with a particular focus on increasing the patients' understanding of the pathophysiology of IHD, on the role of cardiovascular risk factors, and the importance of optimal risk factor management, mainly through physical activity,

control of anxiety, and adherence to guideline-recommended pharmacotherapies.

Intervention

All patients were discharged under LLT. Serum lipid levels were measured at week 6 after discharge, and a virtual visit with the cardiologist was made within 1 week of the blood test. The laboratory test results were evaluated using a pre-specified algorithm based on clinical practice guidelines (Supplementary Figure 1). If there was a need to modify the LLT, the electronic prescription was changed accordingly, and the patient was informed by phone. Thus, the protocol avoided the need to come to the hospital or primary care center since the medication could be retrieved directly from the local pharmacy or printed/seen in the personal health record through a dedicated app/website created by the Health Department (*Lamevasalut*). This intervention was repeated every 6 weeks after every pharmacological change until the target LDLc levels (calculated by the Friedewald formula) advised in the clinical guidelines were achieved, or maximum lipid-lowering therapy according to local regulation was reached. Thus, the duration of the intervention was a maximum of 3 months ("optimization period"). From that moment, the follow-up was performed by the patient's primary care general physician and primary care cardiologist. Creatinine kinase and liver tests were measured in all blood tests following LLT modification.

The LLT intensity was defined according to its ability to reduce LDLc (12, 13). The moderate lipid-lowering ability group comprises moderate-intensity statins and low-intensity statin plus ezetimibe. High-intensity statins, and medium-intensity statins plus ezetimibe are the high-reduction group. High-potency statins plus ezetimibe are the very-high reduction group. Finally, PCSK9 inhibitor added at maximally tolerated doses to LLT is considered extreme reduction ability treatment (Supplementary Table 1). In our country, the prescription of PCSK9 inhibitors is allowed in the public health system for patients with established cardiovascular disease and no optimal control defined as LDLc > 100 mg/dL despite the maximum tolerated dose of statins, patients intolerant to statins, or in whom statins are contraindicated (14).

Study endpoints

The primary study endpoint was the proportion of patients with serum LDLc levels ≤ 70 mg/dL at the end of the optimization period, which was the treatment goal supported by current ESC guidelines (15) when the study was conducted. Other variables related to lipid management assessed during the intervention included lipid-lowering medication use, changes in lipid-lowering medication, and the presence of side effects, among others. As an exploratory analysis, the number of patients who reached LDLc levels < 55 mg/dL at the end of the optimization period was also analyzed. Finally, we assessed also as an exploratory analysis, clinical outcomes with the achievement of LDL ≤ 70 mg/dL at the end of the optimization period.

Statistical analyses

Data for continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) based on normality distribution assessed by Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were expressed as percentages. Differences in baseline characteristics between groups were tested using the χ^2-test (categorical variables) and Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test, one-way analysis of variance, or Kruskal-Wallis test for continuous variables. All analysis was performed using IBM SPSS Statistics v25 (Armonk, NY, United States). For all tests, $p < 0.05$ was considered as statically significant.

Results

The whole cohort included 497 patients, of which 462 (93%) correctly adhered to the optimization protocol and were included in the analysis. At the end of the optimization period, 327 (70.7%) patients had LDLc levels ≤ 70 mg/dL, and 159 (34.7%) had LDLc levels < 55 mg/dL.

According to LDLc levels achieved, baseline characteristics of patients are described in Table 1. Interestingly, the only differences between both groups were a higher prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the LDLc ≤ 70 mg/dL group and different history of smoking.

Table 2 shows LDLc levels at baseline and during follow-up, the type of LLT given, and the presence of side effects. Interestingly, LLT did not differ at discharge from the hospital, with 65% of patients on high lipid-lowering ability treatment. However, by the end of the optimization therapy, 40% of patients in the LDL ≤ 70 mg/dL levels were upgraded to very-high intensity lipid-lowering ability vs. 60.7% in the LDL levels > 70 mg/dL, $p < 0.001$. Overall, 38.5% of patients had at least a change in their LLT. The LDLc levels > 70 mg/dL group had a higher number of changes in medications (61.4 vs. 27.5%, $p < 0.001$). However, this treatment modification was not enough to achieve good LDLc control in this group. During the optimization period, only 14 (2.8%) received extreme lipid-lowering ability treatment with PCSK-9 inhibitors, 5 (1.5%) patients in the LDLc ≤ 70 mg/dL, and 9 (6.9%) patients in the LDL levels > 70 mg/dL, $p = 0.003$.

Side effects were relatively infrequent, with 53 reports (10.7%) of the cohort (patients could have more than one side

TABLE 1 Baseline characteristics of patients according to LDLc levels after the optimization protocol.

	LDLc ≤ 70 mg/dL (n = 327)	LDLc > 70 mg/dL (n = 135)	P-value
Age (years)	62.9 ± 11.6	62.9 ± 11.9	0.98
Women (n, %)	56 (17.1)	30 (22.9)	0.15
BMI (Kg/m2)	27.7 ± 4.0	27.7 ± 4.6	0.95
Risk factors and comorbidities			
Hypertension (n, %)	185 (56.6)	72 (55)	0.75
Hyperlipidemia (n, %)	207 (63.3)	94 (71.8)	0.09
Diabetes mellitus (n, %)	100 (30.6)	33 (25.2)	0.25
Current smoker (n, %)	119 (36.4)	65 (49.6)	0.008
Previous smoker > 1 year (n, %)	114 (34.9)	29 (22.1)	
Previous smoker < 1 year (n, %)	16 (4.9)	2 (1.5)	
Previous ACS-MI (n, %)	60 (18.3)	25 (19.1)	0.86
COPD (n, %)	32 (9.8)	5 (3.8)	0.02
Cerebrovascular disease (n, %)	18 (5.5)	5 (3.8)	0.46
Peripheral vascular disease (n, %)	25 (7.6)	9 (6.9)	0.78
Anemia (n, %)	53 (16.2)	28 (21.4)	0.19
Chronic kidney disease (n, %)	21 (6.4)	7 (5.3)	0.66
Index hospitalization			
STEMI (n, %)	140 (42.8)	60 (45.8)	0.79
NSTEMI (n, %)	118 (36.1)	43 (32.8)	
Unstable Angina (n, %)	69 (21.1)	28 (21.4)	
One vessel disease (n, %)	170 (52)	76 (58)	0.29
Two vessel disease (n, %)	85 (26)	28 (21.4)	
Three vessel disease (n, %)	63 (19.3)	20 (15.3)	
Left main disease (n, %)	14 (4.3)	9 (6.9)	0.25
Coronary percutaneous angioplasty (n, %)	280 (85.6)	107 (81.7)	0.29
Ejection fraction (%)	56.4 ± 10.0	55.6 ± 10.2	0.42

Data are mean ± SD, median (IQR), or n (%). BMI, Body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CV, Cardiovascular; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; ACS-MI, Acute coronary syndrome-myocardial infarction.

effect reported). The more common side effects were abnormal asymptomatic liver tests, increased creatine-kinase levels, and myalgia. However, these side effects were rarely associated with LLT discontinuation. In most cases, side effects led to a change or temporary suspension in LLT in 4.3% of patients, without differences in both groups.

