

I. Diabetes asociadas a estatinas [actualizado a 15-ago-2015]

Ezquerria Pérez G, Martín de la Nava MA; Álvarez-Cienfuegos A, Montañó Barrientos A, Baquero Barroso MJ, Rubio Núñez PL, Gómez Santana MC, Gavilán Moral E, Candela Marroquín E, Sánchez Robles GA. **Revisión GRADE de estatinas en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular. Sección 3: Efectos adversos. I. Diabetes asociadas a estatinas. [Actualizado a 15-ago-2015.]** Página web evalmed.es 16-jul-2016. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revison-grade-de-estatinas-en-poblacion-con-90-en-prevencion-primaria-cardiovascular-seccion-3-efectos-adversos-i-diabetes-asociadas-a-estatinas-actualizado-a-15-ago-2015>

Conflictos de intereses: Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECA: ensayo aleatorizado y controlado; FDA: Food and Drug Administration de Estados Unidos; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MA: metaanálisis; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; PP: prevención primaria cardiovascular; PS: prevención secundaria cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo. **Nuestros cálculos** los hemos realizado con las hojas de cálculo disponibles en evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS. **Intervalos de confianza:** Informamos todos los intervalos para una confianza del 95% (IC 95%), salvo que indiquemos otro porcentaje.

INTRODUCCIÓN

En marzo de 2012 la FDA estimó que había suficiente evidencia sobre el riesgo de diabetes asociado a estatinas como para incorporarla como nueva advertencia en sus fichas técnicas y prospectos en Estados Unidos (1). Las principales pruebas, y otras posteriores, son las que a continuación resumimos, así como los posibles mecanismos explicativos diabéticos.

MEDIDAS DEL EFECTO DESDE METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Desde que en 2009 Rajpathak y col, mediante un metaanálisis de 5 ECA, encontraron una incidencia de nueva DM2 significativamente mayor en el grupo de estatinas frente al grupo de placebo, los siguientes aumentan la consistencia de tal evidencia, mejorando la precisión (2).

Efectivamente, en 2010 Sattar y col llevaron a cabo un metaanálisis con 13 ECA (4 en prevención primaria y 9 en prevención secundaria CV), para medir la incidencia de nueva DM2 asociada a estatinas, encontrando durante 4 años una incidencia de 1,22% por año en el grupo de estatinas frente a 1,12% en el grupo de placebo, cuyas medidas de efecto combinadas fueron RR 1,09 (1,02-1,16); RAR -0,1% (-0,18% a -0,02%) y **NNT-993 (-4466 a -558) por año**, equivalente a un **NNT -247 (-1112 a -139) en 4 años** (3).

En la discusión los autores comentaron que no dispusieron de los datos del estudio SPARCL, por lo que no los introdujeron. Una vez conocidos los datos del SPARCL, nosotros hemos introducido en el metaanálisis los datos de la incidencia de DM2, encontrando durante 4,2 años una incidencia por año de 1,2% en el grupo de estatinas frente a 1,09% en el grupo de placebo, cuyas medidas de efecto combinadas, con una I^2 del 34%, fueron RR 1,10 (1,03-1,18); RAR -0,11% (-0,2% a -0,1%) y **NNT -920 (-1022 a -511) por año**, equivalente a un **NNT -219 (-244 a -122) en 4,2 años**. Los resultados pueden verse en la **tabla 1**.

Tabla 1: Incidencia de Diabetes mellitus tipo 2 como efecto adverso de estatinas en ensayos clínicos en prevención primaria y secundaria

