

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Pitavastatina frente a otras estatinas: comparación del poder
diabetogénico**

Alumno: Cano Mateo, José Antonio

Tutor: Pallarés Carratalá, Vicente

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria Curso:
2018-2019**

Índice

1. Pregunta de investigación	2
2. Resumen	2
3. Antecedentes	3
4. Bibliografía más relevante	5
5. Justificación.....	8
6. Aplicabilidad de los resultados	8
7. Hipótesis.....	8
8. Objetivos	9
9. Material y método.....	9
10. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	12
11. Estrategia de búsqueda bibliográfica	12
12. Calendario previsto	13
13. Limitaciones y posibles sesgos	14
14. Problemas éticos.....	14
15. Personal que participará en el proyecto	15
16. Instalaciones	15
17. Presupuesto	16
18. Bibliografía	16

1. Pregunta de investigación

En pacientes adultos tratados con estatinas, ¿el uso de pitavastatina previene la diabetogénesis comparado con el uso de otras estatinas?

P: Adultos tratados con estatinas.

I: Uso de pitavastatina.

C: Uso de otras estatinas.

O: Prevención de diabetogénesis.

2. Resumen

La alta prevalencia de hipercolesterolemia en España, así como a nivel mundial, junto al aumento en el consumo de hipolipemiantes en los últimos años, especialmente estatinas, ha hecho necesario investigar sobre sus efectos en los pacientes. Entre ellos destaca el poder diabetogénico de algunas estatinas, lo que provoca en estos pacientes un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Pitavastatina parece tener un efecto neutro o preventivo en este aspecto, pero aún la literatura científica no da unas conclusiones claras acerca de su poder diabetogénico. El objetivo de esta investigación es comparar el aumento de riesgo de desarrollar diabetes en consumidores de pitavastatina frente a consumidores de otras estatinas, en la población perteneciente al Centro de Salud Vistalegre (Área VI Vega Media del Segura), con el objetivo de contribuir a dilucidar este fenómeno y mejorar el tratamiento de dichos pacientes.

Abstract

The high prevalence of hypercholesterolemia in Spain, as well as worldwide, together with the increase in the consumption of lipid-lowering drugs in recent years, especially statins, has made it necessary to investigate its effects on patients. Among them, the diabetogenic power of some statins stands out, which causes in these patients an increased risk of development of diabetes

mellitus type 2. Pitavastatin seems to have a neutral or preventive effect in this aspect, but even so the scientific literature does not give clear answers about its diabetogenic power. The objective of this research is to compare the risk of developing diabetes in consumers of pitavastatin compared to other statins, in the population of Centro de Salud Vistalegre (Área VI Vega Media del Segura), with the aim of clarifying this phenomenon and improve the treatment of these patients.

3. Antecedentes

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España, (29% en 2015 según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), seguida de diferentes tipos de cáncer. El conjunto de enfermedades cardiovasculares y cáncer, supone tres quintas partes de las causas de mortalidad en España. Dentro de estas enfermedades cardiovasculares las más prevalentes son las enfermedades isquémicas del corazón (un 27% de las muertes por causa cardiovascular) y los accidentes cerebrovasculares (23% de las muertes por causa cardiovascular), llegando a suponer la mitad de las causas de muerte cardiovasculares¹. Estos datos son similares a los que ofrece la OMS a escala mundial, en los que se refleja que en el año 2015 fallecieron por causa cardiovascular 17,7 millones de personas, suponiendo un 31% del total de las causas de muerte en el mundo².

Estas patologías se asocian con diferentes marcadores de riesgo como el sexo o la edad, no pudiendo ser modificados, pero también con varios factores de riesgo modificables. Entre estos últimos destacan el consumo de tabaco, la hipertensión, las dislipemias, la presencia diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad o un estilo de vida sedentario^{3,4}.

