

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título:

Efectividad de las estatinas y los fármacos reductores del LDL colesterol sin estatinas, en la prevención secundaria de los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

Alumno: Cabrera Sánchez, Lourdes Lucila

Tutor: Dra. Rodríguez Pérez, María del Cristo

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

RESUMEN:

Introducción: La asociación entre valores de colesterol sérico y mortalidad por cardiopatía isquémica es de tipo gradual y continuo, sin detectarse un claro nivel por debajo del cual desaparezca esta asociación. En la prevención secundaria, la actividad preventiva se realiza en pacientes con evidencia de enfermedad vascular aterosclerótica sintomática. Los resultados de los últimos ensayos clínicos aconsejan que todos los pacientes con cardiopatía isquémica y otras manifestaciones de enfermedad aterosclerótica tengan cLDL <100 mg / dl³. Aunque las estatinas se establecen como tratamiento de primera línea para reducir LDL-C, muchos pacientes no pueden lograr una reducción suficiente o tolerar dosis efectivas de estatinas. Los agentes no basados en estatinas actualmente son recomendados como opciones de segunda línea en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Objetivo: En este trabajo se ha presentado un diseño de estudio, a fin de evaluar la efectividad de las estatinas y de los medicamentos para reducir los niveles de colesterol LDL sin estatinas en la prevención secundaria en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

Metodología: Se ha desarrollado un protocolo de investigación experimental tipo ensayo clínico aleatorizado simple ciego mediante la estratificación de una muestra en dos grupos. El estudio que se llevará a cabo en el plazo de 28 meses, consistirá en la aleatorización en dos grupos, uno tratado con agentes basados en estatinas y otro con agentes hipolipemiantes no estatinas, con el fin de analizar su efectividad como método de prevención secundaria.

Resultados: Se espera que los hallazgos amplíen la evidencia previa al demostrar reducciones significativas en el riesgo de enfermedad cardiovascular en todo el espectro de los modos de tratamiento, incluidos los medicamentos que se introdujeron recientemente en la práctica clínica o recientemente apreciados para mejorar el pronóstico.

Palabras clave: *Enfermedad Cardiovascular, Dislipemia, Tratamiento, Estatinas, fármacos no basados en estatinas y reducción de riesgo.*

ÍNDICE

1. Título	5
2. Pregunta en formato PICO	5
3. Pregunta de investigación.	6
4. Antecedentes y estado actual del tema.....	6
4.1. Epidemiología.....	7
4.2. Fármacos para reducir los niveles de colesterol LDL sin estatinas.....	8
5. Justificación	11
6. Hipótesis.....	12
7. Objetivos de la investigación	12
7.1. Principal	12
7.2. Específicos	12
8. Materiales y métodos	13
8.1. Tipo de diseño.....	13
8.2. Población diana y población a estudio	13
8.3. Método de muestreo y calculo muestral	15
8.4. Recogida de datos	15
8.5. Variables	17
8.6. Análisis estadístico.....	20
8.7. Problemas éticos.....	21
8.8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	22
8.9. Estrategia de búsqueda bibliográfica	22
9. Plan de ejecución y organización	24
9.1. Calendario y cronograma	26
9.2. Limitaciones y posibles sesgos	30
9.3. Personal y responsabilidad	30
9.4. Instalaciones	31
9.5. Presupuesto	31

10. Referencias bibliográficas	32
11. Anexos	39
11.1. Modelo de Consentimiento informado.....	39
11.2. Encuesta eventos adversos de los hipolipemiantes utilizados...43	



1. Título:

Efectividad de las estatinas y los fármacos reductores del LDL colesterol sin estatinas, en la prevención secundaria de los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

2. Pregunta en formato PICO

A colación de los objetivos, inicialmente se procedió a determinar la pregunta PICO de investigación:

Tabla 1: Esquema PICO

P	<ul style="list-style-type: none">- Paciente- Población- Descripción	Pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica diagnosticada.
I	<ul style="list-style-type: none">- Intervención- Exposición	Estatinas Fármacos reguladores del colesterol libres de estatina: <ul style="list-style-type: none">- Inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe)- Secuestradores de ácidos biliares- Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9))
C	<ul style="list-style-type: none">- Comparativa	Comparativa <ul style="list-style-type: none">- Interinidad del tratamiento- Dosis- Temporalidad- Adherencia
O	<ul style="list-style-type: none">- Resultado	Reducción del riesgo cardiovascular

3. Pregunta de investigación.

La pregunta formulada a la que se pretenderá dar respuesta es:

¿Cuál es la efectividad de la prevención secundaria del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica diagnosticada tratados con estatinas vs Fármacos reguladores del colesterol libres de estatinas?

4. Antecedentes y estado actual del tema

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en el mundo (1). Afortunadamente, existen muchas terapias beneficiosas tanto para prevenir como para tratar enfermedades cardiovasculares, siendo los inhibidores de la HMG Co-A reductasa, o estatinas, el pilar farmacológico de la prevención primaria y secundaria (2).

La reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C por sus siglas en inglés) detiene la progresión de la aterosclerosis (2, 3) y mejora los resultados clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAE) (4).

Los datos de los Ensayos controlados aleatorizados (ECA) proporcionan información fiable sobre la seguridad de la terapia con estatinas, pero esta información se relaciona con las poblaciones específicas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron tratados por una duración relativamente corta, generalmente menos de 5 años (5-7).

Por otro lado, recientemente, han surgido nuevos datos que demuestran los posibles efectos disglucémicos de las estatinas, lo que llevó a la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) a emitir una advertencia en las etiquetas de esta clase prevalente de medicamentos, indicando que las estatinas aumentan el riesgo de niveles elevados de azúcar en la sangre y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (8, 9).

Además, aunque las estatinas se establecen como tratamiento de primera línea para la reducción de LDL-C, muchas pacientes no pueden lograr una reducción suficiente o tolerar dosis efectivas de estatinas.