Puntuación ordinal de importancia	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Nº Eventos / total pacientes; Grupo estatinas	% Eventos/año, Grupo estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo placebo	% Eventos/año, Grupo placebo	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
									RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística
6	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5	ECA		72 / 3094	0,45%	74 / 3117	0,46%	0,0%	0,98 (0,71-1,35)	0,05% (-0,72% a 0,81%)	2128 (124 a -140)	3,30%
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1	ECA		75 / 2999	0,51%	93 / 2975	0,64%	4.5%	0,8 (0,59-1,08)	0,63% (-0,23% a 1,47%)	160 (68 a -442)	31,01%
	CORONA 2007, 2,7y, PS100 D29	ECA		100 / 1771	2,09%	88 / 1763	1,85%	5.0%	1,13 (0,86-1,49)	-0,66% (-2,14% a 0,84%)	-153 (119 a -47)	13,75%
	GISSI-PREV, 2y, PS100	ECA		96 / 1743	2,75%	105 / 1717	3,06%	5.3%	0,90 (0,69-1,18)	0,61% (-0,97% a 2,17%)	165 (46 a -103)	11,64%
	LIPID 1998, 6y, PP0 D9	ECA		126 / 3496	0,60%	138 / 3501	0,66%	6.3%	0,91 (0,72-1,16)	0,34% (-0,56% a 1,23%)	296 (81 a -178)	11,14%
	SPARCL 2006, 5y, PS100 D17	ECA		166 / 1905	1,74%	115 / 1898	1,21%	6.7%	1,44 (1,13-1,83)	-2,65% (-4,32% a -0,98%)	-38 (-102 a -23)	87,95%
	ASCOT-LLA 3,3y, PP86 D25	ECA		154 / 3910	1,19%	134 / 3863	1,05%	6.7%	1,14 (0,9-1,43)	-0,47% (-1,31% a 0,38%)	-213 (266 a -76)	19,48%
	PROSPER old 2002, 3,2y, PP56 D11	ECA		165 / 2510	2,05%	127 / 2513	1,58%	6.8%	1,30 (1,04-1,63)	-1,52% (-2,82% a -0,22%)	-66 (-463 a -36)	63,35%
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21	ECA		172 / 3013	1,08%	164 / 3073	1,01%	7.6%	1,07 (0,87-1,32)	-0,37% (-1,52% a 0,78%)	-269 (128 a -66)	9,21%
	4S 1994, 5,4y, PS100 D5	ECA		198 / 2116	1,73%	193 / 2126	1,68%	8.5%	1,03 (0,85-1,25)	-0,28% (-2,02% a 1,47%)	-358 (68 a -49)	4,99%
	ALHATT LLT 6y, PP78 D35	ECA		238 / 3017	1,31%	212 / 3070	1,15%	9.2%	1,14 (0,96-1,37)	-0,98% (-2,3% a 0,34%)	-102 (296 a -43)	30,83%
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1	ECA		270 / 8901	1,60%	216 / 8901	1,28%	9.3%	1,25 (1,05-1,49)	-0,61% (-1,09% a -0,13%)	-165 (-800 a -92)	69,97%
	GISSI-HF 2008, 3,9y, PS100 D26	ECA		225 / 1660	3,48%	215 / 1718	3,21%	9.4%	1,08 (0,91-1,29)	-1,04% (-3,31% a 1,24%)	-96 (81 a -30)	14,23%
	HPS 2002, 5,4y, PP15 D29	ECA		335 / 7291	0,85%	293 / 7282	0,75%	10.8%	1,14 (0,98-1,33)	-0,57% (-1,23% a 0,09%)	-175 (1103 a -81)	39,67%
	Nº estudios: 14		$I^2 = 34\%$	2392 / 47426	1,20%	2167 / 47517	1,09%	100,0%	1,10 (1,03-1,18)			
		Incidencia de DM2, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios							RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
	METAANÁLISIS	Aplicando al 1,09% eventos / personas-año estimado en el control							1,10 (1,03-1,18)	-0,11% (-0,2% a -0,1%)	-920 (-1022 a -511)	por año
		Aplicando al 1,09% x 4,19 años = 4,56% eventos / personas-año en 4,02 años de media estimada en el control							1,10 (1,09-1,18)	-0,46% (-0,82% a -0,41%)	-219 (-244 a -122)	en 4,19 años

Estos resultados son consistentes con Mills y col, cuyo MA de 17 ECA con 111.003 individuos, encontró una incidencia de nueva DM en el 3,8% de los tratados con estatinas frente al 3,5% de los tratados con placebo, OR 1,09 (1,02-1,16), equivalente a un RR 1,09 (1,02-1,06) (4).

