

# Consens català sobre el control i maneig de la dislipèmia en prevenció secundària vascular



## **Autors/es:**

### **Román Freixa Pamias**

Cardiologia. Complex Hospitalari Moisès Broggi. Grup de Treball de la Societat Catalana de Cardiologia i CAMFiC per a la coordinació entre Cardiologia i Atenció Primària.

### **Silvia Tierz Puyuelo**

Infermera Especialista en Atenció Familiar i Comunitària. CAP Balàfia Pardinyes Secà, Lleida. Institut Català de la Salut (ICS). Associació d'Infermeria Familiar i Comunitària de Catalunya (AIFiCC).

### **José Tomás Ortiz Pérez**

Cardiologia. Unitat de Cures Cardíaqes Agudes. Institut Clínic Cardiovascular. Hospital Clínic Barcelona. Grup de Treball d'Unitats de Cures Agudes Cardiològiques de la Societat Catalana de Cardiologia.

### **Pere Cardona Portela**

Coordinador Patologia Neurovascular. Hospital Universitari de Bellvitge (HUB). Societat Catalana Neurologia (Patologia Vascular).

### **Gemma Amat i Camats**

Infermera Familiar i Comunitària. EAP Balaguer. Tutora de l'Especialitat Familiar i Comunitària. Membre de l'AIFiCC. Grup de Treball d'Ecografia de l'AIFiCC.

### **Maribel Martínez Mena**

Medicina Familiar i Comunitària. EAP Horta. Coordinadora del Grup de Treball de Malalties del cor de la CAMFiC.

### **Xavier Pintó Sala**

Unitat de Lípids i Risc Vascular. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge-Idibell-UB-CiberObn.

### **Santiago Avilés Ciguela**

Medicina Familiar i Comunitària. EAP l'Hospitalet de Llobregat Centre. Grup de Treball de Malalties del cor de la CAMFiC.

### **M<sup>a</sup> Jesús Gallardo Guerra**

Medicina Familiar i Comunitària. EAP Can Morita - Jaume Soler. Grup de Treball de Malalties del cor de la CAMFiC.

### **Cristina Soler Ferrer**

Unitat de Lípids. Servei de Medicina Interna. Hospital Santa Caterina de Salt. Girona. Presidenta de la XULA (Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi)

### **Lorena Mendioroz Vallespín**

Medicina Familiar i Comunitària. Consultori Local d'Alella. Grup de Treball de Lípids de la CAMFiC.

### **Toni Carol Ruiz**

Cardiologia. Complex Hospitalari Moisès Broggi. Societat Catalana de Cardiologia.

### **César Asenjo Vázquez**

Medicina Familiar i Comunitària. CAP Martí i Julià, Cornellà de Llobregat. Grup de Treball de Lípids de la CAMFiC.

### **Pol Camps Renom**

Unitat d'Ictus. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ISBN: 978-84-09-57461-2

Dipòsit legal: B 1493-2024

El copyright del consens pertany a les societats científiques que signen el document.

© 2024 Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), Associació d'Infermeria Familiar i Comunitària de Catalunya, Societat Catalana de Cardiologia, Societat Catalana de Neurologia i Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi.

## [0] Índex

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introducció i justificació .....                                    | 2  |
| 2. Objectius .....                                                     | 3  |
| 3. Definicions .....                                                   | 4  |
| 4. Malaltia vascular arterioescleròtica subclínica .....               | 5  |
| 5. Objectius terapèutics .....                                         | 7  |
| 6. Maneig terapèutic .....                                             | 8  |
| 6.1 Tractament no farmacològic .....                                   | 8  |
| 6.2 Tractament farmacològic .....                                      | 13 |
| 7. Efectes adversos i interaccions de la medicació .....               | 17 |
| 8. Maneig compartit atenció primària - atenció hospitalària .....      | 20 |
| 9. Adherència terapèutica .....                                        | 25 |
| 10. Criteris de derivació. Quan cal consultar? Quan cal derivar? ..... | 27 |
| 11. Indicadors .....                                                   | 27 |
| 12. Bibliografia .....                                                 | 29 |

### [1] Introducció i justificació

Les malalties cardiovasculars representen un problema de salut molt important arreu del món. Pel que fa al nostre entorn, tot i ser una de les comunitats amb major esperança de vida d'Europa, segons les dades de l'*Informe de Salut del 2019*, publicat pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, les malalties de l'aparell cardiocirculatori expliquen gairebé un 25% de les defuncions en homes i un 30% en dones.

En general, els pacients amb malaltia cardiovascular establerta a tots els llocs del consens s'han de considerar com a pacients de molt alt risc de patir nous esdeveniments cardiovasculars durant els anys següents si no es tracten els factors de risc cardiovascular (FRCV) que hi poden contribuir. La malaltia vascular arterioescleròtica (MVA) ha d'estar documentada per clínica o per tècniques d'imatge, i inclou la síndrome coronària aguda (infart de miocardi o angina inestable), els procediments de revascularització, l'angina d'esforç estable, l'ictus isquèmic, l'accident isquèmic transitori i la malaltia vascular perifèrica amb manifestacions clíniques, com la claudicació intermitent. També s'inclou l'evidència inequívoca de lesió ateromatosa crítica en proves d'imatge:

- Lesió clínicament significativa a l'arteriografia coronària o coronariografia virtual per tomografia axial computada (TAC).
- Lesions carotídies, femorals o a altres localitzacions perifèriques amb estenosi >50%.
- Índex turmell-braç entre 0 i 0,4: malaltia arterial perifèrica greu.
- Determinació del calci coronari (CAC-score)  $\geq 300$  UA per TAC cardíac.

Un de cada cinc pacients patirà un nou esdeveniment durant els 2 anys següents després d'una síndrome coronària aguda (SCA), esdeveniment definit com a infart de miocardi, ictus o mort de causa cardiovascular, però aquest risc pot augmentar fins a un 33% si l'edat  $\geq 75$  anys i hi ha una alta càrrega d'FRCV, diabetis *mellitus* (DM) i vasculopatia universal. Es disposa d'eines i de diferents escales predictores del risc residual al cap de 10 anys de l'episodi índex, com ara l'SMART risk score, el REACH score o, més recentment, l'SMART-REACH score, així com de l'impacte en la reducció d'aquest risc si es controla adequadament un determinat FRCV.

Per tant, la detecció dels FRCV i el seu control són determinants en el risc de patir malaltia cardiovascular. L'any 2017, la prevalença de la dislipèmia a Catalunya era de 168 casos per 1.000 habitants, amb el doble d'incidència a partir dels 64 anys. Cada cop hi ha més evidència que confirma el paper clau de les partícules de colesterol LDL (C-LDL) en l'inici de l'aterogènesi, mitjançant la retenció d'aquestes i d'altres lipoproteïnes riques en colesterol dins de la paret de l'artèria. El seu efecte causal s'ha demostrat amb estudis genètics, observacionals i d'intervenció. Així, les metaanàlisis de diferents estudis indiquen que la reducció relativa del risc cardiovascular és proporcional al grau de reducció absoluta dels nivells de C-LDL, independentment del nombre de fàrmacs utilitzats, sense evidència d'un efecte de «corba en J» com s'ha evidenciat en el tractament d'altres factors de risc, com la hipertensió arterial, i sense diferències per edat o sexe. Una de les més grans metaanàlisis en el tractament de la dislipèmia, el Cholesterol Treatments Trialists' (CTT), va incloure >170.000 pacients procedents de 26 estudis aleatoritzats que comparaven el tractament amb estatines vs. placebo i el tractament amb estatines d'alta intensitat vs. baixa intensitat en pacients amb MVA. Els resultats d'aquest treball van demostrar que per a cada mmol/l (39 mg/dl) de reducció dels valors de C-LDL es reduïa un

22% la incidència d'esdeveniments vasculars majors (definitos com a infart de miocardi, ictus, necessitat de revascularització coronària o mort per causa cardiovascular), un 20% la mort per causa cardiovascular i un 10% la mortalitat global en 5 anys de seguiment.

Després d'una SCA, el benefici de la reducció dels valors de C-LDL és major com més aviat s'aconsegueixi aquesta reducció i com major sigui l'adherència a les recomanacions. En una anàlisi recent de 40.607 pacients post infart de miocardi procedents del registre SWEDEHEART, aquells que assolien una reducció de més d'1,85 mmol/l (72 mg/dl) en els valors de C-LDL al cap de 6-10 setmanes després de l'alta presentaven una reducció >50% en la incidència de reinfart, ictus o mort per causa cardiovascular en una mitjana de 9 anys de seguiment, respecte al grup en què la disminució era <0,36 mmol/l (14 mg/dl).

El control de la dislipèmia també és fonamental en el pacient amb ictus, especialment el d'etiologia aterotrombòtica: 1) pacient amb plaques d'ateroma en la circulació vascular dels grans vasos, ja sigui carotídia o intracranial, on es demostrï una estenosi >50%; 2) pacient amb estenosi <50%, però amb, com a mínim, dos factors de risc vascular (>50 anys, hipertensió, diabetis, fumador o hipercolesterolèmia). La localització de les plaques d'ateroma acostuma a ser la majoria de les vegades la bifurcació carotídia i, amb menys freqüència, les porcions intracranials dels grans vasos. L'origen d'un ictus és en la meitat d'ocasions hemodinàmic, per plaques que provoquen estenosis severes, i en l'altra meitat és per embolismes de partícules trombòtiques de les plaques no estenòtiques però inestables, amb component lipídic important. Com en la cardiopatia isquèmica, una disminució del valor de C-LDL amb estatines comporta una reducció del risc global d'ictus en un 21%, que pot arribar a un 33% en presència d'estenosi carotídia. Cada reducció d'un mmol/l de C-LDL va estar associada amb un 21,1% de reducció del risc global d'ictus. Aquests beneficis en la reducció dels nivells de C-LDL i d'incidència d'ictus s'han evidenciat també en estudis recents amb els inhibidors de PCSK9 (IPCSK9).

## [2] Objectius

### Principal

Presentar un document actualitzat, basant-nos en l'evidència més recent, i de consens entre els diferents actors sanitaris implicats en el control del pacient amb MVA per al seu correcte maneig i seguiment, amb l'objectiu de millorar la seva qualitat de vida i el seu pronòstic.