4.1. Epidemiología

Las lipidemias, principalmente hipercolesterolemia, son predictores independientes y fuertes de eventos cardiovasculares (ECV). Los datos epidemiológicos, son muy importantes a la hora de determinar las políticas de prevención de ECV.

La prevalencia de la hipercolesterolemia primaria (HP) en la población general se ha estimado en 1: 500 y 1: 1,000,000 respectivamente (10), excepto en regiones con altas tasas de consanguinidad, como Sudáfrica, Líbano y Quebec, donde la prevalencia está cerca de 1/100. Sin embargo, estudios recientes de población no están de acuerdo con estas tasas de prevalencia clásicas, informando estimaciones de 1/200 a 1/250 (11).

A pesar de esta incertidumbre, la HP es un problema importante de salud pública, y faltan estudios que evalúen su prevalencia y características clínicas en las poblaciones mediterráneas (12).

La hipercolesterolemia secundaria se refiere a niveles elevados de lípidos en algunas otras enfermedades como diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedad hepática, etc., cuyos síntomas se asemejan a los de la hipercolesterolemia primaria.

En los Estados Unidos, más de 100 millones, o aproximadamente el 53% de los adultos, tienen niveles elevados de LDL-C (13). Sin embargo, menos del 50% de los pacientes con niveles altos de LDL-C reciben tratamiento para reducir sus niveles, y entre los que reciben tratamiento, menos del 35% logran un control adecuado (13, 14). Además, aproximadamente 31 millones de adultos estadounidenses tienen niveles de colesterol total que exceden los 240 mg / dL, lo que los coloca en aproximadamente el doble del riesgo de ECVAE en comparación con aquellos con niveles de colesterol total que están por debajo de éste valor. (14).

En el caso de España, según el estudio ENRICA en toda la población, el 50.5% tenía hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 200 mg / dL o tratamiento farmacológico) y el 44.9% niveles altos de colesterol de lipoproteína de baja densidad (≥ 130 mg / dL o tratamiento farmacológico), sin diferencias sustanciales relacionadas con el sexo (15).

Además, el 25.5% de los hombres mostraron colesterol de lipoproteína de alta densidad < 40 mg / dL y el 26.4% de las mujeres colesterol de lipoproteína de alta densidad < 50 mg / dL. Además, el 23.2% de los hombres y el 11.7% de las mujeres tenían triglicéridos ≥ 150 mg / dL. La frecuencia de dislipidemia aumentó hasta los 65 años, a excepción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad baja que no varió con la edad. Entre aquellos con colesterol de lipoproteínas de baja densidad, el 53.6% lo sabían y el 44.1% de ellos recibió tratamiento hipolipemiante; entre estos últimos, el 55.7% tenía un nivel controlado (13.2% de todos los hipercolesterolémicos) (15).

Muchos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento dirigido a reducir el LDL-C, especialmente las estatinas, reduce efectivamente el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con un alto riesgo de sufrir enfermedad vascular, en particular infarto de miocardio (16).

Sin embargo, incluso con niveles apropiados de LDL-C, existe un alto riesgo residual de complicaciones aterotrombóticas relacionadas con HDL-C bajo y TG alto. De acuerdo con las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos (NCEP-ATP III), se debe comenzar el tratamiento farmacológico para corregir estos trastornos lipídicos, especialmente en casos de alto riesgo (16).

4.2. Fármacos para reducir los niveles de colesterol LDL sin estatinas

La guía de Cardiología / Asociación Americana del Corazón (AHA, 2013) sobre el tratamiento del colesterol en la sangre enfatizó el uso de estatinas para reducir el LDL-C (17), mientras que un documento de consenso de expertos del *American College of Cardiology* (ACC) más reciente recomendó

considerar agregar ciertas terapias sin estatinas para reducir el LDL-C, como fibratos, niacinas, secuestradores de ácidos biliares, ezetimiba e inhibidores de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) (18).

➤ **Fibratos**

Los fibratos pueden usarse como monoterapia o en terapia combinada con estatinas, y actualmente están aprobados para su uso en hipertrigliceridemia e hiperlipidemia. Los fibratos, son agonistas alfa-receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y ejercen un efecto beneficioso sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos (19).

Los fibratos reducen los niveles de LDL a través del aclaramiento acelerado de lipoproteínas enriquecidas en triglicéridos, y mediadas por proteínas de transferencia de éster de colesterol. Mejoran el HDL al aumentar la síntesis y disminuir su conversión a lipoproteínas de menor densidad. Finalmente, los fibratos reducen los triglicéridos al disminuir la secreción hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y activar la lipoproteína lipasa (19).

➤ **Niacinas**

Si bien los mecanismos no se comprenden completamente, la niacina aumenta el HDL al reducir la transferencia de colesterol de HDL a LDL y VLDL, y al reducir la absorción y excreción hepática (20). Los aumentos en HDL propician la reducción de los niveles de colesterol en los macrófagos de la pared arterial. La niacina también reduce los niveles de LDL y TG a través de la inhibición de la producción de VLDL en el hígado (20).

➤ **Secuestradores de ácidos biliares**

Los secuestradores de ácidos biliares (SAB) ejercen su acción al eliminar los ácidos biliares de la circulación enterohepática. Los SAB son moléculas grandes que actúan a través de un sistema de intercambio iónico, atrapando eficazmente los ácidos biliares en el intestino. Esto da como

resultado una regulación al alza del receptor de LDL y un aumento del aclaramiento sérico del colesterol LDL que conduce a una reducción del 15-25% de esta partícula lipídica (21).

Un beneficio claro de estos medicamentos es que son verdaderos agentes no sistémicos, prácticamente sin interacciones farmacológicas (21).