El incremento de la prevalencia de dislipemias ha venido acompañado de un aumento en el consumo de hipolipemiantes. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran las estatinas, inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), entre las que se encuentran atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y

simvastatina, siendo uno de los fármacos más efectivos para conseguir una reducción en las concentraciones de cLDL.

Su consumo se ha ido incrementando en el tiempo. En España, en el año 2012 la Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) fue de 91.6 frente al 14.7 del año 2000. Sin duda, la estatina más consumida fue atorvastatina, con 42.8 DHD en 2012, seguida de simvastatina con 29.6 DHD. Pitavastatina, por su parte, ha visto aumentado su consumo, pasando de 0.38 DHD en 2011 a 1.64 DHD en 2012⁵.

Los conocimientos actuales señalan una asociación entre las estatinas y el incremento del riesgo de diabetes. En el estudio JUPITER se encontró una asociación entre el consumo de rosuvastatina y el aumento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en un 28% en pacientes con obesidad, síndrome metabólico, hemoglobina glicosilada aumentada o valores de glucosa en ayunas alterados⁶.

En cuanto a pitavastatina, algunos estudios como el prospectivo PROPIT sugieren que no afecta al metabolismo glucídico, al comparar un grupo de pacientes en tratamiento con pitavastatina junto a modificación en el estilo de vida frente a modificación en el estilo de vida únicamente en pacientes con síndrome metabólico⁷, mientras que otras revisiones señalan que, además de contribuir a una reducción de los niveles de LDL-c y triglicéridos y producir un mantenimiento e incluso aumento de HDL-c en tratamientos a largo plazo, también tiene un efecto neutro e incluso beneficioso en el metabolismo de la glucosa, lo que la convierte en una estatina útil en el tratamiento de pacientes con DM2, con alto riesgo de DM e intolerancia a la glucosa⁸.

Pitavastatina es una estatina sintética comercializada en Japón desde 2003 y aprobada en 2009 por la Food and Drugs Administration (FDA) y en 2011 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Es lipofílica, con una alta absorción tras administración vía oral (80%) y con baja interacción con alimentos. Produce una reducción rápida del colesterol total, cLDL y triglicéridos, a la vez que aumenta los niveles de cHDL. Se estima que a las 4 semanas de tratamiento, se consigue una reducción de más del 90% en la concentración de cLDL. La pitavastatina tiene una semivida prolongada y alta biodisponibilidad

(superior al 60%) debido a un efecto de primer paso hepático reducido. Su eliminación es fundamentalmente biliar, lo que la convierte en una estatina muy útil para pacientes nefrópatas⁹.

En resumen, las evidencias en cuanto al uso de estatinas como tratamiento hipolipemiante en pacientes con hipercolesterolemia indican un aumento de los niveles de glucosa basal y Hb1Ac, mientras que pitavastatina en concreto parece tener un efecto neutro en estos parámetros, llegando a mejorarlos según algunos autores.

Ello hace necesario continuar la investigación del uso de pitavastatina como hipolipemiante en pacientes que se puedan beneficiar de ello, como pacientes con DM, intolerancia a la glucosa o enfermos renales.

4. Bibliografía más relevante

Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):409-18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001. Epub 2015 Jun 4. PubMed PMID: 26074315.¹⁰

En este metaanálisis se escogieron ensayos aleatorizados, con placebo o controlados con estatinas, que incluyesen pacientes sin diabetes basal, con al menos 12 semanas de seguimiento. Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Cochrane Library y Embase. Se obtuvieron un total de 998 resultados y, tras realizar el proceso de selección, se incluyeron 15 estudios en el metaanálisis. 12 de ellos usaban otras estatinas en el grupo control (5 comparaban con pravastatina, otros 5 con atorvastatina y 2 con simvastatina); 2 estudios usaban placebo como comparación; y el último estudio, PEACE, usaba una estrategia de reducción moderada del LDL frente a reducción intensa del LDL con pitavastatina. Un total de 4815 pacientes no diabéticos fueron incluidos en el metaanálisis (3236 en tratamiento con pitavastatina y 1579 como control).

