



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Análisis del riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus tipo II asociado a la exposición de una terapia intensiva de estatinas en pacientes dislipémicos de una cohorte española residente en el litoral mediterráneo.

NOMBRE Y APELLIDOS ALUMNO: Álvaro Lirón García. TUTOR ASIGNADO:
Dr. José Manuel Soler Torro.

**Master Universitario de Investigación en Atención
Primaria Curso: 2019-2020.**

Resumen:

Introducción: La dislipemia es una de las enfermedades que mayor riesgo cardiovascular producen siendo su principal tratamiento a día de hoy las estatinas. Se ha visto que las estatinas aumentan el riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus tipo II, pero se desconoce si se da este efecto en la población que usa terapias intensivas de estatinas (bioequivalentes, con similar reducción de la concentración de LDL (50%)). Además no se ha realizado ningún estudio en la población española especialmente en aquella que reside en el litoral mediterráneo que tiene unas características especiales: un riesgo cardiovascular bajo y el uso de la dieta mediterránea.

Objetivos: Determinar si existen diferencias en la incidencia de Diabetes Mellitus tipo II en pacientes dislipémicos residentes en el litoral español mediterráneo en función de si usan una terapia intensiva de estatinas o una terapia no intensiva, a su vez estudiar si existen diferencias significativas en función del tipo y dosis de estatina usada perteneciente a este grupo (terapia intensiva de estatina).

Material y métodos: Se realizará un estudio observacional de Cohortes prospectivo, mediante la creación de una cohorte prospectiva de población dislipémica española desde 2021 hasta 2026. Para todo ello se contará con el acceso a la historia clínica de los pacientes. El análisis estadístico se realizará mediante el cálculo del Riesgo Relativo de cada grupo, además de en cada tipo de estatina y dosis usada, y un análisis de regresión de Cox para poder determinar la relación entre el tipo de estatina usado, el desarrollo del evento (Diabetes Mellitus tipo II) y el tiempo transcurrido hasta dicho evento.

Abstract:

Introduction: Dyslipemia is one of the diseases with the highest cardiovascular risk, and its main treatment today is statins. It has been seen that statins increase the risk of development of Diabetes Mellitus type II, but it is not known if this effect occurs in the population that uses intensive statin therapies (bio-equivalents, with similar reduction in LDL concentration (50%)). Moreover, no study has been carried out in the Spanish population, especially those living on the Mediterranean coast, which have special characteristics: low cardiovascular risk and use of the Mediterranean diet.

Objectives: To determine whether there are differences in the incidence of diabetes mellitus type II in dyslipemic patients living on the Spanish Mediterranean coast depending on whether they use intensive statin therapy or non-intensive therapy, and to study whether there are significant differences depending on the type and dose of statin used belonging to this group (intensive statin therapy).

Material and methods: A prospective observational cohort study will be carried out by creating a prospective cohort of the Spanish dyslipemic population from 2021 to 2026. For all this, we will have access to the clinical history of the patients. The statistical analysis will be performed by calculating the Relative Risk of each group, as well as in each type of statin and dose used, and a Cox regression analysis to determine the relationship between the type of statin used, the development of the event (Diabetes Mellitus type II) and the time elapsed until said event.

ÍNDICE:

- II) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN...Pág. 1.
- III) PREGUNTA EN FORMATO PICO...Pág. 1.
- IV) ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA...Pág. 1-Pág 7.
- V) JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y TEMA ELEGIDO...Pág. 8-Pág.9.
- VI) HIPÓTESIS DEL ESTUDIO...Pág. 9.
- VII) OBJETIVOS...Pág. 9-Pág. 10.
- VII.I) TIPO DE DISEÑO...Pág. 10.
- VII.II) POBLACIÓN DIANA Y POBLACIÓN A ESTUDIO...Pág. 10.
- VII.III) CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN...Pág. 10-Pág. 11.
- VII.IV) CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA...Pág. 11-Pág. 12.
- VII.V) MÉTODO DE MUESTREO... Pág. 12.
- VII.VI) MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO...Pág. 12-
Pág. 13.
- VII.VII) VARIABLES DEL ESTUDIO...Pág. 13-Pág. 15.
- VII.VIII) ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: TEST Y
PROCEDIMIENTOS... Pág. 15.
- VII.IX) PROGRAMA ESTADÍSTICO A UTILIZAR... Pág. 15.
- VIII) APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE
CUMPLIERA LA HIPÓTESIS... Pág. 16.
- IX) ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA... Pág. 16.
- X) CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO...
Pág. 16.
- XI) LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS, Y MÉTODOS UTILIZADOS
PARA MINIMIZAR LOS POSIBLES SESGOS... Pág. 16.
- XII) POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS... Pág. 17.
- XIII) MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO... Pág. 17.
- XIV) LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS... Pág. 17.
- XV) PERSONAL QUE PARTICIPA EN EL ESTUDIO Y
RESPONSABILIDAD... Pág. 17- Pág. 18.
- XVI) PRESUPUESTO... Pág. 18.
- XVII) BIBLIOGRAFÍA... Pág. 19- Pág. 21.
- XVIII) ANEXOS... Pág. 22- Pág. 27.

II) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Aumenta la terapia intensiva de estatinas el riesgo de diabetes mellitus tipo II en mi población?

III) PREGUNTA EN FORMATO PICO:

¿Se asocia el uso de la terapia intensiva de estatinas con un mayor riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus en pacientes dislipémicos del litoral mediterráneo, en comparación con aquellos que usan terapias no intensivas como tratamiento?

| Pacientes | Intervención – Comparación | Resultados |
|--|---|---|
| Pacientes dislipémicos del litoral mediterráneo. | Tratados con terapia intensiva de estatinas- Tratados con terapias no intensivas. | Aumento de la incidencia de Diabetes Mellitus con su uso. |

IV) ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA:

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables de más de 4 millones de muertes en Europa cada año, con un mayor número de muertes en mujeres (2,2 millones/año) que en hombres (1,8 millones/año), si bien hemos de considerar que las muertes por esta causa en pacientes menores de 65 años son más frecuentes en los hombres (490000 muertes/año en hombres frente a 193000 muertes/año en mujeres)¹. Para combatir contra estas cifras contamos con la prevención (conjunto de actos encaminados ya sea a nivel individual o poblacional dirigidos a minimizar el impacto de una enfermedad, en nuestro caso las enfermedades cardiovasculares y sus discapacidades relacionadas), y para prevenir tenemos que tener en cuenta los factores de riesgo cardiovascular entre los que se encuentra la dislipemia.