At 1-year follow-up, LDLc levels were measured by the local cardiologist or primary care physician in 342 (68.8%) of the whole cohort of 497 patients. In this group, 71.1% of patients had LDLc levels ≤ 70 mg/dL. Interestingly, 77.4% of patients with LDL ≤ 70 mg/dL at the end of optimization still had LDL levels ≤ 70 mg/dL at 1-year follow-up, whereas 59.6% of patients who did not reach LDLc ≤ 70 mg/dL did so at 1 year.

At a median follow-up of 30 (p25–75: 21–38) months, patients who achieved an LDLc ≤ 70 mg/dL after the optimization protocol had a numerically lower incidence of myocardial infarction [12 (3.6%) patients vs. 10 (7.5%), $p = 0.08$], need of new revascularization [22 (6.7%) patients vs. 10 (7.5%), $p = 0.77$), death (12 (3.6%) patients vs. 8 (6%), $p = 0.27$], and the composite end-point that comprised the 3 outcomes [33 (10%) vs. 22 (16.4%), $p = 0.054$] compared to those who did not achieve an LDLc ≤ 70 mg/dL.

Discussion

Our study showed that an intensive, structured, mHealth post-discharge follow-up plan to optimize the lipid-lowering pharmacotherapy was associated with achieving a target LDLc ≤ 70 mg/dL in 70.7% of patients after an acute coronary syndrome (ACS). Reduction and achievement of LDLc target value were obtained early (between 6 and 12 weeks after the ACS) as recommended in the literature (16). It is also important to emphasize that the intervention was carried out using low-cost phone-based telemedicine techniques (mHealth) that facilitate its implementation and patient follow-up. The use of mHealth might explain why less than 8% of the patients did not adhere to follow-up.

Considering the few significant baseline characteristics differences between the LDLc ≤ 70 mg/dL and

10.3389/fcvm.2022.916031

TABLE 2 Baseline LDL levels and medication changes according to LDL levels reached.

	LDLc ≤ 70 mg/dL (n = 327)	LDLc > 70 mg/dL (n = 135)	P-value
Baseline LDLc	103.9 ± 36.6	115.2 ± 45.2	0.012
End of optimization LDLc	53.4 ± 10.1	85.0 ± 16.7	< 0.001
Δ LDLc at the end of optimization (absolute reduction)	−50.0 (−21, −77)	−31.0 (+ 2, −53)	< 0.001
Δ LDLc at the end of optimization (relative reduction)	−47.5 (−25, −60.1)	−26.2 (+ 2.6, −41.0)	< 0.001
1-year LDLc levels	61.5 ± 18.3	69.9 ± 25.4	0.003
Baseline LLT			
Moderate lowering ability (n, %)	17 (5.3)	7 (5.4)	0.21
High lowering ability (n, %)	206 (63.8)	88 (68.2)	
Very high lowering ability (n, %)	96 (29.7)	30 (23.3)	
LLT end of optimization			
Moderate lowering ability (n, %)	15 (4.5)	3 (2.2)	< 0.001
High lowering ability (n, %)	171 (52.2)	40 (29.6)	
Very high lowering ability (n, %)	131 (40)	82 (60,7)	
Extreme lowering ability (n, %)	5 (1.5)	10 (7.4)	
Number of side effects reported (n, %)	38 (11.8)	15 (11.6)	0.97
Side effects			
Liver test abnormalities (n, %)	24 (7.3)	6 (4.4)	0.30
Creatine Kinase increase (n, %)	6 (1.8)	4 (2.9)	
Myalgia (n, %)	3 (0.9)	4 (2.9)	
Change in LLT (n, %)	90 (27.5)	83 (61.4)	< 0.001
LLT at 1 year			
Moderate lowering ability (n, %)	11 (4.5)	2 (2)	0.46
High lowering ability (n, %)	113 (46.1)	45 (45)	
Very high lowering ability (n, %)	117 (47.8)	51 (51)	

Data are mean ± SD, median (IQR), or n (%). LDLc, low-density lipoprotein cholesterol LLT; lipid lowering therapy.

LDLc > 70 mg/dL groups, these differences did not allow us to identify those patients who would achieve proper LDLc control. It is worth mentioning that the percentage of patients achieving LDLc ≤ 70 mg/dL in this real-life study is even better than the results we obtained in a previous randomized study in which we used the same strategy, where an LDLc ≤ 70 mg/dL was achieved in 62% of the patients (10). Moreover, these results contrast positively with the poor results described in our hospital before implementing the study intervention (4). This insufficient control of dyslipidemia in very high-risk patients coincides with that described more recently in the literature. The ESC-EORP Euroaspire V survey performed in 27 European countries showed that the prevalence of LDLc ≤ 70 mg/dL in the entire cohort was 30% (5). Similar findings were found in a retrospective analysis of patients with ACS in Finland, where two-thirds of patients on statin therapy did not achieve the LDLc level target recommended by the guidelines (6). According to these data, our strategy could more than double the number of patients with adequate LDLc level control after a hospitalization due to IHD.

The most recent ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias published in 2019 advise an LDLc < 55 mg/dL for high and very high-risk patients. The recommendations regarding the treatment goals for LDLc are based in the studies that have shown that the lower the LDLc level the better (17). These guidelines were not published during the performance of our study. In our cohort, 34.7% of the patients achieved an LDLc < 55 mg/dL. It is worth noting that it was not the target level of our study and, thus, there was some room for LLT optimization. This result improves that reported in the DA VINCI study; being one of the first comparative analyses evaluating 2019 risk-based goal attainment, showed that three-quarters of patients did not meet their 2019 LDLc goals (18).