No se obtuvieron diferencias significativas en el uso de pitavastatina frente a otras estatinas o placebos, en las categorías de glucosa en ayunas, HbA1c y diabetes de nueva aparición. Por tanto, el estudio concluye que **no presenta un perfil diabetogénico diferente respecto a otras estatinas.**

Yoon D, Sheen SS, Lee S, Choi YJ, Park RW, Lim HS. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. Medicine (Baltimore). 2016 Nov; 95(46):e5429. PubMed PMID: 27861386; PubMed Central PMCID: PMC5120943. ¹¹

En este estudio de cohortes retrospectivo se incluyeron 8265 pacientes tratados con estatinas, frente a 33060 pacientes que estaban siendo tratados con estatinas, entre enero de 1996 y agosto de 2013 (proporción 1:4), para analizar el riesgo de desarrollar diabetes asociado a estatinas.

La incidencia de **nuevos casos de diabetes entre los expuestos a estatinas fue mayor que en los no expuestos, con un HR=1.872** (95% IC, 1432-2445). Los pacientes tratados con atorvastatina mostraron un riesgo mayor de desarrollar diabetes que sus homólogos no tratados (HR=1.939; 95% IC, 1.278-2943). Aún así, la diferencia de **desarrollar diabetes no fue estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de estatinas.**

Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Oct;25(10):1131-1149. doi: 10.1002/pds.4020. Epub 2016 Jun 9. Review. PubMed PMID: 27277934. ¹²

En este metaanálisis del año 2016, realizado con búsquedas en Embase, Pubmed y Cochrane, que incluyó 27 ensayos publicados entre agosto de 2010 y junio de 2014.

Los resultados del metaanálisis muestran una **relación significativa entre el consumo de estatinas y el aumento del riesgo de desarrollar diabetes en un 12%** (OR 1.12; CI 95% 1.05-1.21; p = 0.002). A su vez, se comprobó que

atorvastatina 80 mg era la estatina que más incrementaba la diabetogénesis con un OR= 1.34 (CI 95%; 1.14-1.57).

Por su parte, **pitavastatina era la estatina que menos afectaba** al riesgo de diabetogénesis con un OR= 0.74 (CI 95%; 0.31-1.77).

El estudio concluía que las estatinas, como grupo farmacológico, aumentan el riesgo de diabetes significativamente, aumentando el riesgo cuanto más alta fuera la dosis. A pesar de ello, recomiendan seguir investigando sobre el tema para que esta asociación sea más consistente.

Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, et al. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (The J-PREDICT study): Rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. Diabetol Int. 2011; 2: 134-40. ¹³

En este estudio prospectivo realizado en Japón a partir de abril de 2006, se analizó si la asociación de pitavastatina 1-2 mg/día junto a modificaciones en el estilo de vida reduciría la incidencia de nuevos casos de DM2 frente a un grupo control con sólo modificaciones en el estilo de vida, en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa.

En este estudio se siguieron unos criterios de inclusión muy exhaustivos. Se consideraron una glucemia basal >126 mg/dl, concentración plasmática de glucosa tras sobrecarga oral con 75 gr de glucosa a las dos horas de 140-199 mg/dl, cLDL entre 100-159 mg/dl o colesterol total entre 180-239 mg/dl, edad entre 30 y 74 años. Además, debían cumplir uno o más de los siguientes criterios: glucemia en ayunas en 100-125 mg/dl, glucosa al azar entre 120-199 mg/dl, Hb1Ac 5.9-6.4%, o, en su lugar, dos o más de los siguientes: diabetes en familiares de hasta segundo grado, IMC >24Kg/m², PAS ≥110 mm Hg o PAD ≥85 mm Hg o tratamiento antihipertensivo, niveles de triglicéridos ≥150 mg/dl o de cHDL <40 mg/dl.

Los resultados reflejan un **descenso del 18% en el desarrollo de nuevos casos de DM2 tras la administración de pitavastatina junto a modificación**

en el estilo de vida frente al grupo control, solamente con modificación en el estilo de vida.

