

Estatinas y aumento del riesgo de diabetes mellitus de novo. ¿cuáles son sus implicaciones prácticas en la clínica?

Statins and increased risk of diabetes mellitus de novo. what are its practical implications in the clinic?

Diver Alexis Chicangana Tuquerres¹, Paula Andrea Torres Perez², Ana María Bastidas Erazo³, Lunevar Figueroa Torregroza⁴, Karen Milena Feriz Bonelo⁵, María Eugenia Casanova Valderrama¹

¹ Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1), Especialización Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia

² Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

³ Programa de Enfermería Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

⁴ Universidad del Valle, Cali, Colombia

⁵ Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

Autor de correspondencia: Diver Alexis Chicangana Tuquerres. correo: alexis-9107@hotmail.com

Received: 6 octubre 2022

Accepted: 04 octubre 2023

Publicado: 28 noviembre 2023

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de la 3-Hidroxi3-metilglutaril coenzima A reductasa, factores de riesgo cardiovascular, dislipidemia. estatinas.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, 3-Hydroxy3-methylglutaryl CoA Reductase Inhibitors, Cardiovascular Risk Factors, dyslipidemia.

Citación: Chicangana TDA, TorresPPA, BastidasEAM, FigueroaTL, FerizBKM, CasanovaVME. Estatinas y aumento del riesgo de diabetes mellitus de novo. ¿cuáles son sus implicaciones prácticas en la clínica? *ijepH*. 2024; 7(1): e-9489. Doi: 10.18041/2665-427X/ijepH.1.9489.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de interés de ninguna índole

Contribución de los autores: Los autores contribuyeron equitativamente en la elaboración del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo

Resumen

Antecedentes: La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en el mundo y en Colombia. Las estatinas, como grupo farmacológico, son consideradas terapia de primera línea, tanto en prevención primaria como secundaria, para reducir desenlaces cardiovasculares mayores. Sin embargo, desde que se reportó el aumento de casos de Diabetes mellitus 2 en población que consume estatinas, entidades como la FDA añadió una advertencia en relación con su prescripción, lo que significó una nueva evaluación de su relación riesgo-beneficio.

Objetivo: Determinar la evidencia relacionada entre la incidencia de DM2 y el uso de estatinas, contrastando con la eficacia de estos medicamentos y sopesar su uso actual en la práctica clínica.

Métodos: Se realizó una búsqueda en PubMed, SciELO y Elsevier, considerando como criterio de selección estudios publicados entre 2017-2022 y aquellos considerados como “trascendentales”, incluyendo 10 ensayos clínicos, 9 metaanálisis y 1 estudio de cohorte.

Resultados: A pesar de tener datos contradictorios, para algunos fármacos en particular hubo mayor fuerza de asociación (ej. Rosuvastatina y Atorvastatina), en una relación dosis dependiente. Sin embargo, las estatinas presentan balance riesgo beneficio a favor, con número necesario a tratar de 18-83 vs número necesario para dañar de 165-263, destacando la poca evidencia en población latina.

Conclusiones: La evidencia está a favor del uso de estatinas. El manejo del paciente con DM2, desde la perspectiva integral del riesgo cardiovascular y sin discriminar su etiología, incluye el uso de estatinas.

Abstract

Background: Cardiovascular disease is the leading cause of death in the world and in Colombia. Statins, as a pharmacological group, are considered first-line therapy, both in primary and secondary prevention, to reduce major cardiovascular outcomes. However, since the increase in cases of Diabetes mellitus 2 was reported in the population consuming statins, entities such as the FDA added a warning regarding their prescription, which meant a new evaluation of their risk-benefit ratio.

Objective: To determine the evidence related to the incidence of DM2 and the use of statins, contrasting with the efficacy of these drugs and to weigh their current use in clinical practice.

Methods: A search was carried out in PubMed, SciELO and Elsevier, considering as selection criteria studies published between 2017-2022 and those considered “pivotal” or “transcendental”, including 20 studies in total (10 clinical trials, 9 meta-analysis and 1 cohort study).

Results: Despite contradictory data, for some drugs in particular there was a greater strength of association (eg. Rosuvastatin and Atorvastatin), in a dose-dependent relationship. However, statins have a favorable risk-benefit balance, with a number needed to treat of 18-83 vs number needed to harm of 165-263, highlighting the lack of evidence in the Latin population.

Conclusions: The available evidence is in favor of the use of statins. In addition, the management of the patient with DM2, from the integral perspective of cardiovascular risk and without discriminating its etiology, includes the use of statins.

Contribución clave del estudio

Objetivo	Determinar la evidencia relacionada entre la incidencia de DM2 y el uso de estatinas, contrastando con la eficacia de estos medicamentos y sopesar su uso actual en la práctica clínica
Diseño del estudio	Revisión narrativa
Fuente de información	Pubmed, Elsevier y SciELO
Población / muestra	Se incluyeron 10 ensayos clínicos, 9 metaanálisis y 1 estudio de cohorte
Análisis estadísticos	N. A.
principales hallazgos	La evidencia está a favor del uso de estatinas. El manejo del paciente con DM2, desde la perspectiva integral del riesgo cardiovascular y sin discriminar su etiología, incluye el uso de estatinas



**UNIVERSIDAD
LIBRE**

ISSN: 2665-427X

Introducción

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en 2021. Presenta tasas de 108.1 muertes/100,000 habitantes en el continente americano (1), mientras en Colombia causó hasta el 18.7% de las muertes en este año (2). De ahí, la importancia de un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular, como piedra angular en la prevención, manejo y control de esta enfermedad. Se destaca la dislipidemia, por su plausibilidad biológica al contribuir a la formación, aceleración y consolidación de la placa aterosclerótica en los diferentes lechos vasculares y que ha sido corroborada en múltiples estudios.

Esto condujo al reconocimiento y en consecuencia se han diseñado diferentes guías de manejo para optimizar la consecución de metas que promuevan el control de la dislipidemia. Entre ellas la guía colombiana de dislipidemia (Sociedad colombiana de Endocrinología) (3), guía canadiense de dislipidemia (4), guías europeas de dislipidemia (5) y guía de prevención de la enfermedad cardiovascular (3), resaltando que en todos estos documentos posicionan a las estatinas como una terapia de primera línea (3-6).

Las estatinas son un grupo farmacológico con efecto pleiotrópico (no solo limitado a su acción hipolipemiante). Su principal acción reconocida es la inhibición de la HMG-CoA reductasa, enzima involucrada en la vía de la biosíntesis del colesterol, logrando en conjunto con su efecto “up-regulation” sobre los receptores de LDL, la inhibición de la producción de lipoproteínas tipo LDL y la reducción de los niveles séricos de colesterol (7).

Lo anterior se refleja en la obtención de beneficios en la prevención primaria y secundaria, en términos de reducción en la aparición de desenlaces “duros” cardiovasculares (también conocido como MACE o MACCE), soportado mediante la medicina basada en la evidencia (8). En prevención primaria se logró reducir un 22% en nuevos desenlaces cardiovasculares y un 10% en la mortalidad por cada disminución de 38.7 mg/dl en los niveles séricos de LDLc: Este efecto se ve potenciado por el uso de dosis más altas -alta intensidad de la terapia-, logrando una reducción del 15% adicional en la aparición de MACE después del primer año de consumo continuo de estatinas. En el escenario de la prevención secundaria, se logró una reducción del 18% de MACE después de al menos 6 meses de terapia continua, luego del evento cardiovascular índice (8-13).