Elaborar una guia clínica consensuada i basada en l'evidència científica més recent, que ajudi als professionals dels diferents nivells assistencials del territori a fer un bon abordatge de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia vascular.

### Secundaris

- Conèixer opcions terapèutiques, optimitzar els factors de risc (en prevenció secundària) i establir objectius de control (segons l'evidència actual).
- Establir la informació rellevant que ha de constar en un informe d'alta.
- Establir circuits de maneig compartit amb altres especialitats (cardiologia, unitats de lípids).
- Reconèixer el paper d'infermeria en el pacient post infart agut de miocardi.
- Conèixer les característiques d'un programa de rehabilitació cardíaca.

## [3] Definicions

- **Malaltia vascular arterioescleròtica (MVA):** malaltia de la paret vascular que es caracteritza per l'acumulació de colesterol i una reacció inflamatòria, de proliferació cel·lular i fibrosa secundària. Les manifestacions clíniques comprenen els esdeveniments vasculars isquèmics al cor, cervell i regions perifèriques.
- **Dislipèmia:** és una concentració elevada de lípids (colesterol, triglicèrids o ambdós) o una concentració baixa de lipoproteïnes d'alta densitat.
- **Hipercolesterolèmia:** elevació dels nivells de colesterol total per sobre de 200 mg/dl.
- **Hipercolesterolèmia familiar hereditària:** és un trastorn hereditari principalment autosòmic dominant, causat per mutacions dels gens del receptor de l'LDL, Apo-B i PCSK9.
- **Hipertrigliceridèmia:** elevació dels nivells de triglicèrids en sang >150 mg/dl.
- **Lipoproteïnes** (transportadors lipídics): són partícules de proteïnes i altres substàncies. Transporten els greixos (com el colesterol i els triglicèrids), que per si mateixos no circulen lliurement per la sang.
- **Lipoproteïna (a) o Lp(a):** és una partícula semblant a les LDL en què l'Apo-B100 s'uneix de manera covalent a l'Apo(a). Una Lp(a) elevada ( $\geq 50$  mg/dl o  $>125$  nmol/l) és un factor de risc independent, genètic i probablement causal de l'MVA. L'Lp(a) elevada té un efecte inflamatori sobre la paret arterial, afavoreix la trombosi i pot accelerar l'ateroesclerosi. Està determinada fonamentalment de forma genètica, sense influències alimentàries ni ambientals significatives. Es recomana mesurar-la en els adults almenys una vegada a la vida.
- **Apolipoproteïna B (Apo-B):** principal constituent proteic dels quilomicrons, lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) i de densitat intermèdia (IDL), LDL i Lp(a). És millor predictor de risc cardiovascular que la quantitat total de C-LDL.
- **Placa d'ateroma:** acumulació de colesterol, triglicèrids, àcids grassos i macròfags morts, entre d'altres substàncies que es troben a la sang, en forma de lesió focal a les parets arterials. Amb el temps, aquesta lesió es fibrosa i calcifica, s'endureix i esclerosa les artèries.
- **Arterioesclerosi:** afecció d'engruiximent i enduriment de les artèries que es produeix amb el pas del temps. Es perden la flexibilitat i elasticitat pròpies de les artèries sanes, i es pot restringir el pas del torrent sanguini cap als òrgans i teixits.
- **Ateromatosi:** és un tipus específic d'arterioesclerosi. L'ateromatosi és la presència de plaques d'ateroma als vasos arterials. Afecta a les grans artèries, principalment aorta i coronàries, caròtides, ilíaqües i femorals. El desenvolupament d'aquesta afecció vascular es caracteritza per un inici primerenc, anomenat *fatty streak* o estria greixosa. Amb els anys, aquest procés, que és reversible, incrementa l'acumulació lipídica fins a formar plaques que, amb el temps, es fan grans; cursen de forma asimptomàtica, fins a arribar a la ulceració de la placa, la seva ruptura i trombosi, que provoquen l'esdeveniment clínic.

## [4] Malaltia vascular arterioescleròtica subclínica

La malaltia vascular arterioescleròtica és un fenomen crònic que involucra els sistemes vascular, immunològic i endocrinometabòlic, i comporta una gran varietat de manifestacions locals i sistèmiques. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha reconegut que l'ateroesclerosi constitueix una epidèmia preocupant per la quantitat de conseqüències orgàniques (cardiopatia isquèmica, malalties cerebrovasculars, malaltia arterial perifèrica, malalties renals cròniques i aneurismes ateroescleròtics), i és una de les principals causes de mortalitat, d'ingressos hospitalaris, d'invalidesa i incapacitat, amb elevats costos per al sistema de salut, la societat, la família i l'individu.

Fa unes dècades, l'enfocament de la malaltia arterioescleròtica se centrava en el diagnòstic tardà d'una malaltia ja avançada, investigant el grau de significació obstructiva de les lesions arterials a través de troballes simptomàtiques i de resultats de proves funcionals o anatòmiques. La història natural de la malaltia arterioescleròtica comprèn un llarg període silent, asimptomàtic o preclínic.

Aquesta condició s'anomena **malaltia arterioescleròtica subclínica (MAS)**. És molt prevalent en la població general. Pot romandre clínicament indetectable al llarg de la vida. Intervenir en aquesta fase preclínica és crucial per prevenir esdeveniments vasculars. Els *scores* d'estratificació de risc coronari o risc cardiovascular utilitzats actualment presenten limitacions, especialment en el grup de baix risc, com en dones i persones joves. Hi ha diferents mitjans diagnòstics que s'utilitzen per a la detecció de MAS.

Actualment, les estratègies que podrien ser útils en la pràctica clínica són dues:

- **Ecografia carotídi-femoral:** visualitza les artèries, en mesura la càrrega ateroescleròtica, calcula el gruix de l'íntima mitjana (GIM) vascular i detecta l'existència de plaques d'ateroma. L'avaluació del GIM ha demostrat la seva relació amb la detecció precoç de la malaltia neuro i cardiovascular. A més, una vegada establerta la presència d'ateroesclerosi, també s'ha utilitzat com a marcador de progressió o de regressió de la malaltia.
- La **determinació del calci** a les artèries coronàries mitjançant la **TAC coronària** multital·l.

Altres estratègies exploratòries poden ser:

- **Vasodilatació mediada per flux (VMF).** La disfunció endotelial és una alteració precoç en l'aparició de la malaltia arterioescleròtica, que dependrà de la biodisponibilitat d'òxid nítric (ON), molècula clau en la regulació del to vascular. Una manifestació precoç de la disfunció endotelial és la falta o disminució de la vasodilatació mediada per flux (fenomen que s'observa precoçment en els pacients amb ateroesclerosi). Pot mesurar-se determinant el percentatge de la resposta vasodilatadora a l'artèria humeral mitjançant ecografia bidimensional posterior a la isquèmia (hiperèmia reactiva). S'ha incrementat la realització d'aquesta prova als assajos clínics perquè no és invasiva i és de fàcil realització, però té limitacions per problemes d'interpretació i reproductibilitat. Per això no es recomana en la MAS.
- La **quantificació de l'àrea de placa carotídia** mitjançant **ecografia bidimensional** s'ha demostrat més precisa que la mesura del GIM i s'associa a esdeveniments coronaris i cerebrovasculars. Així mateix, les ecografies en 3D en desenvolupament oferiran una major capacitat de detecció d'ateroesclerosi en estadis primerencs, amb mesures més precises.

- **Mesura del pols carotídi-femoral** (PWV, *pulse wave velocity*) avalua la rigidesa arterial (alteració de la paret arterial en etapes primerenques).
- **Índex turmell-braç**: mètode incruent, fiable i econòmic per a la detecció de malaltia arterial perifèrica de les extremitats inferiors. La presència de malaltia arterial perifèrica és un indicador fidel d'ateroesclerosi subclínica difusa en altres territoris vasculars, com ara a les artèries coronàries, caròtides i cerebrals, i situa el pacient a la categoria d'alt risc per a la malaltia arterial coronària i l'íctus.

Estudis realitzats amb ecografia carotídi-femoral, com a eina de fàcil accés i efectiva per a la detecció de la malaltia vascular aterogènica subclínica, han trobat que hi ha una clara dissociació entre l'estratificació del risc cardiovascular mitjançant els FRCV tradicionals i la presència de placa ateromatosa, ja que una quarta part dels subjectes amb risc cardiovascular baix-intermedi presentaven ateromatosis carotídia.

Es recomanen les següents normes d'actuació pel que fa a la detecció de la malaltia vascular arterioescleròtica subclínica.

1. No es recomanen en prevenció secundària.
2. La cerca proactiva, sistemàtica i generalitzada d'arterioesclerosi subclínica en prevenció primària no està recomanada.
3. Quan es disposa d'informació clínica sobre arterioesclerosi (troballa incidental o proves aportades pel pacient), s'ha de fer servir i incorporar a la resta de dades clíniques en la presa de decisions.
4. La gravetat de l'arterioesclerosi, però també la seva absència (absència de plaques caròtides/femorals), són factors que cal considerar en la presa de decisions.
5. Compartir aquesta informació amb el pacient pot ajudar-lo en l'autocontrol, l'adopció d'un estil de vida més saludable, la reducció de risc i la seva adherència farmacològica.
6. Les poblacions pitjor representades per les escales de risc són les que es podrien beneficiar més d'aquest element d'ajuda en la decisió. Entre aquestes poblacions o fenotips clínics destacaríem:
  - a. Forta història familiar d'esdeveniments cardiovasculars en absència d'FRCV evidents.
  - b. Hipercolesterolèmia familiar diagnosticada en edat adulta.
  - c. Risc cardiovascular intermedi.
  - d. Lp(a) elevada familiar.
  - e. DM1 de llarga evolució o més de 40 anys, especialment sense complicacions microangiopàtiques.
  - f. DM2 de curta evolució (<8 anys).
  - g. Pacients amb malalties inflamatòries cròniques.
7. La repetició periòdica d'aquestes proves no es recomana en la pràctica clínica.



## [5] Objectius terapèutics

Malgrat que tots els assaigs de teràpia de reducció del C-LDL han mostrat millors resultats en el grup que ha assolit uns nivells de C-LDL més baixos, l'evidència no identifica clarament un llindar per sota del qual una baixada del C-LDL comporti una millor relació benefici-risc. A més, no tots els pacients amb un esdeveniment vascular tenen el mateix risc de patir-ne un de nou. Això fa que hi hagi discrepància entre els diferents experts i els grups de consens quan s'ha d'establir un objectiu, basat en nombrosos estudis ben realitzats, però que no tenien com a objectiu principal trobar aquest llindar de reducció del C-LDL.

