



LAS ESTATINAS Y RIESGO DE DIABETES TIPO 2

STATINS AND RISK OF TYPE 2 DIABETES



Autora: Elena María Hidalgo Luque
Universidad de Sevilla - Facultad de Farmacia





LAS ESTATINAS Y RIESGO DE DIABETES TIPO 2

TRABAJO FIN DE GRADO

Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Grado en Farmacia
Departamento de Farmacología

Revisión sistemática

Autora: Elena María Hidalgo Luque
Tutora: María Álvarez de Sotomayor Paz

Fecha de presentación: 10/07/2020

Hora de presentación: 9:30h

Lugar de presentación: Aula virtual

<https://eu.bbcollab.com/guest/1f588125bddf48f4b1fd6b12b5971db6>

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objeto el estudio del desarrollo y aparición de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 en personas con un tratamiento prolongado de estatinas.

Las estatinas son unos de los fármacos más utilizados en el mundo para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Actualmente, es el fármaco de elección autorizado en España como prevención secundaria. Entre los diferentes tipos de estatinas se encuentran la pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina. Todas ellas son prescritas con el principal propósito de inhibir la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG- Coa reductasa), disminuyendo de esta manera el riesgo cardiovascular hasta un 60-70%. Las singulares características de cada una de ellas inducen diversos efectos en relación al riesgo de diabetes tipo 2.

Tras una revisión sistemática se observa que el tratamiento con estatinas produce un aumento del riesgo de diabetes tipo 2. De manera general es mayor en las estatinas lipófilas, a dosis elevadas, con una duración del tratamiento larga y con mayor potencia hipocolesterolemiantes. La rosuvastatina, simvastatina y atorvastatina se encuentran en este grupo. El riesgo de diabetes tipo 2 oscila entre un 9% y un 13% de los pacientes tratados. No obstante, existen estatinas con un riesgo significativamente inferior, o que incluso ayudan a una disminución de niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en sangre. Dentro de esta clase están la pravastatina y la pitavastatina, con una capacidad reductora de aproximadamente un 18% de esta heteroproteína.

Esta relación entre el tratamiento con estatinas y el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 es mayor en personas de sexo femenino, con edad avanzada, con una situación de diabetes familiar previa o con enfermedades cardiovasculares anteriores, aunque de manera individualizada los datos no son concluyentes.

Palabras Clave:

Diabetes Mellitus

Estatinas

HbA1c

Riesgo cardiovascular

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ÍNDICE	4
1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVOS	15
4. METODOLOGÍA	15
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
5.1 - ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECAs)	16
5.2 - META-ANÁLISIS.....	19
5.3 FACTORES DE RIESGO PARA LA INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 2 26	
5.3.1- FACTORES DE RIESGO EN EL PACIENTE	26
5.3.2- FACTORES DE RIESGO ENTRE LAS ESTATINAS	27
5.4 - MECANISMOS	31
5.5 - REPERCUSIÓN CLÍNICA (BALANCE BENEFICIO-RIESGO)	32
5.5.1- RIESGOS.....	32
5.5.2- BENEFICIOS.....	33
6. CONCLUSIÓN	34
7. BIBLIOGRAFÍA	35

1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CYP2C9:	Citocromo P2C9
CYP3A4:	Citocromo P450 4A4
DME:	Diferencia de media estandarizada
DMT2:	Diabetes Mellitus tipo 2
ECAs:	Ensayos clínicos aleatorizados
GPA:	Glucosa plasmática en ayunas
HbA1c:	Hemoglobina Glicosilada
HDL:	High Density Lipoprotein
HMG-CoA:	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
IC:	Intervalo de confianza
IMC:	Índice de Masa Corporal
J-PREDICT:	Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance
JÚPITER:	Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LDL:	Low density Lipoprotein
OBS:	Estudios observacionales
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds Ratio
PROSPER:	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
RCV:	Riesgo Cardiovascular
RR:	Riesgo Relativo
VLDL:	Very low density lipoprotein
WHI:	Women's Health Initiative
WOSCOPS:	West of Scotland Coronary Prevention Study
HPS:	Heart Protection Study

2. INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de Medicina Interna define el **colesterol** como “una sustancia necesaria para nuestro organismo, que debe ser transportada por sangre a través de lipoproteínas debido a que es insoluble en agua”. Puede ser producido por todos los tejidos, pero principalmente es sintetizado por el hígado y el intestino delgado (Carretero, 2008). El colesterol total, no debe ser superior a 200 mg/dl, debido a que el riesgo de enfermedad cardiovascular por encima de este valor aumenta.

Los **triglicéridos** son un tipo de grasa presente tanto en el tejido adiposo como en el torrente sanguíneo. Los valores normales de triglicéridos se encuentran en torno a 150-200 mg/dl (Carretero, 2008).

Los **fosfolípidos** son moléculas anfipáticas, es decir, tienen un extremo hidrófilo y otro hidrófobo, con función principalmente estructural. Están formadas por una molécula de glicerol unida a dos ácidos grasos y un grupo fosfato (Argüeso, 2011).

Las **lipoproteínas** están formadas por dos partes. Una parte externa, soluble en agua, formada por colesterol, fosfolípidos y proteínas; y una interna, insoluble en agua, formada por ésteres del colesterol y triglicéridos.

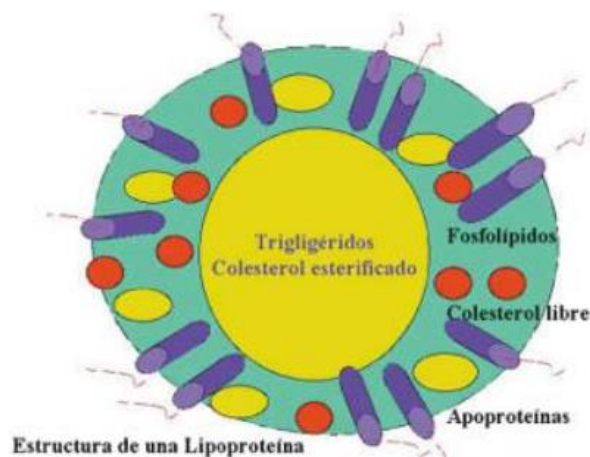


Figura 1. Estructura de las lipoproteínas (Zavala, 2000).

Existen diferentes tipos de lipoproteínas dependiendo de la composición de estas, y con densidades diferentes denominadas HDL, LDL, VLDL y quilomicrones (Carretero, 2008):

- **Lipoproteínas LDL:** Son las proteínas de baja densidad. Contienen una proteína denominada apoB. Comúnmente, este tipo es denominado colesterol “malo”, debido a que tiende a acumularse a nivel de las arterias, formando ateromas y dando lugar posteriormente a enfermedades coronarias. Cuando el nivel en sangre es mayor a 130 mg/dl, el riesgo a tener una enfermedad cardiovascular es muy elevado.
- **Lipoproteínas HDL:** Son las lipoproteínas de alta intensidad. Contienen una proteína denominada apoA. Comúnmente denominado colesterol “bueno”, se encarga de realizar la ruta inversa, devuelve el exceso de colesterol encontrado en los tejidos hasta el hígado para posteriormente eliminarlo a través de la bilis (Sociedad Española de Medicina Interna, 2020). Cuando el nivel en sangre es menor a 40 mg/dl el riesgo a desarrollar una enfermedad cardiovascular aumenta.
- **Lipoproteínas VLDL:** Son las lipoproteínas de muy baja densidad. Se encargan del transporte de triglicéridos desde el hígado hasta el músculo y el tejido adiposo. El nivel normal en sangre oscila entre 2 – 30 mg/ dl.
- **Quilomicrones:** Se encargan de transportar los triglicéridos desde el intestino hasta todos los tejidos (Carretero, 2008).

El riesgo cardiovascular se asocia tanto a niveles de colesterol alto, como a otros factores; por ello este riesgo no se podría determinar solamente con los valores de colesterolemia. Existen diferentes tablas para poder valorar el riesgo de cada grupo de personas, entre ellas las tablas Framingham; las tablas SCORE (con una estimación más elevada de la cantidad de pacientes mayores de 65 años que deben de ser tratados) y un proyecto donde se adaptan las tablas Framingham a la población española, denominado REGICOR (San Vicente Blanco, 2008).

Se utilizan las **tablas REGICOR** como ayuda para la resolución del riesgo cardiovascular (RCV). En ellas se consideran los siguientes datos:

- Riesgo alto: $\geq 20\%$	- Riesgo moderado: entre el 10 y el 19%
- Riesgo bajo: entre el 5 y el 9 %	- Riesgo muy bajo: $<5\%$

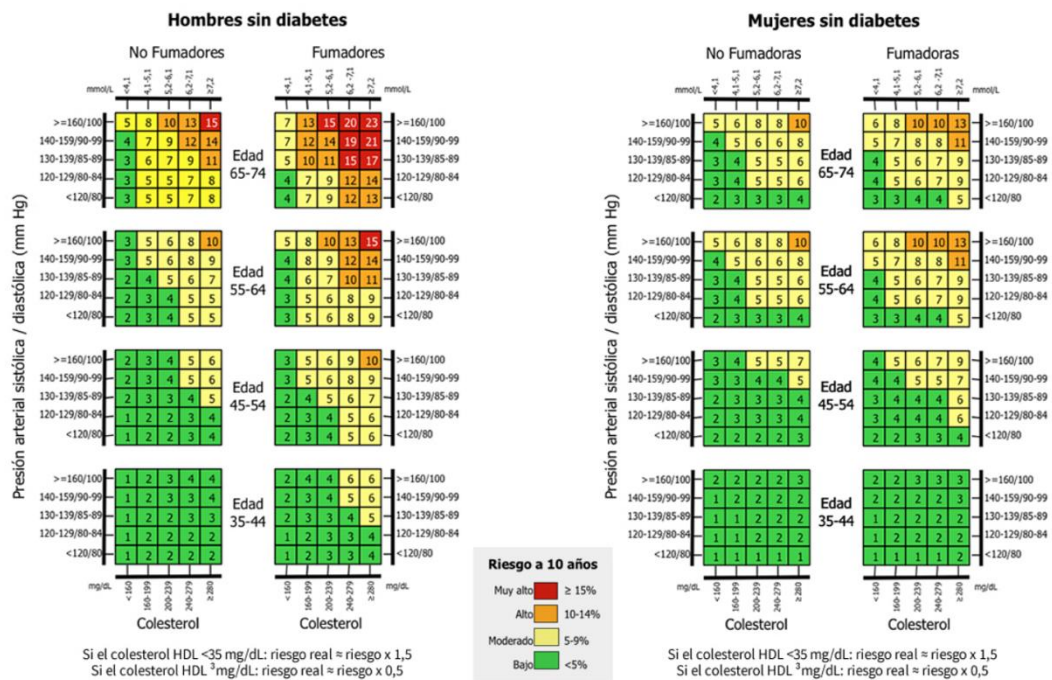


Figura 2. Tablas REGICOR. (REGICOR, 2009)

Como se puede observar en la figura 2, para identificar el RCV se tiene en cuenta si la persona tiene diabetes, si es fumador/a actual, su colesterol total, la presión sistólica/diastólica, el sexo y la edad. Cuando el resultado nos lleva a un recuadro rojo, el riesgo es muy elevado; contrariamente, si todos estos factores nos llevan hacia un recuadro verde, el riesgo de enfermedad cardiovascular es bajo.