➤ **Ezetimiba**

La ezetimiba afecta el metabolismo de los lípidos al inhibir selectivamente la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar. Es el primer agente en la clase de inhibidores selectivos de la absorción de colesterol. La ezetimiba actúa en el borde de la mucosa intestinal, inhibiendo la actividad de la proteína Neimann-Pick C1-Like 1 (NPC1-L1), suprimiendo así el transporte de colesterol de la dieta y la bilis a través del borde del intestino delgado hacia el hígado (22).

Lo hace sin afectar la absorción de triglicéridos o vitaminas liposolubles. Las reservas hepáticas reducidas de colesterol conducen a la regulación positiva de los receptores de LDL, a la promoción del metabolismo de LDL y a la disminución de los niveles séricos de colesterol LDL (22).

➤ **Inhibidores de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9)**

Actualmente, hay 2 inhibidores de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 aprobados por la FDA, cada uno de los cuales son anticuerpos monoclonales humanos disponibles para administración subcutánea 1 a 2 veces al mes (23).

Los fármacos Alirocumab y Evolocumab están aprobados para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria en combinación con dieta y terapia con estatinas máximamente tolerada en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren una reducción adicional de LDL-C. Evolocumab está aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica y la hipercolesterolemia familiar homocigótica, mientras

que Alirocumab está aprobado solo para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica (24).

La proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9, una serina proteasa producida predominantemente dentro de los hepatocitos, sirve para regular la densidad del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) en los hepatocitos (24).

5. Justificación

Aunque existe un consenso sobre el valor de reducir el LDL-C, las recomendaciones sobre cómo hacerlo han cambiado con el tiempo. El beneficio clínico de reducir el LDL-C con estatinas sigue siendo ampliamente aceptado.

Las pautas de tratamiento han extendido las recomendaciones de la terapia con estatinas a poblaciones de prevención primaria más amplias, como las personas que tienen un riesgo del 10% o más de 10 años de desarrollar enfermedades cardiovasculares, para personas de 40 a 75 años con un 7.5 % o mayor riesgo de infarto de miocardio, muerte por enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular dentro de los 10 años (25).

Esto ha resultado en un debate público sobre los posibles efectos adversos de las estatinas. Ha surgido preocupación, principalmente basada en informes de estudios observacionales no aleatorizados de datos de atención médica de rutina, sobre asociaciones entre el uso de estatinas y tasas más altas de una amplia gama de eventos adversos, incluido el dolor muscular (es decir, mialgias) o debilidad, disfunción hepática, cataratas, depresión, cognición deteriorada, alteraciones del sueño, y daño renal agudo. Sin embargo se les adjudican potenciales beneficios, como la reducción del riesgo de padecer enfermedades tales como el cáncer, las afecciones respiratorias, las fracturas y la enfermedad de Parkinson (25).

Aun así, la magnitud del beneficio clínico observado con las estatinas es proporcional a la reducción absoluta de LDL-C. En contraste, el beneficio

clínico del uso previamente recomendado de terapias sin estatinas para reducir el LDL-C es menos definitivo, por lo que un análisis se hace pertinente.

6. Hipótesis

A la luz de lo recogido en los antecedentes las hipótesis de partida son:

- Los fármacos clásicos utilizados para el tratamiento del hipercolesterolemia, las estatinas, presentan múltiples efectos secundarios como la alteración del metabolismo glucídico y el riesgo de desarrollar diabetes.
- Los nuevos fármacos no estatinas reductores del colesterol LDL han mostrado ser una alternativa de uso en estos pacientes sin efectos secundarios típicos de las estatinas.

7. Objetivos de la investigación

7.1. Principal

El objetivo del trabajo será el diseño de una investigación que tendrá como fin evaluar la efectividad de las estatinas y de los medicamentos para reducir los niveles de colesterol LDL sin estatinas en la prevención secundaria del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica diagnosticada.

7.2. Específicos

Además del objetivo general se han establecido los siguientes objetivos específicos:

- Describir el perfil sociodemográfico de los pacientes de la muestra, así como factores de riesgo asociados.
- Describir la prevalencia de prescripción del tratamiento hipocolesterolémico: estatinas, fibratos, niacinas, fármacos no estatinas, etc así como la adherencia al tratamiento y la dosis y frecuencia del fármaco según prescripción. Se describirán

igualmente otros tipos de tratamientos habituales para los pacientes de la muestra.

- Conocer el grado de reducción de los niveles de colesterol LDL tras 3, 6 y 12 meses de tratamiento con cualquiera de los fármacos y comparar esa reducción entre fármacos estatinas y no estatinas.
- Determinar y comparar la magnitud de la reducción del riesgo cardiovascular conseguido por las estatinas vs no estatinas.
- Conocer los efectos secundarios por los fármacos recogidos en la historia electrónica del paciente desde el inicio del tratamiento hasta la inclusión del paciente en el estudio.

8. Materiales y métodos

8.1. Tipo de diseño

El diseño de estudio seleccionado para la presente investigación, es un estudio experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado simple ciego (ensayo clínico fase III). El estudio se llevará a cabo en los pacientes que son atendidos en Consulta de Cardiología del hospital “Virgen de la Arrixaca” en El Palmar, Murcia. El estudio tendrá una duración de 2 años y 4 meses (28 meses en total).

8.2. Población diana y población a estudio

La población a estudio que se incluirá en la presente investigación serán pacientes adultos con enfermedad vascular aterosclerótica diagnosticada y en tratamiento con fármacos.

Criterios de inclusión serán:

- Hombres y mujeres entre 18 y 80 años con antecedentes enfermedad vascular aterosclerótica (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica)) y

dislipemia (hipercolesterolemia aislada o hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia).