Se entiende por dislipemia a cualquier alteración en los niveles de los lípidos plasmáticos (colesterol, sus fracciones o triglicéridos) ya sea por exceso o defecto, aunque también puede aplicarse en la alteración de sus funciones con

concentraciones “normales”². El riesgo cardiovascular que produce la dislipemia aumenta si se combina con otros factores como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o el tabaquismo. Todo ello favorece la aterosclerosis que es el origen de la enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis se define como el acúmulo de lípidos en las paredes arteriales lo que desencadena una respuesta inflamatoria que junto con otros procesos formaran la placa de ateroma³.

En cuanto a la etiología de la dislipemia, esta puede ser de causa primaria o secundaria^{4,5}: Las de **causa primaria** son aquellas producidas por una alteración genética que condiciona unas anomalías en el transporte lipídico bien por aumento en la síntesis o por retraso en la degradación de las lipoproteínas que transportan el colesterol y los triacilglicéridos en el plasma. Ejemplos de este grupo son: hiperlipemia mixta poligénica bien sea combinada o mixta, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia familiar etc.

Las de **causa secundaria** son aquellas que se producen por otros trastornos metabólicos como los anticonceptivos orales, el embarazo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, alcoholismo, acromegalia etc.

Sin embargo, tenemos que tener en cuenta el concepto de hiperlipemia mixta que debe de actualizarse como síndrome dislipémico con causas multigénicas donde factores secundarios modulan aún más la expresión del fenotipo de la dislipemia.

Para diagnosticar a un paciente de dislipemia aterogénica nos debemos de basar en los documentos de consenso dados por Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)⁶ que nos dan unos criterios definitorios:

| Parámetros. | Criterios o valores definitorios |
|---------------------------------|---|
| Triglicéridos | >150 mg/dl |
| Colesterol-HDL | < 40 mg/dl en hombres <45 mg/dl en mujeres |
| Colesterol-no-HDL | > 130 mg/dl |
| Colesterol-LDL | >100 mg/dl |
| Colesterol total/Colesterol-HDL | >5 en hombres >4,5 en mujeres |

LDL pequeñas y densas

Triacilglicéridos/Colesterol-HDL > 2

Aunque tengamos un diagnóstico, el tratamiento de las dislipemias y el objetivo a conseguir es distinto en cada paciente. Esto es debido a que dichos tratamientos u objetivos los marcan las sociedades europeas de Cardiología y Arteriosclerosis basándose en la estratificación del paciente en función del riesgo cardiovascular (RCV). El cálculo del riesgo cardiovascular se realiza en base a unas tablas *Score* (que estiman el riesgo de sufrir un primer evento aterosclerótico fatal a 10 años, ya sea un infarto agudo de miocardio, un ictus u otra enfermedad arterial oclusiva incluida la muerte súbita). Estas tablas de RCV son distintas para las poblaciones de alto y bajo riesgo (2):

SCORE Cardiovascular Risk Chart 10-years risk of Europe, in High-Risk regions.