Observando estas tablas REGICOR, se asocia un mayor riesgo cardiovascular en hombres que en mujeres. En fumadores, mayor que en no fumadores; este riesgo es

proporcional al aumento de colesterol y a la edad. Cuando el riesgo es moderado, el recuadro correspondiente es de color amarillo, y hay que considerar también otros factores, como son los antecedentes familiares con enfermedad cardíaca precoz o la obesidad (San Vicente Blanco, 2008).

Sin embargo, aunque hay muchos factores, todos ellos no se utilizan para el cálculo de riesgo en las tablas REGICOR.

Existen factores **no modificables**, entre ellos la edad (el riesgo cardiovascular se eleva de manera exponencial, sobre todo si la persona es mayor de 74 años), el sexo de la persona o la hipercolesterolemia familiar o genética. También existen factores **modificables**, que son aquellos en los que, actuando de manera preventiva, es posible disminuir el riesgo cardiovascular. Entre ellos, el principal es el tabaquismo, también la hipertensión arterial, valores extremos de colesterol (>320 mg/dl) y c-LDL (>240 mg/dl), enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, etc. (San Vicente Blanco, 2008).

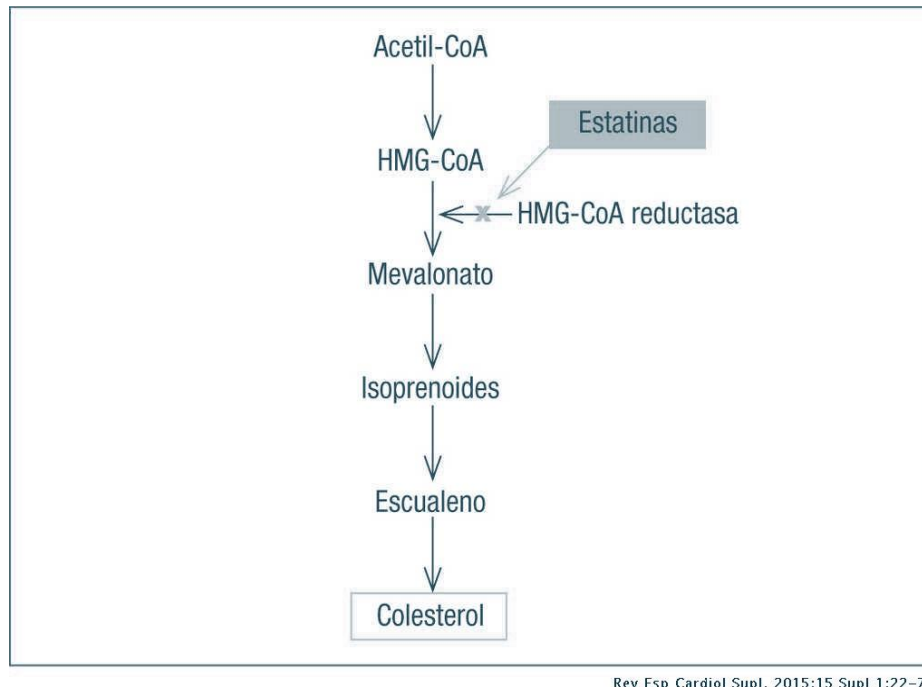
Adicionalmente, podemos encontrar **factores psicosociales**, tales como el aislamiento social, la depresión o incluso el estrés laboral.

También podemos señalar, aunque sin una evidencia decisiva, otros factores de riesgo cardiovascular como la homocisteína y los factores protrombóticos o inflamatorios (Lobos y Brotons, 2011).

La importancia de actuar sobre los factores de riesgo cardiovascular modificables, se debe a que las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de reducción de la calidad de vida en las personas y suponen para el sistema sanitario un gran coste económico (Haro, 2014).

Existen diversos tratamientos para la disminución de la hipercolesterolemia. El principal tratamiento de elección son las estatinas, por ser uno de los más eficaces para la disminución de las LDL -y como consecuencia, de disminución del riesgo cardiovascular-. Se usan sobre todo en personas de edad media o avanzada con una capacidad reductora que logra alcanzar el 70% a dosis altas y/o de potencia elevada (Engeda et al., 2019; Pintó y Formiga, 2012). El mecanismo de acción está basado en una inhibición reversible y competitiva de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-

coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la cual cataliza el paso de HMG-CoA a mevalonato, un precursor importante en la síntesis de colesterol (Mazón, 2015; Farrall, 2009).



Rev Esp Cardiol Supl. 2015;15 Supl 1:22-7

Figura 3. Mecanismo de acción de las estatinas. Inhibición de la enzima HMG-CoA. (Mazón, 2015)

Las estatinas también disminuyen la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), dando como resultado una disminución total de los triglicéridos que puede variar entre un 10 y 40%. Se encargan de producir un aumento (de menor importancia que su efecto sobre LDL) de la cantidad de HDL, entre un 5-15%, aunque por un mecanismo poco conocido aún (Pintó y Formiga, 2012).

Se utilizan cuando las cifras de colesterol LDL no alcanzan los objetivos esperados en pacientes con riesgo cardiovascular, siempre y cuando se haya tenido un estilo de vida saludable, tanto con ejercicio físico como con dieta; cuando los pacientes tienen antecedentes de patologías cardiovasculares; o cuando los niveles de LDL son elevados aunque la persona esté sana (Fundación Española del corazón, 2020).

Actualmente en España, se comercializan siete estatinas; lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; todas ellas de administración oral y principalmente metabolizadas por enzimas que se encuentran en el hígado y en el intestino (Barroso, 2015). La biodisponibilidad es relativamente baja, excepcionando la pitavastatina. Esto se debe al paso hepático y/o intestinal previo (Wensel, 2010).

Aunque la gran mayoría son de **naturaleza** lipófila, también las hay con cierto porcentaje de hidrofilia (Pintó y Formiga, 2012). Entre las estatinas más lipófilas, se encuentran la simvastatina y la lovastatina, debido a que son profármacos con una estructura química de lactona, que les permite atravesar la barrera hematoencefálica.

La **absorción** se produce de manera rápida, obteniendo una concentración máxima en sangre a las 4 horas. Tras esto, permanecen en el plasma 2 o 3 horas más, excretándose a través de las heces (Barroso, 2015). Existen diferencias entre ellas por su **vida media** y por la **vía metabólica** (Pintó y Formiga, 2012). La mayoría son metabolizadas por el Citocromo P450 3A4 (CYP3A4), enzima principal de la metabolización de la mayor cantidad de fármacos. Dentro de este grupo se encuentra la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina. Otras, como la fluvastatina, son metabolizadas a través de la isoenzima CYP2C9. Sin embargo, la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina prácticamente no sufren metabolismo a través del citocromo P450 y se excretan de manera casi inalterada. (Hatanaka 2000, Saito, 2011). Solo la rosuvastatina, de naturaleza hidrófila, se metaboliza en una mínima parte a través del CYP2C9 (Olsson et al., 2002). La pitavastatina no presenta una vía significativa de metabolización ya que su afinidad con CYP2C9 es muy baja (Wensel, 2010).

Tabla 1. Características farmacológicas de las estatinas. Adaptación de Barroso, 2015.

	SIMV	PRAV	LOV	FLUV	ATORV	ROSUV	PITAV
Profármacos	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Alimentos y absorción	—	↓	↑	↓	↓	—	—
Biodisponibilidad	<5%	18%	<5%	24%	14%	20%	>30%
Unión a proteínas plasmáticas	94%	50%	>95%	98%	98%	88%	—
Atraviesa BHE	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI
Metabolismo	CYP34A4	Sulfatación	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9	—
Excreción biliar	60%	70%	83%	95%		90%	
Excreción urinaria	13%	20%	10%	5%	<2%	30%	3%
Semivida	2-3 h	0,8 h	1-4 h	2,5 h	20 h	20 h	

BHE: Barrera hematoencefálica; SIM: Simvastatina; PRAV: Pravastatina; LOV: Lovastatina; FLUV: Fluvastatina; ATORV: Atorvastatina; ROSUV: Rosuvastatina; PITAV: Pitavastatina.

Dependiendo de la **capacidad reductora de LDL**, las estatinas pueden clasificarse en tres grupos, atendiendo a que su potencia o intensidad sea baja, moderada o alta.

Dentro de las estatinas de potencia alta (donde la reducción de LDL es mayor del 50%), se incluyen la rosuvastatina en una dosis diaria de 20 mg /40 mg o la atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg. De intensidad moderada se consideran las dosis de estatinas que consiguen reducir entre el 30 y 50% de LDL. Por último, las de baja intensidad tiene un poder hipolipemiante menor del 30% (Lekuona, 2014)

En la siguiente tabla se muestra cada estatina a diferentes dosis y su clasificación según la intensidad comentada (Fernández, 2014).