Parece que las mujeres son más sensibles a incidencia de nueva DM2 asociada a estatinas que los varones, como se desprende del análisis del subgrupo de mujeres del estudio JUPITER, analizado por Mora y col, entre las que, en 1,9 años, encontraron nueva diabetes en un 1,66% por año en el grupo de rosuvastatina frente a un 1,11% por año en el grupo de placebo, RR 1,5 (1,11-2,01); RAR -0,55% (-1,12% a -0,13%) y **NNT -181 (-786 a -89) por año**, equivalente a un **NNT -96 (-365 a -55) en 1,9 años** (5).

Las dosis altas de estatinas también se asocian más con una nueva diabetes que las bajas, como vieron Water y col en un pool de 3 ECA (6).

Y con más precisión, Preiss y col en 2010, mediante un metaanálisis con 5 ECA en prevención secundaria con dosis altas de estatinas frente a dosis bajas, encontrando un RR 1,12 (1,04-1,20) durante 4,84 años (7). Nosotros, a estos 5 ECA, hemos añadido los datos del ECA SPARCL, y tras metaanalizar los 6 ensayos hemos obtenido que durante 4,84 años hubo 1,82% nuevos diagnósticos de DM2 por año en el grupo de altas dosis de estatinas frente a 1,59% por año en el grupo de bajas dosis de estatinas, cuyas medidas del efecto combinadas, con una I^2 del 23%, fueron RR 1,16 (1,07-1,26); RAR -0,25% (-0,41% a -0,11%); **NNT -393 (-899 a -242) por año**, equivalente a un **NNT -81 (-186 a -50) en 4,84 años**. Los resultados pueden verse en la **tabla 2**.

Tabla 2: Incidencia de nueva Diabetes mellitus tipo 2 como efecto adverso en ensayos clínicos con dosis altas de estatinas frente a dosis bajas.

Puntuación ordinal de importancia	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Nº Eventos / total pacientes; Grupo estatinas	% Eventos/año, Grupo estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo placebo	% Eventos/año, Grupo placebo	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
									RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística
6	A to Z 2004, 2y, PS100 D24	ECA		65 / 1768	1,84%	47 / 1736	1,35%	4,8%	1,36 (0,94-1,96)	-0,97% (-2,14% a 0,22%)	-103 (460 a -47)	37,37%
	IDEAL 2005, 4,8y, PS100 D12	ECA		240 / 3737	1,34%	209 / 3724	1,17%	16,6%	1,14 (0,96-1,37)	-0,81% (-1,89% a 0,27%)	-123 (366 a -53)	31,29%
	PROVE IT 2004, 2,1y, PS100 D18	ECA		101 / 1707	2,82%	99 / 1888	2,50%	8,5%	1,13 (0,86-1,48)	-0,67% (-2,18% a 0,85%)	-149 (117 a -46)	13,52%
	SEARCH 2010, 6,6y, PS100 D12	ECA		625 / 5398	1,75%	587 / 5399	1,65%	33,5%	1,06 (0,96-1,18)	-0,71% (-1,9% a 0,49%)	-142 (206 a -53)	21,24%
	SPARCL 2006, 5y, PS100 D17	ECA		166 / 1905	1,74%	115 / 1898	1,21%	11,2%	1,44 (1,14-1,81)	-2,65% (-4,32% a -0,98%)	-38 (-102 a -23)	87,95%
	TNT 2005, 4,9y, PS100 D15	ECA		418 / 3798	2,25%	358 / 3797	1,92%	25,4%	1,17 (1,02-1,33)	-1,58% (-2,94% a -0,21%)	-63 (-470 a -34)	62,15%
	Nº estudios:	6	$I^2 = 23\%$	1615 / 18313	1,82%	1415 / 18442	1,59%	100,0%	1,16 (1,07-1,26)			
		Incidencia de DM2, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios							RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
	METAANÁLISIS	Aplicando al 1,59% eventos / paciente-año estimado en el control							1,16 (1,07-1,26)	-0,25% (-0,41% a -0,11%)	-393 (-899 a -242)	por año
		Aplicando al 1,59% x 4,84 años = 7,69% eventos / paciente-año en 4,84 años de media estimada en el control							1,16 (1,07-1,26)	-1,23% (-2% a -0,54%)	-81 (-186 a -50)	en 4,84 años

Navarrese y col obtienen resultados consistentes con Sattar y con Preiss, en su metaanálisis de 17 ECA, los 13 del primero, y 4 de los 5 del segundo (8).