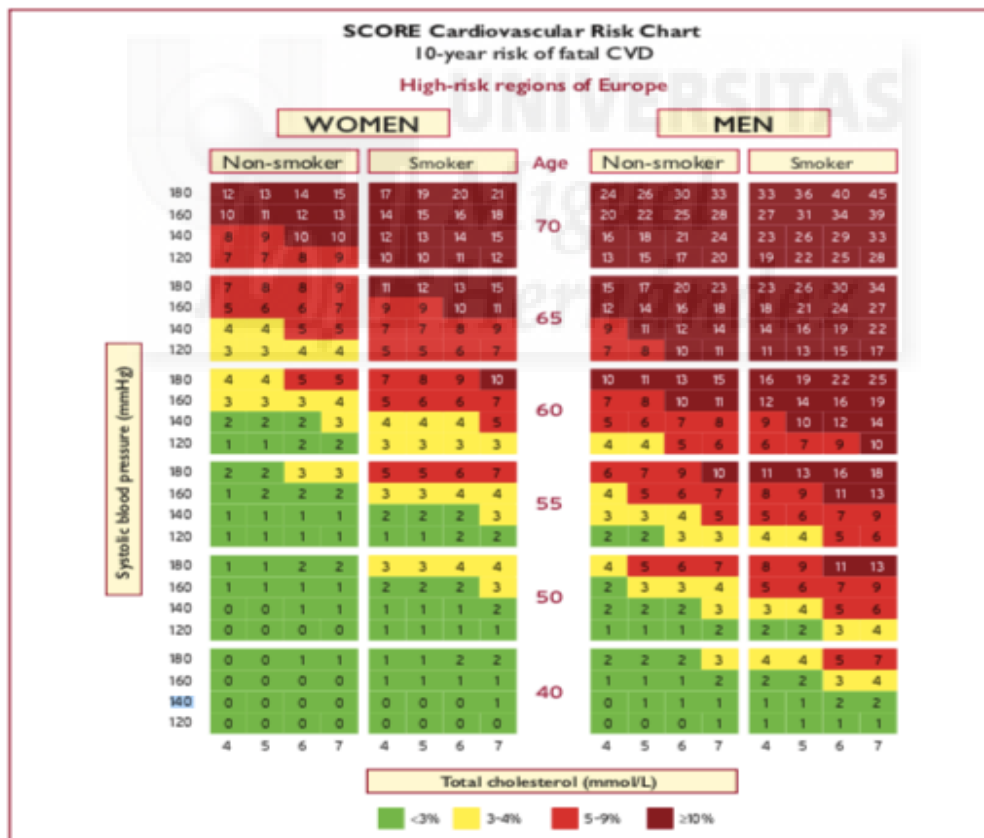


Figure 1 Systematic Coronary Risk Estimation chart for European populations at high cardiovascular disease risk. The 10-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at high cardiovascular disease risk based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol. To convert the risk of fatal cardiovascular disease to risk of total (fatal + non-fatal) cardiovascular disease, multiply by 3 in men and by 4 in women, and slightly less in older people. Note: the Systematic Coronary Risk Estimation chart is for use in people without overt cardiovascular disease, diabetes (type 1 and 2), chronic kidney disease, familial hypercholesterolaemia, or very high levels of individual risk factors because such people are already at high-risk and need intensive risk factor management. Cholesterol 1 mmol/L = 38.67 mg/dL. The SCORE risk charts presented above differ slightly from those in the 2016 European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Guidelines for the management of dyslipidaemias and the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, in that: (i) age has been extended from age 65 to 70; (ii) the interaction between age and each of the other risk factors has been incorporated, thus reducing the overestimation of risk in older persons in the original Systematic Coronary Risk Estimation charts; and (iii) the cholesterol band of 8 mmol/L has been removed, since such persons will qualify for further evaluation in any event. SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

SCORE Cardiovascular Risk Chart 10-years risk of Europe, in Low-Risk regions.

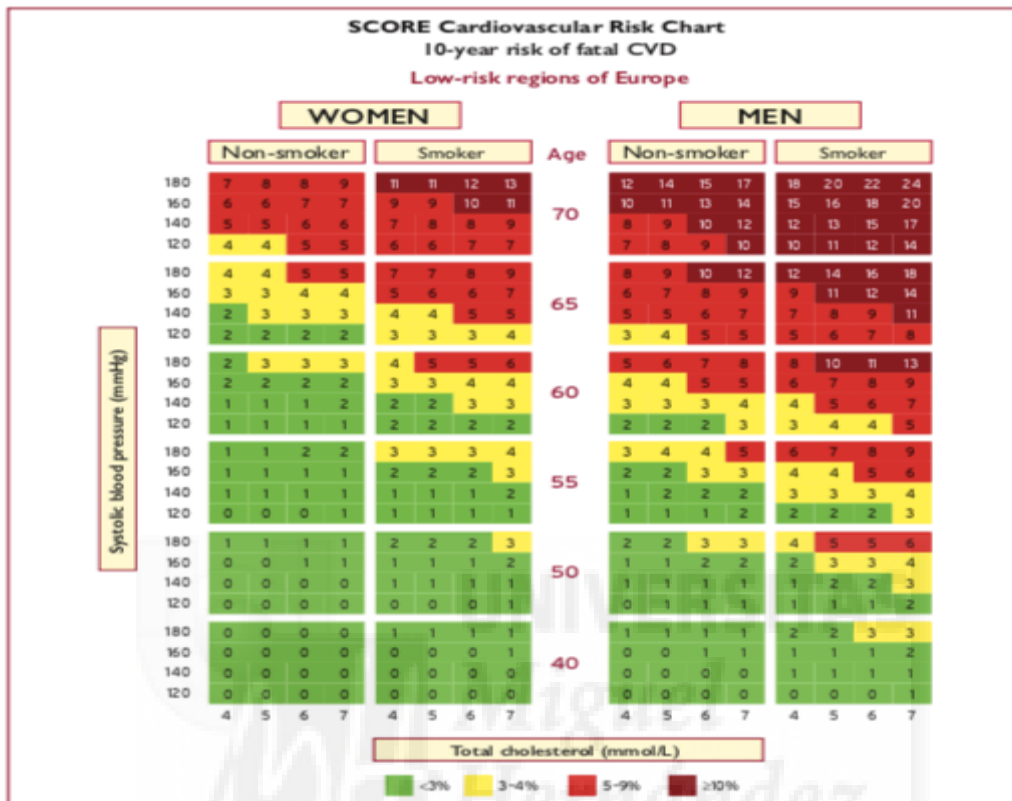


Figure 2 Systematic Coronary Risk Estimation chart for European populations at low cardiovascular disease risk. The 10-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at low cardiovascular disease risk based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol. To convert the risk of fatal cardiovascular disease to risk of total (fatal + non-fatal) cardiovascular disease, multiply by 3 in men and by 4 in women, and slightly less in older people. Note: the Systematic Coronary Risk Estimation chart is for use in people without overt cardiovascular disease, diabetes (type 1 and 2), chronic kidney disease, familial hypercholesterolaemia, or very high levels of individual risk factors because such people are already at high-risk and need intensive risk factor management. Cholesterol: 1 mmol/L=38.67 mg/dL. The SCORE risk charts presented above differ slightly from those in the 2016 European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Guidelines for the management of dyslipidaemias and the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, in that: (i) age has been extended from age 65 to 70; (ii) the interaction between age and each of the other risk factors has been incorporated, thus reducing the overestimation of risk in older persons in the original Systematic Coronary Risk Estimation charts; and (iii) the cholesterol band of 8 mmol/L has been removed since such persons will qualify for further evaluation in any event. SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

En España se usan tablas de bajo riesgo, para ello se han tenido en cuenta estudios sobre la población española⁷, que afirman que el RCV en las mujeres españolas es bajo y en los varones moderado. Es por ello que en la población española el objetivo principal del tratamiento es el colesterol.

En aquellos pacientes con dislipemia sin enfermedad cardiovascular establecida se puede comenzar con medidas higiénico-dietéticas encaminadas a mejorar el perfil lipídico y disminuir el riesgo cardiovascular como pueden ser³:

- Dejar de fumar.

- **Reducir el consumo de alcohol**, a menos de 30 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres, si se da en casos de hipertrigliceridemia suprimirlo totalmente.
- **Dieta hipocalórica** reduciendo la ingesta de ácidos grasos saturados y colesterol por debajo de 300g diarios, aumentando el consumo de hidratos de carbono y limitando el uso de sal.
- **Consumo de pescado 3 veces por semana.**
- **Alimentos ricos en fibra.**
- **Ejercicio físico** aerobio y adaptado a las características del paciente.
- **Dieta hipolipemiante.**

Tras ello debemos de aguardar un periodo de tres a seis meses, si no se alcanzan los objetivos con estas cifras se aconseja pasar al tratamiento farmacológico. Los pacientes que hayan padecido Síndrome Coronario Agudo, deben de empezar inmediatamente con el tratamiento farmacológico principalmente, en el caso de la dislipemia, con las estatinas.