Tabla 2. Diferentes tipos de estatinas y sus distintas intensidades. Adaptación de Fernández, 2014.

Tipo de estatina	Baja intensidad cLDL < 30	Moderada intensidad 30 < cLDL < 50	Alta intensidad cLDL > 50
Atorvastatina		Atorvastatina 10-20 mg	Atorvastatina 40-80 mg
Rosuvastatina		Rosuvastatina 5-10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg
Lovastatina	Lovastatina 20 mg	Lovastatina 40 mg	
Pitavastatina	Pitavastatina 1 mg	Pitavastatina 2 mg	
Fluvastatina	Fluvastatina 20-40 mg	Fluvastatina 40-80mg	
Simvastatina	Simvastatina 10 mg	Simvastatina 20-40 mg	
Pravastatina	Pravastatina 10-20 mg	Pravastatina 40-80 mg	

Basándonos en numerosos estudios realizados, las estatinas de alta intensidad, sobre todo en pacientes con una edad superior a los 75 años, no deben ser utilizadas como tratamiento de primera línea (Fernández, 2014).

La estatina utilizada en cada caso dependerá de los factores de riesgo mencionados anteriormente y según el porcentaje de LDL que se quiera reducir, considerando en todo momento la dosis, los efectos adversos que puedan presentarse, así como las interacciones farmacológicas.

De la misma manera, la elección de la estatina puede ir acompañada de otro fármaco en combinación, sobre todo en pacientes que tienen múltiples anomalías lipídicas, para así alcanzar los objetivos establecidos. Por ello, tanto la dosis como la estatina debe individualizarse para cada paciente (Kheloussi, 2008; Farrall, 2009).

Dentro de la **dosificación**, se debe de tener en cuenta cuál es el mejor momento para la administración de cada estatina, debido a que existen algunas que son de liberación inmediata. Fluvastatina, simvastatina, lovastatina y pravastatina son de menor semivida, y tienen mayor biodisponibilidad cuando son tomadas por la noche y junto a alimentos, debido a que su concentración plasmática, en ayunas aumenta en un 50% (de Andrés, 2004). Atorvastatina y rosuvastatina tienen una

semivida mayor. Y aunque no se pueda asegurar que la administración matutina tenga una menor respuesta, es recomendable la administración nocturna cuando para el paciente no suponga un inconveniente en todos los casos, sobre todo en aquellas estatinas con semivida menor. (Sociedad Española de Farmacéuticos de atención primaria, 2020). La gran mayoría de ellas, se administran una vez al día, a excepción de la fluvastatina y la lovastatina, que pueden ser administradas en una toma (por la noche) o en dos tomas (mañana y noche) (Agencia Española del Medicamento, 2020).

Numerosos estudios experimentales demuestran que las estatinas también tienen funciones antioxidantes, antitrombóticas y antiinflamatorias, entre otras. Sus numerosas funciones pueden repercutir en las diferentes rutas bioquímicas y por ello no siempre las estatinas pueden considerarse beneficiosas (Pintó y Formiga, 2012).

Las estatinas generalmente no dan lugar a una gran cantidad de **efectos adversos**. Uno de los efectos colaterales más frecuente es la miopatía, definida como “dolor y/o debilidad muscular con o sin incremento de los niveles plasmáticos de creatina quinasa”. El dolor muscular es producido por rabdomiólisis, a veces asociado a una interacción con otros medicamentos (Fleitas, 2017). Otra de las reacciones adversas más comunes es el aumento de las transaminasas hepáticas (Suazo y Rigotti, 2014), trastornos gastrointestinales y un daño renal producido por mioglobina, o incluso un aumento en suero de la actividad creatinin-fosfoquinasa, estando estas últimas manifestaciones relacionadas con la rabdomiólisis (Fleitas, 2017).

Se ha estudiado en numerosas ocasiones, como efecto adverso, si el uso prolongado de estas estatinas, puede estar relacionado con nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que “La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), es una enfermedad crónica que tiene su origen en la incapacidad del organismo para utilizar la insulina (hormona que regula los niveles de glucosa en sangre) de manera eficaz, obteniendo por consiguiente una acumulación en sangre de ésta. Cuando la diabetes no es controlada nos encontramos ante una hiperglucemia.”

Constituye un proceso degenerativo, que finaliza con una disminución de la secreción de insulina, por parte de las células beta del páncreas. Como consecuencia

se pueden llegar a manifestar síntomas como una visión borrosa, acumulación del número de infecciones, entumecimiento de pies y manos, necesidad constante de orinar o una sed continuada (Mediavilla, 2002).

El diagnóstico puede ser realizado a través de la medida de glucemia en ayunas o incluso tras dos horas de administración de esta, por vía oral.

3. OBJETIVOS

Uno de los efectos adversos de las estatinas es la relación existente entre el consumo de este tipo de fármacos y la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Entre los objetivos del presente trabajo se encuentran:

- La identificación de las evidencias publicadas sobre el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 en pacientes que utilizan de manera crónica las estatinas.
- Realizar una lectura crítica de los datos publicados.
- Identificar las características de los pacientes en los que se ponen de manifiesto con mayor frecuencia la aparición de diabetes mellitus tipo 2.
- Identificar en la literatura el mecanismo de aparición de diabetes tipo 2.

4. METODOLOGÍA

Se siguió una revisión sistemática, donde se esperaba concluir con datos tanto cualitativos como cuantitativos.

El instrumento para la recogida de datos fue a través de la base de datos **PubMed** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), utilizando la opción de búsqueda avanzada y seleccionando los descriptores (MeSH term): Statin HMG-CoA and type 2 diabetes; Obteniendo un número de artículos igual a 1221. A continuación, debido a la gran cantidad encontrada de artículos, seleccionamos aquellos que se encontraban en inglés, quedando un total de 1117.

Esta búsqueda se acotó escogiendo aquellos cuya fecha de publicación se encontraba dentro de los 10 últimos años, resultando 752 artículos. Finalmente añadimos el término meta-analysis (publication type) con un total de 23 artículos. Una vez revisados y rechazando aquellos no relacionados con los objetivos, la revisión se basó finalmente en 14 artículos. A esta revisión se le añadieron dos artículos encontrados útiles al revisar los meta-análisis y recogidos a través de **El sevier**.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 - ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECAs)

“Los ECAs son experimentos controlados en voluntarios humanos que se utilizan para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones contra enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas”(Lazcano-Ponce et al., 2004; UNICEF, 2020).

Para evaluar la diabetes mellitus tipo 2 como efecto adverso de las estatinas se han utilizado una gran cantidad de ECAs. Entre los más destacados y utilizados en los meta-análisis revisados se encuentran:

- **JUPITER** (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).

Es un estudio sobre la rosuvastatina 20 mg donde se realiza una comparación entre los pacientes en tratamiento y aquellos pacientes sanos con placebo. Estudió a una población total de 17.802 sujetos. El rango de edad se encontraba entre los 50-60 años. Aparecieron 270 pacientes con nuevos casos de diabetes frente a 216 encontrados en el grupo placebo. ($p= 0,01$). Las características que se observaban principalmente cuando se producía el aumento del riesgo, eran que la gran mayoría eran prediabéticos, es decir, su nivel de hemoglobina glicosilada estaba aumentada, su nivel de glucemia en

ayunas se encontraba alterado o tenían algún síndrome metabólico (López y Wright , 2010).

- **CORONA** (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure).
Estudia la rosuvastatina 10 mg en 5.011 pacientes con insuficiencia cardíaca. La edad media fue de 73 años. La variable principal fue una combinación de accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y muerte cardiovascular. No se concluyó diferencia en las variables ni de manera conjunta ni de forma individualizada, aun así se obtuvo una disminución de LDL (45% $p < 0,001$). Sin embargo, se observó un aumento de la incidencia de nuevos casos de diabetes aunque de manera poco frecuente. (Jordan y Anguita, 2009).
- **PROSPER** (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk).
Basado en el estudio de la pravastatina 40 mg, es uno de los estudios más largos realizados en pacientes ancianos con ictus o enfermedades cardiovasculares. A pesar de la reducción cardiovascular observada, se concluye que el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 aumentaba en el paciente en un 32%. En este meta-análisis el número total de sujetos fue de 5.804 con un seguimiento de 3,2 años (Millán, 2017; Shepherd 2002).
- **LIPID** (The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease).
En este estudio también se compara la pravastatina 40 mg en comparación con placebo en una población de 9.014 pacientes. Se obtuvo una reducción de un 24% en enfermedad coronaria con un riesgo relativo (RR, 0.76; [IC 95%, 0.65–0.88; $p < 0.001$]). Es el cociente entre el riesgo en el grupo tratado y el riesgo en el grupo placebo. Además mostró una reducción de un 19% del desarrollo de diabetes en los pacientes (Siniaski y Cagide, 2001).
- **WOSCOPS** (West of Scotland Coronary Prevention Study).
Al igual que PROSPER, el estudio es sobre la pravastatina 40 mg. En este estudio la población engloba a 6.595 varones sin antecedentes de enfermedad

coronaria. Se encontró una reducción en la tasa de muerte por cardiopatía isquémica o infarto. Además se observó una reducción del riesgo de diabetes en comparación con el placebo hasta un 30%. (Suazo y Rigotti, 2014).

- **HPS** (Heart Protection Study).

Es el estudio que cuenta con una mayor cantidad de pacientes, teniendo un total de 20.536. Basado en la simvastatina 40 mg. Contaban con altos riesgos de enfermedades coronarias y se situaban en una edad de entre 40 y 80 años. El resultado fue una disminución de mortalidad total de un 13% y una reducción de un 25% en la incidencia de infarto de miocardio. Se encontró como efecto adverso un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes en los pacientes. Odds Ratio (OR): 1,15 (0,98-1,35) (Rius et al, 2015). Esta magnitud “expresa si la probabilidad de ocurrencia de un evento o enfermedad difiere o no en distintos grupos”. Cuando es superior a 1, el riesgo se considera significativo (Alexis, 2018).