Las estatinas son actualmente la primera elección para el manejo de la dislipidemia, se estima que es uno de los grupos farmacológicos más consumidos en el mundo (15). A pesar de los efectos benéficos descritos, incluyendo el análisis de costo efectividad relacionada con su formulación (14), la seguridad que es relativamente muy buena y aunque su prescripción ha aumentado a nivel nacional e internacional hasta en un 442% en una década (15,16), se describen barreras para optimizar su uso a nivel poblacional. Existen diferentes problemas que están involucrados con esta situación y se incluyen la pobre adherencia, intolerancia (principalmente síntomas musculoesqueléticos hasta en el 10-20% de los pacientes que consumen estatinas), inercia y abandono terapéutico (17). Esto conlleva a que la cobertura estimada está por debajo del nivel óptimo proyectado, demostrado por el porcentaje de uso en

personas con indicación para su consumo que oscila entre 50%-70% en Europa, Norteamérica y Latinoamérica, siendo menor en países de medianos- bajos ingresos y en el sexo femenino; peor aún, se registran cifras desalentadoras que demuestran hasta un 71% de las personas con LDLc por fuera de metas, y solo un 50% con dosis correspondiente a alta intensidad (18).

Una vez planteados los beneficios y la posición de las estatinas dentro de la práctica clínica, se han descrito algunos problemas relacionados con este grupo de medicamentos. Esto ha motivado a la existencia de detractores para su uso en la población general. Entre dichos problemas se destacan los crecientes reportes de su asociación con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 de novo (11), situación que ha llegado a controvertir su uso en algunos escenarios relacionados con la prevención primaria, no así en prevención secundaria donde su relación riesgo/beneficio está claramente sustentado por la medicina basada en la evidencia. Por este motivo se deben establecer varios mecanismos para optimizar y “personalizar” su uso con el objetivo de aumentar la seguridad de consumo (19).

Por otro lado, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una patología relacionada con la alteración del metabolismo de los carbohidratos, ampliamente reconocida por su potencial para desencadenar complicaciones en órganos diana, dentro de los cuales se vincula al sistema cardiovascular. Su prevalencia ha presentado tendencia al aumento en las últimas décadas, con datos estadísticos alarmantes que son favorecidos por pandemias emergentes como la obesidad (20). La décima versión del atlas de la International diabetes Federation informó que 537 millones de personas entre los 20-79 años en el mundo en 2021 padecen de DM2, con proyecciones al año 2045 de incremento hasta del 46% (alrededor de 786 millones de personas para ese momento); dentro de las regiones con mayor incremento porcentual se describe en orden decreciente África (134%), sureste asiático (68%), Suramérica y América central (50%), Norteamérica y el Caribe (24%) y Europa (13%) (21).

Considerando el anterior escenario, y teniendo en cuenta las estrategias a nivel del continente americano para contener el ascenso abrupto de esta patología no transmisible, la OPS adoptó de manera reciente la iniciativa global denominada “Pacto mundial contra la Diabetes”. Como aparece explícito en el documento, no parece posible detener el aumento de las diabetes y la obesidad para el año 2025 en el continente. Además, la mortalidad prematura estimada es del 43% (porcentaje de muertes en el grupo etario comprendido entre los 30-70 años) y hasta el 39% de los adultos diabéticos no han sido diagnosticados (22).

A nivel nacional, la incidencia para el año 2020 de DM2 en adultos por género fue: de 3.77/1,000 habitantes (mujeres) y de 2.98/1,000 habitantes (hombres) cifras que duplican los registros obtenidos para el año 2015 (1.90/1,000 habitantes y 1.66/1,000 habitantes, respectivamente); siendo el grupo etario de 55-69 años el de mayor incidencia (43.8% del total) (23).

Si se tiene en cuenta la importancia de la reducción del LDLc en términos de prevención de desenlaces cardiovasculares, donde se ha documentado que por cada descenso de 38.61 mg/dl (1 mmol/l) disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en un 22%, los

objetivos terapéuticos se orientan en el descenso en términos de porcentaje del LDLc con respecto al nivel basal, referenciando el riesgo cardiovascular del paciente como principal guía, conocido como la intensidad de la terapia. Aquí se resalta que las estatinas son los fármacos de primera línea para lograr dicha reducción (24).

Sin embargo, y a pesar de ser medicamentos relativamente seguros, hay que afirmar que su uso se relaciona con el aumento en la incidencia o el inadecuado control de la DM2. Es un factor que debe ser considerado y evaluado, para establecer el balance riesgo/beneficio tanto en prevención primaria como secundaria.

Con respecto a la relación del consumo de estatinas y la incidencia de DM tipo 2, existen varias publicaciones científicas que han descrito esta asociación. Atribuyendo una incidencia aumentada hasta del 9-33% (25), con un mayor vínculo con las estatinas de características lipofílicas (Rosuvastatina, Simvastatina y Atorvastatina). Estas son las que están disponibles en nuestro medio. Lo anterior nos lleva a plantear como objetivo identificar la literatura más reciente e importante sobre el uso de las estatinas y las implicaciones metabólicas que inducen al aumento de la DM2, comparando dichas repercusiones con el beneficio terapéutico tanto en prevención primaria como secundaria, brindando soporte para la toma de decisiones y seguimiento clínico.

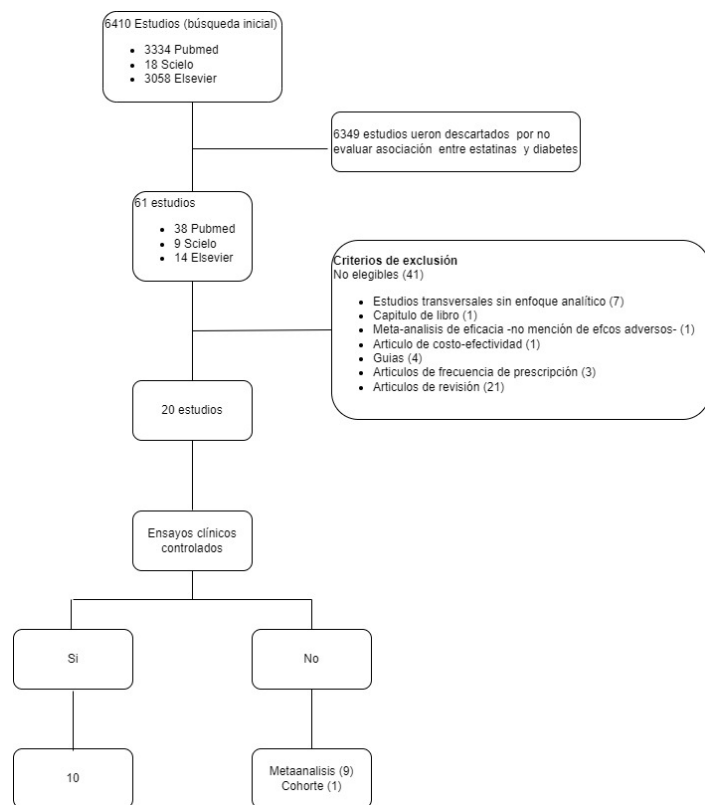


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios evaluados e incluidos

Probables mecanismos implicados

Con respecto a los mecanismos postulados que explicarían la aparición de DM2 posterior al uso de estatinas se establecieron dos mecanismos. El primero es el aumento de la resistencia a la insulina mediado por la disminución de la inhibición a la secreción de Glucagón, aumento de la liberación de adiponectina, disminución de isoprenoides intermedios y de la translocación de GLUT4 a nivel del tejido adiposo) y el segundo es la disminución de la producción y secreción de insulina por el aumento de receptores de LDLc a nivel de célula beta pancreática que fomenta la aparición de fenómenos de lipotoxicidad, asociado a disminución de la actividad del canal de K⁺ dependiente de ATP, disminución de isoprenoides intermedios, y disminución del ATP y Coenzima Q10 a nivel intracelular en la célula Beta pancreática (25-29).