Las estatinas son fármacos que reducen la síntesis de colesterol a nivel hepático inhibiendo la enzima HMG-Coa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa siendo éste el paso limitante en la biosíntesis de colesterol. La reducción del colesterol a nivel intracelular promueve el aumento de la expresión de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de los hepatocitos lo que aumenta su captación y disminuye su cantidad de las concentraciones sanguíneas². A continuación, se exponen una tabla sobre los diferentes efectos en las concentraciones de lipoproteínas con respecto al uso de los diferentes tipos de estatinas según la Guía para el manejo de las dislipemias de la European Society of Cardiovascular (ESC) and European Artherosclerosis Society (EAS) de 2019²:

| Tipo de estatinas usadas: | Disminución de los niveles de lipoproteínas: |
|--------------------------------------|--|
| Estatinas de alta intensidad. | <ul style="list-style-type: none"> - Los niveles de LDL deben de reducirse entre un >50% (teniendo en cuenta las variaciones interindividuales a la respuesta del tratamiento). - Pueden llegar a reducir los niveles de triglicéridos entre un 10-20%. |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Pueden llegar a aumentar los niveles de HDL hasta un 10%. - Lipoproteína A: no hay evidencia de que se aumenten los niveles de esta lipoproteína con el uso de las estatinas. |
| Estatinas de moderada intensidad. | <ul style="list-style-type: none"> - Los niveles de LDL deben de reducirse en torno a un 30% (teniendo en cuenta las variaciones interindividuales a la respuesta del tratamiento). - Pueden llegar a aumentar los niveles de HDL entre un 1-10%. - Lipoproteína A: no hay evidencia de que se aumenten los niveles de esta lipoproteína con el uso de las estatinas. |

En cuanto a los diferentes tipos de estatinas como se muestra en la tabla, podemos dividir las de alta, moderada y baja intensidad (estas últimas podemos considerarlas como un subgrupo de las de moderada intensidad pues se trata de los mismos fármacos, pero a la mitad de dosis). En la **siguiente tabla**, podemos observar los diferentes tipos de estatinas según su nivel de intensidad.

| Estatina. | Alta intensidad. | Moderada intensidad. | Baja intensidad. |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Rosuvastatina. | 20-40 mg. | 5-10 mg. | |
| Atorvastatina. | 40-80 mg. | 10-20 mg. | |
| Pitavastatina. | | 2-4-8 mg. | 1 mg. |
| Simvastatina | | 20-40 mg. | 10 mg. |
| Pravastatina. | | 40-80 mg. | 10-20 mg. |
| Lovastatina. | | 40 mg. | 20 mg. |
| Fluvastatina. | | 80 mg. | 20-40 mg. |

Tras repasar los distintos tipos de estatinas debemos de conocer los efectos adversos que estos fármacos pueden producir. Para ello realizaremos una revisión sobre ellos, comentando los detalles más importantes:

- **Efectos adversos en el músculo:** La rabdomiolisis es el daño más severo que las estatinas pueden realizar al tejido muscular, este cuadro es caracterizado por dolor muscular severo y mioglobinuria que potencialmente puede desencadenar un fallo renal y muerte. En la rabdomiolisis los niveles de Creatinina Kinasa (CK) están muy elevados (> 10 veces el límite normal e incluso > de 40 en las formas más graves). Suelen darse de 1-3 casos por cada 100.000 pacientes tratados al año. Muchas veces los pacientes dislipémicos refieren dolores o molestias musculares con el uso de las estatinas sin elevaciones de CK². Es más probable que se de este efecto adverso en aquellos pacientes en los que se le combine una estatina con un fibrato ⁽²⁾.
- **Efectos hepáticos:** Se han reportado elevaciones de alanina aminotrasferasa (ALT) en el plasma de algunos pacientes que toman estatinas, en torno a un 0,5-2% a menudo estos pacientes tienen como estatina una de alta o moderada potencia².
- **Efectos en la función renal:** No hay una clara evidencia de que las estatinas tengan una repercusión significativa en la función renal⁸. Sí que se puede observar un cierto rango de proteinuria, pero se ha estudiado que esta es de origen tubular y transitoria debido a la reducción de la reabsorción tubular y no a la disminución del filtrado glomerular⁹.
- **Diabetes mellitus tipo 2 de nueva aparición:** Se ha observado un aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 de nueva aparición en pacientes dislipémicos en tratamiento con estatinas. A continuación, se expondrá este efecto con más detalle puesto que está estrechamente relaciona con el objetivo principal a desarrollar de este proyecto.

V) JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y TEMA ELEGIDO:

Se han realizado múltiples estudios para verificar que el uso de estatinas aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes dislipémicos, parece que está relacionado sobre todo con aquellos que usan estatinas de alta intensidad (es decir Atorvastatina y Rosuvastatina).

Hay incluso metanálisis¹⁰, que afirman que el uso de estatinas comparado con placebo puede llegar a aumentar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus hasta un 9%, aumentando a un 12% si estas son de alta intensidad.

Si revisamos la bibliografía encontramos estudios como los de Carter AA et al., (en 2013)¹¹ o Choi JY et al., (en 2018)¹² que son dispares a la hora de decidir sobre cual es la estatina que más incidencia de diabetes produce (unos indican que es la Atorvastatina, otros muestran en sus resultados que es la Rosuvastatina). Si bien debemos de decir que no tienen la misma antigüedad, pero si comparan las estatinas de alta intensidad con una estatina de referencia.