The inability to achieve an LDLc level ≤ 70 mg/dl was not due to therapeutic inertia. Intensifications or treatment changes were done in 64% of the patients. When changes were not made, patients were already on the maximum dose of oral treatment, did not tolerate a higher dose or did not meet the local criteria for using PCSK9 inhibitors. This intensification effort is superior to the ones described in the literature. The GOULD prospective observational registry study was carried out simultaneously in the United States. A total of 5,006 patients with established atherosclerotic cardiovascular disease were enrolled. Surprisingly, only 17%

had LLT intensification after 2 years, while two-thirds remained at an LDLc level > 70 mg/dL (19). Another important finding in our study is that 95% of the patients at the end of the optimization period were treated with drugs included in the high, very high, or extreme lipid-lowering ability groups. In the register published by Navar et al., of almost 3,297 patients analyzed, only 47% of the patients who required secondary prevention were treated with the appropriate intensity of treatment (20). One of the hypotheses that may justify not achieving an optimal decrease in LDLc, despite treatment is the described lack of response to statin treatment. A meta-analysis of genome-wide association studies showed that two loci of the genome are responsible for about 5% of the variation in an individual's response to statin treatment (21). The JUPITER study highlights that 43% of high-risk patients had an LDLc reduction < 50 and 11% showed no reduction or even an increase in LDLc with statin treatment (22).

Large cardiovascular outcomes trials showed a prognostic benefit with PCSK9 inhibitors monoclonal antibodies (23, 24), and it has been estimated that 30% of patients could be candidates of PCSK9 inhibitors (25). However, the use of PCSK9 inhibitors in our study was low due to prescription restrictions in our country. PCSK9 inhibition obtains further lowering of LDLc beyond that achieved with statin therapy and cholesterol absorption inhibitors; an incremental reduction in LDLc of 50% from baseline has been shown (26). Knowing that the LDLc levels in the group with LDLc > 70 mg/dL were 85.0 ± 16.7 mg/dL and the hypothetical additional reduction of 50%, we theorized that we could have even achieved 100% of patients with LDLc target levels if we had been allowed to expand the use of PCSK9 inhibitors.

Numerous studies with lipid-lowering drugs have shown that the reduction of LDLc levels translates into a reduction in cardiovascular events, giving rise to the current recommendations in secondary prevention (17). We saw that patients who achieved an LDLc ≤ 70 mg/dL after the optimization protocol had numerically fewer clinical endpoints. However, it is important to remark that the study was underpowered to detect hard endpoint due to the relatively small sample size and the number of events.

One of the reasons that might limit LLT is side effects. Some physicians and patients might be reluctant to begin or maintain statins, most commonly because of perceived side effects that are not confirmed (i.e., the nocebo effect) (27). However, statins are generally well-tolerated drugs (25). 11% of the patients had any side effects in our cohort, with no significant differences between the LDLc group ≤ 70 mg/dL and the LDLc group > 70 mg/dL. The most frequent side effect was the liver tests abnormalities (79%), followed by an increase in creatinine kinase (26%) and finally myalgias (18%). These data are comparable to those previously described (15, 28).

After the treatment optimization period, the patient's primary care general physician and primary care cardiologist performed the follow-up. We decided to analyze whether the good results achieved in the first 3 months were maintained after 12 months. Surprisingly, 31% of the patients did not have a follow-up blood test at month 12. In those patients who did have an LDLc assessment at 1 year, 71.1% of the patients maintained an LDLc ≤ 70 mg/dl. This group comprises 77.4% of the patients who already had an LDLc ≤ 70 mg/dl initially and patients who had not reached this target level originally (59.6%). This percentage of patients with a target LDLc level after 12 months remains significantly higher than the results reported in the literature (4–6).

Our study used the simplest and most readily usable form of mHealth, such as telephone calls. We believe that it was a determining factor in the success of this follow-up protocol. A randomized study in Sweden (29) and a meta-analysis of randomized controlled trials (10) showed improved LDLc levels with mHealth.

Limitations

As a single-center study, the results might not apply to other settings. Some of the patients were included retrospectively, potentially leading to bias. Still, given that all patients followed the same protocol and that the information was documented in the medical record, we believe that the risk of bias in this study is negligible.

Conclusion

An intensive, structured, mobile devices-based healthcare intervention after an ACS is associated with more than 70% of patients reaching the LDLc levels recommended by the clinical guidelines. This strategy uses low-cost and easy-to-apply telemedicine techniques that can be replicated in various clinical settings.

Data availability statement

The original contributions presented in this study are included in the article/**Supplementary material**, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The patients/participants prospectively included in the study provided their written informed consent. The patients/participants included retrospectively did not require informed consent after evaluation by the Research Ethics Committee of the Hospital del Mar.

Author contributions

SR-B: conceptualization and writing original draft preparation. SR-B and NF: methodology, project administration, and validation. NF: formal analysis and writing – review and editing. SR-B, NB, CI, NF, and NR: investigation. IC-A, MV, DM, ML, LR, SR-B, and NF: data curation. NB, CI, IC-A, DM, MV, ML, NR, LR, JM-A, and MC: visualization. NF, JM-A, and MC: supervision. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.916031/full#supplementary-material

SUPPLEMENTARY FIGURE 1
Lipid-lowering treatment optimization algorithm.

References

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* (2021) 42:3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

2. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Eurоaction Study Group, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* (2008) 371:1999–2012. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60868-5

3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* (2004) 350:1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583

4. Ribas N, García-García C, Merofio O, Recasens L, Pérez-Fernández S, Bazán V, et al. Secondary prevention strategies after an acute ST-segment elevation myocardial infarction in the AMI code era: beyond myocardial mechanical reperfusion. *BMC Cardiovasc Disord.* (2017) 17:54. doi: 10.1186/s12872-017-0493-6

5. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* (2019) 285:135–46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014

6. Leskelä RL, Torvinen A, Rissanen TT, Virtanen V, Herse F, Nuutinen M, et al. Outcomes of lipid control in secondary prevention of coronary artery disease in Finland: a 24-month follow-up after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* (2020) 296:4–10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.018

7. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The inertia study. *Rev Esp Cardiol.* (2010) 63:1428–37. doi: 10.1016/s1885-5857(10)70277-2