Sembla raonable que, per una banda, s'han de fer esforços per aconseguir una reducció superior al 50% respecte als valors basals de C-LDL en la majoria de pacients amb MVA i arribar als nivells de C-LDL més baixos possibles, idealment per sota de 55 mg/dl; per altra banda, en aquells pacients que tenen més risc es pot considerar també un objectiu més baix (per sota de 40 mg/dl).

Les guies de pràctica clínica de l'European Society of Cardiology recomanen en pacients amb malaltia vascular establerta un tractament hipolipemiant amb un objectiu final de C-LDL <1,4 mmol/l (55 mg/dl) i una reducció de >50% del C-LDL respecte al valor inicial. Aquest objectiu terapèutic també és aplicable als pacients que han patit un ictus de causa aterotrombòtica i a aquells amb malaltia arterial perifèrica.

Aquests objectius es basen en els resultats dels estudis aleatoritzats de teràpies combinades amb estatines a la màxima dosi tolerada i ezetimiba (estudi IMPROVE-IT) o amb els IPCSK9 (estudis FOURIER i ODISSEY OUTCOMES), que van demostrar que assolir un major descens del C-LDL es relacionava amb un millor pronòstic.

Alguns estudis han suggerit un benefici lineal continu amb la reducció del C-LDL. En una metaanàlisi del 2010 de 26 assaigs (prop de 170.000 pacients) de teràpia amb estatines, en una àmplia gamma de pacients i de nivells basals de C-LDL, es va suggerir que hi pot haver una reducció aproximada del 22% en la taxa d'esdeveniments vasculars amb una disminució del C-LDL de 40 mg/dl (1,0 mmol/l). En l'estudi FOURIER amb IPCSK9 (evolocumab) vs. placebo en pacients amb antecedents d'MCV establerta i alt risc d'esdeveniment recurrent, els nivells inicials van ser de 90 mg/dl i els finals de 30 mg/dl. En l'estudi ODISSEY OUTCOMES, amb alirocumab, es van mantenir nivells de C-LDL de 38 mg/dl al cap de 4 mesos, de 42 mg/dl al cap de 12 mesos i de 53 mg/dl al cap de 44 mesos. En ambdós estudis es va demostrar que els subgrups de pacients que aconseguien els nivells més baixos de C-LDL presentaven un benefici cardiovascular addicional en comparació amb els altres subgrups.

Aquest benefici va ser més gran com més extensa era la malaltia coronària i com més afectació hi havia d'altres territoris vasculars, incloent el cerebrovascular. En qualsevol cas, sempre s'ha de valorar de manera individual el benefici que aporten els fàrmacs i el risc de presentar esdeveniments adversos que en limita l'ús.

Després d'una SCA o d'un ictus, es recomana iniciar el tractament hipolipemiant amb una estatina d'alta intensitat com a primera elecció i al més aviat possible, a la màxima dosi tolerada. Després de 4-6 setmanes es recomana realitzar un control de perfil lipídic, per avaluar els

efectes del tractament i potencials efectes secundaris. En cas de no assolir l'objectiu terapèutic recomanat, s'ha de valorar la reducció addicional que es requereix per arribar a l'objectiu i afegir ezetimiba o una teràpia dirigida a la PCSK9. Els pacients en prevenció secundària que no arriben als objectius, sobretot aquells amb intolerància a les estatines, es poden beneficiar d'afegir tractament amb àcid bempedoic. Cal destacar que dins dels criteris d'inclusió dels estudis FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES, els pacients havien de presentar uns nivells de C-LDL  $\geq 70$  mg/dl o de colesterol no-HDL  $\geq 100$  mg/dl, i als estudis ORION-10 i 11, amb inclisiran, uns nivells de C-LDL  $\geq 70$  mg/dl.

### Objectius de prevenció secundària en el tractament de la hipertrigliceridèmia

El risc cardiovascular es troba augmentat amb valors de triglicèrids en plasma en dejú  $>150$  mg/dl, però no es recomana iniciar el tractament farmacològic amb valors  $<200$  mg/dl. El tractament d'elecció són les estatines, a la dosi màxima recomanada; si, tot i això, el valor de triglicèrids és  $>200$  mg/dl, es recomana afegir tractament amb fenofibrat. Es pot considerar afegir tractament amb icosapent d'etil a dosi de 4 g/dia en aquells pacients amb triglicèrids  $>150$  mg/dl que ja estiguin rebent tractament amb estatines, a partir dels resultats de l'estudi REDUCE-IT.

## [6] Maneig terapèutic

### [6.1] Tractament no farmacològic

#### EXERCICI FÍSIC

L'exercici físic regular proporciona un increment de la capacitat funcional i del consum màxim d'oxigen, millora el perfil lipídic (disminueix el colesterol total, el C-LDL i els triglicèrids, i augmenta el colesterol HDL [C-HDL]). A més a més, també és favorable per al control del perfil glicèmic i tensional, i millora la qualitat de vida.

#### Recomanacions generals en adults sans

Les recomanacions d'exercici físic regular per a la població general a les guies europees de cardiologia indiquen un mínim de 150 minuts setmanals d'activitat física moderada o, com a alternativa, 75 minuts setmanals d'activitat física aeròbica d'intensitat vigorosa per reduir el risc vascular. Malgrat això, es considera que l'activitat física en qualsevol mesura pot contribuir a disminuir aquest risc. Alguns consensos són més ambiciosos. Per exemple, la *Guia de lípids i risc cardiovascular* de l'Institut Català de la Salut recomana realitzar 300 minuts setmanals d'activitat moderada o 150 minuts setmanals d'activitat vigorosa per aconseguir un major benefici per a la salut.

#### Recomanacions generals en gent gran i persones amb limitacions físiques o patologies que afecten la seva condició física o activitat

La prescripció d'exercici físic ha de ser individualitzada. Cal adaptar l'exercici a les limitacions derivades de la patologia i tenir en compte les preferències, la tolerància i la disponibilitat de recursos a l'hora de triar les activitats. La taula 1 mostra algunes recomanacions generals.

| Taula 1. Recomanacions generals sobre l'exercici físic. |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Activitats aeròbiques                                   | Començar de manera gradual fins a arribar a l'objectiu mínim de: <ul style="list-style-type: none"><li>• 150-300 minuts per setmana d'activitats d'intensitat moderada</li><li>• 75-150 minuts per setmana d'activitats d'intensitat vigorosa</li></ul> |
| Activitats per millorar la força muscular               | Mínim 3 sessions per setmana, deixant un dia de repòs entre dues sessions                                                                                                                                                                               |
| Activitats per millorar l'equilibri                     | Mínim 3 sessions per setmana de 10-15 minuts de duració<br>Inicialment seria necessària supervisió                                                                                                                                                      |
| Activitats que milloren la flexibilitat                 | Mínim 2 sessions/setmana                                                                                                                                                                                                                                |

**Recomanacions per a persones amb malaltia vascular isquèmica instaurada**

**Malaltia coronària arterioescleròtica**

La *Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut (PEFS)* indica que un programa d'activitat física de 3-6 mesos amb un treball dinàmic a intensitat moderada (1.500/2.000 kcal/setmana) pot reduir la freqüència cardíaca i la pressió arterial en repòs i d'esforç, augmentar el volum cardíac i la fracció d'ejecció, frenar les lesions arterioescleròtiques coronàries, incrementar la capil·larització perifèrica, millorar el metabolisme lipídic i reduir la morbidimortalitat en un 20-25%.

Es recomana exercici físic regular en cas d'angina estable, síndrome post infart de miocardi, derivació (*bypass*) d'aorta coronària, angioplàstia, angor no revascularitzable i cardiopatia isquèmica en fase de miocardiopatia.

Els pacients post-SCA amb baix risc de nous esdeveniments, al rebre l'alta hospitalària poden caminar a un ritme que permeti seguir parlant i anar incrementant-lo per fases. Habitualment es comença caminant 20 minuts i s'arriba a 1 hora al dia. Cal complementar-ho amb mobilització articular i força muscular que no requereixi supervisió.

**Ictus isquèmic**

De la mateixa manera, en cas de malaltia vascular cerebral, es recomana l'exercici físic regular a tots els pacients que han patit un ictus isquèmic. La major evidència del benefici de l'exercici físic regular es concentra en els pacients que han patit un ictus isquèmic aterotrombòtic. L'assaig clínic SAMMPRIS, que es va realitzar en pacients amb estenosis arterioescleròtiques intracranials, va evidenciar una relació lineal entre el grau d'exercici físic i un menor risc de recurrències. Tenint en compte aquests resultats l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) recomana realitzar exercici físic aeròbic de 20 a 60 minuts al dia, de 3 a 5 dies a la setmana a tots els pacients que han sobreviscut a un ictus isquèmic, complementant-lo també amb exercicis de força per mantenir la musculatura.

ALIMENTACIÓ

En les últimes dècades s’han estudiat els beneficis potencials de diverses dietes en la disminució del risc vascular. En aquest context destaquen la dieta mediterrània i la dieta *Dietary approaches to stop hypertension* (DASH), que són les dues dietes que més evidència acumulen en la prevenció del risc vascular. Les dues dietes tenen components en comú, ja que aporten gran quantitat de fruita, verdures, fruita seca, llegums i peix, i redueixen els aliments rics en greix saturat o amb sucre afegit. També restringeixen els aliments processats o rics en sal.