Por otro lado, Porath AD et al., (en 2018)¹³, realizó un estudio de cohortes en el cuál observó que el tratamiento en prevención primaria con bajas dosis de estatinas (cuando hay una cumplimentación >50%) se asocia a un incremento en la incidencia de diabetes. En los pacientes de bajo riesgo el incremento es más marcado y no se compensa por una reducción en la incidencia de complicaciones cardiovasculares, mientras que en los pacientes con riesgo alto (que de base tienen más incidencia de diabetes), las diferencias en incidencia de diabetes no son tan marcadas y se compensan por la reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular (NNT 29 frente a NNH 200).

Tras realizar una revisión de estos datos nos preguntamos si este efecto sería similar en la población española. Viendo los diferentes estudios mencionados, se ha observado que las muestras estudiadas tenían diversos orígenes étnicos: canadienses, coreanas, israelitas, etc., no observándose estudios de este tipo en poblaciones españolas y más concretamente en poblaciones españolas del litoral mediterráneo.

Las consideraciones que defienden la utilidad y justificación de realizar este proyecto en la población española del litoral mediterráneo son:

- 1) La población española según la Sociedad Europea de Cardiología y Arteriosclerosis debe de usar unas tablas score de RCV de bajo riesgo, una diferencia objetiva y a tener en cuenta también a la hora de realizar este estudio y comparar los resultados de esta población con el resto.
- 2) Otro punto de reflexión de vital importancia, por lo que considero que sería de provecho realizar este estudio en la población española, es por la dieta mediterránea. A parte de ser un elemento de nuestra cultura social, se ha observado en diferentes estudios (entre los que destacan metanálisis)^{14,15} que la dieta mediterránea ha sido un factor protector frente a diversas enfermedades entre las que se encuentra la diabetes, el síndrome metabólico y la obesidad.
- 3) Este trabajo se va a basar en la denominada terapia intensiva de estatinas, es decir serán pacientes expuestos a esta terapia aquellos que lleven una dosis simvastatina superior a 40 mg o con una dosis diaria de otra estatina equivalente para la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol LDL (atorvastatina \geq 40mg, rosuvastatina \geq 5mg, fluvastatina $>$ de 80 mg, lovastatina $>$ de 80 mg, pitavastatina $>$ de 4mg y pravastatina $>$ de 80 mg). La reducción de la concentración de colesterol LDL que otorgan es superior al 50%¹⁶.

VI) HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:

La terapia intensiva de estatinas no incrementa el riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus tipo II en la población española dislipémica mediterránea como en el resto de la población.

VII) OBJETIVOS:

- Objetivo general:

- 1) Determinar si existen diferencias en la incidencia de Diabetes Mellitus tipo II en pacientes dislipémicos residentes en el litoral español mediterráneo en función de si usan una terapia intensiva de estatinas o una terapia no intensiva.

- Objetivos específicos:

- 1) Determinar si dentro de la terapia intensiva de estatinas existen diferencias en la incidencia de Diabetes Mellitus tipo II en función del tipo estatina usado perteneciente a este grupo.
- 2) Estudiar si existe una relación dosis-respuesta en cada molécula perteneciente a este grupo (terapia intensiva de estatinas).

VII.I) TIPO DE DISEÑO:

Estudio observacional a través de un **estudio de Cohortes con seguimiento prospectivo**, mediante la creación de una cohorte de población dislipémica española que resida en el litoral mediterráneo que usen estatinas como tratamiento dislipémico aislado desde 2021 hasta 2026.

Se creará una cohorte de pacientes dislipémicos, de la cuál se diferenciarán dos grupos en base a si han usado **terapia intensiva** (dosis simvastatina >40 mg, atorvastatina > 20 mg, rosuvastatina \geq 5mg, fluvastatina >80 mg, pitavastatina de 4mg u 8 mg y lovastatina >80 mg), o **terapia no intensiva** (atorvastatina de 10 y 20 mg, simvastatina de 20 mg, fluvastatina de 20 y 40 mg, lovastatina de 20 y 40 mg, pitavastatina de 1 y 2 mg y la pravastatina de 10, 20,40 y 80 mg).

VII.II) POBLACIÓN DIANA Y POBLACIÓN A ESTUDIO:

La población diana será la población que resida en el litoral mediterráneo de la Región de Murcia y de la Provincia de Alicante de la Comunidad Valenciana, dentro de esta población diana se seleccionará a los pacientes dislipémicos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión como parte de la población a estudio. El tipo de **muestreo será aleatorio simple** y se introducirá al paciente en la muestra si cumple con los criterios de inclusión y exclusión. Estos se comprobarán mediante el acceso a su historia clínica y la entrevista clínica.

VII.III) CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

- **Criterios de inclusión:**

Pacientes dislipémicos.

Pacientes mayores de 50 años.

Pacientes que usen como tratamiento estatinas (no combinaciones de ellas con otro tipo de hipolipemiantes) ya pertenezcan al grupo de terapia intensiva o no.

- **Criterios de exclusión:**

Pacientes menores de 50 años.

Pacientes dislipémicos con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo II o tipo I.

Pacientes de los que no podamos asegurar un seguimiento.

Pacientes que no pertenezcan a las áreas de salud de los territorios ya comentados en el apartado anterior (VII.II).

VII.IV) CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para poder calcular la muestra y el número de participantes en cada grupo, se ha usado la fórmula del cálculo del tamaño muestral a partir de la comparación de dos proporciones independientes (Fórmula de Marrugat y colaboradores)¹⁷.

Fórmula de Marrugat y colaboradores:

$$n_c = n_e = \frac{\left[Z_\alpha \cdot \sqrt{2 \cdot P \cdot Q} + Z_\beta \cdot \sqrt{P_c \cdot Q_c + P_e \cdot Q_e} \right]^2}{(P_e - P_c)^2}$$

Donde P es la proporción media de la proporción de eventos de interés del grupo control (c) y en el grupo en tratamiento (e), $Q_c = 1 - P_c$, P_c es la proporción de eventos de interés en el grupo control, $Q_e = 1 - P_e$, P_e es la proporción de eventos de interés en el grupo expuesto o en tratamiento, $Q_e = 1 - P_e$, y $(P_e - P_c)$ es la diferencia de las proporciones entre el grupo control y la proporción del grupo de expuestos.