- **J-PREDICT** (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance).

Es uno de los pocos estudios existentes acerca de la pitavastatina 1-2 mg. Contó con un total de 1.300 pacientes. Como objetivo se busca ver si junto con cambios en el estilo de vida, esta estatina es capaz de aminorar la incidencia de diabetes. Entre otros factores los participantes poseían una glucemia en ayunas > 126 mg/dl. Como resultado se obtuvo una disminución de un 18% en el desarrollo de DMT2. (OR 0,82; IC 95%: 0,68-0,99;) (Rius et al., 2016).

- **ASCOT-LLA** (Ascot –Lipid –lowering– Arm).

Estudia a un total de 10.305 pacientes con una media de 63 años, de los cuales 5.158 se encontraban en tratamiento con atorvastatina 10 mg y al resto se les administró placebo. Presentaban como mínimo tres factores de riesgo cardiovascular, y una hipertensión, estuviera o no controlada. Los resultados, al ser individuos con un alto riesgo, no pueden ser extrapolados a pacientes de un riesgo inferior. La cantidad de colesterol disminuyó (1.3 mmol/L) comparado con el placebo (1.1 mmol/L). Además se observó como efecto adverso un

aumento del riesgo de diabetes. OR (IC 95%) 1,14 (0,89-1,46). (Sever, 2003; Rius et al., 2015).

5.2 - META-ANÁLISIS

Existen diversos meta-análisis hasta la fecha, donde se estudian las estatinas y su riesgo de nuevos casos de diabetes.

- En 2009, *Rajpathak et al.*, realizaron un meta-análisis cuyo objetivo era valorar la incidencia de diabetes en tratamiento con estatinas. Se basó en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Contó con 57.593 pacientes, y un total, tras 3,2 años de estudio, de 2.082 nuevos casos de diabetes (RR 1,06 [IC 95% 0,93-1,22]). Este riesgo es ambiguo debido a que aunque la gran mayoría de los ECAs concluyen con un aumento del riesgo de diabetes, también se incluye el estudio WOSCOPS, acerca de la pravastatina 40 mg donde el riesgo se veía disminuido. Cuando éste se excluía, el riesgo de diabetes aumentaba. (RR 1.13 [IC 95% 1.03–1.23]) (Rajpathak et al, 2009).

Entre las posibles hipótesis para explicar la diferencia en el resultado de este estudio, se encuentran el tipo de estatina, la edad de los pacientes y el sexo, debido a que WOSCOPS fue el único de los estudios en utilizar solamente varones.

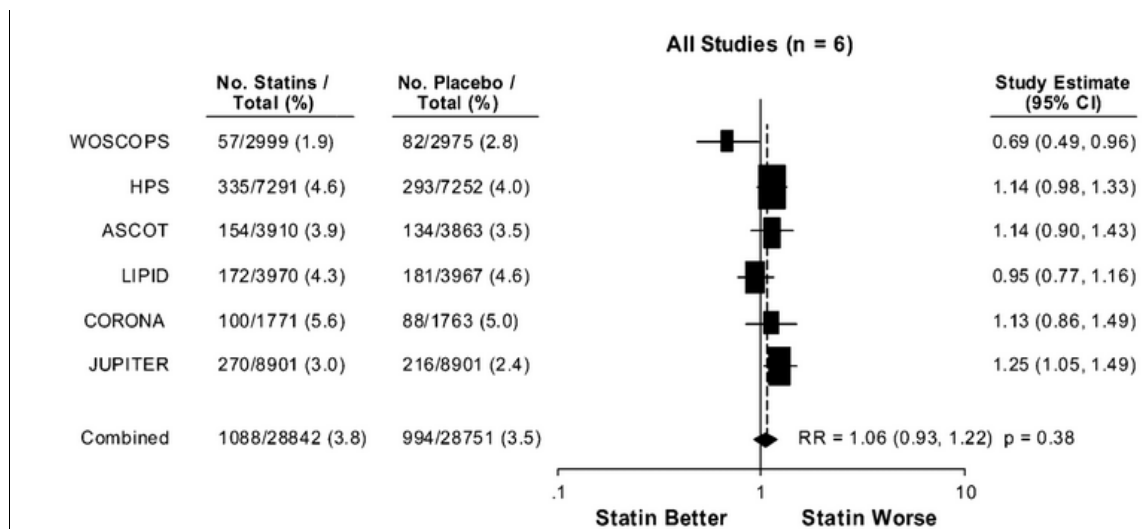


Figura 4. Relación entre los diferentes ECAs y el riesgo de diabetes (Rajpathak et al., 2009).

- Siguiendo con la hipótesis de la influencia del sexo en este comienzo de diabetes generado por estatinas, estudiaron la relación entre el sexo y el desarrollo de

diabetes en tratamiento con estatinas. Se concluyó que el riesgo de diabetes puede ser mayor en mujeres. Dentro de los 13 ECAs utilizados se encontraba JUPITER con una incidencia de diabetes total del 25%. Sin embargo, cuando la población se dividía en hombres y mujeres, el riesgo en estas últimas aumentaba un 49%, mientras que en varones se encontraba en un 14%. En el ensayo WHI (Women’s Health Initiative), donde la población estudiada eran mujeres, el riesgo obtenido fue de un 75% (Goodarzi et al., 2013).

En el siguiente gráfico se observan los diferentes estudios clínicos utilizados, con el porcentaje de mujeres en el eje de abscisas y el odds ratio para diabetes en el eje de ordenadas. El círculo abierto en WHI se debe a la realización de un ajuste para la comparación.

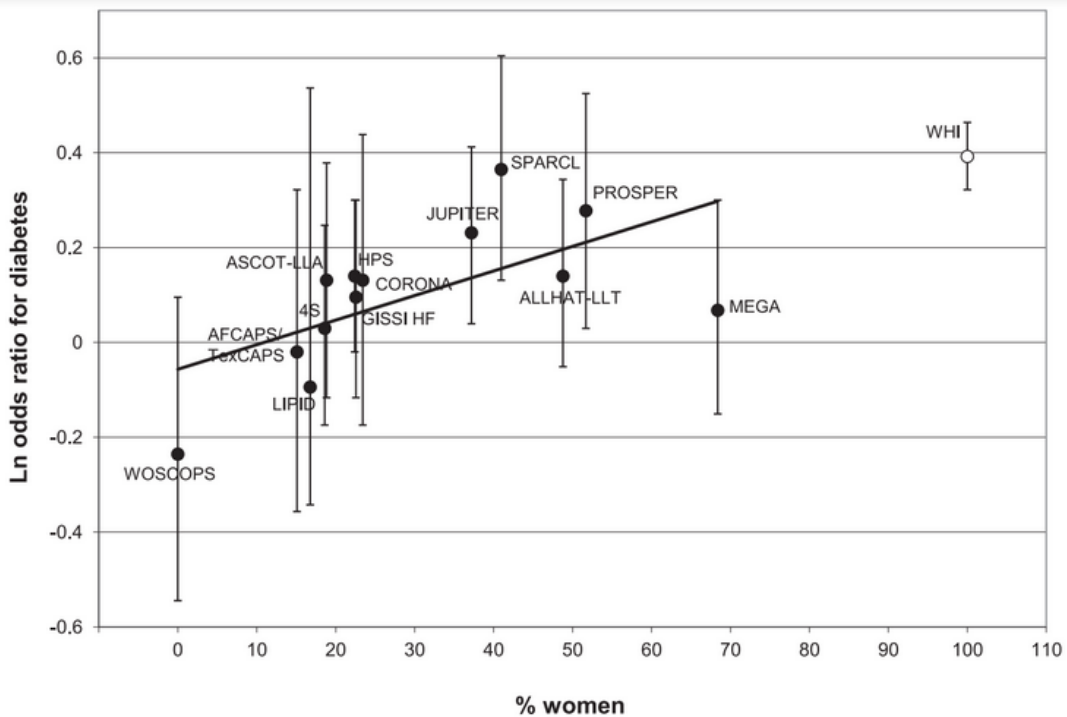


Figura 5. Relación entre el riesgo de diabetes y el sexo. (Goodarzi et al., 2013).

- En 2010, se expuso un meta-análisis, basado en el riesgo de nuevos casos de diabetes debido al tratamiento con estatinas. El período del estudio tuvo una duración de 4 años. Se estudió a una población total de 91.140 participantes, y 13 ECAs. Sattar et al concluyen que existe un pequeño riesgo de [OR] 1,09; 95% CI 1,02–1,17), aunque hay diversidad en los estudios. Los dos ensayos con un mayor riesgo fueron JUPITER

basado en la rosuvastatina 20 mg y PROSPER con pravastatina 40 mg. Por otro lado, entre los ensayos clínicos aleatorizados, tanto WOSCOPS (pravastatina 40 mg) como GISSI PREVENZIONE (pravastatina 20mg) disminuían el riesgo de diabetes entre otros (Sattar et al., 2010).

- En 2011, para identificar la eficacia y la seguridad de las estatinas en pacientes con enfermedades cardiovasculares se realizó un meta-análisis que contaba con un total de 76 ECAs y 170.255 pacientes. El rango de edad estaba entre los 38 y los 45 años y las mujeres representaban el 26%. En los resultados se afirma que las estatinas son eficaces frente a enfermedades cardiovasculares con un riesgo relativo (RR) 0.90 [IC 95%] (0.86–0.94). Sin embargo, también se observó que existían algunos efectos adversos, entre los que destaca el riesgo al desarrollo de diabetes en los pacientes (OR) 1.09; [IC 95%] (1.02–1.17) (Mills et al., 2011).

- *Zhou et al.*, publicaron en 2013 un meta-análisis con el objetivo de mostrar si existe un deterioro en el control glucémico en terapia con estatinas con un total de 3.232 participantes y un seguimiento con un rango muy diferente entre ellos, de entre 4 semanas y 4 años. Un resultado total con las diferentes estatinas no mostró un riesgo significativo. La diferencia ponderada en las medias de HbA1c fue de 0.04%, 95% IC -0.08, 0,16). Sin embargo, cuando las estatinas se individualizaron, se encontraron resultados con un aumento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) con atorvastatina (0.20%, 95% CI [0.08, 0.31] y una disminución y por tanto mejora en tratamiento con la simvastatina (-0.26, %, 95% CI [-0.48, -0.04]) (Zhou et al., 2013).