La taula 2 mostra aliments i la seva freqüència setmanal recomanada basada en l’evidència actual.

| Taula 2. Alimentació recomanada i la seva freqüència. |                                  |                                |                                       |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
|                                                       | CONSUM DIARI                     | 3 COPS PER SETMANA MÀXIM       | NO ACONSELLAT                         |
| GREIX                                                 | Oli d’oliva                      | Margarina crua (no per cuinar) | Fregits                               |
| OUS                                                   | Una unitat*                      |                                |                                       |
| PEIX                                                  | Blau o blanc                     | Marisc                         | Peixos en salaó o fumats              |
| CARN                                                  | Conill i aus                     | Carn vermella magra            | Embotits i processats                 |
| LÀCTICS                                               | Llet i iogurt                    |                                | Mantega, nata, formatge curat         |
| LLEGUMS I CEREALS                                     | Llegums i cereals integrals      | Arròs i pasta                  | Cereals refinats                      |
| FRUITA SECA                                           | Crua (30 a 45 g)                 | Torrada                        | Salada                                |
| XOCOLATA                                              | Cacau >70%                       | Cacau <70%                     | Xocolata blanca i amb llet            |
| FRUITA, VERDURES I PATATA                             | 4-5 racions de fruita i verdures | Patates i altres fècules       | Sucs de fruita, patates fregides      |
| SUCRE AFEGIT                                          |                                  |                                | Aliments amb sucre afegit             |
| SAL                                                   |                                  |                                | Reduir el consum de sal**             |
| ALCOHOL                                               |                                  |                                | Es recomana evitar l’ús d’alcohol     |
| PRERARACIÓ D’ ALIMENTS                                | Cuits, planxa                    |                                | Aliments fregits, processats o fumats |

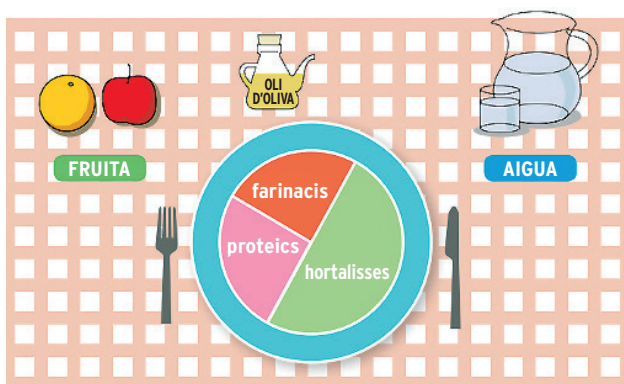
\* En persones amb DM hi ha discrepàncies en la bibliografia. Alguns autors estan d'acord amb el consum diari d'ou, però altres en consideren un consum màxim de tres cops a la setmana.

\*\* Hi ha consens en el benefici de reduir el consum de sal per reduir el risc vascular. No obstant això, el límit recomanable està actualment en debat. Encara que sembla que recomanar un consum <5 g/dia de sal es podria aplicar al conjunt de la població, alguns pacients podrien beneficiar-se de consums més restringits (<2-3 g/dia) i altres (com, per exemple, en els casos d'insuficiència cardíaca) de reduccions més moderades (3-5 g/dia).

Per una altra banda, cal fer esment dels aliments funcionals, que es defineixen com aquells aliments que proporcionen beneficis a la salut més enllà dels seus valors nutricionals bàsics. En el camp del risc vascular destaquen els àcids grassos omega-3, els esterols vegetals, o fitosterols, la proteïna de soja, el llevat d'arròs vermell i la berberina. La *Guia de lípids i risc cardiovascular*, de l'Institut Català de la Salut no recomana actualment el suplement de les dietes amb cap d'aquests aliments funcionals per la falta d'evidència científica al respecte.

Finalment, per tal de complir amb els objectius dietètics fixats és important ressaltar la importància de la distribució de nutrients en els menjars. No sols s'ha de vigilar els aliments que es consumeixen, sinó també la seva proporció al plat. A aquest efecte, es presenta el «mètode del plat» o «el plat de Harvard», en el qual el 50% del volum l'ocuparien les verdures i hortalisses, acompanyades d'un 25% de proteïna i un 25% d'hidrat de carboni.

**Figura 1. El mètode del plat.**



## **TABAC (i cigarretes electròniques)**

### **Conceptes generals**

El tabaquisme actiu o passiu duplica el risc de mort per malaltia vascular. Fumar tabac afavoreix la formació i la ruptura de les plaques d'ateroma, promou la inflamació i la disfunció de l'endoteli, i afavoreix l'obstrucció dels vasos sanguinis i arterials.

En sentit contrari, deixar de fumar aporta uns beneficis clars en el risc vascular i especialment impacta en l'augment del C-HDL. El benefici de l'abandonament és immediat, però el risc vascular s'igualarà al de la població no fumadora després de diversos anys sense tabac.

Els fumadors de cigarretes electròniques tenen gairebé el doble de probabilitats de patir un infart de miocardi que les persones que no fumen.

### Anamnesi i intervenció

#### Taula 3. Consell i intervenció per deixar de fumar.

##### Consell breu sobre tabaquisme

- És una intervenció clínica de 30 segons
- Permet identificar els fumadors, els aconsella sobre mètodes per deixar de fumar i recolza els intents posteriors de deixar de fumar
- Hi ha tres elements clau:
  1. PREGUNTAR. Registrar si la persona és fumadora
  2. ASSESSORAR. Indicar els millors mètodes per deixar de fumar
  3. ACTUAR. Oferir ajuda

##### Teràpia conductual, consultes específiques i tractament farmacològic

- En la intervenció per deixar de fumar s'ha de crear una estratègia planificada, amb la data de l'últim cigarret i facilitar a l'usuari l'accés a una teràpia conductual i motivacional, i a consultes específiques sobre el tabac.
- A més a més, s'ha d'oferir suport farmacològic quan sigui necessari. Estarien indicats els substituïts de la nicotina (en forma de xiclets, inhaladors, pegats...), el bupropió i la vareniclina o la citisina.

### PÈRDUA DE PES

El sobrepès, l'obesitat i, en particular, el greix abdominal contribueixen a la dislipèmia. Per aquest motiu, cal reduir la ingesta calòrica i augmentar la despesa energètica en els pacients que tenen un pes excessiu o augment del perímetre abdominal.

En cas d'excés de pes, la reducció del pes corporal, encara que sigui modesta (5-10% del pes corporal basal), millora el perfil lipídic i afecta favorablement els altres factors de risc vascular.

La reducció de pes es pot aconseguir disminuint el consum d'aliments altament energètics, induint un dèficit calòric de 300-500 kcal/dia. La intervenció ha de combinar la dieta i l'exercici físic. Aquest és l'enfocament que millora més el rendiment físic i la qualitat de vida, i mitiga la reducció de la massa muscular i òssia, especialment en la gent gran.

## [6.2] Tractament farmacològic

La teràpia farmacològica en la prevenció secundària vascular s'ha de prescriure a la vegada que els canvis d'estil de vida i, en cap cas, els poden substituir, sinó que es complementen.

Es recomana per a la prescripció del tractament farmacològic seguir una estratègia de planificació terapèutica adreçada a **assolir l'objectiu de C-LDL** des del primer moment. S'ha de tenir en compte el **C-LDL basal, l'objectiu terapèutic** segons l'RCV del pacient i l'**eficàcia terapèutica teòrica** del tractament hipolipemiant.

Pot ser útil la planificació terapèutica prèvia mitjançant la utilització de les taules actualitzades (taula 4).

Segons la seva eficàcia es classifica el tractament hipolipemiant en:

- De baixa intensitat (30% de reducció del C-LDL).
- Moderada (>30-50%).
- Alta (>50-60%).
- Molt alta (>60-75%).
- De màxima intensitat (>75%).

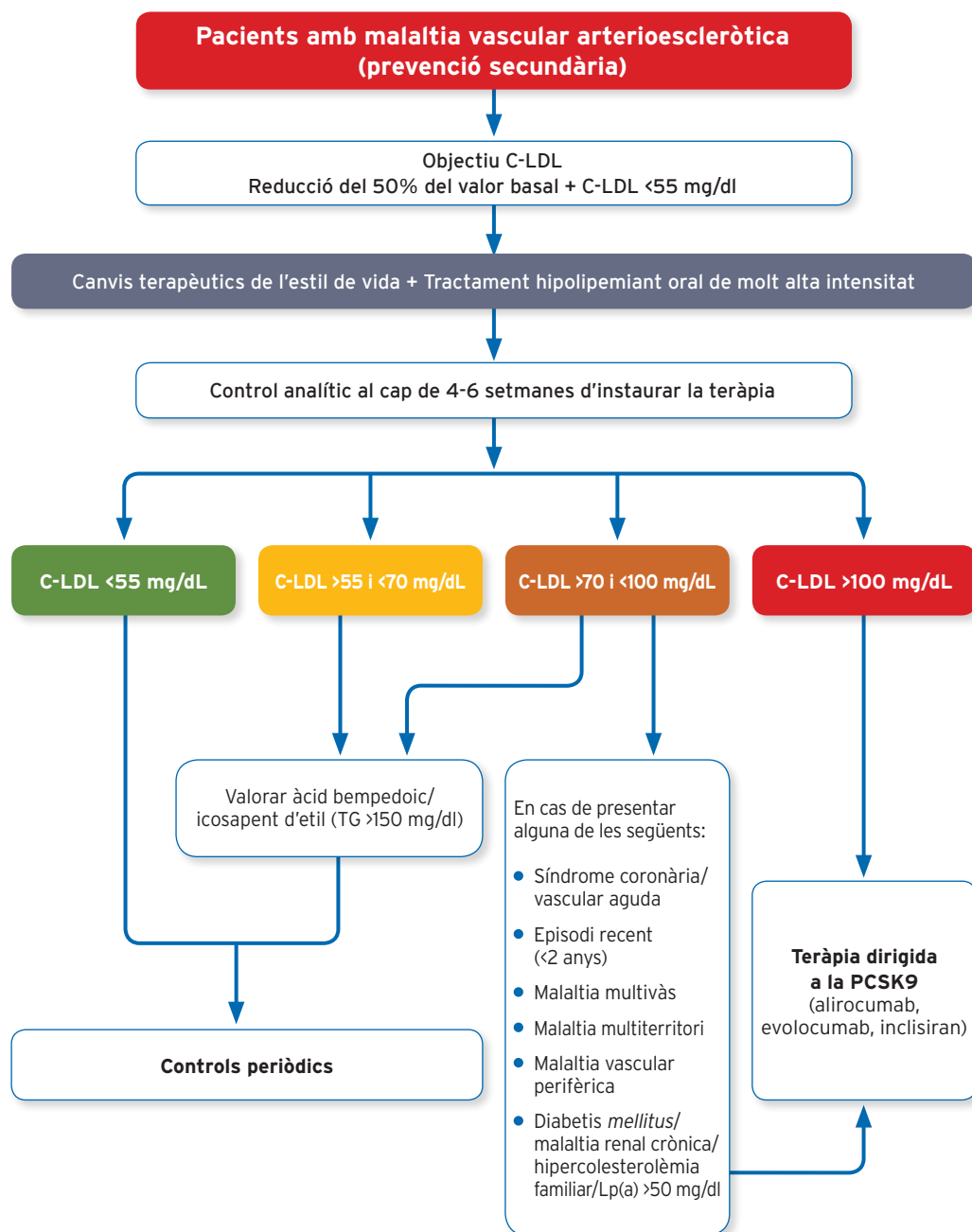
La taula 5 detalla la classificació del tractament segons la seva intensitat.