5. Justificación

Aunque las evidencias parecen indicar que el poder diabetogénico de pitavastatina es nulo o, como mínimo, menor que el de otras estatinas, la calidad y la unanimidad de la evidencia disponible no es suficiente para un fármaco utilizado en una patología tan prevalente como la hipercolesterolemia.

Por ello, se considera necesario el desarrollo de este proyecto de investigación, para ayudar a dilucidar cómo afecta el consumo de pitavastatina en el metabolismo glucídico de los pacientes.

6. Aplicabilidad de los resultados

La alta incidencia de hipercolesterolemia hace necesario el uso de estatinas en la población. Para disminuir los efectos secundarios asociados a ellas, se debe seguir investigando en nuevas líneas que puedan ser aplicadas a los pacientes.

En este sentido, pitavastatina parece ser una de las menos lesivas a nivel glucémico, teniendo un efecto neutro e incluso beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa. Aún así, es necesaria una mayor evidencia para poder asegurar estos hallazgos sobre una población más amplia, ya que significaría una mejora nota en la patología y la calidad de vida de estos pacientes.

7. Hipótesis

- H_0 : El uso de pitavastatina como hipolipemiente no afecta al aumento del riesgo de desarrollo de DM2 al contrario que otras estatinas.

- H₁: El uso de pitavastatina como hipolipemiante no es diferente al resto de estatinas en relación al aumento del riesgo de desarrollo de DM2, al contrario que otras estatinas.

8. Objetivos

- **Objetivo general:** Comprobar el efecto de pitavastatina sobre los niveles de glucosa y el riesgo de desarrollo de DM2 en pacientes consumidores de estatinas.
- **Objetivos específicos:**
 - Realizar un seguimiento de los pacientes consumidores de estatinas en la población a estudio.
 - Contribuir al aumento de la literatura disponible sobre el tema.
 - Capacitar a los profesionales sanitarios participantes para tomar decisiones sobre el tratamiento de los pacientes, respaldados por la evidencia.

9. Material y método

Diseño: Estudio de Cohorte prospectivo.

Población diana: Adultos tratados con estatinas.

Población a estudio: Adultos de entre 18 y 85 años pertenecientes al Centro de Salud de Vistalegre (Área VI Vega Media del Segura, Murcia) tratados con estatinas, debido a la elevada prevalencia de dislipemias y consumo de estatinas en la edad adulta (50.3% dislipemia, con un consumo de estatinas estimado en un 68.1%, según estudio Iberican con pacientes entre 18-85 años con una edad media de 57.9 ± 14,6 años), además de los posibles beneficios que se producirían en patologías prevalentes en esas edades, como cardiopatía isquémica (7.8%) o microalbuminuria (9.6%).¹⁴

Criterios de inclusión:

- Edad: 18-85 años.
- Tratamiento con estatinas.
- Sin DM ni patología cardiovascular.
- Normoglucemia (<110 mg/dl).

Criterios de exclusión:

- Edad: Menores de 18 años o mayores de 85 años, ya que en pacientes mayores de 85 años, aumentarían las variables confusoras como polimedicación o pluripatologías.
- DM, patología cardiovascular o glucemia \geq 110 mg/dl.
- Patología terminal o esperanza de vida reducida.
- Cambio de residencia habitual prevista en los 12 meses siguientes.

Cálculo del tamaño muestral: La población total a la que presta asistencia el Centro de Salud Vistalegre (Área VI Vega Media del Segura), en 2018, es de 16089 personas. Para esta población y teniendo en cuenta la prevalencia de dislipemia según el Estudio Iberican (50.3%)¹⁴, con un intervalo de confianza del 95%, el tamaño muestral necesario a analizar sería de 734 personas (considerando un 15% de pérdidas).