8. Fitzsimons D, Stępińska J, Kerins M, Piepoli MF, Hill L, Nuutinen M, et al. Secondary prevention and cardiovascular care across Europe: a survey of European society of cardiology members' views. *Eur J Cardiovasc Nurs.* (2020) 19:201–11. doi: 10.1177/1474515119877999

9. Akter S, Roy P. mHealth – an ultimate platformto serve the unserved. *Yearbook Med Inform.* (2010) 1:94–100.

10. Akbari M, Lankarani KB, Naghibzadeh-Tahami A, Tabrizi R, Honarvar B, Kolahdooz F, et al. The effects of mobile health interventions on lipid profiles among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* (2019) 13:1949–55. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.011

11. Ruiz-Bustillo S, Ivern C, Badosa N, Farre N, Marco E, Bruguera J, et al. Efficacy of a nurse-led lipid-lowering secondary prevention intervention in patients hospitalized for ischemic heart disease: a pilot randomized controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nurs.* (2019) 18:366–74. doi: 10.1177/1474515119831511

12. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? *Atherosclerosis.* (2015) 240:161–2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.002

13. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier A, Cosín-Sales J, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish society of cardiology. *Rev Esp Cardiol.* (2020) 73:161–7. doi: 10.1016/j.rec.2019.08.012

14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab en Hipercolesterolemia. Fecha de Adopción de la Actualización de la Fase I del Informe Por el GCPT.* Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2020).

15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC scientific document group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* (2016) 37:2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

16. Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, Ferrières J. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* (2018) 7:532–43. doi: 10.1177/2048872616679791

17. 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) 41:111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

18. Vrablík M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Józwiak JJ, Kiss RG, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis.* (2021) 334:66–75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.035

19. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, Liu Y, Gao Q, et al. Use of lipid-lowering therapies over 2 years in GOULD, a registry of patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the US. *JAMA Cardiol.* (2021) 6:1–9. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1810

20. Navar AM, Wang TY, Li S, Robinson JG, Goldberg AC, Virani S, et al. Lipid management in contemporary community practice: results from the provider

assessment of lipid management (PALM) registry. *Am Heart J.* (2017) 193:84–92. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.005

21. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Jóźwiak JJ, Kiss RG, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* (2014) 5:5068. doi: 10.1038/ncomms6068

22. Ridker PM, Mora S, Rose L, Jupiter Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J.* (2016) 37:1373–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehw046

23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* (2017) 376:1713–22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

24. 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) 379:2097–107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174

25. Elamin AFM, Grafton-Clarke C, Chen KW, Obafemi T, Luvai A, Katira R, et al. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: a UK real-world study. *Postgrad Med J.* (2019) 95:61–6. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136171

26. Furtado RHM, Giugliano RP. What lessons have we learned and what remains to be clarified for PCSK9 inhibitors?. A review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther.* (2020) 9:59–73. doi: 10.1007/s40119-020-00163-w

27. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol.* (2021) 78:1210–22. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.022

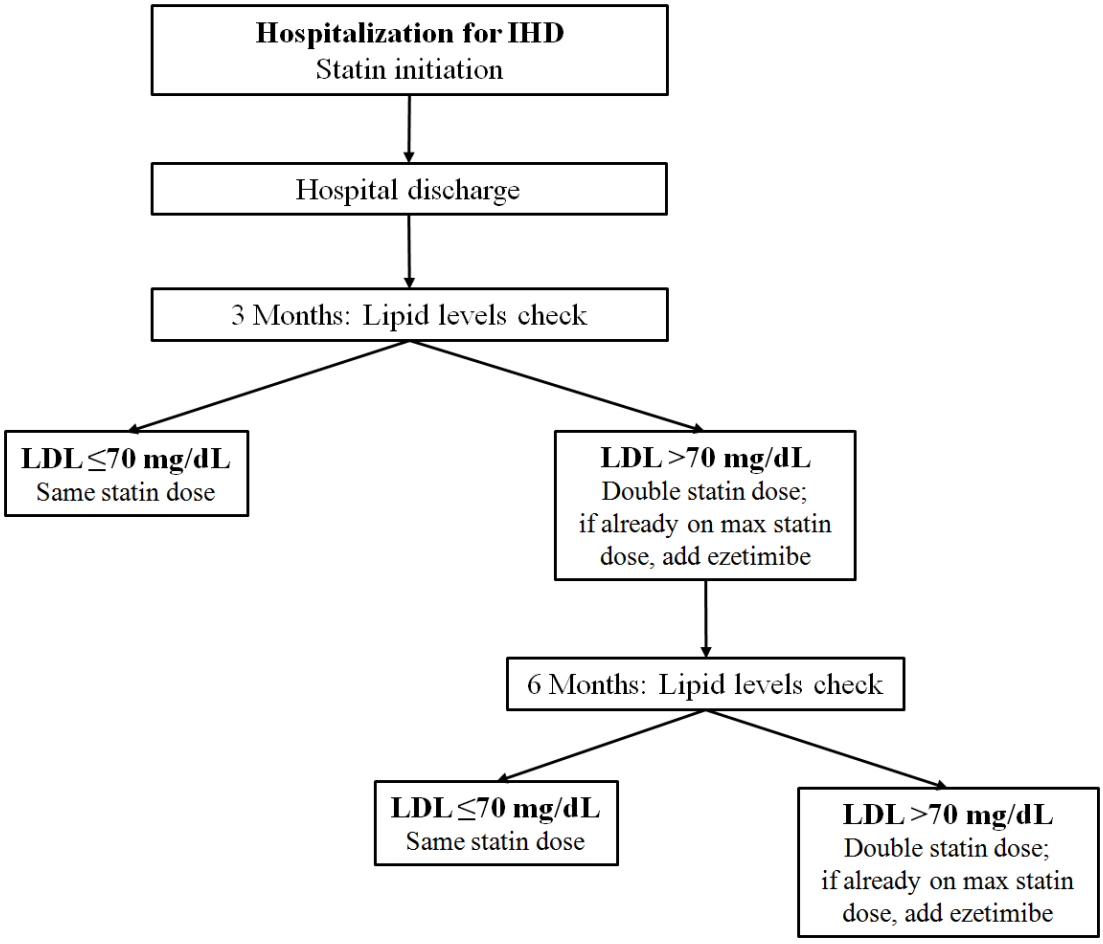
28. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* (2016) 388:2532–61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5

29. Jakobsson S, Irewall AL, Bjorklund F, Mooe T. Cardiovascular secondary prevention in high-risk patients: a randomized controlled trial sub-study. *BMC Cardiovasc Disord.* (2015) 15:125. doi: 10.1186/s12872-015-0115-0

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

El objetivo del primer trabajo de esta tesis doctoral fue evaluar la eficacia de una intervención hipolipemiante intensiva, coordinada por enfermería, usando dispositivos móviles (mHealth) e implementada tras una hospitalización por un evento isquémico miocárdico. Con este fin llevamos a cabo un ensayo aleatorizado en el que se comparó esta intervención con el seguimiento habitual de estos pacientes. Nos centramos en el control específico de los niveles de lípidos y en el uso de terapias hipolipemiantes seis meses después del alta hospitalaria. Para la optimización del tratamiento farmacológico utilizamos un algoritmo diseñado para el estudio.