- En situacions en les quals no es pugui disposar de teràpies dirigides a la PCSK9 malgrat que no s'aconsegueixin els objectius terapèutics, es pot considerar la triple teràpia oral amb estatines, ezetimiba i àcid bempedoic.
- En pacients amb C-LDL optimitzat, però amb dislipèmia aterògena (triglicèrids >200 mg/dl i C-HDL <35 mg/dl) també es pot considerar l'ús de fenofibrat.
- Cal considerar l'associació d'icosapent d'etil a dosis de 4 g/dia en aquells pacients en prevenció secundària que tinguin xifres de triglicèrids >150 mg/dl, ja que ha demostrat un impacte significatiu en la reducció dels esdeveniments cardiovasculars.

### Vacunacions

Els pacients amb cardiopatia i ictus són un grup de risc que té recomanada la vacunació antigripal, contra la Covid-19 i la Pn-20 (a banda de les vacunacions sistemàtiques per edat).

**Figura 2.** Tractament hipolipemiant en pacients amb malaltia vascular arterioescleròtica.



\*Considerar fenofibrat en cas de dislipèmia aterògena (TG >200 mg/dl i C-HDL <35 mg/dl)

C-HDL: colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat; C-LDL: colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat; Lp(a): lipoproteïna (a); TG: triglicèrids.





Taula 5. Tractament segons la seva intensitat (Masana i Soler, 2022).

|                                                                            | Teràpia hipolipemiant de baixa intensitat (≤30%)                                                                                                            | Teràpia hipolipemiant de moderada intensitat (>30% - ≤50%)                                                                                                                                                                                           | Teràpia hipolipemiant d'alta intensitat (>50% - ≤60%)                                                                                                                                                                                                                                        | Teràpia hipolipemiant de molt alta intensitat (>60% - ≤75%)                          | Teràpia hipolipemiant de màxima intensitat (>75% - 85%)                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monoteràpia oral                                                           | Simvastatina 10 mg<br>Pravastatina 10-20 mg<br>Lovastatina 10-20 mg<br>Fluvastatina 40 mg<br>Pitavastatina 1 mg<br>Ezetimiba 10 mg<br>Àcid bempedoic 180 mg | Atorvastatina 10-20 mg<br>Rosuvastatina 5-10 mg<br>Simvastatina 20-40 mg<br>Pravastatina 40 mg<br>Lovastatina 40 mg<br>Fluvastatina 80 mg<br><br>Pitavastatina 2-4 mg                                                                                | Atorvastatina 40-80 mg<br>Rosuvastatina 20-40 mg                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                      |                                                                                                                                                        |
| Teràpia oral combinada                                                     |                                                                                                                                                             | Simvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg<br>Pravastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg<br>Lovastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg<br>Fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg<br>Pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10 mg<br>Àcid Bempedoic 180 mg + ezetimiba 10 mg | Atorvastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg<br>Rosuvastatina 5-10 mg + ezetimiba 10 mg<br>Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg<br>Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg<br>Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg<br>Fluvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg<br>Pitavastatina 2-4 + ezetimiba 10 mg | Atorvastatina 40-80 mg + ezetimiba 10 mg<br>Rosuvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg |                                                                                                                                                        |
| Teràpia subcutània en monoteràpia o bé Teràpia oral combinada + subcutània |                                                                                                                                                             | Alirocumab 75 mg/2 setmanes                                                                                                                                                                                                                          | Inclisiran 284 mg/ cada 6 mesos*<br>Alirocumab 300 mg/mes                                                                                                                                                                                                                                    | Alirocumab 150 mg/2 setmanes<br>Evolocumab 140 mg/2 setmanes                         | Atorvastatina 40-80 mg +/- ezetimiba + alicumab/ evolocumab/ inclisiran<br><br>Rosuvastatina 20-40 mg +/- ezetimiba + alicumab/ evolocumab/ inclisiran |

\* Inclisiran s'administra amb una dosi inicial, una altra als 3 mesos i posteriorment cada 6 mesos

## [7] Efectes adversos i interaccions de la medicació

### Efectes adversos del tractament amb estatines

Les estatines es diferencien en la seva absorció, biodisponibilitat, unió a proteïnes plasmàtiques, excreció i lipofília. La seva biodisponibilitat és relativament baixa, a causa d'un efecte de primer pas al fetge, i moltes estatines pateixen un metabolisme hepàtic important mitjançant isoenzims del citocrom P450 (CYP450), excepte la pravastatina, la rosuvastatina i la pitavastatina. Tot i que les estatines són generalment molt ben tolerades, hi ha informació errònia generalitzada sobre possibles efectes adversos. Els efectes adversos més importants són:

#### a) Miopatia

És l'efecte advers clínicament més rellevant. La rabdomiòlisi és la forma més greu de dany muscular induït per estatines, caracteritzada per dolor muscular intens, necrosi muscular i mioglobinúria, que pot provocar insuficiència renal; els nivells de creatina cinasa (CK) es poden elevar  $\geq 10$  vegades per sobre del límit superior de la normalitat, i la seva freqüència representa 13 casos/100.000 pacient/any.

Uns altres efectes secundaris associats al tractament amb estatines són el dolor i la sensibilitat muscular (miàlgies), sense elevació de la CK o pèrdua funcional important i amb una freqüència reportada en estudis observacionals del 10-15%. En canvi, en els assaigs aleatoris cecs d'estatines vs. placebo no es documenta un augment significatiu de la freqüència dels símptomes musculars. L'estudi ASCOT-LLA va abordar aquest problema comparant la incidència de quatre esdeveniments adversos diferents (miàlgies, disfunció erèctil, alteracions del son i deteriorament cognitiu) durant el tractament amb atorvastatina, tant durant l'assaig cec controlat amb placebo com en la seva extensió oberta. A l'analitzar la fase cega de l'estudi no va haver-hi diferències entre la branca de tractament i la de placebo (2% de miàlgies per any de tractament a cada branca), però en la fase oberta de l'estudi els participants que sabien que rebien estatines van reportar un 41% més de símptomes musculars respecte a aquells que no ho sabien (1,26% vs. 1%,  $p=0,006$ ). Els autors de l'estudi van concloure que un efecte nocebo (produït per expectatives negatives) pot explicar en part la freqüència més alta de miàlgies en els estudis observacionals respecte als assaigs aleatoritzats.

#### b) Alteració de la funció hepàtica

Es defineix per una elevació de les transaminases en sang (en concret de l'activitat de l'alanina-aminotransferasa [ALT]) de  $\geq 3$  vegades el valor de referència i té una incidència de 1/200 pacients, més freqüentment amb estatines d'alta intensitat. No s'ha demostrat que una elevació lleu de l'ALT estigui associada a una veritable hepatotoxicitat, i la progressió cap a la insuficiència hepàtica és extremadament rara.

#### c) Alteracions en el metabolisme de la glucosa

S'ha demostrat un major risc de desenvolupar alteracions en el metabolisme de la glucosa i, fins i tot, DM2, en pacients d'edat avançada i amb factors de risc, com ara sobrepès i resistència a la insulina. Aquest risc també es relaciona amb la dosi i la potència de l'estatina utilitzada, a través d'un mecanisme associat amb la inhibició de l'HMG-CoA reductasa. S'ha estimat una

incidència d'1/255 pacients tractats durant 4 anys de seguiment. Una correcta adherència als canvis d'hàbits i estil de vida pot contribuir a reduir-ne el risc.

**d) Ictus hemorràgic**

Aquesta associació s'ha evidenciat en estudis observacionals, tot i que diferents metaanàlisis han donat resultats contradictoris. Més recentment, i tot que els estudis pivotals amb IPCSK9 van excloure de la inclusió aquells pacients amb antecedent d'ictus hemorràgic, no es va detectar una major incidència d'ictus hemorràgic o sagnat intracranial a cap de les dues branques de tractament. Són necessaris més estudis que explorin el risc d'ictus hemorràgic en determinats tipus de pacients i, d'igual manera que amb el risc de desenvolupar DM, el benefici global de la reducció de risc cardiovascular supera molt un hipotètic risc.

**e) Proteïnúria**

La proteïnúria relacionada amb el tractament amb estatines és d'origen tubular, generalment transitòria i deguda a una reducció de la reabsorció tubular (i no a una disfunció glomerular).

**Interaccions del tractament amb estatines**

La major part d'estatines disponibles (excepte la pravastatina, la rosuvastatina i la pitavastatina) es metabolitzen per la via del CYP450, que s'expressa sobretot al fetge i al budell. Els isoenzims més abundants són: CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Així, els fàrmacs que actuïn com a substrats del CYP poden interferir en el metabolisme de les estatines i aquestes, a la vegada, poden interferir en el metabolisme d'altres fàrmacs. S'ha de recordar que la combinació d'estatines amb gemfibrozil augmenta el risc de miopatia, però aquest problema no s'ha documentat amb altres fibrats, com el fenofibrat.

**Taula 6. Fàrmacs que poden augmentar el risc de miopatia o rabdomiòlisi durant el tractament amb estatines (via del citocrom P450)**

| Família de fàrmacs                                                 | Exemples                                          |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Antifúngics                                                        | Itraconazole, ketoconazole                        |
| Macròlids                                                          | Eritromicina, claritromicina                      |
| Inhibidors de la proteasa del virus de la immunodeficiència humana | Saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir      |
| Antagonistes del calci                                             | Verapamil, diltiazem, amlodipina                  |
| Altres                                                             | Amiodarona, ranolazina, ciclosporina, gemfibrozil |

**Efectes adversos i interaccions del tractament amb ezetimiba**

L'ezetimiba és un fàrmac ben tolerat, tant en monoteràpia com en combinació amb estatines, i sense augment del risc de miopatia.