Método de recogida de datos:

- Entrevista: sexo, edad, peso, altura, hábitos dietéticos.
- Pruebas complementarias: glucosa basal, hemoglobina glicosilada, colesterol total, cLDL, cHDL, triglicéridos, creatinina, filtrado glomerular, albuminuria.

Variables:

- Edad.
- Sexo.
- Peso.
- Glucosa basal: determinación de glucosa en ayunas.
- HB1Ac.

- Colesterol total.
- cHDL.
- cLDL (calculado, Friedewald).
- Triglicéridos.
- Creatinina.
- Filtrado glomerular.
- Albuminuria.

Intervención: La intervención consistirá en la administración de pitavastatina versus la administración de otras estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, etc.).

Seguimiento:

- 1º contacto: Información y entrevista y medición basal de las variables.
- 2º contacto: Medición de variables analíticas al cabo de 1 mes del inicio de la intervención.
- 3º contacto: Medición de variables analíticas al cabo de 3 meses del inicio de la intervención.
- 4º contacto: Medición de variables analíticas al cabo de 6 meses del inicio de la intervención.

Estrategia de análisis estadístico: Una vez recogidos los datos, se realizará un análisis descriptivo de todas las variables mediante cálculo de frecuencias para las cualitativas, y valor mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las cuantitativas. Se analizarán las características de los sujetos con niveles de glucemia basal, HbA1c, creatinina, albuminuria, filtrado alterados/no alterados (según grupo estatinas) respecto a basal, aplicando el *test Chi-Cuadrado* o el *test exacto de Fisher* según proceda para las variables cualitativas, y comparación de valores medios para las cuantitativas, aplicando el *test T de Student* o el *test no paramétrico U de Mann-Whitney* según proceda. Se ajustarán modelos logísticos multivariantes para medir la magnitud de las asociaciones de las variables explicativas con los valores alterados. Se realizó un proceso de selección de variables *stepwise* basado en el criterio *AIC (Akaike Information Criterion)*. Se estimarán *Odd Ratios (OR)* de asociación y

sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Los análisis se realizarán mediante el programa *IBM SPSS Statistics v.25*.

10. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Si se cumpliera la hipótesis H_0 , los resultados indicarían una acción diabetogénica neutra o incluso beneficiosa de pitavastatina en comparación con otras estatinas. Con estos resultados, de aplicarse un tratamiento de hipercolesterolemia con pitavastatina, se reduciría el riesgo de desarrollo de diabetes en estos pacientes, efecto que se asocia con el consumo de otras estatinas, lo que supondría un gran beneficio para estos pacientes, reduciendo la morbimortalidad asociada al riesgo diabetogénico.

11. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se han realizado búsquedas bibliográficas con los siguientes descriptores DeCS: “Diabetes Mellitus”, “Blood Glucose”, “Drug Therapy” e “Hypercholesterolemia” en la base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane Library y en la base de evidencia Preevid. Además se ha realizado una búsqueda con los siguientes términos MeSH en PubMed: “Statin”, “Pitavastatin”, “Hypercholesterolemia”, “Adult onset diabetes mellitus” y “Blood glucose”. (Tabla 1)

Tras la selección de artículos acordes al tema analizado, estos han sido revisados siguiendo los criterios CASPe de lectura crítica, así como los criterios CASPe adaptados para estudios de cohortes y la lista de verificación PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Base de datos	Palabras búsqueda (DeCS/MeSH)
Cochrane Library	<i>Diabetes Mellitus; Blood Glucose; Drug Therapy;</i>
Preevid	<i>Hypercholesterolemia.</i>
PubMed	<i>Statin; Pitavastatin; Hypercholesterolemia; Adult onset diabetes mellitus; Blood glucose</i>

Tabla1.

12. Calendario previsto

El contacto con los pacientes, la exposición de la información, su admisión/exclusión, así como la solicitud del consentimiento informado (Anexo I) se realizará en el mes de septiembre de 2019. La aplicación de la intervención comenzará en ese mismo mes, prorrogándose durante al menos 12 meses, para poder apreciar una posible variación en las variables.