Además, para el cálculo se ha fijado un nivel de confianza del 95% (Z_α) y una potencia del 80% (Z_β). Además, se han añadido un 20% de pacientes a la muestra por futuras pérdidas esperables.

Se ha aplicado dicha fórmula a este diseño de la siguiente manera, la proporción media de eventos de interés será la proporción esperable de casos

que desarrollarán Diabetes Mellitus tipo II con el uso de atorvastatina que según el estudio de referencia elegido es de 13,42%¹¹ (se ha elegido la atorvastatina por ser de las estatinas pertenecientes al grupo de terapia intensiva la que mayor proporción de casos esperables de Diabetes Mellitus tipo II produciría) y como proporción de casos esperables del grupo control la elegida será la pravastatina que es del 11% (que fue la estatina de referencia del estudio que se ha seguido como modelo)¹¹. Con todo ello los resultados son los siguientes:

- Grupo de pacientes que usan terapia intensiva de estatinas: **3584 pacientes.**
- Grupo de pacientes que no usan terapia intensiva de estatinas: **3584 pacientes.**

Tamaño muestral total: **7168 pacientes.**

VII.V) MÉTODO DE MUESTREO:

El **tipo de muestreo** elegido ha sido el **aleatorio simple**, el paciente elegido por dicha aleatorización si cumple con los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados formará parte de la cohorte del estudio. Se realizará en las consultas de los Centros de Salud correspondientes a las zonas del territorio del litoral mediterráneo ya determinadas a partir de la fecha de inicio del seguimiento del estudio (01-01-20). Si acepta tendrá que firmar un consentimiento informado donde nos de permiso para acceder a su historia clínica y a realizarle un seguimiento. Con ello se formará la cohorte y los dos grupos anteriormente mencionados.

VII.VI) MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO:

Para realizar la recogida de datos de los pacientes, se utilizará un formulario el cuál se rellenará con las variables que cumpla el paciente expuestas en el apartado VII.VII, que se muestra en el **ANEXO I**. La manera de conocer si el paciente desarrolla Diabetes Mellitus tipo II, se llevará a cabo mediante el acceso a su prescripción electrónica para ver si su médico de familia le ha prescrito un antidiabético oral o una insulina como tratamiento.

El **seguimiento** tendrá una **duración de 5 años** desde el 01-01-2021 hasta el 01-01-2026. Mínimo cada paciente que se realice el seguimiento debe de ser de 1 año.

Se ofrecerá la participación a médicos de familia que pertenezcan a centros de salud de la Región de Murcia y de la Comunidad Autónoma de Alicante hasta obtener un total de 40 colaboradores. A cada médico se le pedirá que siga a un total de 180 pacientes, con una duración de 6 años, a entrevista por año a cada paciente en la cual se le pasará la encuesta y se verá si su médico le ha prescrito el antidiabético oral o la insulina. Por ello se obtendrá una compensación económica detallada en el apartado correspondiente. Sería ideal que cada médico siguiera a sus propios pacientes de cupo, ya que así se podrían aprovechar las revisiones de estos pacientes por otros motivos y no sería una carga excesiva de trabajo.

VII.VII) VARIABLES DEL ESTUDIO:

Variables principales: en este estudio se han elegido 2 variables principales (a destacar que de una de ellas nace dos subvariables principales más):

| Variables principales. | Tipo de variable. |
|-------------------------------------|---|
| Usa terapia intensiva de estatinas: | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Tipo de estatina. | Cualitativa politómica nominal: simvastatina; atorvastatina; rosuvastatina; fluvastatina; lovastatina; pitavastatina; pravastatina. |
| Dosis de pravastatina. | Cualitativa discreta: 20mg;40mg |
| Dosis de fluvastatina. | Cualitativa discreta: 40mg; 80mg. |
| Dosis de lovastatina. | Cualitativa discreta: 20mg;40mg |

| | |
|--|---|
| Dosis de simvastatina. | Cualitativa discreta: 10mg;20mg;40mg |
| Dosis de pitavastatina. | Cualitativa discreta: 1mg;2mg;4mg;8mg |
| Dosis de atorvastatina. | Cualitativa discreta: 10mg;20mg;40mg;80mg |
| Dosis de rosuvastatina. | Cualitativa discreta: 5mg;10mg;20mg;40mg. |
| Desarrollo de Diabetes Mellitus tipo II. | Cualitativa dicotómica: Si desarrolla DM tipo II; No desarrolla DM tipo II. |

Variabes secundarias: Serán aquellas que puedan influir en la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo II, lo que podrían ser posibles sesgos del estudio (principalmente la edad, sexo, antecedentes médicos y fármacos que puedan influir en el desarrollo posterior de DM tipo II) y por ello debemos de considerarlos como variables secundarias y realizar un análisis multivariante.

| Variabes secundarias. | Tipo de variable. |
|--------------------------------------|--|
| Edad. | Cuantitativa continua en años. |
| Sexo. | Cualitativa dicotómica: Hombre; Mujer. |
| Hipertensión arterial (HTA). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Síndrome coronario agudo (SCA). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Accidente cerebrovascular (ACV). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Insuficiencia cardíaca (IC). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Obesidad (IMC mayor o igual a 30). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Toma Aspirina (AAS). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Toma Clopidogrel. | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Toma Ticagrelor. | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Toma Antagonistas del calcio (ACa2). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Toma Betabloqueantes (BB). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |

| | |
|--|---------------------------------|
| Toma IECAS (Inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Toma ARA II (Inhibidor del receptor de angiotensina). | Cualitativa dicotómica: Si; No. |
| Realiza dieta mediterránea. | Cualitativa dicotómica: Si, No. |

Cabe destacar que para saber si un paciente cumple o no cumple con la dieta mediterránea se utilizará un cuestionario sencillo de 14 preguntas sacado del estudio PREDIMED¹⁸ obteniéndose un resultado positivo si el paciente responde afirmativamente 7 o más de estas preguntas (cuestionario en **ANEXO II**).

VII.VIII) ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: TEST Y PROCEDIMIENTOS.