- Pacientes que no tengan contraindicaciones para el tratamiento con estatinas o cualquier fármaco reductor del colesterol de acuerdo con las pautas ACC/AHA (2018) en el momento de su reclutamiento.
- Haber dado el consentimiento firmado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión serán:

- Cualquier contraindicación conocida para el tratamiento con estatinas o fármacos no estatinas, intolerancia previa a las estatinas en dosis bajas o altas.
- Niveles de enzimas hepáticas más de 2 veces el límite superior de lo normal
- Embarazo o lactancia
- Síndrome nefrótico
- Diabetes mellitus no controlada
- Hipotiroidismo no controlado.
- Niveles en plasma de triglicéridos superiores a 600 mg / dL (6,8 mmol / L)
- Insuficiencia cardíaca congestiva (estadio C o D según la ACC/AHA),
- Cardiopatía valvular hemodinámicamente importante
- Afecciones gastrointestinales que afectan la absorción de fármacos

- Tratamiento con otros fármacos que afectan gravemente farmacocinética de estatinas o el tratamiento con otros fármacos reguladores del colesterol.

8.3. Método de muestreo y calculo muestral

Se ha estimado un tamaño muestral de 822 pacientes para una potencia del 80% con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 2%; esto se ha estimado teniendo en cuenta unas pérdidas del 20%.

El método de muestreo será exhaustivo y aleatorizado. Se considerará a todos los pacientes admitidos en la Consulta de cardiología del hospital Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (en El palmar , Murcia) que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. La idoneidad de los mismos será establecida mediante el análisis de las historias clínicas. Se solicitará la firma de un consentimiento informado, además del permiso correspondiente al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del centro correspondiente.

Teniendo en cuenta la prevalencia a priori de la dislipemia en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se espera llegar a conformar la muestra necesaria en los primeros 4 meses del estudio.

8.4. Recogida de datos

Tras la captación inicial y la firma del consentimiento informado, los pacientes serán aleatorizados para recibir tratamiento convencional mediante estatinas o tratamiento mediante Fármacos reguladores del colesterol libres de estatinas (Inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe), secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9)).

El método utilizado consistirá en la aleatorización en bloque. Este tipo de aleatorización, está diseñado para aleatorizar sujetos en grupos que dan como resultado tamaños de muestra iguales. Este método se utiliza para garantizar un equilibrio del tamaño de la muestra en todos los grupos a lo largo del tiempo.

Debido a que el tamaño del bloque lo determina el investigador y debe ser un múltiplo del número de grupos (es decir, con dos grupos de tratamiento, tamaño de bloque de 4, 6 u 8), los bloques se usarán en el estudio serán en incrementos más pequeños, ya que de esa manera se podrá controlar más fácilmente el equilibrio.

Después de determinar el tamaño del bloque, se calcularán todas las combinaciones equilibradas posibles de asignación dentro del bloque (es decir, igual número para todos los grupos dentro del bloque). Los bloques se elegirán al azar para determinar la asignación de los pacientes en los grupos.

Se controlarán las covariables dentro de los grupos, con el fin de eliminar el riesgo de sesgo en el análisis estadístico y que no reduzca el poder del estudio. De esa forma, se intentará controlar los grupos por edad y sexo, para que entre los grupos la distribución de esas 2 variables sea homogénea.

La medicación del estudio se asignará también de forma aleatoria. No habrá período de rodaje o lavado. La medicación del estudio se proporcionará con receta. Los pacientes serán seguidos en los centros de salud y la consulta de cardiología correspondientes después de 12, 24 y 48 semanas.

Si, a las 48 semanas, el nivel de colesterol total en plasma fuera superior a 190 mg / dL (5.0 mmol/L), las dosis podrían aumentarse. Si el LDL-C disminuyera a menos de 39 mg / dL (1.0 mmol/L), un investigador sería notificado y podría considerar reducir las dosis.

Todos los niveles de lípidos y lipoproteínas se medirán a partir de muestras de sangre en ayunas. Dichas mediciones, junto con las enzimas hepáticas y otras mediciones de laboratorio, se realizarán al inicio del estudio, a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del estudio, y 3 meses después de la finalización del estudio. Todas las mediciones se realizarán en un laboratorio. Los resultados de las mediciones de lípidos y lipoproteínas no se revelarán al personal del estudio durante el estudio.

Se elaborará una plantilla de recogida de datos electrónica y se adiestrará a los investigadores en la cumplimentación y toma de decisiones

durante el tiempo que dure el estudio; de esa manera, se intentará homogeneizar la recogida de los datos.

8.5. Variables

El resultado clínico primario será el tiempo hasta la primera aparición de un evento coronario mayor, definido como muerte coronaria, hospitalización por infarto agudo de miocardio no mortal o paro cardíaco con reanimación. Los posibles casos de infarto de miocardio se adjudicarán de acuerdo con las directrices actuales de la Sociedad Europea Conjunta de Cardiología / Colegio Americano de Cardiología.

Habrán 3 resultados secundarios compuestos preespecificados:

- 1) Eventos cardiovasculares mayores** (cualquier evento primario más accidente cerebrovascular; el diagnóstico de accidente cerebrovascular requerirá evidencia de un déficit neurológico, generalmente localizado, que dura 24 horas o hasta la muerte, generalmente confirmado por diagnóstico por imagen);
- 2) Cualquier evento de enfermedad coronaria** (cualquier evento primario más cualquier procedimiento de revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable);
- 3) Cualquier evento cardiovascular** (cualquiera de los primeros más hospitalización con un diagnóstico primario de insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad arterial periférica, definida como un nuevo diagnóstico clínico u hospitalización para dicha enfermedad).

Además, los componentes individuales de los puntos finales compuestos también se especificarán previamente como resultados secundarios, al igual que la mortalidad por todas las causas.

Además de los informes por protocolo de los investigadores, los monitores revisarán los registros de los pacientes a intervalos regulares para buscar posibles puntos finales.