También se han desarrollado avances en la genética/epigenética con la finalidad de promover la seguridad del manejo farmacológico, optimizando la relación riesgo-beneficio e identificando potenciales dianas moleculares que promuevan la medicina personalizada o de precisión (19,30,31).

Métodos

Se realizó una revisión narrativa mediante bases de datos reconocidas Pubmed, Elsevier y SciELO, empleando filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español, considerando como criterio de selección aquella literatura publicada entre 2017-2022, estudios considerados como “pivotal” o “trascendental”, en relación con las implicaciones metabólicas del uso de estatinas, particularmente la inducción o aumento de la incidencia de DM2 secundarias al consumo de este grupo farmacológico.

Se llevó a cabo una estrategia de búsqueda empleando la combinación de “booleanos”, utilizando los siguientes términos: “Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase Inhibitors”, “HMG-CoA Reductase Inhibitor”, “Statin”, “Statins, HMG-CoA”, “Statins”, “Diabetes Mellitus, Type 2”, “Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent”, “Stable Diabetes Mellitus”, “Diabetes Mellitus, Type II”, “NIDDM”, “Diabetes Mellitus, Maturity-Onset” (Figura 1).

Resultados

Desde que se reportó el aumento de casos de DM2 en población que consume estatinas, el número creciente de publicaciones promovió que entidades como la FDA (Food and drug administration) (2012) añadiera una advertencia en relación con este grupo farmacológico, lo que significó una nueva evaluación del perfil de seguridad de estos medicamentos y su relación con el riesgo-beneficio (32). Se resume la evidencia de este tópico (Tabla 1).

Evidencia que detectó asociación entre estatinas y DM2 de novo

El estudio JUPITER (33) incluyó 17,802 participantes (hombres ≥ 50 años y mujeres ≥ 60 años) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, con niveles séricos de LDLc ≤ 130 mg/dl, triglicéridos < 500 mg/dl y PCR ultrasensible mayor o igual a 2 mg/l, los cuales fueron aleatorizados para recibir Rosuvastatina 20 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo

Tabla 1. Resumen de la evidencia relacionada con el aumento de la incidencia de DM2 en personas que consumen estatinas.

Titulo/Tipo de estudio	Autores	País-año	Objetivo	Hallazgos relevantes
JUPITER (33) Ensayo clínico	Ridker, et al.	Multicéntrico-2008	Evaluar el beneficio de Rosuvastatina 20 mg/día en pacientes sin dislipidemia (LDLc <130 mg/dl), pero con aumento en niveles de PCR ultrasensible	Aumento de la incidencia de DM2 de 25% en grupo intervención (uso de estatinas) con significancia estadística (P: 0.01)
PROSPER (35) Ensayo clínico	Shepherd, et al.	Multicéntrico-2002	Eficacia de Pravastatina 40 mg/día en prevención primaria y secundaria	Aumento en la incidencia de DM2 de Novo en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo (6.6% vs 5.1%)
CORONA (36) Ensayo clínico	Kjekshus, et al.	Multicéntrico-2007	Eficacia de Rosuvastatina 10 mg/día en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida.	Aumento en el número absoluto de casos reportados de DM2 de Novo en el grupo intervención, aunque sin significancia estadística (100 casos en grupo de intervención vs 88 casos en grupo control; P: 0.40)
HPS (37) Ensayo clínico	Nordholm, Westbrook.	Reino Unido-2007	Eficacia de Simvastatina 40 mg/día para prevenir desenlaces cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad arterial periférica.	Aumento no significativo en la incidencia de DM2 (OR: 1.15 IC95% 0.98-1.35)
ASCOT (38) Ensayo clínico	Sever, et al.	Multicéntrico-2003	Eficacia de Atorvastatina 10 mg/día para prevención primaria en pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular ni dislipidemia	Aumento en la incidencia de DM2, pero sin significancia estadística (OR:1.14 IC 95%: 0.89-1.46)
GISSI PREVENZIONE (39) Ensayo clínico	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico	Italia-2000	Eficacia de Pravastatina 20 mg/día en prevención secundaria de desenlaces cardiovasculares.	no se identificó aumento en la incidencia de DM2
WOSCOPS (40) Ensayo clínico	Shepherd, et al.	Escocia-1995	Eficacia de Pravastatina 40 mg en prevención primaria de desenlaces cardiovasculares (Infarto de miocardio o muerte de origen cardiovascular) en pacientes de sexo masculino con dislipidemia.	Se identificó disminución de la incidencia de DM2 en 30% (P= 0.036) en el seguimiento a 4.9 años.
LIPID (43) Ensayo clínico	Tonkin, et al.	Australia/Nueva Zelanda-1998	Eficacia de Pravastatina 40 mg/día en términos de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en pacientes con enfermedad coronaria y dislipidemia.	se notificó una reducción en la aparición de DM2 equivalente al 19% en comparación al grupo control
J-PREDICT (45) Ensayo clínico	Yamazaki, et al	Japón-2011	Incidencia de DM2 en pacientes con prediabetes + otro factor de riesgo cardiovascular adicional, que consumen Pitavastatina 1-2 mg/día.	Se documentó disminución de un 18% en el desarrollo de DM2 (OR 0,82; IC 95%: 0.68-0.99).

HOPE-3 (46) Ensayo clínico	Yusuf, et al.	Multicéntrico-2016	Eficacia de Rosuvastatina 10 mg/día en pacientes con riesgo cardiovascular moderado.	No se demostró aumento en la aparición de DM2 (HR: 1.02 IC95% 0.85-1.23; P: 0.82)
METAANÁLISIS (47)	Rajpathak, et al	Multicéntrico-2009	se incluyeron los estudios WOSCOPS, HPS, ASCOT-LLA, LIPID, CORONA y JÚPITER, equivalente a 57.593 participantes	Se evidenció tendencia hacia el consumo de estatinas como factor de riesgo para la incidencia de DM2, pero sin significancia estadística (RR: 1.06 IC 95%: 0.93-1.22; P: 0.38); sin embargo, una vez excluido los pacientes del estudio WOSCOPS, el resultado de la medida de asociación logró significancia estadística (RR: 1.13 IC 95%: 1.03-1.23; P: 0.008)
METAANÁLISIS (48)	Sattar, et al.	Multicéntrico- 2010	se incluyeron los estudios WOSCOPS, HPS, ASCOT-LLA, LIPID, CORONA, JÚPITER, PROSPER, MEGA, AFCAPS/TEXCAPS, 4S, ALLHAT, GISSI HF y GISSI PREV, logrando reunir 91.140 pacientes.	Se encontró la asociación de estatinas y DM2 con significancia estadística (OR: 1.09 IC 95%: 1.02-1.17), destacando que el grado de dispersión de los tamaños del efecto fueron relativamente bajos (I2: 11.5% IC95% 0-50.2%),
METAANÁLISIS (49)	Preiss	Multicéntrico-2011	El objetivo fue establecer si el potencial diabetogénico de las estatinas tenía una relación dosis-dependiente, para ello se reclutaron 32.752 pacientes de 5 estudios clínicos, resaltando que el contexto del uso de estatinas era en prevención secundaria	Se determinó que sí existe una asociación a favor de las altas dosis de estatinas (alta intensidad) con el aumento en la incidencia de DM2 (OR: 1.12 IC 95%: 1.04-1.22) con I2 de 0%.
METAANÁLISIS (50)	Goodarzi, et al	Multicéntrico-2013	Análisis de meta-regresión con la finalidad de establecer si existe relación entre la incidencia de DM2 relacionada con la exposición a estatinas en el sexo femenino, en 13 artículos.	Se demostró una correlación entre dichas variables (r= 0.6 P: 0.036)
METAANÁLISIS (52)	Thakker et al	Multicéntrico-2016	Su objetivo fue esclarecer el potencial de diabetogenicidad y el efecto individual de cada fármaco a este respecto. Se incluyeron 29 estudios con un total de 163.039 pacientes.	Se encontró una asociación positiva de clase (OR: 1.12 IC 95%: 1.05-1.21; P: 0.002. I2:36%), siendo la atorvastatina a dosis de 80 mg día la de mayor riesgo (OR: 1.34 IC 95%: 1.14-1.57), seguido por Rosuvastatina (OR: 1.17 IC95% 1.02-1.35). No se identificó significancia estadística para Simvastatina, Lovastatina y Pravastatina, más aún, Pitavastatina tuvo tendencia a comportarse como factor protector (OR: 0.74 IC 95%: 0.31-1.77).