Figura: algoritmo optimización del tratamiento basado en guías de práctica clínica

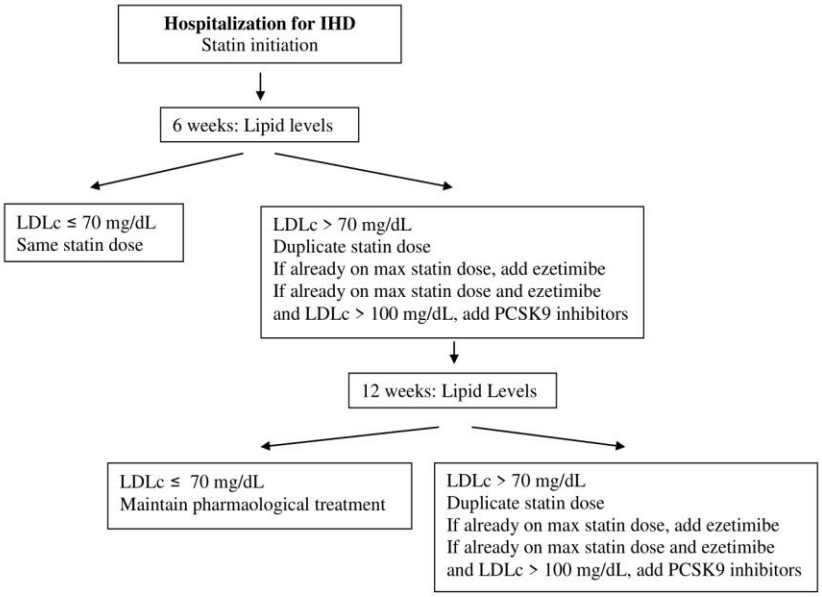


Un total de 78 pacientes fueron incluidos en el estudio y aleatorizados en una proporción de 1:1 a dos grupos de gestión. El objetivo principal de valoración del estudio fue la proporción de pacientes con cLDL ≤ 70 mg/dL a los seis meses de seguimiento y como resultado observamos que se logró con mayor frecuencia en el grupo intervención (62%) en comparación con el grupo de seguimiento habitual (37%, p 0,047). No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio en cuanto a las características basales sociodemográficas, características basales relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular, el motivo de hospitalización o los resultados basales de las pruebas analíticas (mediana idéntica de niveles basales de cLDL en ambos grupos).

Identificamos también beneficios en relación con la optimización de los niveles de presión arterial. En comparación con el brazo de manejo habitual se consiguió un mejor control tensional en el grupo intervención, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con diagnóstico previo de hipertensión.

Tras los resultados positivos constatados en el estudio aleatorizado piloto, decidimos evaluar si este protocolo estructurado basado en mHealth puede ayudar a mejorar los niveles de cLDL tras una hospitalización por un SCA en condiciones de vida real. La metodología utilizada fue un estudio observacional ambiespectivo que compone el segundo trabajo de la tesis doctoral. El cambio más relevante en la intervención utilizada, en relación al estudio previo, fue que el control analítico tras el ingreso hospitalario se realizó a las 6 semanas y no a los 3 meses. El motivo de esta adaptación fue seguir las recomendaciones más recientes que aconsejan reducir el cLDL y conseguir los objetivos de control de manera precoz[39]. El seguimiento analítico, en caso de cambios en la terapia hipolipemiante, se realizaba 6 semanas después por lo que el periodo de optimización farmacológica tenía lugar entre las primeras 6 y 12 semanas tras el ingreso hospitalario. También es importante mencionar que es este estudio la realización del seguimiento analítico se llevó a cabo por el cardiólogo especialista en RHBC y no por enfermería especializada, esta decisión fue motivada por causas logísticas.

Figura: algoritmo optimización del tratamiento basado en guías de práctica clínica



Como objetivo principal de valoración del registro determinamos la proporción de pacientes con niveles séricos de cLDL ≤ 70 mg/dL al final del período de optimización farmacológica. Se evaluaron como objetivos secundarios variables relacionadas con el manejo de los lípidos como son el tipo de fármacos hipolipemiantes, cambios en el tratamiento hipolipemiante y la presencia de efectos secundarios. Por último, como análisis exploratorios, incluimos el número de pacientes que alcanzaron niveles de LDLc < 55 mg/dL al final el período de optimización (objetivo actual de cLDL en prevención secundaria[9]) y los resultados clínicos tras haber conseguido alcanzar el valor objetivo de cLDL ≤ 70 mg/dL.

El número total de pacientes incluidos en el registro fue de 497 pacientes, de los cuales 462 (93%) se adhirieron correctamente al protocolo de optimización. Este estudio mostró que un plan de seguimiento para optimizar la terapia hipolipemiante tras un ingreso por un SCA de carácter intensivo, estructurado y basado en mHealth, se asocia con la consecución de forma

precoz del objetivo de cLDL ≤ 70 mg/dL en el 70,7% de los pacientes. Durante la ejecución de nuestro estudio las guías más actuales de control de la dislipemia no estaban vigentes[9], a pesar de ello, en nuestra cohorte el 34,7% de los pacientes lograron alcanzar un cLDL < 55 mg/dL.

En cuanto al tratamiento hipolipemiante prescrito, el 65% de los pacientes recibieron al alta un tratamiento farmacológico con alta capacidad de reducción del cLDL. Al final del periodo de optimización, el 40% de los pacientes con niveles de cLDL ≤ 70 mg/dL recibían tratamiento con muy alta capacidad hipolipemiante frente al 60,7% de los pacientes con niveles de cLDL > 70 mg/dL. El 11% de los pacientes analizados en nuestra cohorte tuvo algún efecto secundario, sin diferencias significativas entre el grupo con cLDL ≤ 70 mg/dL y el grupo con cLDL > 70 mg/dL. Estos datos son comparables con lo descrito en la literatura[8,40].