Para determinar la influencia de las estatinas sobre el desarrollo de DM tipo II en un principio se realizará el cálculo del **Riesgo Relativo (RR)** que tiene cada grupo (terapia intensiva vs terapia no intensiva) y del tipo estatina y dosis en el seguimiento de 5 años, la incidencia con la cuál se comparará cada grupo será con la de la Pravastatina puesto que es la estatina que menos aumento de la incidencia de Diabetes Mellitus tipo II ha mostrado en anteriores estudios¹¹.

Además, con el fin de estimar la relación entre el uso de la estatina y la diabetes mellitus tipo 2 incidente el test estadístico elegido será la **Regresión de Cox**. Se desarrollarán modelos multivariantes ajustados por edad, sexo, obesidad, historial de enfermedades (HTA, ACV, IAM e IC), así como con los fármacos tomados (BB, AAS, ACa2, Clopidogrel y Ticagrelor) y el tipo de terapia de estatina de usada (intensiva / no intensiva) junto con el tipo de estatina y las dosis ya previamente explicado (variables independientes). La variable dependiente es el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo II.

VII.IX) PROGRAMA ESTADÍSTICO A UTILIZAR.

El programa estadístico que se utilizará será el “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS).

VIII) APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE CUMPLIERA LA HIPÓTESIS.

En caso de que se cumplieran los objetivos podríamos realizar una mejor elección a la hora de prescribir la terapia intensiva de estatinas y tener una idea del riesgo que tendrá ese paciente de desarrollar Diabetes Mellitus tipo II en función del tipo de estatina y la dosis.

IX) ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Términos MeSH: **Diabetes mellitus AND statins.**

Estrategia de búsqueda: **Diabetes Mellitus AND statins.**

Bases de datos consultadas: **PubMed, EMBASE, WOS (Web Of Sciences)**

X) CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO.

Captación de pacientes: 1 de enero de 2021 hasta 1 de enero de 1 de 2026.

1 de enero de 2026 cada colaborador debe de aportar sus informes de seguimiento al director del proyecto.

Cálculo y presentación de resultados: 1 de febrero de 2026.

Presentación final del proyecto realizado: 1 de marzo de 2026.

XI) LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS, Y MÉTODOS UTILIZADOS PARA MINIMIZAR LOS POSIBLES SESGOS.

La principal limitación en el estudio es el **seguimiento del paciente** si este cambia de médico o de centro de salud, para que no afecten las posibles pérdidas, a la hora de calcular el número mínimo de participantes que deben de participar en este proyecto se estimó un porcentaje de pérdidas esperables en torno al 20%.

El principal sesgo al que se enfrenta este proyecto es el **sesgo de supervivencia**. Para poder corregirlo se definirá el éxito con el momento de fallecimiento y si habían desarrollado diabetes antes de morir. Para esto precisamente sirve el test estadístico elegido (Regresión de Cox).

XII) POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS.

El principal problema ético que hay en este proyecto es que el paciente participante tiene que acceder a dar su consentimiento para que podamos indagar en sus antecedentes a través de su historia clínica y podamos realizarle un seguimiento durante su participación en el estudio, para ello le pediremos que nos firme un **modelo de consentimiento informado** creado para tal motivo.

Como el estudio va a ser retrospectivo sobre medicamentos seguirá la normativa vigente por lo que para su aprobación deberá de ser clasificado por la **AEMPS** (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y luego dicha organización deberá de autorizarlo.

XIII) MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se presenta el modelo de consentimiento informado en el **ANEXO III** de este proyecto.

XIV) LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS.

Protección de datos personales: La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la **Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal**. Su identidad no será revelada a persona alguna y los investigadores le garantizamos que su identidad no trascenderá al equipo clínico.

XV) PERSONAL QUE PARTICIPA EN EL ESTUDIO Y RESPONSABILIDAD.

Álvaro Lirón García: Director del proyecto, captación y seguimiento de pacientes. Encargado de impartir el curso de formación a los médicos colaboradores. Cálculo de los resultados estadísticos.

Se ofrecerá a cada Centro de Salud de las zonas que comprometan al litoral mediterráneo de la Región de Murcia y la provincia de Alicante la participación en el proyecto, quien acepte la colaboración tendrá la labor de realizar la

captación y seguimiento de los pacientes participantes registrándolos según las premisas expuestas anteriormente. Los colaboradores serán de un total de **40 médicos de atención primaria**.

XVI) PRESUPUESTO.

- **Compensación económica a los médicos colaborador:** 100€, teniendo en cuenta que serán 40 colaboradores el coste total es de 4000€.
- **Curso de formación a los médicos colaboradores:** 2000€ (en estos costes se incluye la reserva de aula, materiales fungibles como folios o libretas con hojas de seguimiento, transporte y dietas tanto de la persona que imparte el curso como de los asistentes, compensación económica para el docente etc.).
- **Presupuesto para el material que sea necesario para el director del proyecto** (por ejemplo, debe de cubrir el coste del programa estadístico SPSS, impresión de documento etc.): 1500€.
- **Presupuesto para la publicación como artículo en abierto y/o congresos:** 1000€.
- **COSTE TOTAL DEL PROYECTO:** 8500€.

XVII) BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Townsed N, Nichols M, Scarborough P et al. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015; 36: 2696-2705.**

- 2) 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 Cardiovascular (ESC) and European Artherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41: 111-188.**

- 3) García-Cuerda I, Tárraga-López PJ, Loreto-Tarraga M et al. Statins: Not all are benefits. JONNPR. 2018; 3(19): 789-810.**

- 4) Pedro-Botet Montoya J, Masana-Marín L, Carmena-Rodríguez R. Capítulo 8. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En: Rozman C, Cardellach López F, editors. Farreras-Rozman Med. Interna Metab. Nutr. Endocrinol. Decimooctava Ed., Madrid: Elsevier; 2016, p. 1794-1817.**

- 5) Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:655-666.**

- 6) Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la**

Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Investig Arterioscler. 2017; 29:86-91.