METAANÁLISIS (53)	Wang et al	Multicéntrico-2017	Se evaluó la reducción del LDLc como variable de interés con respecto a la aparición de DM2. Incluyeron 60.287 pacientes no diabéticos	Se determinó que la disminución de al menos el 30% del LDLc se asociaba con mayor probabilidad de DM2 de novo (OR: 1.11 IC 95%: 1.03-1.20) siendo la reducción del 40-50% del LDLc inicial la de mayor riesgo (OR: 1.29 IC 95%: 1.13-1.47), seguido por una reducción del 30-40% del LDLc basal (OR: 1.13 IC 95%: 1.01-1.26).
METAANÁLISIS (55)	Engeda, et al.	Multicéntrico-2019	Incluyó 4.012.555 pacientes en diferentes estudios, ya sean observacionales o ensayos clínicos, resaltando que el contexto de evaluación fue en prevención primaria.	En ambos tipos de diseño (observacional vs ensayo clínico) se identificó asociación positiva con significancia estadística (RR 1.55 IC 95%: 1.39-1.74 y RR: 1.11 IC95% 1.00-1.22, respectivamente).
METAANÁLISIS (56)	Khan, et al.	Multicéntrico-2019	Incluyeron 21 estudios basados en estatinas y 12 estudios de Inhibidores de la PCSK9, con el objetivo de establecer el uso de estos grupos farmacológicos y su relación con el debut de DM2, dividiendo los pacientes en dos grupos (alta intensidad de la terapia que incluía el uso de uno o ambos grupos farmacológicos vs cuidado estándar)	Se encontró asociación de DM2 de novo en el grupo de terapia de alta intensidad (RR: 1.07 IC 95%: 1.03-1.11; P <0.001; I2:0%) sin asociación con el uso de Inhibidores de PCSK9 (RR: 1.00 IC 95%: 0.93-1.07; P=0.96; I2:0%; P=0.02 para interacción), pero sí existió asociación con el uso de estatinas (RR: 1.10 IC 95%: 1.05-1.15; P <0.001; I2:0%)
METAANÁLISIS (57)	Cai, et al.	Multicéntrico- 2021	pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria), incluyendo un total de 62 ensayos clínicos controlados con un total de 120.456 participantes a quienes se realizó seguimiento promedio de 3.9 años desde el inicio de estatinas	No se encontró relación estadísticamente significativa entre estatinas y DM2 (OR 1.01; IC 95%: 0.88 to 1.16)
Estudio de cohorte (60)	Curiaki, et al	Brasil-2020	Incluyó 1.180 pacientes mayores de 40 años, sin DM2 ni prediabetes, los cuales fueron divididos según exposición a estatinas (variable categórica-dicotómica)	Asociación positiva fuerte entre uso de estatinas y debut de DM2 (RR 2.89 IC 95%: 1.59-5.24)

control). El seguimiento se llevó a cabo con mediana de 1.9 años y los desenlaces evaluados fueron un compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, requerimiento de revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte de origen cardiovascular. En este estudio se logró, en el grupo de intervención, una reducción del LDLc y de la PCR ultrasensible del 50% y 37% respectivamente, y una reducción del 44% en el desenlace compuesto primario (HR: 0.56 IC 95%: 0.46-0.69; P <0.00001), sin embargo, se reportó una mayor incidencia de diabetes mellitus de Novo en pacientes que recibieron Rosuvastatina (270 casos en el grupo de intervención vs 216 en el grupo placebo; P: 0.01) lo que equivale a un riesgo aumentado cercano al 25%. Se destaca que en las mujeres alcanzó en promedio 38%; por otro lado, dado que el estudio se detuvo antes del tiempo previsto, es probable que la relación de Rosuvastatina con la inducción de DM2 haya sido infraestimada.

El estudio PROSPER (34,35) incluyó 5,804 participantes entre los 70-82 años, con antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo para la misma, con niveles séricos de colesterol total entre 154 mg/dl-347 mg/dl, y triglicéridos <530 mg/dl, los cuales fueron aleatorizados para recibir Pravastatina 40 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue de 3.2 años en promedio y los desenlaces a evaluar fueron un compuesto de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal y muerte de origen cardiovascular. En este estudio se logró una reducción del 15% en el desenlace primario (HR: 0.85 IC 95%: 0.74-0.97; P: 0.014), resaltando que se identificó un aumento en la incidencia de DM2 de novo en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo (6.6% vs 5.1%), con promedio de IMC en la población en estudio con sobrepeso (IMC:26.8) (34).

El estudio CORONA (36) incluyó 5,011 participantes ≥ 60 años, con antecedentes de insuficiencia cardiaca FEVI reducida (<40% o <35% si NYHA II) de etiología isquémica, clase funcional II-III-IV según NYHA, los cuales fueron aleatorizados para recibir Rosuvastatina 10 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo con mediana de 32.8 meses, y los desenlaces primarios a evaluar fueron un compuesto de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte de origen cardiovascular. Logrando una reducción del 45% en niveles séricos de LDLc y de 37.1% en PCR ultrasensible en el grupo de intervención con respecto a su contraparte, en este estudio se obtuvo una disminución del 8% en el desenlace compuesto primario, siendo estadísticamente no significativa (HR: 0.92 IC 95%: 0.83-1.02; P: 0.12). una vez más, se identificó un aumento en el número absoluto de casos reportados de DM2 de novo en el grupo intervención, aunque sin significancia estadística (100 casos en grupo de intervención vs 88 casos en grupo control; P: 0.40).

El estudio HPS (37) incluyó 20,536 participantes de 40-80 años, con alto riesgo cardiovascular o enfermedad arterial periférica documentada, los cuales fueron aleatorizados para recibir Simvastatina 40 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo con media de 5 años, y los desenlaces primarios a evaluar fueron un compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, requerimiento

de revascularización y muerte de origen cardiovascular. Se describió una reducción promedio de 39 mg/dl en niveles séricos de LDLc en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo durante el tiempo de seguimiento, en el cual se identificó una reducción del 22% en el desenlace compuesto primario en aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica establecida, siendo estadísticamente significativa (IC 95%: 15-29%; P: 0.0001), con resultados similares en el resto de los participantes con alto riesgo. Como dato de interés, se estimó que el uso de Simvastatina se relacionó con la incidencia de DM2, aunque de manera no significativa (OR: 1.15, IC 95%: 0.98-1.35).