Por último, en relación con los resultados clínicos, observamos que, con una mediana de seguimiento de 30 meses (p25–75: 21–38), los pacientes que lograron un cLDL ≤ 70 mg/dL tuvieron una incidencia numéricamente menor de infarto de miocardio, de necesidad de nueva revascularización, de muerte y del objetivo compuesto de estos tres resultados. Sin embargo, es importante señalar que este estudio es insuficiente para analizar este tipo de objetivos debido al relativamente pequeño tamaño de la muestra y al bajo número de eventos.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

El análisis de los datos del primer estudio de esta tesis revela que la intervención de enfermería, utilizando la estrategia desarrollada para el estudio basada en mHealth, se asocia con un mejor control de los niveles de cLDL si se compara con el manejo habitual. Además, se observó que esta actuación intensiva también se asocia con una mejoría en el control de la presión arterial en los pacientes hipertensos. Es importante destacar que, a pesar de estar todos los pacientes de ambos brazos del estudio incluidos en un exhaustivo programa multidisciplinar de RHBC, solo el 37% de los pacientes en el grupo de seguimiento habitual logró el objetivo de cLDL ≤ 70 mg/dL. Esta observación es consistente con los malos resultados publicados en la literatura[8,41] y realza la necesidad de realizar esfuerzos adicionales dirigidos a mejorar la adherencia farmacológica por parte de los pacientes y la titulación del tratamiento hipolipemiante por parte de los profesionales.

Estudios previos que evaluaron seguimientos dirigidos por enfermeras en programas de reducción de riesgo cardiovascular para pacientes con cardiopatía isquémica, han demostrado eficacia. En el estudio “Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse SpEcialists (RESPONSE)”[42,43] se documentó una mejoría significativa en el control de todos los factores de riesgo cardiovascular, mejoría en el riesgo estimado a 10 años de muerte por enfermedad cardiovascular después de 12 meses, y reducción de nuevas hospitalizaciones en el grupo intervención comparándolos con el grupo de manejo habitual. Si nos fijamos específicamente en los resultados relacionados con el control del cLDL, aunque las enfermeras especializadas tenían formación y experiencia para lograr los objetivos de tratamiento[44] , las diferencias entre los dos grupos del estudio fueron menores que en nuestro caso. El objetivo de cLDL < 100 mg/dL se alcanzó en el 80% de los pacientes en el grupo intervención en comparación con el 69% en grupo de manejo habitual, mientras que en nuestro trabajo se consiguió en el 97% de los pacientes del grupo intervención frente al 67% del grupo de seguimiento habitual.

En cuanto a la optimización observada de los niveles de presión arterial, es relevante comentar que la intervención no incluyó ninguna acción dirigida a modificar el tratamiento hipotensor por lo que creemos que probablemente se debe al mayor número de contactos realizados entre el personal sanitario y los

pacientes, induciendo a mejorar la adherencia a las recomendaciones de hábitos de vida saludables.

Este estudio piloto tienes sin duda limitaciones como el hecho de que se trata de un proyecto unicéntrico, así como el pequeño tamaño de la muestra. El tamaño muestral puede haber afectado el poder estadístico y la capacidad para identificar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio, pero no ha impedido observar diferencias significativas en el objetivo principal preespecificado del estudio. Por lo tanto, consideramos que los óptimos resultados de este primer trabajo tienen importantes implicaciones clínicas ya que la intervención propuesta puede incorporarse fácilmente en un programa de RHBC.

Tras este estudio decidimos incluir esta estrategia de seguimiento en nuestra práctica habitual dentro del protocolo de rehabilitación cardiaca.

En el segundo trabajo que compone esta tesis, pasamos a evaluar la intervención en vida real. El análisis del registro en vida real realizado confirmó que esta estrategia de seguimiento y optimización terapéutica se asocia con un alto porcentaje de pacientes que logran un cLDL ≤ 70 mg/dL y además se consigue de forma precoz. Los resultados observados fueron incluso superiores a los que obtuvimos en el estudio aleatorizado previo (LDLc ≤ 70 mg/dL 70,7% frente al 62% de los pacientes). Esta clara mejoría del control lipídico contrasta positivamente con los pobres resultados descritos en nuestro hospital antes de implementar la intervención del estudio[45] y con lo descrito más recientemente en la literatura internacional. La encuesta ESC-EORP Euroaspire V[46] realizada en 27 países europeos mostró que la prevalencia de cLDL ≤ 70 mg/dL en prevención secundaria era del 30%. De acuerdo con estos datos, nuestra estrategia podría más que duplicar el número de pacientes con control adecuado del nivel de cLDL después de una hospitalización relacionada con cardiopatía isquémica.

Las guías de práctica clínica más recientes para el manejo de dislipidemias aconsejan un objetivo de cLDL < 55 mg/dL para pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular[9]. Durante la ejecución de nuestro estudio estas guías no estaban publicadas, pero en nuestra cohorte el 34,7% de los pacientes

lograron alcanzar un cLDL < 55 mg/dL. Al no ser el objetivo buscado en nuestro estudio, para algunos pacientes quedaba margen de intensificación del tratamiento hipolipemiante. Esta cifra mejora lo reportado en el estudio DA VINCI que, siendo uno de los primeros análisis que evalúa la consecución de los niveles objetivo de cLDL de las guías del 2019, concluye que tres cuartas partes de los pacientes no alcanzan un nivel de LDLc < 55 mg/dL[47].