## Efectes adversos i interaccions del tractament amb fibrats

Són fàrmacs ben tolerats amb efectes secundaris lleus en menys del 5% de casos (alteracions gastrointestinals, aparició de *rash* cutani). El risc de miopatia amb gemfibrozil augmenta per 5 vegades en combinació amb estatines a l'inhibir el seu metabolisme i augmentar-ne la seva concentració plasmàtica; aquest risc no s'ha evidenciat amb fenofibrat. Finalment, el tractament amb fibrats s'ha associat a un lleu risc de desenvolupar pancreatitis i a un augment dels nivells d'homocisteïna.

## Efectes adversos i interaccions del tractament amb àcid bempedoic

L'àcid bempedoic és un nou tractament hipolipemiant oral, que redueix el colesterol intracel·lular mitjançant la inhibició de l'enzim adenosin-trifosfat-citrat liasa, que es troba dins la cadena de la síntesi del colesterol, de tal manera que augmenta el nombre de receptors de C-LDL. També redueix la síntesi d'àcids grassos hepàtics.

Es pot combinar amb estatines, ezetimiba i teràpies dirigides a la PCSK9 (excepte simvastatina a dosis de 40 mg o més). Les reaccions adverses comunicades amb més freqüència als estudis van ser hiperuricèmia (4,7%) i restrenyiment (4,7%). S'ha de retirar el tractament si apareix hiperuricèmia amb símptomes de gota (comunicat en l'1,4%), o si es detecta un augment dels valors de transaminases >3 cops el valor basal (comunicat en el 2,4%).

## Efectes adversos i interaccions de l'icosapent d'etil

L'icosapent d'etil és un èster de l'àcid gras omega-3 (àcid eicosapentaenoic o EPA), derivat del peix. Als assajos clínics el seu ús es va associar a un major risc de fibril·lació auricular o *flutter* auricular (5,8% de casos respecte al 4,5% al grup placebo), tot i que els resultats són controvertits per la presència de riscos competitius (la incidència d'arrítmies auriculars va ser major en aquells amb antecedents), així com un major risc de sagnat (3,4% vs 2,6%), sobretot en combinació amb altres antitrombòtics (antiagregants o anticoagulants) i predominantment d'origen gastrointestinal. No s'han detectat interaccions amb estatines. Finalment, s'ha d'informar als pacients amb al·lèrgies al peix o al marisc sobre la possibilitat de desenvolupar una reacció al·lèrgica.

## Efectes adversos i interaccions de les teràpies dirigides a la PCSK9

Les teràpies dirigides a la PCSK9 són teràpies injectables d'administració subcutània. Alirocumab i evolocumab són anticossos monoclonals, autoadministrats pel pacient, i l'inclisiran, administrat per professional sanitari, és un ARN d'interferència petit (ARNip) que impedeix la síntesi hepàtica de la PCSK9.

Pel que fa a la seguretat, en el cas d'alirocumab, els efectes adversos notificats amb major freqüència als assajos clínics van ser reaccions al lloc d'injecció (6,1%), signes i símptomes al tracte respiratori superior (2,0%) i pruíja (1,1%). Per a evolocumab, els efectes adversos més freqüents van ser nasofaringis (7,4%), infeccions del tracte respiratori superior (4,6%), mal d'esquena (4,4%), artràlgia (3,9%), grip (3,2%) i reaccions al lloc d'injecció (2,2%).

En el cas d'inclisiran, l'única reacció adversa associada va ser reaccions al lloc d'injecció (8,2%), sent totes de gravetat lleu o moderada, i en cap cas persistent.

## **[ 8 ] Maneig compartit atenció primària - atenció hospitalària**

Un cop iniciat el tractament farmacològic hipolipemiant per a la prevenció secundària de l'MVA cal valorar la resposta al cap de 4-6 setmanes i posteriorment al cap de 6-12 mesos. La variable principal del metabolisme lipídic que cal valorar és el C-LDL, encara que és preferible incloure també un perfil lipídic complet amb el colesterol total, C-HDL i els triglicèrids.

En els pacients diabètics amb hipertrigliceridèmia (>200 mg/dl), obesitat, síndrome metabòlica o insuficiència renal és preferible mesurar el colesterol no-HDL en lloc del C-LDL, ja que l'equació que s'utilitza per calcular el C-LDL en aquestes situacions és imprecisa. L'Apo-B és un predictor del risc vascular relacionat amb el colesterol aterogènic que indica el nombre de partícules lipoproteiques aterogèniques. L'Apo-B és un predictor del risc d'MVA millor que el C-LDL i el colesterol no-HDL en les esmentades situacions i també en els pacients amb valors baixos de C-LDL (<50 mg/dl), però té un cost més elevat i no sempre està disponible en els laboratoris clínics.

La pràctica d'aquestes determinacions analítiques és útil per valorar tant la resposta com l'adherència al tractament farmacològic i a les mesures relacionades amb els hàbits de vida. Tanmateix, cal realitzar una anamnesi sobre l'adherència a la dieta, l'activitat física i el tractament farmacològic mitjançant alguna de les eines habituals i promoure i reforçar el seu compliment.

Abans de començar el tractament farmacològic amb estatines o altres fàrmacs hipolipemiants, cal valorar la situació hepàtica i muscular mesurant l'ALT i la CK, per descartar contraindicacions, és a dir, quan els valors són 3 i 4 vegades superiors al límit superior de l'interval de referència, respectivament. L'ALT i les CK es poden mesurar en les analítiques de seguiment 4-12 setmanes després de començar el tractament o d'augmentar les dosis dels fàrmacs hipolipemiants i, si no es detecten alteracions, ja no seria necessari mesurar-les en controls posteriors, tret dels pacients amb més risc d'efectes secundaris, que en general és escàs. En els pacients tractats amb fibrats es recomana el monitoratge periòdic de l'ALT. Quan es detecti un augment de l'ALT per sobre de 3 vegades el valor màxim de l'interval de referència, cal descartar altres causes habituals d'alteració de les transaminases, com el consum excessiu d'alcohol, la malaltia del fetge gras no relacionada amb l'alcohol (MFGNA) o el consum de determinats fàrmacs, entre d'altres. Si aquesta alteració persisteix al cap de 4-8 setmanes, cal suspendre el tractament i es podrà reintroduir a dosis més baixes o una altra estatina després de la normalització de la bioquímica hepàtica. Si les CK són superiors a 10 vegades el límit del valor màxim de l'interval de referència, caldrà interrompre el tractament.

En els pacients amb obesitat, síndrome metabòlica o glucosa basal alterada cal monitoritzar l'hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), en particular en aquells que segueixen tractament amb dosis altes d'estatines.

**Taula 7. Resum de les recomanacions de seguiment del pacient en la prevenció secundària de la malaltia vascular (adaptada de la guia de dislipèmies de Mach i altres, 2019).**

| Prova                                                                                                                    | Moment i periodicitat de l'acció                                  |                                                                                                                                                                              | Professional que la sol·licita i valora                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Enquesta i consell de dieta i activitat física                                                                           | Alhora que s'inicia el tractament amb fàrmacs hipolipemiant       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cada 4-12 setmanes fins a assolir els objectius</li> <li>- Cada 12 mesos un cop assolits els objectius<sup>1</sup></li> </ul>       | Infermera, dietista o metge/essa d'atenció primària o d'hospital |
| Enquesta i consell sobre l'adherència als fàrmacs                                                                        | Abans de començar la dieta, activitat i els fàrmacs hipolipemiant | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cada 4-12 setmanes fins a assolir els objectius</li> <li>- Cada 12 mesos un cop assolits els objectius<sup>1</sup></li> </ul>       | Infermeria o metge/essa d'atenció primària o d'hospital          |
| Perfil lipídic: colesterol total, triglicèrids, C-LDL, C-HDL, colesterol no-HDL, ApoB <sup>2</sup> , Lp (a) <sup>3</sup> | Abans de començar el tractament amb fàrmacs hipolipemiant         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cada 4-6 setmanes fins a assolir els objectius</li> <li>- Cada 12 mesos un cop assolits els objectius<sup>1</sup></li> </ul>        | Metge/essa o infermeria d'atenció primària o d'hospital          |
| ALT                                                                                                                      | Abans de començar el tractament amb fàrmacs hipolipemiant         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al cap de 4-12 setmanes d'iniciar o augmentar les dosis de fàrmacs</li> <li>- No cal fer controls posteriors<sup>4</sup></li> </ul> | Metge/essa o infermeria d'atenció primària o d'hospital          |
| CK                                                                                                                       | Abans de començar el tractament amb fàrmacs hipolipemiant         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No cal fer controls posteriors<sup>5</sup></li> </ul>                                                                               | Metge/essa o infermeria d'atenció primària o d'hospital          |
| HbA <sub>1c</sub>                                                                                                        | Abans de començar el tractament amb fàrmacs hipolipemiant         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al cap de 4-12 setmanes i en els controls posteriors<sup>6</sup></li> </ul>                                                         | Metge/essa o infermeria d'atenció primària o d'hospital          |

<sup>1</sup> Més freqüentment, si hi ha problemes d'adherència o altres motius.

<sup>2</sup> Quan estigui disponible i, en particular, en els pacients amb hipertrigliceridèmia, síndrome metabòlica, diabetis, obesitat o amb valors de C-LDL baixos (<50 mg/dl).

<sup>3</sup> Mesurar en adults almenys una vegada a la vida.

<sup>4</sup> Més freqüentment si hi ha motius clínics i en el tractament amb fibrats.

<sup>5</sup> Tret que hi hagi símptomes musculars o situacions de major risc de miopatia, com pacients de major edat, amb polimedicació o en tractament amb diferents fàrmacs amb interaccions potencials, atletes o pacients amb malaltia hepàtica o renal. Si les CK són 10 vegades superiors a l'interval màxim de referència, cal interrompre el tractament i reavaluar les CK 2 setmanes després.

<sup>6</sup> En particular, en els pacients amb més risc de desenvolupar una diabetis, com els que presenten obesitat, síndrome metabòlica o glucosa basal alterada i en els tractats amb dosis altes d'estatines d'alta intensitat.

ALT: alanina-aminotransferasa; Apo-B: apolipoproteïna B; C-HDL: colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat; C-LDL: colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat; CK: creatina cinasa; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicada; Lp(a): lipoproteïna (a).