El estudio ASCOT (38) incluyó 10,305 participantes de 40-79 años, con alto riesgo cardiovascular (al menos tres factores de riesgo cardiovascular) e hipertensión arterial controlada o no controlada, con colesterol total <250 mg/dl y triglicéridos <400 mg/dl, los cuales fueron aleatorizados para recibir Atorvastatina 10 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo con una media de 3.3 años, y los desenlaces primarios a evaluar fueron un compuesto de infarto de miocardio no fatal y muerte de origen cardiovascular. Se describió una reducción promedio de 42 mg/dl (1.1 mmol/l) en niveles séricos de LDLc en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo durante el tiempo de seguimiento, logrando obtener una reducción del 36% en el desenlace primario en aquellos pacientes pertenecientes al grupo de intervención (HR: 0.64, IC 95%: 0.50-0.83%; P: 0.0005). Como fue descrito en los estudios previos, se identificó que el uso de Atorvastatina se relaciona con aumento en la incidencia de DM2 pero sin significancia estadística (OR:1.14, IC 95%: 0.89-1.46).

Evidencia que no detectó asociación entre estatinas y DM2 de novo

A partir de estos estudios de referencia, donde su intención principal era demostrar el efecto benéfico del uso de estatinas en términos de desenlaces cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria, se identificó que su consumo se asociaba aparentemente con mayor incidencia de DM2, el cual no fue así demostrado por otros estudios de similar naturaleza, los cuales incluyen:

El estudio GISSI PREVENZIONE (39) incluyó 4,271 participantes, con enfermedad coronaria establecida, los cuales fueron aleatorizados para recibir Pravastatina 20 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo con mediana de 24.3 meses, y los desenlaces primarios a evaluar fueron un compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, y muerte de origen cardiovascular. Se describió una reducción promedio de 12.5% en niveles séricos de colesterol total, 18.8% en niveles de LDLc, 7.9% en niveles de triglicéridos y aumento de 3.4% en niveles de HDLc, en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo durante el tiempo de seguimiento, en el cual no se identificó una reducción estadísticamente significativa en el desenlace compuesto primario (RR: 0.90, IC 95%: 0.71-1.15; P: 0.41); sin embargo, se identificó a través de "análisis por tratamiento" que hubo reducción de muertes de causa cardiovascular (RR: 0.60, IC 95%: 0.38-0.96; P:0.04). Cabe resaltar, durante el curso del estudio hubo un ajuste en el protocolo y pérdida de pacientes en el grupo control

secundario, asociado al hecho que se usó una estatina a dosis de baja intensidad, lo que puede implicar que en este estudio no se haya identificado aumento en la incidencia de DM2 a causa de limitaciones metodológicas, uso de dosis bajas de estatina, o que realmente no exista asociación entre esta estatina y patología del metabolismo de los carbohidratos.

El estudio WOSCOPS (40) incluyó 6,595 participantes, todos de sexo masculino, entre 45-64 años, sin antecedentes de enfermedad coronaria, con colesterol total promedio de 273 ± 23 mg/dl y glucemia normal en ayunas, los cuales fueron aleatorizados para recibir Pravastatina 40 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo con media de 4.9 años, y el desenlace primario a evaluar fue un compuesto de infarto de miocardio no fatal y muerte de origen cardiovascular. Se describió una reducción promedio de 20% en niveles séricos de colesterol total y 26% en niveles séricos de LDLc, en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo durante el tiempo de seguimiento, logrando una reducción relativa del riesgo del 31% en el desenlace compuesto primario en aquellos pacientes pertenecientes al grupo de intervención (IC 95%: 17-43%; $P < 0.001$). Se publicó en el 2016 un artículo con la extensión del estudio original a 20 años, donde se destaca que en ninguno de los dos trabajos se identificó una asociación entre la Pravastatina (dosis equivalentes a intensidad moderada) y la DM2 de novo, incluso demostrando que la Pravastatina se comportó como factor protector contra la aparición de DM2, reduciendo su frecuencia de aparición en el 30% ($P = 0.036$) en el estudio a 4.9 años, y en el seguimiento extendido, los pacientes con DM2 establecida presentaron menos complicaciones relacionadas con dicha patología metabólica en el grupo de intervención, solo notificando un aumento del riesgo de cataratas (efecto adverso no identificado en estudios previos). Se reitera una vez más, este estudio solo incluyó población masculina (41,42).

El estudio LIPID (43) incluyó 9,014 participantes, entre 31-75 años, con antecedentes de infarto agudo de miocardio y/o síndrome coronario crónico (antes angina inestable) entre 3 y 36 meses antes de ingresar al estudio, con colesterol total entre 155-271 mg/dl y triglicéridos menores de 445 mg/dl, los cuales fueron aleatorizados para recibir Pravastatina 40 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo con una media de 6.1 años, y el desenlace primario a evaluar muerte de origen cardiovascular. Se describió una reducción promedio de 39 mg/dl (18%) en niveles séricos de colesterol total y 25% en niveles séricos de LDLc, en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo durante los primeros 5 años de seguimiento, logrando una reducción relativa del riesgo del 24% en el desenlace primario en aquellos pacientes pertenecientes al grupo de intervención (IC 95%: 12-35%; $P < 0.001$). En relación con el inicio de DM2 posterior al uso de Pravastatina, se notificó una reducción en su aparición equivalente al 19% en comparación al grupo control. (44)

El estudio J-PREDICT (45) incluyó 1,240 participantes, entre 30-74 años, con prediabetes positiva, uno o más factores de los siguientes: antecedente familiar de Diabetes Mellitus, IMC > 23.9 , presión arterial $> 130/85$ mmHg, triglicéridos > 150 mg/dl y/o HDL < 40 mmHg, en los 6 meses previos al ingreso en el estudio, con niveles séricos de colesterol total entre 180-239 mg/dl y LDLc

entre 100-159 mg/dl, los cuales fueron aleatorizados para recibir Pitavastatina 1-2 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo durante 6 años, y el desenlace primario a evaluar fue incidencia acumulada de DM2 detectada mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa. Primer estudio que tiene como objetivo detectar las implicaciones del uso de estatinas en términos de metabolismo de carbohidratos, teniendo en cuenta que la estatina evaluada no está disponible de manera generalizada en Latinoamérica, particularmente en Colombia. Se documentó disminución de un 18% en el desarrollo de DM2 (OR 0.82; IC 95%: 0.68-0.99) (42).

El estudio HOPE-3 (46) incluyó 12,705 participantes, hombres mayores de 55 años y mujeres mayores de 65 años, con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: índice cintura/cadera elevada, antecedente de HDLc bajo, tabaquismo actual o previo, disglucemia, historia familiar de enfermedad coronaria prematura y función renal levemente disminuida. También se incluyeron mujeres mayores de 60 años que contarán con la presencia de al menos dos de los factores previamente mencionados (pacientes con enfermedad cardiovascular establecida/documentada fueron excluidos). Los participantes fueron aleatorizados para recibir, en lo que concierne al manejo hipolipemiante, Rosuvastatina 10 mg/día (grupo intervención) o placebo (grupo control). El seguimiento fue llevado a cabo con media de 5.6 años, y el desenlace coprimario a evaluar fue el compuesto de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular; hubo otro desenlace coprimario que incluyó además de los anteriores, requerimiento de revascularización, Insuficiencia cardíaca y paro cardiorrespiratorio. Como resultados, se identificó que la Rosuvastatina, a dosis equivalente a intensidad moderada, fue eficaz en la reducción de eventos de los desenlaces coprimarios en paciente con riesgo cardiovascular intermedio (HR: 0.76, IC 95%: 0.64-0.91; $P = 0.002$ y HR: 0.75, IC 95%: 0.64-0.88; $P < 0.001$; respectivamente). En cuanto a la incidencia de DM2, la Rosuvastatina, a estas dosis equivalente a intensidad moderada de la terapia, no causó un aumento en la aparición de esta patología metabólica (HR: 1.02 IC 95%: 0.85-1.23; $P = 0.82$).