En cuanto al tratamiento hipolipemiante, en el grupo que no alcanzó un cLDL ≤ 70 mg/dL se realizaron un mayor número de cambios en el tratamiento (61.4% vs. 27.5%) por lo tanto, la incapacidad para alcanzar un nivel objetivo de cLDL no fue consecuencia de una inercia terapéutica. En aquellos pacientes en los que ya no se realizaron cambios, a pesar de no alcanzar el nivel de cLDL deseado, los motivos fueron que ya estaban en la dosis máxima de tratamiento oral, o no toleraban una dosis más alta o no cumplían con los criterios establecidos por las autoridades locales para el uso de iPCSK9[48]. El esfuerzo que hemos realizado para la intensificación del tratamiento es superior a lo descrito en la literatura. El registro observacional prospectivo GOULD realizado simultáneamente y que analizó los datos de un total de 5.006 pacientes con aterosclerosis establecida, sorprende ya que sólo el 17% habían recibido el consejo de intensificar el tratamiento hipolipemiante tras 2 años, mientras que dos tercios seguían teniendo un nivel de cLDL > 70 mg/dL[49]. Otro importante hallazgo en nuestro estudio es que el 95% de los pacientes al final del período de optimización eran tratados con fármacos incluidos en los grupos de tratamiento con alta, muy alta o extrema capacidad hipolipemiante. Este resultado de nuevo contrasta positivamente con el registro publicado por Navar et al. En este registro de 3.300 pacientes que requerían prevención secundaria, sólo el 47% recibían fármacos con la intensidad adecuada de tratamiento[50].

Los ensayos realizados con fármacos hipolipemiantes del grupo de los anticuerpos monoclonales iPCSK9 han demostrado un claro beneficio pronóstico[51,52] y se ha estimado que el 30% de los pacientes podrían ser candidatos a estos tatamientos[53]. Sin embargo, el uso de estos fármacos fue muy bajo en nuestro estudio (1.5% de los pacientes con cLDL ≤ 70 mg/dL y 6.9% de los pacientes con cLDL > 70 mg/dL) y está justificado por las restricciones de prescripción existentes en el sistema público de sanidad de nuestro país[48].

Teniendo en cuenta que con la agregación de iPCSK9 a la terapia hipolipemiante oral se obtiene una reducción incremental del cLDL del 50% [54] y sabiendo que los niveles de cLDL en el grupo con cLDL > 70 mg/dL eran de 85,0 ± 16,7 mg/dL, teorizamos que podríamos haber alcanzado un porcentaje del 100% de los pacientes con niveles objetivo de cLDL si hubiera sido posible expandir el uso de iPCSK9.

Una de las razones que puede limitar el uso del tratamiento hipolipemiante son los posibles efectos secundarios, aunque la evidencia nos dice que son fármacos generalmente bien tolerados[53]. El 11% de los pacientes analizados en nuestra cohorte tuvo algún efecto secundario, sin diferencias significativas entre el grupo con cLDL ≤ 70 mg/dL y el grupo con cLDL > 70 mg/dL.

Al finalizar la optimización farmacológica en al ámbito hospitalario, el seguimiento analítico se realizaba en el ámbito de la atención primaria. Decidimos analizar de forma exploratoria si los buenos resultados observados se mantenían tras 12 meses. Comprobamos que el 69% de los 497 pacientes de la cohorte inicial tenían una analítica con control y de ellos el 71,1% mantenían niveles de cLDL ≤ 70 mg/dL. Por lo tanto, este porcentaje de pacientes con un nivel objetivo de cLDL en el control del año permanece significativamente superior que los resultados reportados en la literatura[45,46,55].

Por último, es relevante recordar que en ambos estudios utilizamos la forma más simple, de bajo costo y accesible de mHealth, como son las llamadas telefónicas y la prescripción electrónica, lo que sin duda posibilita su implementación. Creemos que facilitar de esta forma el seguimiento, fue un factor determinante en el éxito de la adherencia al protocolo. Coincidimos con los resultados descritos en el metanálisis de los ensayos controlados aleatorizados[56] que muestra una mejoría del control del cLDL con mHealth.

Como limitaciones de este estudio cabe destacar que el registro de pacientes se realiza en un solo centro y que se trata de un registro ambiespectivo por lo que un grupo de pacientes fue incluido de forma retrospectiva pudiendo ser potencialmente causa de un sesgo pero, teniendo en cuenta que tanto los pacientes incluidos prospectivamente como retrospectivamente recibieron la

misma intervención y que toda la información fue documentada en la historia clínica, creemos que el riesgo de sesgo en este estudio es insignificante.

7. CONCLUSIONES

1. Añadir a un programa multidisciplinar de RHBC una intervención intensiva, estructurada y basada en dispositivos móviles para optimización del tratamiento hipolipemiante y control de la dislipemia tras un SCA se asocia con una marcada mejoría de los niveles de cLDL.

2. Los planes intensivos de seguimiento tras el alta hospitalaria dirigidos por enfermeras son efectivos para la optimización del control de los factores de riesgo y específicamente del cLDL en pacientes con cardiopatía isquémica.

3. Técnicas de salud móvil simples y de bajo costo pueden ser replicadas en varios escenarios clínicos y facilitan la aplicación y adherencia al tratamiento hipolipemiante.

9. LÍNEAS DE FUTURO

En ambos trabajos de esta tesis se ha analizado la eficacia de la estrategia de optimización del tratamiento hipolipemiante con el objetivo de cLDL que actualmente ya no está vigente, precisamos evaluar de nuevo la efectividad de esta intervención para conseguir el valor objetivo actual de cLDL < 55 mg/dL.

Por otro lado, en nuestro medio, aproximadamente un 10% de los pacientes ingresado por un SCA son originarios del sur de Asia. Este grupo poblacional presenta enfermedad cardiovascular más severa y a edad más temprana que la población autóctona. Debido a las barreras idiomática y cultural existentes, no hemos conseguido en muchos casos una adherencia adecuada al seguimiento y un control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular por lo que no se benefician de igual manera de la intervención estudiada. Una línea de investigación futura es evaluar si la realización de la intervención en el idioma materno de los pacientes y la adaptación cultural del material informativo favorece significativamente los resultados en el seguimiento del control de los factores de riesgo cardiovascular.

Como bien es conocido, la diabetes mellitus es un importante factor de riesgo cardiovascular que se relaciona con un peor pronóstico de los pacientes tras un evento coronario. Al igual que con la dislipemia, y a pesar de la evidencia, en la literatura se describe un control subóptimo glicémico. Actualmente disponemos de fármacos hipoglicemiantes que han demostrado un impacto pronóstico cardiovascular en prevención secundaria. Con estas premisas estamos trabajando actualmente en la valoración de una intervención intensiva de optimización del tratamiento hipoglicemiante tras un SCA.