L'MVA és un procés patològic caracteritzat per la formació de plaques ateroscleròtiques susceptibles de provocar complicacions isquèmiques degudes a una obstrucció arterial aguda o crònica. Aquest procés es pot modificar mitjançant canvis de l'estil de vida, tractaments farmacològics i intervencions invasives, l'objectiu de les quals és l'estabilització o la regressió de la malaltia.

La malaltia pot evolucionar durant períodes llargs asimptomàtics, però també es pot desestabilitzar de forma brusca, típicament a causa d'un esdeveniment aterotrombòtic agut causat pel trencament o erosió d'una placa d'ateroma.

S'ha comprovat en diferents estudis que el primer any post esdeveniment cardiovascular agut és el període en què la probabilitat de patir un nou episodi és més alta, sobretot els 3 primers mesos.

El Pla Director de Salut de les Malalties Cardiovasculars (PDMCV) 2016-2020 ja va posar com a objectiu el 2020 la implementació de programes de rehabilitació tant en l'atenció primària com en l'especialitzada. Es van definir diferents línies estratègiques, una d'elles era el Pla de cures del pacient post síndrome coronària aguda, on es va remarcar el paper clau de planificar una ruta assistencial consensuada entre l'atenció hospitalària i l'atenció primària. Aquesta ruta es va plantejar amb la col·laboració de les diferents societats científiques dels professionals sanitaris (Societat Catalana de Cardiologia [SCC], PDMCV, Associació d'Infermeria Familiar i Comunitària de Catalunya [AIFICC], Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària [CAMFiC]...) que intervenen en la prevenció secundària de les malalties cardiovasculars. En el plantejament de la ruta es va tenir en compte l'evidència sobre l'eficàcia de la prevenció secundària segons una revisió de la Fundació Cochrane del 2016 que demostrava una disminució de la mortalitat cardiovascular del 23% i dels reingressos hospitalaris del 18% recolzada amb un nivell d'evidència A, classe I.

### Objectius

Els objectius d'un maneig compartit entre atenció primària i atenció hospitalària són:

- Definir la ruta assistencial del pacient.
- Identificar els pacients de major risc.
- Reduir el risc d'esdeveniments recurrents.

La base d'una continuïtat assistencial de qualitat comença amb l'informe d'alta. L'informe d'alta ha d'exposar els aspectes més rellevants que hagin succeït durant l'ingrés, definir els elements indicadors de la gravetat de la malaltia i els objectius terapèutics específics.

Cal una coordinació entre els nivells assistencials, la corresponsabilitat i el treball en equip multidisciplinari entre els especialistes hospitalaris i els especialistes de l'atenció primària, i dels professionals implicats, metges i metgesses, infermeres, dietistes i fisioterapeutes, entre d'altres.

També han d'intervenir els gestors de casos mitjançant el sistema de PREALT per programar la continuïtat assistencial a l'atenció primària (temps recomanat per a la primera visita inferior als 7 dies).



L'informe d'alta haurà de contenir la informació que es detalla a la taula 8:

| Taula 8. Informació necessària en l'informe d'alta. |                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Factors de risc                                     | Hipertensió arterial<br>Diabetis <i>mellitus</i><br>Dislipèmia<br>Tabac<br>Obesitat (índex de massa corporal)<br>Sedentarisme<br>Estrès |
| Tipus de síndrome coronària aguda                   | Amb elevació ST<br>Sense elevació ST                                                                                                    |
| Analítica                                           | Colesterol LDL (analítica basal)                                                                                                        |
| Malaltia coronària                                  | Un vas<br>Multivàs<br>Afectació del tronc comú                                                                                          |
| Revascularització                                   | No<br>Sí:<br>Completa<br>Incompleta<br>Bypass<br>Stent                                                                                  |
| Funció ventricular                                  | Fracció d'ejecció (ecocardiograma)                                                                                                      |
| Insuficiència cardíaca congestiva durant l'ingrés   | No<br>Sí                                                                                                                                |
| Prova d'esforç (si està feta)                       | >7 METS (equivalent metabòlic) esforç acceptable<br>Positiva precoç<br>Positiva<br>Negativa<br>Arrítmies                                |

### Maneig compartit atenció primària - atenció hospitalària

La llista de tasques és la següent:

- Abordar els FRCV (sedentarisme, sobrepès/obesitat, dislipèmia, hipertensió arterial, dieta inadequada i DM).
- Consensuar els objectius terapèutics.
- Compliment terapèutic, efectes secundaris dels fàrmacs.
- Monitoritzar les dades biomètriques (pressió arterial, pes, freqüència cardíaca, índex de massa corporal, ritme respiratori).
- Avaluació psicològica (Goldberg).
- Sol·licitar l'analítica per valorar els objectius terapèutics al cap de 4-6 setmanes.

Es recomanen les visites intercalades cada 15 dies amb el metge/essa i infermeres d'atenció primària el primer mes, després amb periodicitat mensual fins al quart mes i, posteriorment, visites més espaiades, els mesos 8 i 12, durant el primer any post esdeveniment vascular agut per garantir un seguiment de qualitat i anticipar-se a possibles complicacions.

Durant els primers 3 mesos després de l'episodi isquèmic agut, els pacients estan més sensibilitzats per instaurar canvis en l'estil de vida i aconseguir els objectius de control dels FRCV.

| Taula 9. Pla de visites recomanat.                    |                             |         |                |                  |          |                  |         |                  |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|----------------|------------------|----------|------------------|---------|------------------|
|                                                       | Visita inicial (<7 dies)    | 15 dies | 28 dies        | 60 dies          | 90 dies  | 4 mesos          | 8 mesos | 12 mesos         |
| Valoració informe d'alta                              | ●                           |         |                |                  |          |                  |         |                  |
| Compliment terapèutic                                 | ●                           | ●       | ●              | ●                | ●        | ●                | ●       | ●                |
| Efectes secundaris fàrmacs                            | ●                           | ●       | ●              | ●                | ●        | ●                | ●       | ●                |
| Escolta activa                                        | ●                           | ●       | ●              | ●                | ●        | ●                | ●       | ●                |
| PA, FC, ritme, pes, IMC, perímetre abdominal          | ●                           | ●       | ●              | ●                | ●        | ●                | ●       | ●                |
| Assegurar visita cardíolog <3 mesos                   |                             |         |                |                  |          |                  |         |                  |
| Avaluació psicològica                                 | Goldberg                    |         |                |                  | Goldberg |                  |         |                  |
| Avaluació hàbit tabàquic                              | Sí (consell)<br>No (reforç) | ●       | ●              | ●                | ●        | ●                |         | ●                |
| Consell exercici físic                                |                             | ●       | ●              | ●                | ●        | ●                | ●       | ●                |
| Consell dietètic                                      |                             | ●       | ●              | ●                | ●        | ●                | ●       | ●                |
| Analítica (perfil lipídic, HbA <sub>1c</sub> , bàsic) |                             |         | ●<br>(petició) | ●<br>(valoració) |          | ●<br>(valoració) |         | ●<br>(valoració) |
| ECG                                                   |                             |         |                | ●                |          |                  |         |                  |

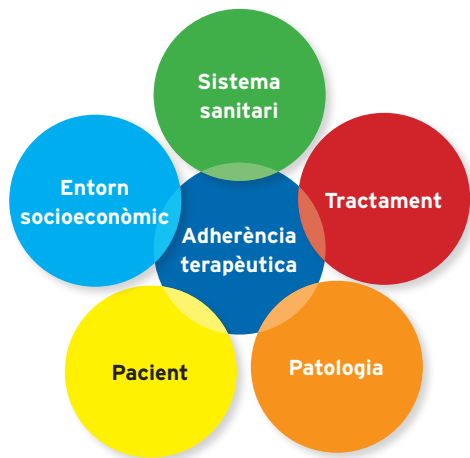
ECG: electrocardiograma; FC: freqüència cardíaca; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicada; IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial.

[9] Adherència terapèutica

Segons l'OMS, l'adherència terapèutica és «el grau en el qual la conducta d'una persona, en relació amb la presa de medicació, el seguiment d'una dieta o la modificació d'hàbits de vida, es correspon amb les recomanacions acordades amb el professional sanitari». S'estima que aproximadament el 50% dels pacients crònics no té una adequada adherència al tractament, fet que comporta una disminució de la seva efectivitat, un augment dels costos sanitaris i, fins i tot, un augment de la mortalitat.

Els factors que intervenen en l'adherència terapèutica segons la classificació de l'OMS es mostren a la figura 3 i a la taula 10.

Figura 3. Factors que intervenen en l'adherència terapèutica.

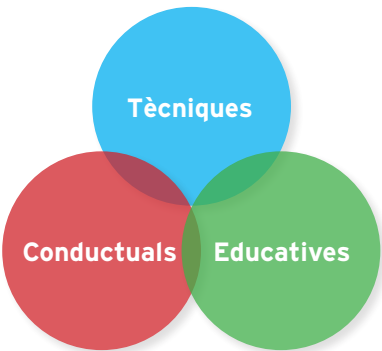


| Taula 10. Factors que intervenen en l'adherència terapèutica.     |                                                                   |                                                                                 |                                        |                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Factors socioeconòmics                                            | Sistema sanitari                                                  | Tractament                                                                      | Patologia                              | Pacient                                                                         |
| Suport familiar<br>Malalties estigmatitzades<br>Costos/ cobertura | Relació professional sanitari-pacient<br>Accessibilitat<br>Demora | Pautes complexes<br>Efectes secundaris<br>Polimediació<br>Formulació del fàrmac | Sintomatologia<br>Gravetat / pronòstic | Edat<br>Hàbits tòxics<br>Personalitat<br>Coneixement de la malaltia<br>Creences |

Per millorar l'adherència terapèutica és necessari un abordatge multifactorial que combini diferents estratègies i, com és un procés dinàmic que pot modificar-se amb el temps, es reavalui de manera periòdica.

Els tipus d'estratègia, interconnectats, poden dividir-se en tres blocs, com es mostra a la figura 4 i a la taula 11.

Figura 4. Tipus d'estratègies per millorar l'adherència.