Teniendo en cuenta la evidencia en contra de la asociación entre Estatinas y DM2 presentada, se debe resaltar que principalmente se asocia con dosis bajas de estatinas (intensidad baja y moderada de la terapia), además que se demuestra con limitado número de principios activos (principalmente Pitavastatina-Pravastatina y Rosuvastatina).

Dada las discrepancias, se requería establecer y consolidar el riesgo per se del uso de estatinas en la inducción de DM2, por lo que se motivó a la realización de diferentes metaanálisis para resolver este cuestionamiento.

¿Qué resultados se obtuvieron de los metaanálisis?

En un metaanálisis donde se incluyeron los estudios WOSCOPS, HPS, ASCOT-LLA, LIPID, CORONA y JÚPITER, equivalente a 57,593 participantes, identificando una tendencia hacia el uso de estatinas como factor de riesgo para la incidencia de DM2, pero sin significancia estadística (RR: 1.06, IC 95%: 0.93-1.22; $P = 0.38$); sin embargo, una vez excluido los pacientes del estudio

WOSCOPS, el resultado de la medida de asociación logró significancia estadística (RR: 1.13, IC 95%: 1.03-1.23; P: 0.008). La exclusión de ese estudio del análisis se basó en el hecho que fue el único en demostrar de manera aparentemente contundente que el uso de estatinas (Pravastatina) se comportaba más como factor protector que como factor de riesgo para la incidencia de DM2 (dato no reproducible con similar resultado en el resto de los estudios comparados). Los autores concluyen que no es posible definir con certeza si existe un aumento real y significativo entre el uso de estatinas y la incidencia de DM2 (47).

Otro metaanálisis de similares características, logró reunir 91,140 pacientes de 13 estudios (además de los mencionados en el primer metaanálisis, se adicionaron los artículos PROSPER, MEGA, AFCAPS/TEXCAPS, 4S, ALLHAT, GISSI HF y GISSI PREV) encontrando la asociación de interés con significancia estadística (OR: 1.09, IC 95%: 1.02-1.17), destacando que el grado de dispersión de los tamaños del efecto fueron relativamente bajos (I2: 11.5%, IC 95%: 0.0-50.2%), lo que sugiere baja heterogeneidad en sus resultados (I2 no es un estadístico que evalúe directamente la heterogeneidad) (48).

En un metaanálisis con el objetivo de establecer si el potencial diabetogénico de las estatinas tenía una relación dosis-dependiente, se reclutaron 32,752 pacientes de cinco estudios clínicos, resaltando que el contexto del uso de estatinas era para la prevención secundaria (enfermedad cardiovascular establecida). Se determinó que sí existe una asociación a favor de las altas dosis de estatinas (alta intensidad) con el aumento en la incidencia de DM2 (OR: 1.12, IC 95%: 1.04-1.22) con I2 de 0%. Las estatinas evaluadas fueron Atorvastatina (alta intensidad) Simvastatina y Pravastatina (moderada intensidad) (49). En un análisis de meta-regresión con la finalidad de establecer si existía una relación entre la incidencia de DM2 + la exposición a estatinas en mujeres (teniendo en cuenta que en varios estudios estaban infrarrepresentadas), en 13 ensayos clínicos, encontrando una correlación entre dichas variables ($r=0.6$ P: 0.036) (50).

Aunque no es un metaanálisis, en 2015 Rius y colaboradores, desarrollaron una revisión acerca del potencial diabetogénico de cada una de las estatinas, estableciendo que es un efecto de clase y que este se ve condicionado por la dosis y duración de la terapia, además se hace mención que la edad, prediabetes y factores relacionados con mayor riesgo de desarrollo de DM2 son los principales elementos que potencian esta relación. Se destaca que la Pravastatina no se asocia con la aparición de DM2, como sí están implicados la Rosuvastatina, Simvastatina y Atorvastatina (51).

Otro metaanálisis cuyo objetivo fue esclarecer el potencial diabetogenicidad y el efecto individual de cada fármaco a DM2. Se incluyeron 29 estudios con un total de 163,039 pacientes, encontrando una asociación positiva de clase (OR: 1.12, IC 95%: 1.05-1.21; P: 0.002. I2:36%), siendo la atorvastatina a dosis de 80 mg día la de mayor riesgo (OR: 1.34, IC 95%: 1.14-1.57), seguido por Rosuvastatina (OR: 1.17, IC 95%: 1.02-1.35). No se determinó una significancia estadística para Simvastatina, Lovastatina y Pravastatina, más aún Pitavastatina tuvo tendencia a comportarse como un factor protector (OR: 0.74, IC 95%: 0.31-1.77) (52).

Wang et al., plantearon un diseño de metaanálisis diferente ya que midieron la reducción del LDLc como variable de interés con respecto a la aparición de DM2, incluyeron 60,287 pacientes no diabéticos, los cuales fueron agrupados mediante el porcentaje de reducción de LDLc con respecto al valor basal, encontrando que la disminución de al menos el 30% del LDLc se asoció con una mayor probabilidad de DM2 de novo (OR: 1.11, IC 95%: 1.03-1.20), siendo la reducción del 40-50% del LDLc inicial la de mayor riesgo (OR: 1.29, IC 95%: 1.13-1.47), seguido por una reducción del 30-40% del LDLc basal (OR: 1.13, IC95%: 1.01-1.26). Llama la atención que en el grupo de la menor reducción del 20% del LDLc inicial no hubo asociación significativa (OR: 1.07, IC 95%: 0.93-1.22), Se postula que el mecanismo subyacente asociado a la aparición de DM2 en pacientes que consumen estatinas, se relaciona con la supresión de la actividad de la HMG-CoA reductasa (53,54).

Engeda et al, diseñaron un metaanálisis el cual incluyó 4,012,555 pacientes, ya sean observacionales o ensayos clínicos, resaltando que el contexto de evaluación fue en prevención primaria. En ambos tipos de diseño (observacional vs ensayo clínico) se identificó una asociación positiva entre el uso de las estatinas y DM2, con significancia estadística (RR: 1.55, IC 95%: 1.39-1.74 y RR: 1.11, IC 95%: 1.00-1.22, respectivamente). Dentro de las conclusiones consideradas por los autores, hacen especial mención que las dos variables relacionadas con mayor riesgo en prevención primaria para el desarrollo de DM2 en pacientes quienes inician estatinas son la edad temprana (RR= 0.79, IC 95%: 0.63-0.98 por cada 10 años transcurridos previo al inicio del manejo farmacológico) y la menor concentración de LDLc previo al inicio del tratamiento (RR= 0.92, IC 95%: 0.87-0.97 por cada 10 mg/dl de mayor concentración de LDLc al inicio del tratamiento) (55).