Por último, ante la amplia gama de tecnología disponible, consideramos interesante implementar y evaluar otras técnicas de seguimiento e intervención remota que permitan más flexibilidad tanto para el paciente como para el personal sanitario.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

2. Kotecha T, Rakhit RD. *CMJv16n6S-Rakhit.Indd*. Vol 16.; 2016.

3. Severino P, D'amato A, Pucci M, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):1-30. doi:10.3390/ijms21218118

4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245. doi:10.1093/eurheartj/ehw334

5. Brotons C, Cuende JI, Fernández Pardo J, Plana N, Moral I. Cardiopatía isquémica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2013;25(5):203-210. doi:10.1016/j.arteri.2013.10.003

6. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. The role of lipids in atherosclerosis. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos*. 2020;20(SD):2-7. doi:10.1016/S1131-3587(20)30023-6

7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

10. Ramos PM. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2015;15:22-27. doi:10.1016/S1131-3587(15)70121-4

11. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades A. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(4):641-657. doi:10.1177/2047487313480435

12. Savarese G, de Ferrari GM, Rosano GMC, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;201:247-252. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.103

13. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2638-2651. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.001

14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664

15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174

16. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. Published online August 29, 2022. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620

17. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? *Atherosclerosis*. 2015;240(1):161-162. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.002

18. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(2):161-167. doi:10.1016/j.recesp.2019.07.024

19. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1993;831:1-122.

20. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):460-495. doi:10.1177/2047487320913379

21. Kotseva K, Wood D, de Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(12):1242-1251. doi:10.1177/2047487318781359

22. Pleguezuelos E, Miranda G, Gómez A, Capellas L. Rehabilitación cardíaca en España. Encuesta SORECAR. *Rehabilitacion (Madr)*. 2010;44(1):2-7. doi:10.1016/j.rh.2009.10.002

23. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1772-1777. doi:10.1056/NEJM200012143432406

24. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-1405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4

25. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27(7):779-788. doi:10.1093/eurheartj/ehi810

26. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of

cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9629):1999-2012. doi:10.1016/S0140-6736(08)60868-5

27. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-1504. doi:10.1056/NEJMoa040583

28. Ribas N, García-García C, Meroño O, et al. Secondary prevention strategies after an acute ST-segment elevation myocardial infarction in the AMI code era: beyond myocardial mechanical reperfusion. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):54. doi:10.1186/s12872-017-0493-6

29. de Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014

30. Leskelä RL, Torvinen A, Rissanen TT, et al. Outcomes of lipid control in secondary prevention of coronary artery disease in Finland: A 24-month follow-up after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2020;296:4-10. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.018

31. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA, INERTIA Study Investigators. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The inertia study. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1428-1437. doi:10.1016/s1885-5857(10)70277-2

32. Fitzsimons D, Stępińska J, Kerins M, et al. Secondary prevention and cardiovascular care across Europe: A survey of European Society of Cardiology members' views. *European journal of cardiovascular nursing*. 2020;19(3):201-211. doi:10.1177/1474515119877999

33. Garcia RA, Spertus JA, Benton MC, et al. Association of Medication Adherence With Health Outcomes in the ISCHEMIA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(8):755-765. doi:10.1016/j.jacc.2022.05.045

34. Phillips CO, Singa RM, Rubin HR, Jaarsma T. Complexity of program and clinical outcomes of heart failure disease management incorporating specialist nurse-led heart failure clinics. A meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(3):333-341. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.011

35. Qvist I, Hendriks JML, Møller DS, et al. Effectiveness of structured, hospital-based, nurse-led atrial fibrillation clinics: a comparison between a real-world population and a clinical trial population. *Open Heart*. 3(1):e000335. doi:10.1136/openhrt-2015-000335

36. Cicolini G, Simonetti V, Comparcini D, et al. Efficacy of a nurse-led email reminder program for cardiovascular prevention risk reduction in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(6):833-843. doi:10.1016/j.ijnurstu.2013.10.010

37. World Health Organization Frequently asked questions on Global Task Force on digital health for TB and its work. [2017-02-27]. *https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-global-task-force-on-digital-health*.

38. Akbari M, Lankarani KB, Naghibzadeh- Tahami A, et al. The effects of mobile health interventions on lipid profiles among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(3):1949-1955. doi:10.1016/j.dsx.2019.04.011

39. Schiele F, Farnier M, Krempf M, et al. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):532-543. doi:10.1177/2048872616679791

40. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5

41. Kotseva K, Wood D, de Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-648. doi:10.1177/2047487315569401

42. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AMW, et al. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart*. 2013;99(19):1421-1430. doi:10.1136/heartjnl-2013-303989

43. Snaterse M, Jorstad HT, Heiligenberg M, et al. Nurse-coordinated care improves the achievement of LDL cholesterol targets through more intensive medication titration. *Open Heart*. 4(2):e000607. doi:10.1136/openhrt-2017-000607

44. Jorstad HT, Chan YK, Scholte op Reimer WJM, Doornenbal J, Tijssen JGP, Peters RJG. Nurses' perspectives on nurse-coordinated prevention programmes in secondary prevention of cardiovascular disease: a pilot survey. *Contemp Nurse*. 2015;51(1):96-106. doi:10.1080/10376178.2015.1119032

45. Ribas N, García-García C, Meroño O, et al. Secondary prevention strategies after an acute ST-segment elevation myocardial infarction in the AMI code era: beyond myocardial mechanical reperfusion. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):54. doi:10.1186/s12872-017-0493-6

46. de Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014

47. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021;334:66-75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.035

48. Sanitarios AE de M y P. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab En Hipercolesterolemia*. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf?x53593

49. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, et al. Use of Lipid-Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Registry of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US. *JAMA Cardiol*. 2021;6(9):1060. doi:10.1001/jamacardio.2021.1810

50. Navar AM, Wang TY, Li S, et al. Lipid management in contemporary community practice: Results from the Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *Am Heart J*. 2017;193:84-92. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.005

51. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664

52. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174

53. Elamin AFM, Grafton-Clarke C, Wen Chen K, et al. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: a UK real-world study. *Postgrad Med J*. 2019;95(1120):61-66. doi:10.1136/postgradmedj-2018-136171

54. Furtado RHM, Giugliano RP. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther*. 2020;9(1):59-73. doi:10.1007/s40119-020-00163-w

55. Leskelä RL, Torvinen A, Rissanen TT, et al. Outcomes of lipid control in secondary prevention of coronary artery disease in Finland: A 24-month follow-up after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2020;296:4-10. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.018

56. Akbari M, Lankarani KB, Naghibzadeh- Tahami A, et al. The effects of mobile health interventions on lipid profiles among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(3):1949-1955. doi:10.1016/j.dsx.2019.04.011