- *Cai et al.*, en un meta-análisis de 2016, estudiaron de qué manera está relacionada una variación en el control glucémico con el uso de estatinas con alta potencia reductora de LDL. Mostraron que la HbA1c aumentaba de media 0,10% en el grupo de terapia con estatinas para una reducción intensiva de LDL, con una diferencia de media estandarizada (DME 0,10%; IC del 95%: 0,05, 0,15). (Se utiliza esta DME para poder combinar estudios cuando la medición de ambos se realiza de manera diversa); mientras que en el conjunto de ECAs revisados con cualquier tratamiento de estatinas,

el aumento era 0,07% y significativamente menor (DME 0.07%; 95% IC 0.02, 0.12; p = 0.005) (Cai et al., 2016).

- En ese mismo año, *Rius et al.*, publican un meta-análisis sobre las diferencias de las estatinas respecto a su diabetogenicidad. El resultado fue un aumento del riesgo de diabetes con las estatinas asociadas a la dosis y a la duración del tratamiento. Sin embargo, la pitavastatina resultó disminuir el riesgo de aparición de esta patología. Se basaron en numerosos ECAs con resultados muy heterogéneos. Todos ellos se muestran en la figura 5, junto con el número de pacientes, así como cuántos corresponden al grupo tratado y cuántos al placebo. Asimismo, se incluye qué estatina utilizan en cada ECA. Se añade el Odds Ratio a un 95% de confianza. Cuando el valor está por encima de 1, el ensayo clínico concluye con aumento en el riesgo de desarrollo de diabetes. De manera contraria, valores menores a 1, indicaban la disminución de este riesgo (Rius et al., 2016).

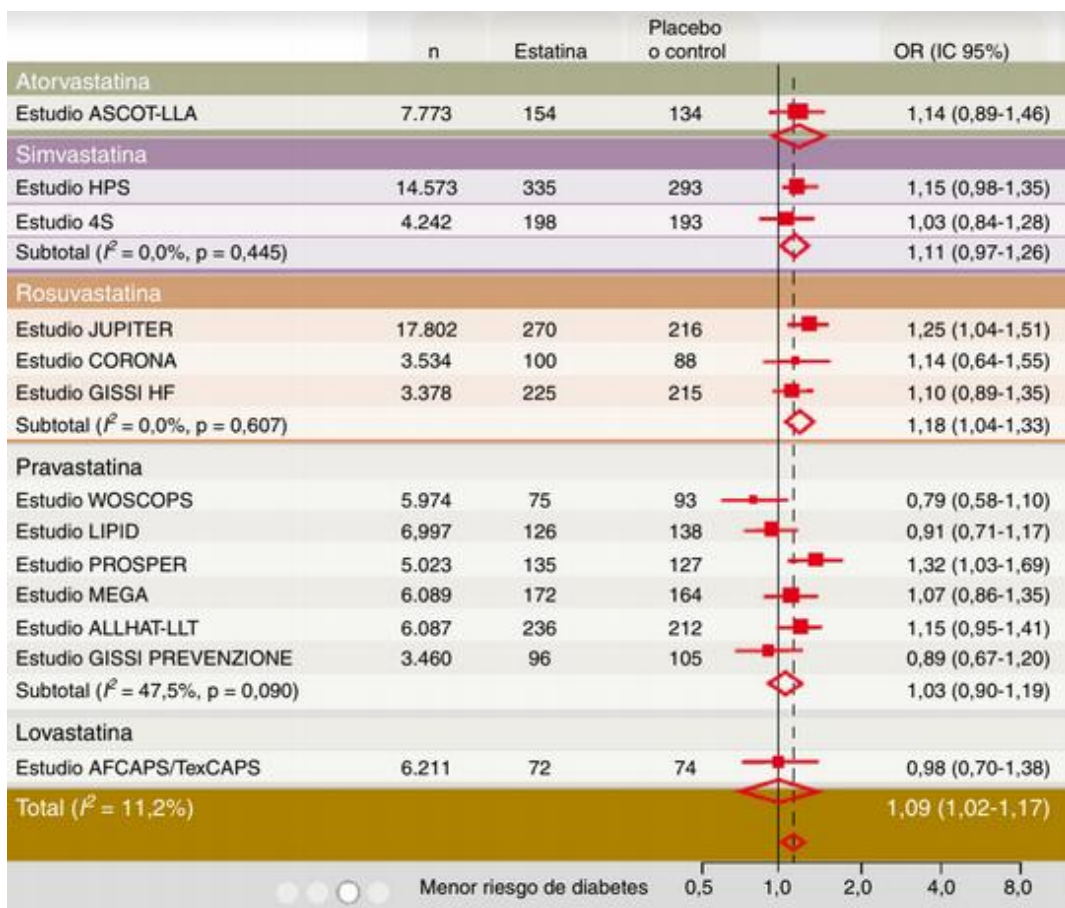


Figura 6. Desarrollo de diabetes con diferentes estatinas. (Rius et al., 2015)

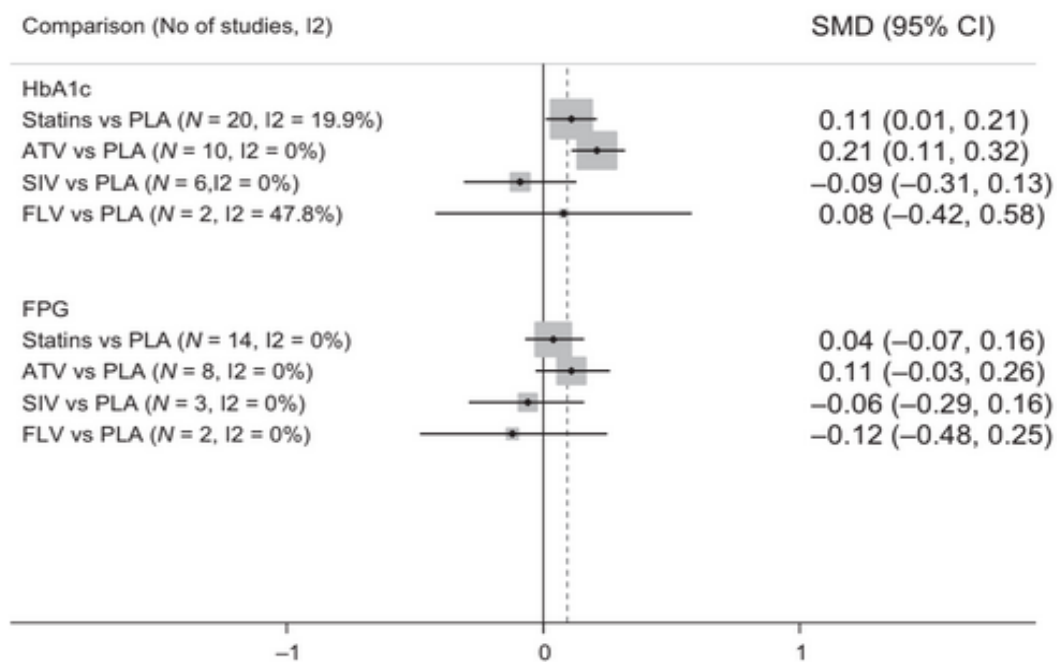
- Tras varios ensayos clínicos de varios autores sin respuesta concluyente, Thakker et al., a partir de 29 ensayos clínicos y 1.663.039 pacientes, intentaron buscar datos que confirmaran el riesgo de producción de diabetes por estatinas. Los resultados asocian un mayor peligro de desarrollo de diabetes a la atorvastatina 80 mg (OR 1.12; IC 95% 1.05–1.21), seguida en segundo lugar de la rosuvastatina (OR: 1.17; IC 95%: 1.02–1.35), siendo éstas las estatinas utilizadas de mayor intensidad en el ensayo. Por el otro extremo, concluyeron con un menor riesgo de la pitavastatina (OR: 0.74 IC 95% 0.31–1.77) (Thakker et al., 2016).

- En 2017, Wang et al., procuraron identificar si la disminución del colesterol LDL podría ser un buen indicador del riesgo de aparición de diabetes. Realizaron un meta-análisis que englobó 14 ensayos clínicos. Fueron estudiados 95.102 pacientes no diabéticos, distribuyéndose según el descenso obtenido de LDL. En el grupo de mayor cantidad de pacientes, la reducción se encontró entre un 10-20%. Estos grupos fueron disminuyendo conforme la reducción de colesterol aumentaba: 10-20% > 20-30% > 30-40% > 40-50%. Hubo ensayos clínicos donde las estatinas no lograron la reducción LDL objetivo, (menor de 100 mg/dL, o reducción de LDL como mínimo del 30%), quedando finalmente 8 ensayos para el meta-análisis con un total de 60.287 pacientes, de los cuales 4.559 desarrollaron diabetes, con un riesgo de incidencia de diabetes del 11% (OR= 1.11 [95% IC] 1.03–1.20).

Al separar en subgrupos, se comprobó que con una estatina de intensidad moderada (donde la reducción del colesterol se encuentra en 30-40%), los nuevos casos de diabetes aumentaban en un 13% (OR= 1.13; 95% IC 1.01–1.26) y se situaba en un 29% (OR= 1.29; 95% IC 1.13–1.47) si la reducción era de LDL de un 40-50%. Sin embargo, con aquellas estatinas donde la disminución de LDL era menor del 20%, el peligro de diabetes no era significativo. (OR=1.07; 95% IC 0.93–1.22). Los autores concluyeron, que a partir de reducciones de LDL del 30%, sería conveniente valorar la glucemia en los pacientes para detectar la aparición de diabetes (Wang et al, 2017).

- Por otro lado, Cui et al. en 2018, realizan un estudio, con un total de 23 ensayos clínicos de un período de estudio no inferior a 12 semanas, del control de la glucemia.