Variables Sociodemográficas

Variable	Valor	Tipo de variable
Edad	18-30 30-50 50-80	Cuantitativa discreta
Sexo	Mujer Hombre	Cualitativa nominal
Estudios realizados	Analfabeto Primarios Secundarios Universitarios	Cualitativa ordinal
Estado civil	Casado/a Viudo/a Soltero/a	Cualitativa policotómica
Situación laboral	Trabaja No trabaja	Cualitativa dicotómica
Consumo de tabaco previo	SI NO	Cualitativa dicotómica
Consumo de alcohol previo	SI NO	Cualitativa dicotómica

Variables Biomédicas

Variable	Valor	Tipo de variable
Peso	Kg	Cuantitativa continua

Talla	Cm	Cuantitativa continua
Presión arterial	mmHg	Cuantitativa continua
Frecuencia cardiaca	Latidos/min	Cuantitativa discreta
ECG	Normal Alteraciones electrocardiográficas	Cualitativa dicotómica

Variables Bioquímicas

Variable	Valor	Tipo de variable
Glucemia	mg/dL	Cuantitativa continua
Creatinina	mg/dL	Cuantitativa continua
Creatinquinasa	U/L	Cuantitativa continua
Enzimas hepáticas: Aspartato aminotransferasa(AST) Alanina aminotransferasa(ALT)	U/L	Cuantitativas continuas
Colesterol total	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol LDL	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol HDL	mg/dL	Cuantitativa continua
Triglicéridos	mg/dL	Cuantitativa continua

Antecedentes y comorbilidades

Variable	Valor	Tipo de variable
Diabetes	SI NO Año de diagnóstico	Cualitativa dicotómica
HTA	SI	Cualitativa dicotómica

	NO Año de diagnóstico	
Dislipidemia	SI NO Año de diagnóstico	Cualitativa dicotómica
Tabaco	SI NO	Cualitativa dicotómica

Variables farmacológicas

Variable	Valor	Tipo de variable
Fármacos para otras patologías con interacción con la terapia aplicada.	Digoxina Teofarma® Tegretol® Colchimax® Rasilez® Sintrom® Trangorex® Masdil® Manidon®	Cualitativa nominal
Duración en meses		Cuantitativa discreta
Frecuencia	Diaria Semanal Mensual	Cualitativa policotómica

A partir de estas variables primarias se construirán otras secundarias en la base de datos del estudio para su posterior análisis estadístico.

8.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se resumirán utilizando la media y desviación estándar, si tienen una distribución normal y mediana y rango intercuartílico

cuando no sea normal. Las variables cualitativas se resumirán según la frecuencia observada y su IC95% o mediante percentiles, cuartiles, etc.

Se compararán las medias entre los grupos mediante la t-Student y los porcentajes mediante el test de la Chi cuadrado. Se asumirán que las diferencias detectadas son significativas para un valor de la p menor o igual a 0,05. Si las variables no siguieran una distribución normal se aplicarán las pruebas no paramétricas pertinentes.

Las variables que hayan resultado de interés en el bivariado se someterán a análisis multivariado. Se realizarán modelos de regresión de Cox donde la variable dependiente será el riesgo cardiovascular (RCV) medido como bajo o alto para cada grupo según el tipo de tratamiento adjudicado. Los modelos se ajustarán por las variables independientes y por el tiempo de permanencia en uno u otro tratamiento. Se obtendrán así los riesgos relativos (RR) de cada fármaco frente a la mejora del RCV.

Los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

8.7. Problemas éticos

El estudio, según lo determinado por la declaración de Helsinki, no contendrá ningún identificador de sujeto. Las historias clínicas serán entregadas a los investigadores sobre la base del consentimiento implícito de los participantes y los permisos necesarios solicitados al CEIC. Para ello, el trabajo será presentado previamente al CEIC de referencia y las autoridades sanitarias responsables y se seguirán sus recomendaciones. El estudio no conlleva ningún procedimiento invasivo y los fármacos que se usarán están aprobados por la AEMPs y son de uso habitual en la clínica.

La participación será voluntaria y los participantes serán informados de la confidencialidad de su participación.

Los datos serán exportados de forma anonimizada a una base de datos para su análisis. La base será custodiada por la investigadora principal, así como los consentimientos firmados por los participantes tal como prevee la Ley

Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

8.8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

El impacto cardiovascular beneficioso del tratamiento con estatinas está bien establecido. Esta investigación proporcionará una evaluación cuantitativa en el contexto de la prevención secundaria de las ECV al incorporar agentes no basados en estatinas.

Los hallazgos ampliarán la evidencia previa al demostrar reducciones significativas en el riesgo de ECV en todo el espectro de los modos de tratamiento, incluidos los medicamentos que se introdujeron recientemente en la práctica clínica o recientemente apreciados para mejorar el pronóstico. De esta forma, esperamos detectar una menor proporción de efectos adversos cuando se utilizan los nuevos fármacos no estatinas sin detrimento sobre la capacidad hipolipemiante ni sobre la disminución del RCV.

8.9. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la contextualización de los antecedentes del tema y la justificación del trabajo, se realizó una revisión de la literatura actual. Para ello, se procedió a:

1. Seleccionar los buscadores y las bases de datos técnico-científicas.
2. Establecer los criterios de inclusión y exclusión de los documentos.
3. Identificar las palabras clave y/o descriptores en ciencias de la salud.
4. Aplicar las combinaciones de búsqueda.
5. Determinar el proceso de selección de los documentos.

De tal manera, las bases de datos seleccionadas para las búsquedas fueron Pubmed, Scopus, Web of Science, SciELO y Cochrane.

De los documentos encontrados en las búsquedas, se incluyeron:

- Todo tipo de investigaciones, guías clínicas, recomendaciones en la práctica clínica, libros y tratados.
- Documentos disponibles a texto completo.

Se excluyeron

- Documentos anteriores a 2009
- Publicaciones en otras lenguas que no fueran inglés y español.