Khan et al., desarrollaron un metaanálisis respaldado por la American Heart Association (AHA), donde incluyeron 21 estudios basados en estatinas y 12 estudios de Inhibidores de la PCSK9, con el objetivo de establecer el uso de estos grupos farmacológicos y su relación con la presencia de la DM2, dividiendo los pacientes en dos grupos (alta intensidad de la terapia que incluía el uso de uno o ambos grupos farmacológicos vs cuidado estándar), encontrando que existe una asociación de DM2 de novo en el grupo de terapia de alta intensidad (RR:1.07, IC 95%: 1.03-1.11; P: <0.001; I2:0%) y sin asociación con el uso de Inhibidores de PCSK9 (RR: 1.00, IC 95%: 0.93-1.07; P= 0.96; I2:0%; P= 0.02 para interacción), pero sí existió la asociación con el uso de estatinas (RR: 1.10, IC 95%: 1.05-1.15; P <0.001; I2:0%) (56).

Cai et al., desarrollaron un metaanálisis en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria), incluyendo un total de 62 ensayos clínicos controlados con un total de 120,456 participantes a quienes se les realizó un seguimiento promedio de 3.9 años desde el inicio de estatinas. Su objetivo fue evaluar el perfil de seguridad en esta población, comparando con los efectos en reducir los desenlaces cardiovasculares (relación riesgo beneficio). Los autores concluyeron que las estatinas, como grupo farmacológico, son muy bien toleradas y con beneficios que superan ostensiblemente los riesgos; destacando que el único riesgo considerable fue el de disfunción hepática, ya que se encontró un aumento del riesgo en aquellos pacientes que consumían principalmente Atorvastatina en una relación dosis

dependiente (OR: 1.33; IC 95%: 1.12-1.58) seguido por una afectación ocular -definido según cada ensayo incluido- (OR: 1.23; IC 95%: 1.04-1.47), alteraciones renales (OR: 1.14; IC 95%: 1.01-1.28), y síntomas musculoesqueléticos auto reportados (OR: 1.06; IC 95%: 1.01-1.13). En cuanto a la incidencia de DM2, no hubo ninguna relación estadísticamente significativa (OR: 1.01; IC 95%: 0.88-1.16) (57).

Toda la evidencia hasta el momento presentada obedece a la población no latina, teniendo en cuenta la limitada literatura al respecto en la población local. Se destaca un estudio de cohorte realizado en Brasil, el cual incluyó 1,180 pacientes mayores de 40 años, sin DM2 ni prediabetes, los cuales fueron divididos según exposición a estatinas (variable categórica-dicotómica). Lo sorprendente de este estudio radica en sus resultados, ya que el nivel de asociación fue mucho mayor que el obtenido en población no latina (RR: 2.89. IC 95%: 1.59-5.24), considerando las limitaciones en diseño y metodología del estudio, parece que el efecto diabetogénico de las estatinas es mayor en Latinoamérica (60).

Conclusiones

Existe evidencia creciente en el uso de estatinas tanto en prevención primaria como secundaria, y su relación con el aumento en la incidencia de DM2, sin llegar a ser contundente. Se han realizado varias críticas con relación a la manera como se obtuvieron los resultados, entre ellas que la mayor parte de los estudios no fueron diseñados para evaluar dicha asociación, muchos reportes tienen su origen en estudios observacionales, y la alta variabilidad de los criterios usados para establecer el diagnóstico de DM2 (32); adicionalmente, hay otras publicaciones más recientes que no lograron confirmar esta asociación (12,57). A pesar de esto, el riesgo es reconocido en documentos de sociedades científicas internacionales, las cuales sugieren comentarios sobre el seguimiento, intervenciones y probables implicaciones clínicas, como el reforzamiento del adecuado y estrecho control de factores de riesgo modificables y el tamizaje activo del metabolismo glucémico a pacientes de mayor riesgo de desarrollar DM2 (ej. comorbilidades como obesidad y síndrome metabólico) (11,58,59).

La relevancia del tema parece resolverse por la siguiente consideración: el riesgo de desarrollar DM2 en pacientes quienes inician manejo con estatinas está estimado en 0.2% por año, donde la intensidad de la terapia es importante (HR: 1.1, para intensidad moderada y HR: 1.2 para alta intensidad, ambos a 5 años)(58), al igual que otros factores que se relacionan con el aumento del riesgo de padecer DM2, tales como la edad, el IMC, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, los tiempo de exposición, el tipo de estatina usada, entre otros (34,61), el cual es muy inferior al beneficio demostrado con robustez de las estatinas en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria (11,58); resumido en el dato que el NNT (Número necesario para tratar) en términos de reducir un desenlace cardiovascular osciló entre 18-83, a diferencia del NNH (Número necesario para dañar) en términos de inducir un caso de DM2 de novo, el cual fue de 165-213 (62). Sin embargo, y como se mencionó previamente, se desconoce las implicaciones clínicas en la población local (Latinoamérica e

incluso en Colombia) que al parecer, estos indicadores de NNT y NNH pueden no ser tan distantes, si se constata un riesgo mucho mayor (como ya fue demostrado preliminarmente en el estudio brasileño), con un agravante, las estatinas más prescritas en Colombia son las que mayormente se relacionan con el aumento en la incidencia de DM2 (Atorvastatina seguido por Lovastatina y Rosuvastatina) (63), por lo que es importante llevar a cabo estudios que confirmen la asociación estatinas-DM2 de novo en la población local, además de perfilar los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar esta alteración del metabolismo, con la finalidad de realizar ajustes en el seguimiento clínico, vigilancia y estricto control de otros factores relacionados con la aparición de DM2, y así disminuir la carga de morbilidad en la población.

Referencias

1. Pan American Health Organization. Causas principales de mortalidad y pérdidas en salud de nivel regional, subregional y nacional en la Región de las Américas, 2000-2019. Pan American Health Organization; 2021. Available from: <https://www.paho.org/es/enlace/causas-principales-mortalidad-discapacidad>.
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Mortalidad en Colombia periodo 2020-2021: Medición de la Mortalidad por todas las causas y Covid-19; 1. Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de Epidemiología y Demografía, Cooperación Bloomberg - Vital Strategies 2022. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/mortalidad-colombia-periodo-2020-2021.pdf>.
3. Vargas H, Ruiz A, Gómez E, Román A, Castillo J, Merchán A, et al. Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología diagnóstica y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. Asociación Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab. 2020; 7(1): 4-36. Doi: 10.53853/encr.7.1S.573
4. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Can J Cardiol. 2021; 37(8): 1129-50. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41(1): 111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42(34): 3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
7. Clay F, Semenkovich E, Ira J. 41 Trastornos del metabolismo de los lípidos. In: Melmed S, Auchus R, Allison A. Koenig RRC. Williams Tratado de Endocrinología. 14th ed. Elsevier España, S.L.U.; 2021. p. 1581-619.

8. Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, Rutter MK, Mamas MA, Panagioti M. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022; 376: e067731. DOI: 10.1136/bmj-2021-067731
9. Morofuji Y, Nakagawa S, Ujifuku K, Fujimoto T, Otsuka K, Niwa M, et al. Beyond lipid-lowering: effects of statins on cardiovascular and cerebrovascular diseases and cancer. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(2): 1-26. doi: 10.3390/ph15020151.
10. Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Yepes MC, Manrique S, Tobón LM. Tratamiento hipolipemiente y su efectividad en pacientes de cuatro ciudades colombianas. *Acta Medica Colomb*. 2016; 41(3): 181-6. Doi: 10.36104/amc.2016.727
11. Strandberg TE. Benefits and limitations of statin use in primary cardiovascular prevention: recent advances. *Polish Arch Intern Med*. 2022; 132(5):6-8. Doi: 10.20452/pamw.16258.
12. Volpe M, Patrono C. The cardiovascular benefits of statins outweigh adverse effects in primary prevention: results of a large systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021; 42(44): 4518-9. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab647
13. Tecson KM, Kluger AY, Cassidy-Bushrow AE, Liu B, Coleman CM, Jones LK, et al. Usefulness of Statins as Secondary Prevention Against Recurrent and Terminal Major Adverse Cardiovascular Events. *Am J Cardiol [Internet]*. 2022;176:37-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.018.
14. Rosselli D, Castaño N, Arciniegas J-A, García ÁA, Muñoz Ó-M, Gómez-Restrepo C. Costo-efectividad de las estatinas para el tratamiento de dislipidemia en Colombia. *Acta Médica Colomb*. 2015; 40(2): 118-24.
15. Melo PDC. Tendencia de venta, composición y pronóstico de ventas de un trimestre del mercado de estatinas en Colombia entre 2007 y 2017. Trabajo de grado. Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas Maestría en Economía de la Salud; 2019. <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/43671/Articulo%20tendencia%20y%20composicion%20del%20mercado%20de%20estatinas%20dianacmelo.pdf?sequence=4&isAllowed=y>.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. informe de utilización de medicamentos U/HLP/V1/17012014; 2014; 15012014(2009):1-3. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf>.
17. Mostaza JM, Lahoz C. Main barriers in the management of dyslipidaemias: Intolerants. *Clin Investig Arterioscler*. 2021; 33: 40-5. Doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.003.
18. Masson W. Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. *Rev Uruguaya Cardiol*. 2019; 34(3): 305-332. doi: 10.29277/cardio.34.3.25
19. Sarraju A, Ward A, Li J, Valencia A, Palaniappan L, Scheinker D, et al. Personalizing cholesterol treatment recommendations for primary cardiovascular disease prevention. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 1-9. DOI: 10.1038/s41598-021-03796-6
20. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: a global perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021; 50(3): 337-55. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.013.
21. IDF Diabetes Atlas, 10th Edition Committee. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation; 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
22. OPS. Pacto Mundial contra la diabetes. OPS, OMS; 2021; Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes/pacto-mundial-contra-diabetes-implementacion-region-americas>
23. Cuenta de Alto Costo. Día mundial de la diabetes 2021. Fondo Colombiano enfermedades Alto Costo; 2021. <https://cuentadealtocosto.org/site/general/dia-mundial-de-la-diabetes-2021/#:~:text=M%C3%A1s%20de%20un%20mill%C3%B3n%20seiscientos,885%20personas%20con%20esta%20enfermedad>.
24. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M, Laufs U, Masana L. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: Opportunities and challenges. *Heart*. 2021; 107(17): 1369-75. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760.
25. Guber K, Pemmasani G, Malik A, Aronow WS, Yandrapalli S, Frishman WH. Statins and higher diabetes mellitus risk: incidence, proposed mechanisms, and clinical implications. *Cardiol Rev*. 2021; 29(6): 314-22. doi: 10.1097/CRD.0000000000000348
26. Galicia-García U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: From clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13): 1-25. Doi: 10.3390/ijms21134725
27. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2019; 31(5): 228-32. doi: 10.1016/j.arteri.2018.12.001
28. Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, Harris V, Tsai MS, Tripathi P, et al. Statins are associated with increased insulin resistance and secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021; 41(11): 2786-97. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316159.
29. Brinton EA. Statin-related new-onset diabetes appears driven by increased insulin resistance: Are there clinical implications? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021; 41(11): 2798-2801. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316893
30. Schrader S, Perfilyev A, Martinell M, García-Calzón S, Ling C. Statin therapy is associated with epigenetic modifications in individuals with Type 2 diabetes. *Epigenomics*. 2021; 13(12): 919-25. DOI: 10.2217/epi-2020-0442.
31. Swerdlow DI, Preiss D. Genetic insights into statin-associated diabetes risk. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27(2): 125-30. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000272

32. Rocco MB. Statins and diabetes risk: Fact, fiction, and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2012; 79(12): 883-93. doi: 10.3949/ccjm.79a.12091.
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195-207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
34. Hidalgo LEM, Álvarez deSPM. Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia. *Rev Española Ciencias Farm*. 2020; 1(2): 183-95.
35. Shepherd J, Blauw 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(9346): 1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007; 357(22): 2248-61. doi:10.1056/NEJMoa0706201.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007; 45(4): 645-654.e1.
38. 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 randomized. *Lancet*. 2003; 361(9364): 1149-58. Doi :10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
39. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge?. 2000; 1(12): 810-20.
40. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333(20): 1301-8. Doi: 10.1056/NEJM199511163332001
41. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017; 2016(4): 35. doi: 10.21542/gcsp.2016.35.
42. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev Med Chil*. 2014;142(2): 222-8. Doi:10.4067/S0034-98872014000200011
43. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 1998; 339(19): 1349-57. doi:10.1056/NEJM199811053391902.
44. Siniaski DCA. Prevención secundaria con estatinas. Certezas, controversias y expectativas. *Rev Argent Cardiol*. 2001; 69(3).
45. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, et al. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011; 2(3): 134-40. DOI: 10.1007/s13340-011-0032-0.
46. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2021-31. doi:10.1056/NEJMoa1600176.
47. 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(10): 1924-9. doi: 10.2337/dc09-0738.
48. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375(9716): 735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
49. Preiss D. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA*. 2011; 305(24): 2556. doi: 10.1001/jama.2011.860.
50. Goodarzi MO, Li X, Krauss RM, Rotter JJ, Chen Y-DI. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. *Diabetes Care*. 2013; 36(7): e100-1. doi: 10.2337/dc13-0490.
51. Rius TJ, Núñez-Cortés JM, Pedro-Botet J, Pintó SX. La diabetogenicidad de las estatinas: ¿son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clínica Investig Arterioscler*. 2015; 27(3): 148-58. DOI: 10.1016/j.arteri.2015.02.001
52. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25(10): 1131-49. doi: 10.1002/pds.4020.
53. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 39982. doi: 10.1038/srep39982.
54. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes M V, Engmann JEL, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015; 385(9965): 351-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1.

55. Engeda JC, Stackhouse A, White M, Rosamond WD, Lhachimi SK, Lund JL, et al. 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. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.005
56. Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattur S, et al. Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(7): e011581. doi:10.1161/jaha.118.011581.
57. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: Systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021;374. DOI: 10.1136/bmj.n1537
58. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin safety and associated adverse events a scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis Vascular Biology.* 2019; 39: 38-81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.
59. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The association of statin therapy with incident diabetes: evidence, mechanisms, and recommendations. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20(7): 50. DOI: 10.1007/s11886-018-0995-6
60. Curiaki G, Durán GA, Sarria CAM, Molino GC, Girotto E. Use of statins and the risk of developing pre-diabetes and diabetes: a longitudinal study in individuals aged 40 years or older. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas.* 2020; 49(1): 101-13. doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n1.85168
61. Hidalgo LEM. Las estatinas y riesgo de diabetes tipo 2. Tesis de grado. Grado en Farmacia, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Universidad de Sevilla; 2020; Available from: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103126/HIDALGO%20LUQUE%20ELENA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
62. Shimoyama S. Statins cardiovascular benefits outweigh their diabetogenicity: a direct comparison between number needed to treat and number needed to harm. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 4(4): 185. DOI: 10.4172/2167-1052.1000185
63. Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients. *Biomedica.* 2019; 39(4): 759-68. doi.org/10.7705/biomedica.4801.

©Universidad Libre 2023. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