A diferencia del realizado por Wang et al., se centraron en ensayos que incluyeron pacientes diabéticos en tratamiento con estatinas, ya que su objetivo era conocer si el tratamiento con estatinas dificultaba el control glucémico. Para dar una conclusión se apoyaron en los valores obtenidos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas (GPA). Las diferencias estándar de la media (DME) de la HbA1c aumentaron en referencia con el placebo. [DME: 0,11 (0,01-0,21)]. Sin embargo, la pitavastatina, a diferencia del resto, obtuvo una disminución significativa de Hb1Ac. Por otro lado, el aumento de la glucosa en ayunas fue lo suficientemente heterogéneo como para no poder afirmar que las estatinas sean un factor de indicación que influyan en el control glucémico. [DME: 0,04 (-0.07-0,16)]. A excepción de la pitavastatina, que parece disminuirla significativamente en relación al placebo. (DME: -0.55, 95% CI: -1.08, -0.02). En la siguiente figura se muestran las diferentes comparaciones realizadas entre unas estatinas y otras respecto al control de la HbA1c y de la glucosa en ayunas (Cui et al., 2018).



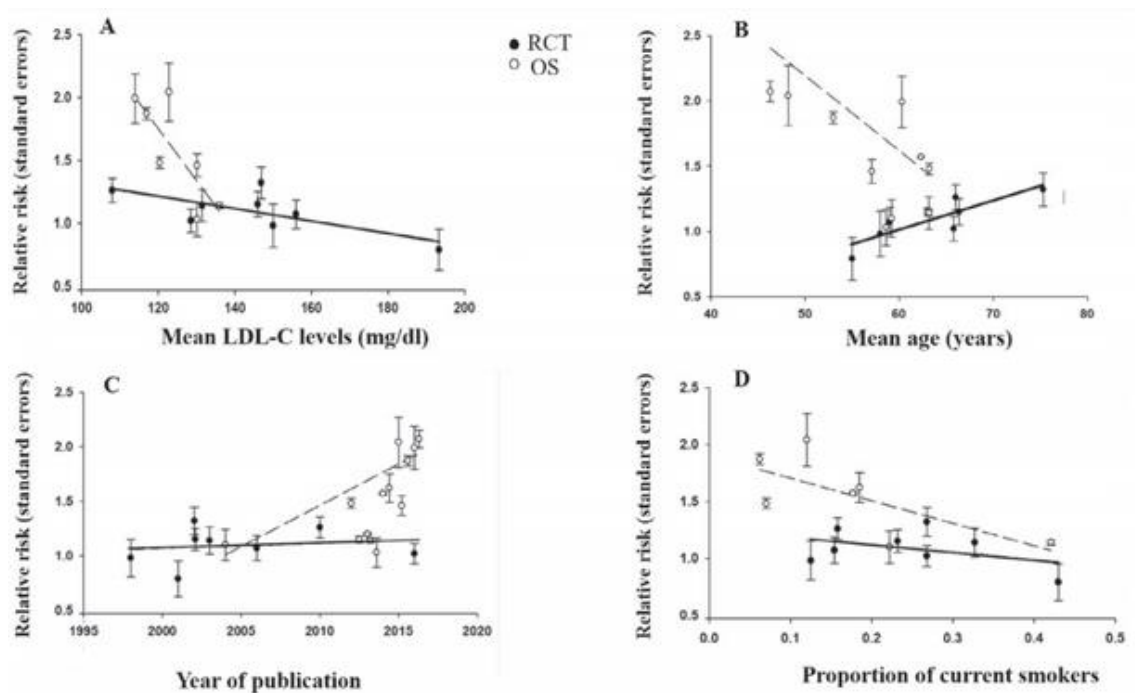
PLA: Placebo; ATV: Atorvastatina; SIV: Simvastatina; FLV: Fluvastatina; SMD: Diferencia de medias estándar (SMD); FPG: Glucosa Plasmática en ayunas (GPA)

Figura 7. Comparación de los efectos de diferentes estatinas sobre la HbA1c y GPA (Cui et al., 2018).

- Ya en 2019, se lleva a cabo otro meta-análisis en el que incluyeron 15 estudios observacionales (OBS) y 23 ensayos clínicos (ECAs) que no incluyeron pacientes en

prevención secundaria. Entre los criterios de inclusión de los ensayos se encontraban: un seguimiento mínimo de un año, pacientes con una edad mayor a 30 años y con un mínimo del 50% de ellos sin enfermedades cardiovasculares. En los OBS, los pacientes estudiados tenían una edad inferior, 57.4 años vs 63.6 años de los ECAs. Este meta-análisis concluye que existe un aumento de la incidencia de diabetes tanto en los ECAs (RR = 1.11 [IC 95%: 1.00–1.22], como en los OBS (RR = 1.55 [IC 95%: 1.39–1.74], teniendo estos últimos un porcentaje de riesgo mayor. Este riesgo aumentaba cuando la población era más joven y cuando la cantidad de LDL basal era menor (Engeda et al., 2019).

En la siguiente figura se aprecian diferentes gráficas con los resultados tan heterogéneos encontrados en los dos diferentes tipos de estudios. (Engeda el al., 2019).



A: Nivel de colesterol asociado al riesgo de diabetes; B: Relación entre la edad y el riesgo de diabetes; C: Año de publicación y riesgo de diabetes, D: Proporción de pacientes fumadores en comparación con el riesgo; RCT=ECA: Ensayos clínicos aleatorios; OS=OBS: Estudios observacionales

Figura 8. Características de participantes en relación al riesgo de diabetes en ECAs y RCT. (Engeda et al., 2019).

- De igual forma, también en 2019 *Hammad et al.*, llevaron a cabo un meta-análisis que incluyó 12 ECAs y 184 OBS con un gran tamaño de muestra (2.752.990

pacientes). En los resultados de los ECAs se documentó un aumento del riesgo de diabetes (RR: 1,03; IC 95% 0,89-1,19), aunque hubo controversias en la pravastatina, que al contrario que el resto, disminuía el riesgo de diabetes. En uno de los estudios observacionales se concluyó que las estatinas de mayor intensidad producían mayores casos de diabetes. Finalmente, el meta-análisis se afirmó que las variaciones de aumento de la HbA1c son relativamente bajas, destacando a la atorvastatina con un crecimiento mayor (Hammad et al., 2019).

5.3 FACTORES DE RIESGO PARA LA INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 2

5.3.1- FACTORES DE RIESGO EN EL PACIENTE

Según el meta-análisis realizado por Sattar et al., 2010, uno de los factores de riesgo para el comienzo de diabetes es la edad. En personas mayores de 60 años, la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular es mayor y por tanto, el riesgo de diabetes asociado a estatinas se ve incrementado exponencialmente.

El riesgo también aumentó cuando el índice de masa corporal (IMC) era elevado (personas con sobrepeso u obesidad), en prediabéticos, enfermedad renal crónica y población con alto riesgo cardiovascular, ya que dentro de la población de prevención secundaria, donde están incluidos algunos supervivientes de enfermedades cardiovasculares, el riesgo de estos aumentaba en 5 o 6 veces en comparación con personas sanas de la misma edad (Hammad et al., 2019).

Sin embargo, los meta-análisis de Sattar et al., 2010 y Zhou et al., 2013, concluyeron que tanto el IMC como la cantidad de LDL basal no influyeron de manera significativa. Por ello no se puede concretar si estos factores aumentan o disminuyen el riesgo.

El sexo de los pacientes parece influir en el desarrollo de la diabetes. Las mujeres tienen un porcentaje de riesgo mayor que los hombres (Goodarzi et al., 2013). En determinadas ocasiones, (aproximadamente un 20%) no se consigue un buen resultado de reducción de LDL. Entre los pacientes con una menor reacción a las estatinas, se encuentran los que tienen enfermedad renal crónica, diabetes y otras

enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, no siempre una dosis intensa de estatinas puede estar asociada a una reducción y obtención de valores de LDL objetivos. Sin embargo, esta dosis siempre estará asociada a un mayor riesgo de nuevos casos de diabetes (Wang et al., 2017).

5.3.2- FACTORES DE RIESGO ENTRE LAS ESTATINAS

De la misma forma que existen numerosos factores externos a estas estatinas, también existen diferencias de riesgo entre ellas. Entre estos se encuentran la potencia, la dosis utilizada, la duración del tratamiento y el tipo de estatina.

Nuevo diagnóstico de DM2 según estatina	
Estatina	HR Ajustado (95%IC)
Pravastatina	1
Atorvastatina	1,12 (1,05-1,18)
Fluvastatina	0,94 (0,80-1,11)
Lovastatina	0,99 (0,85-1,14)
Rosuvastatina	1,25 (1,05-1,49)
Simvastatina	1,11 (1,01-1,18)

Nuevo diagnóstico DM2 según Potencia estatina	
Estatina	HR ajustado (95%IC)
Pravastatina	1
Potencia Alta	1,22 (1,15-1,29)
Potencia Moderada	1,11 (1,04-1,18)
Potencia Baja	0,97 (0,87-1,09)

Nuevo diagnóstico DM2 según dosis estatina	
Estatina	HR ajustado (95%IC)
Dosis Baja	1
Dosis Moderada	1,22 (1,19-1,26)
Dosis Alta	1,30 (1,20-1,40)

Figuras 9, 10 y 11. Diferentes factores y el riesgo de DMT2 (Rius et al., 2015).

Se afirma que la química de las estatinas también influye en el riesgo de diabetes. Así como las estatinas más lipófilas (p.ej la simvastatina) aumentan el riesgo, aquellas más hidrófilas (p.ej. la pravastatina) presentan un menor riesgo de desarrollo de diabetes. (Suazo y Rigotti, 2014). La excepción sería rosuvastatina, menos lipófila, pero que por su elevada potencia sí se ha asociado a mayor riesgo de diabetes.