- 7) Amor JA, Masana L, Soriguer F et al. Estimating Cardiovascular Risk in Spain by the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Rev Esp Cardiol 2014; 68: 417-425.
- 8) Palmer SC, Navaneetha SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2014;1: CD005019.
- 9) Agarwal R. Effects of statins on renal function. Am J Cardiol 2006; 97: 748-755.
- 10) Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. Curr Opin Lipidol. 2011; 22:460-466. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e32834b4994>
- 11) Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ. 2013;347: f4356. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2610>
- 12) Choi JY, Choi CU, Hwang SY et al. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infraction. Am J Cardiol. 2018;122(6): 922-928. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.017>
- 13) Porath AD, Arbelle JE, Fund N et al. Statin Therapy: Diabetes Mellitus Risk and Cardiovascular Benefit in Primary Prevention. Isr Med Assoc J. 2018; 20(8): 480-485. Disponible en: <https://www.ima.org.il/Medicine/MAJ/viewarticle.aspx?year=2018&month=08&page=480>

- 14) Martínez-Gonzalez MA, Fuente-Arrillaga C, Núñez-Cordoba JM et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 336: 1348-1351.
- 15) Kolooverou E, Espósito K, Giugliano D et al. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136846 participants. *Metabolism*. 2014; 63: 903-911.
- 16) Macias Saint-Gerons D, De la Fuente Honrubia C, Gonzalez Bermejo D et al. Clinical-Epidemiological Profile of Patients Initiating Intensive Statin Therapy for the Second Prevention of Vascular Disease in Spain. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89: 159-171.
- 17) Marrugat J, Vila J, Pavesi M et al. Estimación del tamaño muestral en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin*. 1998; 111: 267-276.
- 18) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378(25): e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389


XVIII) ANEXOS:

ANEXO I: Formulario de seguimiento para los pacientes que participen en el estudio.

| Nº de HC y fecha de inicio de participación en el estudio | ¿Usa terapia intensiva de estatinas? Especificar tipo de estatina y dosis: | Edad | Sexo | Obesidad | DM II (añadir año) | HTA | SCA | ACV | IC | Desarrolla DM tipo II (añadir año) |
|---|---|------|------|----------|-----------------------|-----|-----|-----|----|---------------------------------------|
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

| Nº de HC y fecha de inicio de participación en el estudio | ASS | BB | Clopidogrel | Ticagrelor | ACa2 | ¿Hace el paciente Dieta Mediterránea? | Si éxitus antes de la finalización del paciente, añadir año de fallecimiento. |
|---|-----|----|-------------|------------|------|---------------------------------------|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

ANEXO II: Modelo para conocer si el paciente sigue dieta mediterranea sacado del estudio PREDIMED¹⁸



Cumplimiento de la dieta

Identificador del participante: _____

Nodo
C.Salud
Médico
Paciente
Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.
 01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares /
 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.
 00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 200____

Día Mes Año

- 1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?**

Sí = 1 punto
- 2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?**

4 o más cucharadas = 1 punto
- 3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día?**
(las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g.

2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto
- 4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?**

3 o más al día = 1 punto
- 5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día?** (ración: 100 - 150 g)

menos de 1 al día = 1 punto
- 6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día?**
(porción individual: 12 g)

menos de 1 al día = 1 punto
- 7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?**

menos de 1 al día = 1 punto
- 8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?**

7 o más vasos a la semana = 1 punto
- 9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana?**
(1 plato o ración de 150 g)

3 o más a la semana = 1 punto
- 10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana?**
(1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)


3 o más a la semana = 1 punto
- 11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?**

menos de 2 a la semana = 1 punto
- 12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana?** (ración 30 g)

3 o más a la semana = 1 punto
- 13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas?** (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)

Sí = 1 punto
- 14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?**

2 o más a la semana = 1 punto



ANEXO III: Modelo de consentimiento informado desarrollado para este proyecto.

Nº HISTORIA.....

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE.....

NÚM. S.S..... Nº DE DNI.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA:

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE SU REPRESENTANTE (SI PROCEDE):

Nombre y apellidos del representante (si procede):

....., Nº DNI.....

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL MÉDICO INFORMANTE:

Nombre y apellidos del MÉDICO:Álvaro Lirón García.

Nº de Colegiado: 3009721

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

- Acceso a su Historia clínica.
- Seguimiento del paciente durante el periodo de duración del estudio.

FINALIDAD DEL PROCEDIMIENTO:

- Analizar el riesgo de desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo II asociado al uso de estatinas de alta intensidad en los pacientes dislipémicos de una cohorte española residente en el litoral mediterráneo.

CONSECUENCIAS (relevantes o de importancia que deriven con seguridad de la realización del procedimiento):

- Ninguna.

RIESGOS PROBABLES EN CONDICIONES NORMALES (RIESGOS TÍPICOS):

-Ninguno para el paciente, puesto que la estatina que tome es parte de su tratamiento y la toma por prescripción médica.

RIESGOS PERSONALIZADOS:

No procede.

CONTRAINDICACIONES:

No hay contraindicaciones puesto sólo se realiza seguimiento y acceso a su historia clínica.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA:

Declaraciones y firmas:

D./D^a:

.....
.....con DNI:..... como paciente o representante de
D./D^a....., en calidad de
..... a causa de en pleno uso de
mis facultades, libre y voluntariamente **DECLARO:**

- Que he sido informado por el médico del procedimiento (.....) que se me propone realizar, así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que he leído y comprendido este escrito.
- Que estoy satisfecho con la información recibida, la cual he comprendido adecuadamente, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente, y me han aclarado todas las dudas planteadas, y en consecuencia, **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que se me realice el procedimiento propuesto.

- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación, sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud, con observancia de las disposiciones legales en materia de protección de datos y resto de normas específicas.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.
- Que se me ha entregado una **copia** de este documento de consentimiento informado.

En, a de de

| Firma del Médico que informa | Firma del paciente | Firma del representante (si procede) |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Dr./Dra.: | D./D ^a : | D./D ^a :..... |
| Colegiado nº:..... | | |

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA:

Revocación del consentimiento:

D./D^a: con

DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

En, a de de

Firma del paciente.

Firma del representante (si procede).