Taula 11. Tipus d'estratègies per millorar l'adherència.

| Tècniques                                                                                                                                                                          | Educatives                                                                                                                                                                                                                            | Conductuals                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Simplificació del tractament<br>Sistemes de recordatori<br>Monitoratge repetit de les prescripcions<br>Aplicacions de salut per a mòbils<br>SPD<br>Feedback dels resultats clínics | Informació sobre els riscos de la malaltia si no es prenen els fàrmacs<br><br>Instruccions clares i simples, recolzades per instruccions escrites<br><br>Limitar el nombre d'instruccions a un màxim de 3 punts<br><br>Pacient expert | Entrevista motivacional<br>Apoderament<br><br>Identificar les persones amb dificultat en l'adherència al tractament per intensificar les mesures |

\*SPD: sistemes personalitzats de dosatge.

Existeixen múltiples mètodes (directes i indirectes) per intentar mesurar l'adherència terapèutica, i cap d'ells és òptim, per la qual cosa se n'aconsella la combinació de diversos. Els mètodes indirectes més factibles en la pràctica clínica són els qüestionaris dins de l'entrevista clínica i l'anàlisi dels registres de dispensació de fàrmacs.

Es disposa de múltiples i diversos qüestionaris validats per a les patologies cròniques, que són senzills, fàcils i ràpids de realitzar, per la qual cosa s'haurien d'integrar en la pràctica assistencial habitual. Entre ells destaca el test de Morisky-Green, per la seva alta especificitat i valor predictiu positiu. El pacient és considerat complidor si respon de forma correcta totes les preguntes (taula 12).

**Taula 12. Test de Morisky-Green.**

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Oblideu alguna vegada prendre els medicaments per tractar la vostra malaltia? | NO |
| Preneu els medicaments a les hores indicades?                                 | SÍ |
| Quan us trobeu bé, deixeu de prendre la medicació?                            | NO |
| Si alguna vegada us assenta malament, deixeu de prendre la medicació?         | NO |

La informatització de les prescripcions mèdiques i la connexió de les bases de dades de diferents nivells assistencials permeten l'anàlisi dels registres de dispensació. Es determina el grau d'adherència amb la suposició que la reposició de la medicació per part del pacient es correspon amb la presa de la medicació i que aquesta es pren segons la prescripció realitzada.

## **[10] Criteris de derivació. Quan cal consultar? Quan cal derivar?**

- Si no s'assoleixen els objectius terapèutics, malgrat el tractament farmacològic a les dosis màximes tolerades, les mesures dietètiques i l'exercici, un cop descartades les causes secundàries.
- Pels efectes secundaris incontrolables dels fàrmacs.
- Per valorar la indicació de fàrmacs de dispensació hospitalària (p. ex. teràpies dirigides a la PCSK9)
- Per sospita d'hipercolesterolèmia familiar, disbetalipoproteïnèmia, hiperlipèmia familiar combinada o síndromes d' hiperquilomicronèmia; per a confirmació diagnòstica i tractament.
- Per un context clínic complex: malaltia renal crònica o hepatopatia crònica greu, malalties psiquiàtriques o inflamatòries, tractament immunosupressor o embaràs.

## **[11] Indicadors**

Per avaluar la implantació d'aquest *Consens català sobre el control i maneig de la dislipèmia en prevenció secundària vascular* es proposen els indicadors que es mostren a continuació.

### **1. Seguiment**

- Percentatge de persones amb  $\geq 1$  determinació anual del colesterol total, C-LDL, C-HDL i triglicèrids respecte al total de la població de pacients post-SVA.
- Percentatge de pacients post-SVA amb C-LDL  $< 55$  mg/dl al cap de 3 mesos, 6 mesos i 12 mesos de l'alta hospitalària.
- Percentatge de pacients post-SVA amb C-LDL  $> 100$  mg/dl al cap de 3 mesos, 6 mesos i 12 mesos de l'alta hospitalària.

## **2. Tractament**

- Percentatge de pacients tractats amb estatina d'alta intensitat al cap de 3 mesos, 6 mesos i 12 mesos de l'alta hospitalària.

## **3. Coordinació atenció primària - atenció hospitalària**

- Percentatge de pacients post-SVA donats d'alta amb un informe amb recomanacions d'objectius i un pla de seguiment del control dels factors de risc vascular.

## **4. Formació**

- Percentatge de professionals sanitaris que han assistit com a mínim a una sessió formativa en el maneig post-SVA en els equips d'atenció primària/any.

## [12] Bibliografia

ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.

Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2006;97:748-55.

Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The Association of Statin Therapy with Incident Diabetes: Evidence, Mechanisms, and Recommendations. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(7):50. doi: 10.1007/s11886-018-0995-6. PMID: 29779165

Agència de Salut Pública de Catalunya. Pequeños cambios para comer mejor. Barcelona: Agencia de Salud Pública de Cataluña, 2019.

Aguilar M, Alegre J, Alfaro J, Also M, Álvarez A, Antuña MB. Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut (PEFS). 2a ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2022.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, Goldstein L B, Hennerici M, Rudolph A E, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-59

Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):453-63.

Armario P, Brotons C, Elosua R, De Leciñana MA, Castro A, Clarà A, et al; Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(2):85-107

Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles. ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35(2):91-100. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.10.002>

Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

Bash LD, White K, Patel MD, Liu J, Mavros P, Mahaffey KW. Cardiovascular Risk Factors and Secondary Events Among Acute and Chronic Stable Myocardial Infarction Patients: Findings from a Managed Care Database. *Cardiol Ther*. 2019;8(2):329-43. doi: 10.1007/s40119-019-00147-5. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31432429; PMCID: PMC6828898

Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, et al. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):257-68.

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(6):11-22.

Bianco E, Skipalskyi A, Goma F, Odeh H, Hasegawa K, Al Zawawi M, et al. E-Cigarettes: A New Threat to Cardiovascular Health - A World Heart Federation Policy Brief. *Glob Heart*. 2021;16(1):72.

Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(8):2532-53.

Bonaca M, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering with Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-50

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403-14.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.

Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1287-92.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365(11):993-1003.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, 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):1397-405.

Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E. The Role of Carotid Ultrasound in Assessing Carotid Atherosclerosis in Individuals at Low-to-intermediate Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(12):929-34.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363(9411):757-67.

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(100059):2532-61.

Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):3C-18C.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.

Ference BA, Ginsberg H, Graham I, Ray K, Packard C, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.

Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska K, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9.

Fierro González D. Prevención primaria y prevención secundaria. *SEMERGEN*. 2009;35(3):10-20.

Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(4):464-74.

Franssen R, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):89-94.

Franzi Sisó A (coordinadora), Armengol Alegre J, Baena Díez JM, Barceló Colomer E, Ciurana Misol R, Esteve Lafuente E, et al. Guia de lípids i risc cardiovascular [En línia]. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2021. Disponible a: [http://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/gpc/Guia\\_lipids\\_i\\_risc\\_cardiovascular.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/gpc/Guia_lipids_i_risc_cardiovascular.pdf)

Gabinete Sociología y Comunicación. Encuesta sobre adherencia terapéutica en España [En línea]. Madrid: 2016.

Giugliano R, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-71.

Giugliano R, Pedersen T, Saver J, Sever P, Keech A, Bohula E, et al. Stroke Prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients with Stable Atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51(5):1546-54.

Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585-90.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBa; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389(10088):2473-81.



Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-42.

Hidalgo R, Marzal D, Cosin J, Brotons C, Escobar C, de la Figuera M, et al. SEC-Primaria: Proceso Síndrome Coronario Agudo. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 2017.

Saura Agel P, Garcia Codina O, Tresserras Gaju R, Masachs Fatjó E, Bosser Giralte R, Bullich Marín Í, et al. Informe de salut de Catalunya 2019. Barcelona: Direcció General de Planificació en Salut, 2020. Disponible a: [https://salutweb.gencat.cat/web/\\_content/\\_departament/estadistiques-sanitariesdades-de-salut-serveis-sanitaris/Informe-de-salut-de-Catalunya/Informe-de-Salut-2019](https://salutweb.gencat.cat/web/_content/_departament/estadistiques-sanitariesdades-de-salut-serveis-sanitaris/Informe-de-salut-de-Catalunya/Informe-de-Salut-2019)

Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70.

Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, De Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al; Alirocumab in Patients with Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167-76.

Kaasenbrood L, Bhatt D, Dorresteyn J, Wilson P, D'Agostino Sr RB, Massaro JM, et al. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients with Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009217.

Kaasenbrood L, Boekholdt S M, Van der Graaf Y, Ray K, Peters R J G, Kastelein J, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016; 134(19):1419-29.

Lago F, Escribano D, Párrago I; Grupo de Trabajo de la semFYC. Guía de dislipemias SEC\_SEA 2019. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2020.

Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496-517.

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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.

Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(4):264-71.

Masana L, Plana N. Update of therapeutic planning tables oriented towards obtaining therapeutic objectives. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(6):271-7.

Masana L, Soler C, XULA [editors científics]. Guia clínica sobre el maneig de les dislipèmies per a la prevenció cardiovascular. Girona: Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya, 2022.

McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149-56.

Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivieso P, et al. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2022;34(3):130-79.

Ortega JJ, Sánchez D, Rodríguez OA, Ortega JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2018;16(3):226-32.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.

Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharm*. 2018;59(4):251-8.

Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*. 2018;59(3):163-72.

Pan Y, Wangqin R, Li H, Jin A, Li J, Lin J, et al. LDL-C levels, lipid-lowering treatment and recurrent stroke in minor ischaemic stroke or TIA. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7:e001317.

Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415-27.

Preiss D, Kondapally Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64.

- Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):804-11.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32.
- Ribas N, Recasens L, Pérez S, Bazán V, Pedro-Botet J, Ruiz S, et al. A new rational approach to reach LDL-cholesterol concentration objectives after an acute coronary syndrome. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(3):93-100.
- Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al; Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation*. 2018;138(8):756-66.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
- Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(3):243-52.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-22.
- Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9965):351-61.
- Taskinen M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, et al. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(6):950-5.
- Tsimikas SJ. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692-711.
- Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, et al. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation*. 2018;138(8):770-81.
- 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(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468. PMID: 34458905.
- Uppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci*. 2005;329(2):62-5.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-9.
- Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(9):397.
- Wilson P, D'agostino Sr R, Bhatt D, Eagle K, Pencina M, Smith S, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125(7):695-703.
- Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(10):1001-11.





Document digital



A efectes de transparència, us informem que aquest document ha estat elaborat amb la col·laboració econòmica de Novartis. Les conclusions, interpretacions i opinions expressades en ell corresponen exclusivament als seus autors/res. Novartis declina qualsevol responsabilitat sobre el contingut del mateix