- **Estatinas agrupadas**

A través de un estudio observacional Danaei et al., evaluaron el riesgo de diabetes debido a estatinas. En él se mostró un aumento del riesgo de manera general de 14%. Las estatinas que más indicios de diabetes presentaron fueron la simvastatina y la atorvastatina mientras que los pacientes en tratamiento con fluvastatina obtuvieron menor porcentaje de riesgo. Cabe destacar que en este ensayo no se pudieron tener en cuenta importantes factores como la masa corporal, el alcohol o tener una actualización de los pacientes fumadores (Danaei et al., 2013).

Los resultados de otros meta-análisis, consistentes con estudios anteriores, sugieren que en general las estatinas tienen un efecto moderado sobre el riesgo de diabetes, donde este riesgo crecía entre un 9% y 13%, dependiendo de la dosis y de la estatina principalmente, ya que se observó una gran heterogeneidad respecto a los niveles de LDL basal y edad del paciente. (Engeda et al., 2019). De la misma forma, tanto el estudio de Sattar et al., como otros tantos, (por ejemplo Rajpathak et al., 2009), mostraron un aumento en la incidencia general de diabetes de aproximadamente el 11%. (Sattar et al., 2010). Por otro lado, un estudio global de varios meta-análisis no demostró un incremento significativo para concluir un aumento de nuevos casos de diabetes debido a las estatinas. Riesgo relativo [RR] 1,03; intervalo de confianza, [IC] 95% 0,89-1,19 (Cui et al, 2008). Sin embargo si el estudio excluía a la pravastatina, el resultado sí era significativo, dando lugar a un riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. (RR 1,14; IC 95% 1,02-1,28). (Suazo y Rigotti, 2014).

- **Rosuvastatina**

En un tratamiento a una dosis de 20 mg/d de rosuvastatina, al tratarse de una estatina de intensidad elevada, el riesgo de desarrollo de nuevos casos de diabetes aumenta. (Cui et al.2018). Los estudios JUPITER y CORONA, mencionados anteriormente se basan en el estudio de esta, obteniendo ambos un riesgo significativo de nuevos casos de diabetes en el paciente. OR [IC 95%] 1,25 (1,04-1,51) ; OR [IC 95%] 1,14 (0,64-1,55) respectivamente (Rius et al., 2015).

- **Pravastatina**

Es una de las estatinas con mayor cantidad de ECAs debido a la gran heterogeneidad entre los diferentes estudios. Estudios como WOSCOPS, LIPID o PROSPER se encuentran entre estos. Por un lado, tanto WOSCOPS como LIPID muestran una disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con esta estatina. OR 0,79 [IC 95%] (0,58-1,10) Y OR 0,91 [IC 95%] (0,71-1,17) respectivamente. Sin embargo, PROSPER muestra un incremento significativo OR 1,32 [IC 95%] (1,03-1,69). La variación en los resultados entre los diferentes estudios se puede deber al rango de edad utilizado en el estudio PROSPER, debido a que los pacientes tenían entre 70 y 82 años y un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, los resultados de PROSPER no pueden ser extrapolados a la población general (Sattar et al., 2010).

- **Atorvastatina**

La atorvastatina también fue analizada mediante ECAS. Uno de los principales y mencionado anteriormente, es el estudio ASCOT-LLA, en el que se observó un incremento del 14% de pacientes con aparición de diabetes. Se trata de una estatina de intensidad elevada, y por tanto, presenta un empeoramiento en el control de la glucemia (Cui et al., 2008).

Se realizó una comparación directa de la atorvastatina de 80 mg y la pravastatina de 40mg, donde el riesgo de la atorvastatina fue muy superior. La principal hipótesis es que el efecto causado se debe a la potencia o a la dosis propuesta. (Rajpathak S et al., 2009).

Otros estudios revelaron que con el uso de atorvastatina aumentaban tanto los niveles de hemoglobina glicosilada como los niveles de glucosa en sangre en ayunas (Hammad et al., 2019).

- **Simvastatina**

Según la dosis usada, esta estatina puede ser de potencia baja o moderada. El estudio clínico HPS en simvastatina de moderada intensidad mostró un aumento del peligro de diabetes en los pacientes de un 15%. (Rius et al., 2015).

- **Fluvastatina**

Es una de las estatinas con menor estudio hasta el momento. Se realizó una comparación directa en cuanto a la resistencia de la insulina entre simvastatina y fluvastatina. Concluye que la simvastatina podría aumentar esta resistencia mientras que la fluvastatina podría disminuirla (Danaei et al., 2013).

- **Pitavastatina**

El tratamiento de pitavastatina tiene un bajo riesgo de generar diabetes de nueva aparición debido a que logra una disminución de la hemoglobina glicosilada, aunque no hay una gran cantidad de estudios para confirmarlo (Navarese et al., 2018).

- **Lovastatina**

A pesar de ser una de las estatinas más lipófilas, un estudio acerca de esta estatina, denominado AFCAPS/TextCAPS, obtuvo un resultado no lo suficientemente significativo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. OR [IC 95%] 0,98 (0,78-1,38). (Rius et al., 2015).

Aunque el verdadero riesgo de cada estatina es desconocido aún, diversos análisis hasta la fecha señalan que las estatinas con menor riesgo de diabetes son pravastatina y pitavastatina. Por el contrario, la estatina que desarrolla diabetes en mayor medida, es la rosuvastatina. Con un riesgo moderado, se obtuvieron atorvastatina y simvastatina (Kheloussi, 2008)

5.4 - MECANISMOS

La manera en la que las estatinas producen o aumentan este riesgo de diabetes no se sabe con certeza. Por ello, varios meta-análisis proponen algunas hipótesis.

- Aumento en la resistencia a la insulina.

Tras evaluar 16 estudios clínicos, Suazo y Rigotti, en 2014 concluyeron que existe un aumento en la resistencia a la insulina en pacientes con tratamiento de determinadas estatinas. Así, mientras que la gran mayoría no tuvieron resultados elocuentes, la pravastatina por un lado obtuvo mejorías en la resistencia a insulina y por el contrario, en la simvastatina se obtuvo un aumento de esta resistencia a la insulina (Suazo y Rigotti., 2014).

- Disminución de la actividad de la enzima HMG-Coa reductasa.

Swerdlow et al., 2015, firman en un meta-análisis a través de 43 estudios genéticos con un total de 223.463 pacientes, que al disminuir la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa (objetivo farmacológico de las estatinas), el riesgo a desarrollar diabetes aumentaba. (OR 1.12, 95% CI 1.06–1.18). Esto es importante debido a que la reducción de la HMG-CoA reductasa es el principal efecto buscado con las estatinas. Por tanto, el riesgo de diabetes es un efecto adverso que no podría ser aminorado si se mantiene la efectividad del fármaco. Este estudio se basó en comparar los diferentes polimorfismos en un solo nucleótido (es decir, un cambio en la secuencia de ADN de una base nitrogenada), con los diferentes valores obtenidos de insulina, glucosa y concentración plasmática de lípidos.

- Bloqueo de los canales de calcio en las células beta.

Al disminuir la HMG-CoA reductasa, la cantidad de mevalonato también disminuye, y como consecuencia, la de isoprenoides. Esto hace que se bloqueen los canales de calcio en las células beta y por lo tanto se produzca una menor secreción de insulina. De la misma forma, al disminuir la cantidad de este metabolito, la cantidad de glucosa por parte de los adipocitos, también estará disminuida (Danaei, 2013).

- Variable genética

Lotta et al., 2016, examinaron que existe una variable genética vinculada de manera directa con un aumento del peligro de desarrollo de diabetes mellitus tipo

2 (OR: 1.19 [95% CI] 1.02-1.38) y de forma opuesta con una enfermedad arterial coronaria (OR 0.61; [95% IC] 0.42-0.88). Mientras que esta reducción del riesgo de enfermedad arterial coronaria era similar en la mayoría de genes estudiados, el riesgo de nuevos casos de diabetes cambiaba según el gen. Estas diferencias se establecieron según el mecanismo que se utilizara. Por ejemplo, en el locus HMGCR se asoció con el índice de masa corporal (IMC) y con la relación cintura-cadera, mientras que para el locus PCSK9, se relacionó con un aumento del nivel de glucosa en ayunas. Una sobreexpresión del gen NPC1L1 se relaciona con una inhibición de la gluconeogénesis, por lo tanto una inhibición de este gen podría dar lugar a un aumento de glucosa (Lotta et al., 2016).

- Disminución del transportador de glucosa GLUT 4.

El transportador de glucosa GLUT 4 se encuentra en el músculo y en el tejido adiposo. La utilización de atorvastatina puede dar lugar a una inhibición del gen SLC2A4, que codifica para este transportador. Por lo tanto, cuando se utiliza esta estatina, la captación de glucosa por parte de la célula sería menor (Sun et al., 2018).

- Retraso en la producción de ATP (Adenosin Trifosfato)

Otro posible efecto de las estatinas en el deterioro del metabolismo de la glucosa puede estar relacionado con un retraso en la producción de ATP (Adenosin Trifosfato) por las células beta y por lo tanto puede verse dañada la secreción de insulina (Han, 2018).

5.5 - REPERCUSIÓN CLÍNICA (BALANCE BENEFICIO-RIESGO)

5.5.1- RIESGOS.

Para medir el riesgo de nuevos casos de diabetes por uso de estatinas, no sólo se considera el tipo de estatina, sino también la intensidad de la misma, la dosis, la duración del tratamiento y los antecedentes y enfermedades previas del paciente. Así, en un meta-análisis, Preiss et al., 2011, encontraron que en las personas tratadas con estatinas de alta intensidad, el riesgo de dar lugar a nuevos casos de diabetes está aumentado en comparación con aquellos tratados con estatinas de intensidad moderada o baja. Adicionalmente, la dosis utilizada y los antecedentes del paciente

van a influir en el riesgo de desarrollo de diabetes. Con respecto al tratamiento, cuanto más duración tenga, este riesgo será mayor.

Además las estatinas tienen otros efectos adversos y entre los más comunes se encuentran la debilidad muscular o el aumento de transaminasas hepáticas.