Los contactos con los pacientes se distribuirán de la siguiente manera: 1º contacto (septiembre 2019), 2º contacto (3 meses, Diciembre 2019), 3º contacto (6 meses, Marzo 2020), 4º y último contacto (12 meses, Septiembre 2020). Posteriormente se procedería a la recolección y análisis de los datos y su publicación. (Tabla 2)

En todos los contactos se realizará una medición de las variables a estudio, además de una entrevista en el primer y en el cuarto contacto. (Anexo II)

1º contacto: Información + entrevista + medición basal (inicio estudio)	Septiembre 2019
2º contacto: Medición variables analíticas	Diciembre 2019
3º contacto: Medición variables analíticas	Marzo 2020
4º contacto: Entrevista + medición variables analíticas (fin estudio)	Septiembre 2020
Recopilación y análisis de datos	Septiembre- Diciembre 2020
Publicación de resultados	A partir de Enero 2021

Tabla 2.

13. Limitaciones y posibles sesgos

Al desarrollar este proyecto nos podemos encontrar con los siguientes sesgos:

- Sesgo de selección, en caso de que la muestra no sea seleccionada adecuadamente, de acuerdo a los criterios de inclusión y/o exclusión, ocasionando una baja representatividad de la población a estudio. Para neutralizar este sesgo, se deben seguir los criterios inclusivos y exclusivos, intentando captar al mayor número de pacientes para aumentar la representatividad de la muestra.
- También se pueden producir pérdidas en los participantes, ya sea por abandono de la intervención o por defunción. Para ello se realizarán periódicamente los controles propuestos, y se facilitará a los participantes un teléfono de contacto para resolver dudas acerca de la intervención.
- Sesgo de confusión, si hubiese alguna variable confusora que puede afectar a las variables medidas. Por ejemplo, se podría considerar una variable confusora la dieta que sigan los participantes, afectando a los niveles de las variables analizadas. Se puede intentar neutralizar esta variable confusora a través de recomendaciones dietéticas aportadas por los investigadores (Anexo III). También se seguirán estrategias de aleatorización y emparejamiento para mitigar el sesgo de confusión.

14. Problemas éticos

Los pacientes participantes en el estudio serán informados en la primera sesión del proyecto, explicando explícitamente la intervención así como sus riesgos. En esta misma sesión, así como en cualquier momento a lo largo del estudio, podrán realizar las preguntas necesarias para resolver sus dudas. Se pondrá a disposición de los participantes un teléfono de contacto para ello.

Todo participante que acepte participar, deberá firmar un Consentimiento Informado (Anexo I) en el que se detallan los puntos clave de la intervención, y que podrá ser revocado en cualquier momento a petición del participante.

Todos los datos usados en el proyecto serán anónimos, bajo la ordenanza de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y de la Ley 14/1986 General de Sanidad.

Previo al inicio del proyecto se solicitará su aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación (CEI) del Hospital General Universitario José M^a Morales Meseguer y el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos (CEIm) del mismo hospital.

Posterior a la finalización del proyecto, se realizará una encuesta de satisfacción a los participantes.

15. Personal que participará en el proyecto

A continuación se detalla el personal que participará de forma activa en el proyecto:

- Personal médico: Captación de participantes, información, seguimiento, valoración. Responsable de la presencia del Consentimiento Informado.
- Personal de Enfermería: Realización de controles y seguimiento, información, valoración.
- Personal colaborador: administrativos y estadísticos, auxiliares de enfermería, técnicos de laboratorio.

16. Instalaciones

La mayor parte del proyecto se llevará a cabo en las instalaciones del Centro de Salud de Vistalegre (Área VI Vega Media del Segura, Murcia). En él se realizará la captación de la muestra y la entrevista, así como las sesiones de información y seguimiento. También se realizarán en él las extracciones sanguíneas para determinar las variables analizadas, siendo enviadas las muestras al laboratorio de análisis clínicos del Hospital General Universitario Jose M^a Morales Meseguer.