MEDIDAS DEL EFECTO DESDE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Ahora bien, la incidencia de efectos adversos por estatinas en el mundo real puede no ha sido captada con precisión por los ensayos clínicos de estatinas que buscan eventos cardiovasculares. Efectivamente, en estos ensayos clínicos las limitaciones que hemos detectado para captar efectos adversos se deben a la variabilidad en los criterios de inclusión, y variabilidad y rigor en la definición, sistema de búsqueda, encuentro, recogida, verificación y asignación de los eventos. Tales limitaciones no pueden paliarse combinando los resultados en un metaanálisis. Conviene, por tanto, ampliar los efectos adversos obtenidos desde los metaanálisis de los ensayos clínicos de estatinas que buscan eventos cardiovasculares, con los estudios observacionales de amplias poblaciones en el mundo real, sin dejar de tener en cuenta asimismo las otras limitaciones de los estudios observacionales.

En un estudio retrospectivo sobre los registros de 1,2 millones de personas, 240.000 de las cuales han tomado estatinas y el resto no, Zaharan y col, tras los ajustes por variables de confusión, encuentran un HR ajustado 1,20 (1,17-1,23) de recibir nueva medicación anti diabética entre los usuarios de cualquier estatina frente a los no usuarios (9).

En 2013, Carter y col, publicaron un estudio retrospectivo sobre una base de datos poblacional con 471.250 usuarios de 6 estatinas diferentes, con 73,7 años (DE 6,2), para evaluar la incidencia de primer diagnóstico de diabetes asociada a cada tipo de estatina, durante 1,76 años de seguimiento. Con pravastatina hubo una incidencia de diabetes de 2,3% por año, similar al 2,2% con lovastatina y fluvastatina. La incidencia con simvastatina fue 2,6% por año, con atorvastatina 3,1% por año, y con rosuvastatina 3,4% por año, en los tres casos significativamente mayor al compararlos con pravastatina. Aunque los investigadores encontraron una incidencia similar entre los usuarios en prevención primaria y en prevención secundaria cardiovascular, en este estudio no pudo estimarse el riesgo añadido por las estatinas porque no midieron la incidencia de diabetes en un grupo de control sin estatinas (10). Los datos pueden verse en la **tabla 3**.

Tabla 3: Estudio retrospectivo sobre una base de datos poblacional sobre 471.250 usuarios de 6 estatinas diferentes, con más de 66 años de edad [Media 73,7 (DE 6,2)], para evaluar la incidencia de primer diagnóstico de diabetes asociada a cada tipo de estatina, durante 1,76 años de seguimiento.

Carter AA. BMJ 2013;346:f2610.	Nº de usuarios	Nº con primer diagnóstico de DM2	Mediana seguimiento (personas-día)	Nº de primer diagnóstico de DM2 por 100 personas-año	Media años de seguimiento	Nº personas-año
Pravastatina	38.470	1.443	240 (90-1095)	2,3%	1,66	63.737
Atorvastatina	268.254	15.261	369 (90-1283)	3,1%	1,85	497.101
Fluvastatina	5.636	167	190 (67-742)	2,2%	1,38	7.760
Lovastatina	6.287	211	210 (90-195)	2,2%	1,54	9.679
Rosuvastatina	76.774	3.732	308 (58-806)	3,4%	1,42	109.091
simvastatina	75.829	3.724	331 (90-1384)	2,6%	1,87	142.029
Usuarios de estatinas	471.250	24.538		2,96%	1,76	829.397

Como la incidencia de DM2 por estatinas podría estar relacionada con la mayor supervivencia asociada a las mismas, Danaei y col quisieron averiguarlo llevando a cabo un estudio retrospectivo en el Reino Unido en el período 2000-11, sobre los registros de 286.000

personas incluidas en los cupos de 500 médicos de Atención Primaria. Encontraron que, durante 1,2 millones de personas-año de seguimiento, hubo 13.455 casos de DM2 y 8.932 muertes, y que el inicio con estatinas se asoció con un mayor riesgo de DM2. Iniciar estatinas, respecto a no iniciarlas, se asoció con HR 1,45 (1,39-1,50) antes de ajustar por posibles factores de confusión y con un HR 1,14 (1,10-1,19) después del ajuste, sin que el ajuste por el diferencial de supervivencia cambiara las estimaciones (11).