Solamente un 25% de los pacientes tratados con estatinas desarrollan uno o más de los efectos adversos mencionados (Fleitas, 2017). La incidencia de esta diabetes, en seis estudios clínicos, fue de un 13% (con 57.593 participantes), incluyendo estatinas como simvastatina, rosuvastatina y atorvastatina (RR 1,13; IC 95% 1,03-1,24; p = 0,007) (Engeda et al., 2019).

5.5.2- BENEFICIOS.

A pesar de que el riesgo de nuevos casos de diabetes está evidenciado y puede ser elevado, la disminución de eventos cardiovasculares fue mucho mayor que la de nuevos casos de diabetes (Suazo y Rigotti, 2014).

La reducción de la placa de ateroma lograda por Atorvastatina 80 mg y Rosuvastatina 40 mg resultó ser de 63,2 % y 68,5% respectivamente. Estos datos se basaron en el estudio de los pacientes tras dos años de tratamiento (Nicholls, 2011).

Además del principal efecto de reducción del colesterol LDL, pueden existir otros efectos, denominados pleiotrópicos beneficiosos, que pueden influir en otros factores de riesgo en el paciente. Entre éstos se encuentran la mejora de la disfunción endotelial, la prevención de la oxidación de LDL, producción de tromboxano, disminución de la concentración de proteína C y homocisteína o la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas. Así como sepsis, deterioro congénito o incluso propiedades antitumorales.

6. CONCLUSIÓN

- Existe un aumento evidente en numerosos meta-análisis, del riesgo de nuevos casos diabetes tipo 2 en pacientes en tratamiento con estatinas.
- Este riesgo varía según las características de los pacientes, aumentando con la edad, con el sexo femenino y cuando se ha sufrido algún evento cardiovascular previo.
- El riesgo también es mayor según el tipo de estatina utilizado. Por regla general, aquellas más hidrófilas, así como las de menor potencia y a menor dosis, presentarán un riesgo menor. Entre aquellas de mayor riesgo se encuentran la atorvastatina y la rosuvastatina, con una intensidad de reducción LDL mayor. Dentro del grupo de menor riesgo se engloban la pitavastatina y la pravastatina. El resto se encuentra en un riesgo moderado.
- A pesar de este riesgo, las estatinas son utilizadas como primera línea en prevención secundaria con gran efectividad. Sin embargo, sería recomendable una monitorización de la glucosa en sangre regularmente, sobre todo en pacientes con DM o en personas identificadas como de alto riesgo.
- En pacientes con diabetes mellitus previa, las estatinas son uno de los tratamientos recomendados para tratar el riesgo cardiovascular en estos pacientes. En el caso de aparición de diabetes, la estatina no se debería eliminar del tratamiento mientras el especialista no lo afirme. Una de las decisiones más frecuentes por los sanitarios es la disminución de dosis o cambio de tipo de estatina siempre y cuando sea posible y con estudio previo individualizado del paciente.
- Conociendo el prescriptor las diferencias entre los diversos tipos de estatinas, podrá garantizarse al paciente, de manera individualizada, qué estatina es la mejor opción para cada persona y ofrecer el mejor resultado posible en todo momento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Alexis S. El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *El Sevier*. 2018; 19 (1).
3. Argüeso Armesto R, Díaz Díaz JL, Díaz Peromingo JA, Rodríguez González A, Castro Mao M, Diz-Lois F. Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicia Clin* 2011; 72 (1):7-17.
4. Barroso Burgos L. Estatinas, ¿medicamento o droga? *Rev. UPO*, 2015(19):55-58.
5. Cai R, Yuan Y, Sun J, Xia W, Huang R, Tian S, et al. Statins worsen glyceic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. 2016; 14: 1839-1849.
6. Carretero Colomer M. Hipercolesterolemia. Diagnóstico y tratamiento. Elsevier 2008;27(9):109-111.
7. Cui J, Zhou R, Han S, Wang T, Wang L, Xie X. Statin therapy on glyceic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43(4): 556-570.
8. Danaei G, García Rodríguez L, Cantero O, Hernán M. Statins and Risk of Diabetes: An analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1236–1240.
9. De Andrés S., A. Lucena y P. de Juana. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. *Nutr Hosp* 2004, 19:195-201.
10. Engeda J, Stackhouse A, White M, Lund JL, Keyserling TC, Avery CL. Evidence of heterogeneity in statin-associated type 2 diabetes mellitus risk: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 151: 96-105.
11. Farrall D. Managing Diabetic Dyslipidemia: Aggressive Approach. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(1):S2-S7.
12. Fernández Sanchis D. Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24; 2:115-130.

13. Fleitas Estévez, A. Current trends of the use of statins for dyslipidemias and other extra lipid effects. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2017; 18(2).
14. Fundación Española del Corazón. Estatinas. 2020. [En línea]. [Consultado en Marzo 2020] Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/estatinas.html>.
15. Goodarzi M, Li X, Krauss R, Rotter J, Chen Y. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. *Diabetes Care.* 2013. 36: 100-101.
16. Hammad M, Abdo M, Mashaly A, Sulaiman S, Alghamdi S, Noor D. The statins effects on HbA1c control among diabetic patients: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and clinical trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019; 13(4):2557-2564.
17. Han KH. Functional Implications of HMG-CoA Reductase Inhibition on Glucose Metabolism. *Korean Circ J.* 2018 Nov; 48(11):951-963.
18. Haro JM, Tyrovolas S, Garin N, Diaz-Torne C, Carmona L, Sanchez-Riera L, et al. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease study 2010. *BMC Med.* 2014; 12:236.
19. Hatanaka T. Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Dec; 39(6):397-412.
20. Jordan A, Anguita M. Efecto del tratamiento con estatinas en la mortalidad de una gran cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(3):323-7.
21. Kheloussi S. Considerations in the Approach to Appropriate Statin Selection. US Pharmacists. *The Pharmacist's Resources for Clinical Excellence.* 2018. [En línea]. [Consultado en Marzo de 2020. Disponible en: <https://www.uspharmacist.com/article/considerations-in-the-approach-to-appropriate-statin-selection>.
22. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, en M, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, et al. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *salud pública de México.* 2004; 46(6).

23. Lekuona I. ¿Cómo seleccionar la estatina? ¿Son todas iguales? Tratamiento individualizado de pacientes de alto riesgo en las guías europeas y norteamericana. SEC Monogr. 2014; 2(1):9-18.
24. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. Aten Primaria. 2011; 43(12):668-677.
25. López A, Wright JM. Rosuvastatina y el estudio JUPITER. Evaluación crítica. Un planeta sin vida en la galaxia de la prevención primaria. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2010; 18 (5).
26. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, Perry J, Stewart ID, Willems SM, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. J Am Med Assoc 2016; 316(13):1383-91.
27. Mazón Ramos P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las Estatinas. Rev Esp Cardiol Supl. 2015; 15(A):22-27.
28. Mediavilla Bravo JJ. La diabetes mellitus tipo 2. Med Integral 2002; 39(1):25-35.
29. Millán Núñez-Cortés J. Estatinas y diabetogénesis. Rev Esp Cardiol Supl. 2017; mayo: 6-7.
30. Mills E, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl E, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. QJ Med. 2011; 104:109-124.
31. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kołodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. JAMA: J Am Med Assoc 2018; 319:1566–79.
32. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. N Engl J Med 2011; 365:2078-2087.
33. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev. 2002 Winter; 20(4):303-28.
34. Organización Mundial de la Salud. Diabetes Mellitus. 2020 [En línea]. [Consultado en Febrero 2020]. Disponible en: https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/.

35. Pintó X, Formiga F. Hipercolesterolemia. Las estatinas, el riesgo de diabetes y el tratamiento de la en la población humana. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.2012; 47(6):243.
36. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, Murphy S, Ho J, Waters D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2011; 305(24):2556-64.
37. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32:1924–9.
38. REGICOR. Tablas de Framingham-REGICOR. 2019. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <https://regicor.cat/es/presentacion/tablas-de-framingham-regicor/>
39. Rius J, Millán J, Pedro-Botet J y Pintó X. La diabetogenicidad de las estatinas. ¿Son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscl*. 2015; 27(3):148-158.
40. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl*. 2011 Nov; 12(3):271-6.
41. San Vicente Blanco R., Pérez Irazusta I., Ibarra Amarica J., Berraondo Zabalegui I., Uribe Oyarbide.F., Urraca Garcia de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. *Osakidetza*. Vitoria-Gasteiz; 2008.
42. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet* 2010; 375:735-742.
43. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
44. Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
45. Siniaski D, Cagide A. Prevencion secundaria con estatinas. Certezas, controversias y expectativas. *Revista Argentina de Cardiología*. 2001; 69(3)

46. Sociedad Española de Cardiología. [Mayo 2017]. [Consultado en Abril de 2020]. Disponible en: <https://secardiologia.es/clinica/publicaciones/actualidad-cardiologia-clinica/mayo-2017/8691-estatinas-y-diabetogenesis>.
47. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. 2020. [En línea]. [Consultado en Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.sefap.org/2017/05/16/la-estatina-me-la-tomo-por-la-manana-o-por-la-noche/>
48. Sociedad Española de Medicina Interna. Hipercolesterolemia. 2020. [En línea]. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/hipercolesterolemia>.
49. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. Rev. Méd. Chile. 2014; 142; 2
50. Sun B, Zhong Z, Wang F, Xu J, Xu F, Kong W, et al. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. Biochem Pharmacol. 2018; 150:108-119.
51. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body-weight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet 2015Jan; 385(9965):351-61.
52. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V and Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiology and drug safety 2016; 25(10):1131-1149.
53. UNICEF .Ensayos de control randomizados. 2020. [En línea]. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/MB7ES.pdf>
54. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Xiong Z. Ruan. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. Scientific Reports 2017; 7.
55. Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. Ann Pharmacother. 2010; 44(3):507-14.
56. Zavala C. Metabolismo de las lipoproteínas y significado clínico. Clínica las Condes. 2000; 11(4).
57. Zhou Y, Yuan Y, Cai R, Huang Y, Xia W, Yang Y, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. 2013; 14; 1575-1584.