Una vez establecidos los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a identificar las palabras clave, que fueron las siguientes:

- 'statin'
- 'ezetimibe'
- 'PCSK9'
- 'inhibitor'
- 'colestipol'
- 'cholestyramine'
- 'low-density lipoprotein cholesterol',
- 'LDL-C'
- 'major vascular events'
- 'prevention'

Combinadas con los operadores booleanos AND y OR

La búsqueda inicial proporcionó un vasto número de documentos que fueron cribados inicialmente por los límites de búsqueda en cuanto a fecha de publicación, lengua y disponibilidad a texto completo. Posteriormente se procedió a leer tanto los títulos como los abstracts de los documentos restantes descartando aquellos que no eran relevantes a la temática o eran duplicados.

Finalmente, una lectura a texto completo permitió incluir aquellos documentos de relevancia clínica o actualización de evidencia, con los que se procedió a redactar la parte teórica del presente estudio.

9. Plan de ejecución y organización

El plan de ejecución se dividirá en 3 fases:

➤ **Primera fase:** duración estimada de 4 meses, los cuales estarán comprendidos desde septiembre .2019 a diciembre de 2019, ambos incluidos. Consistirá en:

- Diseño del estudio.
- Aprobación del CEIC
- Información sobre el estudio a los pacientes y al equipo implicados obteniendo su aprobación.
- Firma de consentimiento informado.
- Búsqueda bibliográfica y lectura crítica.
- Búsqueda de recursos económicos que financien el proyecto.
- Se conformará la muestra y se inicia el estudio.
- Asignación de los pacientes al grupo de intervención y grupo control.

➤ **Segunda fase: Duración estimada 12 meses, comprendidos desde enero de 2020 a diciembre de 2020, ambos inclusive. Constará de:**

- Recogida de datos previo al inicio y en cada fase de medición:

Datos iniciales

- Datos sociodemográficos

- Datos biomédicos
- Antecedentes y comorbilidades
- Fármacos para otras patologías, importantes por su grado de interacción.
- Datos bioquímicos
 - Glucemia
 - Creatinina
 - Creatinquinasa
 - Enzimas hepáticas: AST, ALT
 - Colesterol total
 - Colesterol LDL
 - Colesterol HDL
 - Triglicéridos

Datos a los 3, 6 y 12 meses

- Datos bioquímicos
 - Glucemia
 - Creatinina
 - Creatinquinasa
 - Enzimas hepáticas: AST, ALT
 - Colesterol total
 - Colesterol LDL
 - Colesterol HDL
 - Triglicéridos
 - Intervención
 - Conformación de la BBDD. Control de calidad y verificación
- **Tercera fase: Duración estimada 12 meses, comprendidos desde enero de 2021 a diciembre de 2021, ambos inclusive. Constará de:**
- Finalización de la intervención
 - Datos a los 3 meses tras la finalización de la intervención
 - **Datos bioquímicos**

- Glucemia
 - Creatinina
 - Creatinquinasa
 - Enzimas hepáticas: AST, ALT
 - Colesterol total
 - Colesterol LDL
 - Colesterol HDL
 - Triglicéridos
-
- Análisis y estudio estadístico de los datos obtenidos.
 - Interpretación de los resultados.
 - Discusión y conclusiones.
 - Divulgación de los resultados del estudio.

9.1. Calendario y cronograma

El presente proyecto de investigación estará sujeto a una delimitación temporal para su desarrollo. En el diagrama de Gantt a continuación se presenta la distribución temporal.

FASE 1: Septiembre de 2019- Diciembre 2019

ACTIVIDAD TAREA	PERSONAS INVOLUCRADAS		MESES														
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D			
Diseño del estudio	Investigador principal	1º AÑO															
Aprobación del CEIC		2º AÑO															
Información del estudio		3º AÑO															
Firma del consentimiento	Investigadores colaboradores																

<p>ACTIVIDAD TAREA</p> <p>Búsqueda bibliográfica y lectura crítica.</p>	<p>PERSONAS INVOLUCRADAS</p> <p>Investigador principal</p> <p>Investigadores colaboradores</p>	<p>1º AÑO</p> <p>2º AÑO</p> <p>3º AÑO</p>	<p>MESES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>E</th><th>F</th><th>M</th><th>A</th><th>M</th><th>J</th><th>J</th><th>A</th><th>S</th><th>O</th><th>N</th><th>D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="background-color: #c8e6c9;"></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																				
E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																								
<p>ACTIVIDAD TAREA</p> <p>Búsqueda de recursos económicos</p>	<p>PERSONAS INVOLUCRADAS</p> <p>Investigador principal</p>	<p>1º AÑO</p> <p>2º AÑO</p> <p>3º AÑO</p>	<p>MESES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>E</th><th>F</th><th>M</th><th>A</th><th>M</th><th>J</th><th>J</th><th>A</th><th>S</th><th>O</th><th>N</th><th>D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="background-color: #c8e6c9;"></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																				
E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																								
<p>ACTIVIDAD TAREA</p> <p>Conformación de la muestra</p> <p>Aleatorización y conformación de grupos</p>	<p>PERSONAS INVOLUCRADAS</p> <p>Investigador principal</p> <p>Investigadores colaboradores</p>	<p>1º AÑO</p> <p>2º AÑO</p> <p>3º AÑO</p>	<p>MESES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>E</th><th>F</th><th>M</th><th>A</th><th>M</th><th>J</th><th>J</th><th>A</th><th>S</th><th>O</th><th>N</th><th>D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="background-color: #c8e6c9;"></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																				
E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																								