Otra duda es si el riesgo cardiovascular de las personas que toman estatinas es el que está asociado a la incidencia de nueva diabetes. Para responderla, Currie y col pusieron en práctica un estudio retrospectivo con los registros de 32.086 pacientes de 40 a 60 años de edad, a los que se prescribió diclofenaco, estatinas, antihipertensivos supuestamente más inductores de diabetes o antihipertensivos menos inductores de diabetes, sin solapamiento entre los 4 grupos. Tras un seguimiento de 6 años, tomando como referencia a los pacientes con diclofenaco, los que reciben estatinas tienen el mayor riesgo de recibir una prescripción posterior de metformina, HR 3,31 (2,56-4,30), seguidos por los pacientes con antihipertensivos supuestamente menos inductores de diabetes (IECA, ARA-II y calcioantagonistas), HR 2,32 (1,74-3,09), y por los pacientes con antihipertensivos supuestamente más inductores de diabetes (tiazidas y betabloqueantes), HR 1,59 (1,15-2,20). Estos resultados apoyan aún más la relación entre el uso de estatinas y la diabetes de nueva aparición (12).

Como hemos visto en un párrafo anterior, Preiss y col habían mostrado en su MA de 5 ECA que en 18.313 pacientes con dosis altas de estatina aumenta el riesgo de nueva diabetes respecto a 18.442 con bajas dosis, con RR 1,12 (1,04-1,20). Pero Dormuth y col decidieron estudiarlo en una amplia población en el mundo real mediante un metaanálisis de 8 estudios de casos y controles anidados en 8 cohortes poblacionales conocidas, formadas por pacientes con un primer evento de enfermedad cardiovascular a los que se les prescribe una estatina de alta potencia (rosuvastatina ≥ 10 mg, atorvastatina ≥ 20 mg, y simvastatina ≥ 40 mg) o de baja potencia (las dosis inferiores de las citadas estatinas). Por cada caso (nuevo inicio de diabetes) se emparejaron 10 controles, es decir pacientes con similares características pero sin inicio de diabetes. Tras los ajustes mediante el emparejamiento por propensity score de las variables de confusión de las que se disponía en el inicio, hallaron que el uso de estatinas de más alta potencia se asocia con un aumento en la incidencia de nueva diabetes en comparación con el uso de estatinas de baja potencia, con un RR 1,15 (1,05-1,25) en menos de 2 años (13).

En 2014 Corrao y col publicaron un estudio retrospectivo con una cohorte compuesta por 115.709 residentes de la región italiana de Lombardía que comenzaron a ser tratados con estatinas en 2003 y 2004. Los pacientes fueron seguidos desde la base de datos de prescripción del Sistema Nacional de Salud italiano hasta 2010. Durante este periodo, los pacientes que comenzaron el tratamiento con un antidiabético o fueron hospitalizados por un diagnóstico principal de DM2 se identificaron como casos. La adherencia se midió por la proporción de días cubiertos con la exposición a estatina. Durante el seguimiento, 11.154 miembros de la cohorte experimentaron el resultado de DM2. En comparación con los pacientes con muy baja adherencia (días cubiertos con estatina $< 25\%$), aquellos con baja (26-50%), intermedia (51-75%) y alta ($\geq 75\%$) adherencia a la terapia con estatinas, tuvieron en gradiente sus respectivos HR en 1,12 (1,6-1,18), 1,22 (1,14-1,27), y 1,32 (1,26 a 1,39) (14).