En este laboratorio, las muestras serán procesadas en el analizador automático de bioquímica *Cobas® 8000 modular analyzer series (Roche®)* y los resultados serán validados por los facultativos de dicho laboratorio.

17. Presupuesto

Considerando el tamaño de muestra necesario (734 participantes) y la duración del seguimiento (12 meses), se elabora el siguiente presupuesto:

- Instalaciones: 0€
- Imprenta: 100€, desglosados en:
 - o Folletos informativos tamaño A6: 60€
 - o Anamnesis: 20€
 - o Encuesta satisfacción: 20€
- Material extracciones (incluye jeringas, agujas, tubos Vacutainer®): 3000€
- Reactivos análisis bioquímico: 15000€
- Recursos Humanos (personal propio servicio): 0€
- Presupuesto total: 18100€

18. Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017; 31-33.
2. Enfermedades cardiovasculares [sede web]. Organización Mundial de la Salud. [Actualizado 17 Mayo 2017]. Enfermedades Cardiovasculares.

Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

3. Rodríguez-Roca GC, Segura-Fragoso A, Villarín-Castro A, Alonso-Moreno FJ, Rodríguez-Padial L, Rodríguez-García ML et al. Characteristics and cardiovascular events in a general population included in the RICARTO (Riesgo CARdiovascular TOledo) study: Data from the first 1,500 individuals included in the study. *Semergen*. 2018 Apr; 44 (3): 180-191.
4. Gutiérrez JA. The polymetabolic syndrome. The experiences of the DRECE study. *Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España. Rev Esp Cardiol*. 1995; 48 (4):18-27.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Informe de utilización de medicamentos U/HLP/V1/17012014 Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014: 1-4. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf>
6. Ridker PM, Pradhan A, Mac Fadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012; 380: 565-71.
7. Choi SH, Lim S, Hong ES et al. PROPIT: a PROspective comparative clinical study evaluating the efficacy and safety of PITavasatatin in patients with metabolic síndrome. *Cli Endocrino (Oxf)*. 2015: 82(5); 670-7.
8. Rius J, Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. Statins diabetogenicity: are all the same? State of art. *Clin Investig Arterioscler*. 2015 May-Jun; 27(3): 148-58.

9. Díaz A, Serrano A, Fierro D, Rodríguez LA, García-Norro FJ, de Abajo S, et al. Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2012; 24(1), 30–39.
10. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Aug; 241(2): 409-18.
11. Yoon D, Sheen SS, Lee S, Choi YJ, Park RW, Lim HS. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov; 95 (46): e5429.
12. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Oct; 25(10): 1131-1149.
13. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, et al. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (The J-PREDICT study): Rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011; 2: 134-40.
14. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al. Baseline characteristics and clinical management of the first 3,000 patients enrolled in the IBERICAN study (Identification of the Spanish population at cardiovascular and renal risk). *Semergen*. 2017 Oct; 43 (7): 493-500.

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente proyecto tiene como fin recopilar información en el grupo de población adulta comprendida entre 45 y 65 años, pertenecientes al Centro de Salud Vistalegre (Área VI Vega Media del Segura), con el objetivo mejorar la prescripción de estatinas en pacientes, disminuyendo así sus posibles riesgos.

La investigación consistirá en el consumo de pitavastatina, una estatina utilizada en casos de hipercolesterolemia, frente al consumo de otras estatinas, para comparar el incremento del riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus (DM).

Para ello se realizarán cuatro seguimientos, al inicio y al primer, tercer y sexto mes del comienzo, en el que determinarán diversos parámetros analíticos que ayuden a comparar el tratamiento de estatinas, así como parámetros antropométricos, como altura o peso.

Aunque la pitavastatina es un medicamento seguro aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMP), puede presentar algunos efectos secundarios como diarrea, estreñimiento, dolor de espalda, confusión, debilidad, fatiga, pérdida de apetito o náuseas, entre otros.