FASE 2: Enero 2020-Diciembre 2020

<p>ACTIVIDAD TAREA</p> <p>Recogida de datos iniciales</p> <p>Comienzo de la intervención</p>	<p>PERSONAS INVOLUCRADAS</p> <p>Investigador principal</p> <p>Investigadores colaboradores</p>	<p>1º AÑO</p> <p>2º AÑO</p> <p>3º AÑO</p>	<p>MESES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>E</th><th>F</th><th>M</th><th>A</th><th>M</th><th>J</th><th>J</th><th>A</th><th>S</th><th>O</th><th>N</th><th>D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #c8e6c9;"></td><td style="background-color: #c8e6c9;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																				
E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D																																								

ACTIVIDAD TAREA	PERSONAS INVOLUCRADAS		MESES													
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
Primer cribado	Investigador principal	1º AÑO														
Segundo cribado		2º AÑO														
Cribado final		3º AÑO														
Digitalización de los datos	Investigadores colaboradores															

FASE 3: Enero 2021-Diciembre de 2021

ACTIVIDAD TAREA	PERSONAS INVOLUCRADAS		MESES													
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
Seguimiento post intervención	Investigador principal	1º AÑO														
		2º AÑO														
		3º AÑO														
Análisis y estudio estadístico de los datos obtenidos	Todos los investigadores	1º AÑO														
		2º AÑO														
		3º AÑO														
Interpretación de los resultados.	Investigador principal	1º AÑO														
Discusión y conclusiones		2º AÑO														
		3º AÑO														
	Investigadores colaboradores															

ACTIVIDAD TAREA	PERSONAS INVOLUCRADAS		MESES														
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D			
Divulgación de los resultados	Todos los investigadores	1º AÑO															
		2º AÑO															
		3º AÑO															



9.2. Limitaciones y posibles sesgos

Las posibles limitaciones del trabajo estarán sujetas a la captación de los pacientes en cuanto al número de personas incluidas, y la adherencia a los fármacos.

Al tratarse de un estudio piloto, la muestra no será de gran tamaño por lo que los resultados no serán significativos inicialmente, aunque podrán sustentar la realización de un proyecto futuro de mayor tamaño.

Por otro lado, el seguimiento de la intervención se realizará en los centros de salud de los pacientes, no se realizarán seguimientos específicos con respecto a la adherencia de los pacientes al tratamiento, lo que puede sesgar los resultados finales.

Otra de las limitaciones sería la aparición de eventos adversos relacionados con la medicación que obliguen a los participantes a abandonar o modificar el tratamiento. Aún así, todos estos casos de abandono serán contabilizados y analizados para identificar si existieran diferencias con respecto a los que continúan que pudieran sesgar el estudio.

Por su parte, se seleccionó también el método de investigación simple ciego; este es un procedimiento de investigación específico en el que los investigadores (y los que participan en el estudio) no informan a los participantes qué fármaco concreto se les está administrando, ni si se les ha incluido en el grupo control o de intervención. Esto se hace para garantizar que los participantes no sesguen los resultados al actuar de la manera en que "piensan" que deben actuar.

9.3. Personal y responsabilidad

El personal necesario para llevar a cabo la investigación será de tres personas.

Investigador Principal: Recabará la autorización de los responsables sanitarios para el acceso a las historias, además de recabar la aprobación del CEIC de referencia, previo al inicio del estudio. Será la persona encargada de

la captación de los pacientes, lectura de las historias clínicas, administración de los consentimientos (pacientes y CEIC) y elaboración del listado final de participantes en base a los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, supervisará la creación de la BBDD para el estudio y participará en el análisis de datos, interpretación de los mismos y la redacción de artículos y comunicaciones a Congresos para la difusión científica de los resultados.

Investigadores Colaboradores: encargados del cegamiento, de la asignación aleatoria de la medicación y de la evaluación, así como de las fases posteriores de análisis, interpretación y difusión de los resultados.

9.4. Instalaciones

Para este estudio se contará con las instalaciones necesarias:

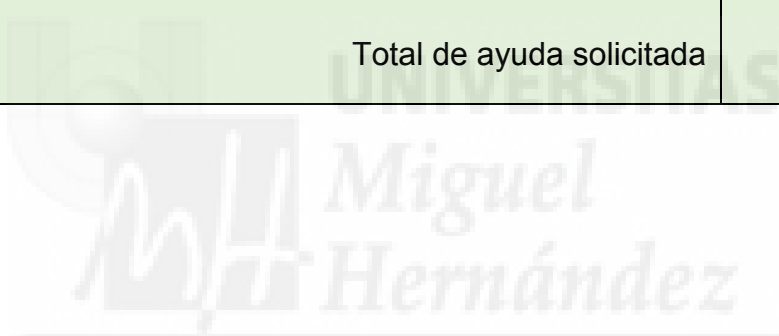
- Hospital para la selección de los participantes.
- Centros de salud para la intervención.
- Laboratorio para el análisis de las muestras.
- Asesoramiento metodológico en la Unidad de Investigación del Hospital para el análisis de los resultados.

9.5. Presupuesto

El material necesario, así como la partida presupuestaria se presentan a continuación

PRESUPUESTO SOLICITADO	
GASTOS DE EJECUCIÓN:	
a) Adquisición de bienes y contratación de servicios (Inventariable, fungible y otros gastos)	
Un ordenador portátil y una impresora	800€
Material de oficina y papelería (cartuchos de tinta para impresora, folios, bolígrafos...)	300€

Subtotal	1100€
DESPLAZAMIENTO Y DIETAS:	
b) Viajes y dietas	
1 congreso (al finalizar el estudio)	1.100€
Subtotal	1.100€
PERSONAL:	
c) Contratación de personal	
1 estadístico (10 horas)	200€
Subtotal	200€
Total de ayuda solicitada	2.400€



10. Referencias bibliográficas

1. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011 Jul;7(7):399.
2. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 1;365(22):2078-87.
3. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *Jama*. 2016 Dec 13;316(22):2373-84.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.
5. Blackburn, R. M. (2016). Exploring the effectiveness of statins for primary prevention of cardiovascular disease in people with severe mental illness (Doctoral dissertation, UCL (University College London)).
6. Michos ED, Sibley CT, Baer JT, Blaha MJ, Blumenthal RS. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH

- (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jun 5;59(23):2058-64.
7. Yang Q, Zhong Y, Gillespie C, Merritt R, Bowman B, George MG, Flanders WD. Assessing potential population impact of statin treatment for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in the USA: population-based modelling study. *BMJ open*. 2017 Jan 1;7(1):e011684.
 8. Anand K, Sketris I, Zhang Y, Levy A, Gamble JM. The impact of US FDA and Health Canada warnings related to the safety of high-dose simvastatin. *Drugs-real world outcomes*. 2017 Dec 1;4(4):215-23.
 9. Axsom K, Berger JS, Schwartzbard AZ. Statins and diabetes: the good, the bad, and the unknown. *Current atherosclerosis reports*. 2013 Feb 1;15(2):299.
 10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart journal*. 2016 Aug 28;37(39):2999-3058.
 11. Watts GF, Shaw JE, Pang J, Magliano DJ, Jennings GL, Carrington MJ. Prevalence and treatment of familial hypercholesterolaemia in Australian communities. *International journal of cardiology*. 2015 Apr 15;185:69.

12. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Homozygous familial hypercholesterolaemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolaemia Foundation (FHF). *Clínica e investigación en arteriosclerosis: publicacion oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis*. 2015;27(2):80-96.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol--United States, 1999-2002 and 2005-200. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2011 Feb 4;60(4):109.
14. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, De Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-48.
15. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012 Jun 1;65(6):551-8.
16. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American

- Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Journal of the American college of Cardiology. 2008 Apr 15;51(15):1512-24.
17. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2014 Jul 1;63(25 Part B):2889-934.
18. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC, Writing Committee. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Journal of the American College of Cardiology. 2016 Jul 5;68(1):92-125.
19. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. Current pharmaceutical design. 2013 May 1;19(17):3124-31.
20. Hochholzer W, Berg DD, Giugliano RP. The facts behind niacin. Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2011 Oct;5(5):227-40.

21. Baghdasaryan A, Fuchs CD, Österreicher CH, Lemberger UJ, Halilbasic E, Pählman I, Graffner H, Krones E, Fickert P, Wahlström A, Ståhlman M. Inhibition of intestinal bile acid absorption improves cholestatic liver and bile duct injury in a mouse model of sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2016 Mar 1;64(3):674-81.
22. Zhong Y, Wang J, Gu P, Shao J, Lu B, Jiang S. Effect of ezetimibe on insulin secretion in db/db diabetic mice. *Experimental diabetes research*. 2012 Oct 17;2012.
23. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Aug 5;64(5):485-94.
24. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mahaffey KW. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *American heart journal*. 2014 Nov 1;168(5):682-9.
25. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2019 Jun 25;73(24):3168-209.



11. Anexos

11.1. Modelo de Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Efectividad de las estatinas y los fármacos reductores del LDL colesterol sin estatinas, en la prevención secundaria de los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lourdes Lucila Cabrera Sánchez

CENTRO DE TRABAJO: Médico de Familia de El Centro de Salud El Palmar

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio será desarrollado en Murcia durante los años 2019-2021, en pacientes seguidos por la consulta de Cardiología del Hospital "Virgen de la Arrixaca" con enfermedad vascular aterosclerótica diagnosticada previa, con un número total de participantes de 822 pacientes.

Este estudio pretende comprobar la prevención de problemas derivados de la elevación del colesterol en sangre, mediante la administración de diferentes fármacos específicos para ello, en pacientes con enfermedad vascular

ateroesclerótica diagnosticada previa. Por tanto, su participación en este estudio consistirá en:

- una visita inicial donde se recogerán:
 - Datos sociodemográficos
 - Datos biomédicos
 - Antecedentes y comorbilidades
 - Fármacos para otras patologías con interacción con la terapia aplicada.
 - Analítica de sangre con:
 - Glucemia
 - Creatinina
 - Creatinquinasa
 - Enzimas hepáticas: AST, ALT
 - Colesterol total
 - Colesterol LDL
 - Colesterol HDL
 - Triglicéridos

- 4 revisiones a los 3, 6, 12 y 15 meses de su:
 - Analítica de sangre con:
 - Glucemia
 - Creatinina
 - Creatinquinasa
 - Enzimas hepáticas: AST, ALT
 - Colesterol total
 - Colesterol LDL
 - Colesterol HDL
 - Triglicéridos

Todo ello mediante analíticas en sangre realizadas por los profesionales adjuntos al proyecto.

Todos los datos que se recojan en el estudio, serán utilizados por los investigadores de este estudio con la finalidad citada anteriormente, y serán tratados con total confidencialidad.

Además debe saber, que no existe un riesgo principal asociado, ya que se trata de un estudio que no conlleva ninguna prueba o procedimiento invasivo.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a la obtención de información actualizada sobre la prevención secundaria del riesgo cardiovascular.

Según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

CONFIDENCIALIDAD

Con la aplicación de la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.
- Tanto el Centro como el Promotor y el Investigador son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

El investigador principal de este estudio en este centro es Lourdes Lucila Cabrera Sánchez. Si durante la realización de este estudio le surge alguna cuestión relacionada con el puede consultar con ella en el teléfono que se le ha facilitado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Lourdes Lucila Cabrera Sánchez

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

11.2. Encuesta eventos adversos de los hipolipemiantes utilizados.

Marque con una X cuáles de estos síntomas aparecen durante el estudio.

- dolor abdominal
- nauseas y/ vómitos
- diarrea
- estreñimiento
- intenso dolor en las articulaciones
- dolores o molestias que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo
- Cefalea
- Alteraciones del sueño
- Otros (cualquier otro síntoma/signo de nueva aparición durante el nuevo tratamiento en estudio)...