Para su inclusión en el estudio, es necesario que preste su consentimiento informado, sabiendo que sus datos serán tratados con el estricto anonimato que exige la ley y que no serán proporcionados a ninguna persona ajena al estudio. También debe saber que el presente consentimiento puede ser revocado por su parte en cualquier momento, sin necesidad de realizar ninguna aclaración.

Por tanto, yo D/Dña _____, mayor de edad y con documento identificativo _____, he sido informado del estudio, así como de su desarrollo, por parte de D/Dña _____, y **presto mi consentimiento expreso para participar en el estudio "Pitavastatina frente a otras**

estatinas: comparación del poder diabetogénico”, así como para el acceso a los datos necesarios generados durante el desarrollo del mismo.

En _____, a ____ de _____ de _____.

Firma facultativo

Firma participante



Anexo II

MODELO ENTREVISTA

Datos sociodemográficos:

Edad:

Fecha de nacimiento:

Lugar de nacimiento:

Sexo:

Estado civil:

Datos clínicos:

Peso:

Talla:

IMC:

Alergias:

Enfermedad actual:

- Diabetes Mellitus:
- Hipertensión arterial:
- Otras:

Enfermedades anteriores:

Tratamiento farmacológico:

Antecedentes quirúrgicos:

Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, drogas):

Sedentarismo:

Ejercicio físico (especificar cantidad):

Alimentación restrictiva (ej. vegetarianismo, veganismo, etc.)

Ingesta aproximada de calorías diaria:

Número de comidas al día:

Breve descripción de la dieta:



ANEXO III

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

Para conseguir una similitud en la dieta entre los participantes del estudio, es necesario seguir unas pautas en su alimentación. También es conveniente notificar las variaciones realizadas para proceder con el correcto desarrollo de la investigación. Por ello, le damos las siguientes indicaciones, quedando a su disposición para resolver sus dudas.

Tipo de dieta: Normocalórica (2200-3000 kcal.)

Distribución de nutrientes: (cifras calculadas para una dieta normocalórica de 2500 kcal).

- Hidratos de carbono: 55-60% (1375 kcal, 344g). En el grupo de hidratos de carbono, daremos prioridad a los azúcares provenientes de frutas, verduras y hortalizas y azúcares complejos, debido a su absorción más lenta, por ejemplo, cereales (a ser posible integrales) como trigo, avena o centeno. Intentaremos reducir los hidratos de carbono simples a un 10% del total, situando en este grupo productos como la bollería industrial o el azúcar de mesa. Se recomienda ingerir alrededor de 30 gramos de fibra, principalmente a través de cereales integrales y fruta.
- Lípidos: 25-30% (630 kcal, 70g). En cuanto a las grasas, se evitarán los alimentos ricos en grasas trans y se restringirán alimentos ricos en grasas saturadas, como bollería industrial. Se favorecerá el consumo de grasas monoinsaturadas y, en menor medida, de grasas poliinsaturadas a través de alimentos como el salmón, sardinas, aceite de oliva, aguacate, etc.
- Proteínas: 15-20% (375 kcal, 94g). Se recomienda el consumo de proteínas de origen animal, debido a la presencia de aminoácidos esenciales, a través de alimentos como leche, huevos o carnes poco grasas como el pollo, pavo o conejo. También se puede

conseguir un adecuado aporte proteico con el consumo de soja y combinaciones de otros alimentos que aseguren la ingesta de aminoácidos esenciales, por ejemplo, legumbre con cereales.

- Sal (5g/día). Se recomienda limitar a esta cantidad el consumo de sal, para evitar efectos adversos a nivel arterial.
- Agua (1 ml/Kcal). Se recomienda una ingesta de agua aproximada de 2-2.5 l, según las necesidades del paciente, incrementándola en períodos de ejercicio y mayor deshidratación.

Ante cualquier duda, puede ponerse en contacto con nosotros en el siguiente teléfono: _____