En cuanto al mayor riesgo en mujeres que en varones, observado en algunos ensayos clínicos, con el fin de averiguar la incidencia en el mundo real, Culver y col llevaron a cabo en 2012 un estudio retrospectivo entre 1993 y 1998 con 154.000 mujeres postmenopáusicas de la cohorte Women's Health Initiative (WHI), con emparejamiento mediante propensity score de las variables de confusión en el inicio. Tras una media de 6,9 años de seguimiento encontraron que se inició la prescripción de un antidiabético en un 1,45% por año ajustado en el grupo de mujeres en tratamiento con estatinas frente a un 0,98% por año en el grupo de mujeres que no tomaban estatinas, HR ajustado 1,48 (1,38-1,59); RAR -0,47% (-0,57% a -0,37%) y **NNT -214 (-270 a -174) por año**, equivalente a un **NNT -34 (-43 a -28) en 6,9 años**. El ajuste mediante

propensity score se hizo por las siguientes variables confusoras en el inicio: edad, educación, estatus de fumador, IMC, actividad física, ingesta de alcohol, ingesta energética, historia familiar de DM, utilización de terapia hormonal, brazo del estudio y autoinforme de enfermedad CV (15). Los datos pueden verse en la **tabla 4**.

Tabla 4: Estudio retrospectivo 1993-98 sobre 153.840 mujeres postmenopáusicas de la cohorte Women's Health Initiative, seguidas durante 6,53 años, para evaluar la incidencia de nueva Diabetes Mellitus entre tomar y no tomar estatinas.

Culver AL. Arch Intern Med 2012;172:144-52.	Grupo Mujeres Sí toman estatinas	Grupo Mujeres NO toman estatinas	Cálculo de las medidas del efecto POR AÑO desde los HR ajustados (*), obtenidos por los autores		
	Eventos ajustados (*) / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
INCIDENCIA DE DIABETES (autoinformada)					
Cohorte general	1,45%	0,98%	1,48 (1,38-1,59)	-0,47% (-0,57% a -0,37%)	-214 (-270 a -174)
Simvastatina	1,12%	0,98%	1,14 (1,25-1,61)	-0,14% (-0,59% a -0,24%)	-732 (-410 a -168)
Lovastatina	1,32%	0,98%	1,35 (1,19-1,55)	-0,34% (-0,54% a -0,19%)	-293 (-539 a -187)
Fluvastatina	1,58%	0,98%	1,61 (1,35-1,92)	-0,59% (-0,89% a -0,34%)	-168 (-293 a -112)
Atorvastatina	1,58%	0,98%	1,61 (1,26-2,06)	-0,59% (-1,03% a -0,25%)	-168 (-394 a -97)
Pravastatina	1,59%	0,98%	1,63 (1,43-1,87)	-0,61% (-0,85% a -0,42%)	-163 (-239 a -118)

(*) Se ajustó por propensity score por las siguientes variables confusoras en el inicio: edad, educación, estatus de fumador, IMC, actividad física, ingesta de alcohol, ingesta energética, historia familiar de DM, utilización de terapia hormonal, brazo del estudio y autoinforme de enfermedad CV.

Por su parte, Chen y col, llevaron a cabo en 2013 un estudio de casos y controles anidado en una cohorte nacional conocida de mujeres asiáticas, incluyendo a 1065 mujeres con nuevo inicio de DM2 y 10650 controles sin DM2, emparejadas por edad y fechas de visitas a sus médicos. Tras los ajustes, encontraron que en las mujeres usuarias de estatinas había un mayor riesgo de nueva DM2 que en las no usuarias de estatinas. El riesgo de DM2 relacionado con estatinas fue más evidente para las mujeres de 40-64 años en comparación con las mujeres de 65 o más años de edad, y fue dosis acumulativa dependiente (16).

CALIDAD DE LAS EVIDENCIAS

METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS QUE BUSCAN EVENTOS CARDIOVASCULARES.

El caso más llamativo fue el WOSCOP que dijo encontrar un efecto protector de diabetes en una RRR del 30% con pravastatina al compararlo con placebo. Sin embargo, se denominó nuevo inicio de diabetes al aumento en 36 mg/dl de glucemia respecto al comienzo del estudio, un criterio de diabetes no consistente con la práctica clínica normal. El JUPITER ha sido el que ha encontrado una asociación más alta hasta ahora de una estatina y diabetes, pues el tratamiento con rosuvastatina 20 mg/día produjo un AAR del 25% de nueva diabetes frente a placebo, así como un significativo mayor nivel de hemoglobina glicosilada. Sin embargo, el JUPITER contó con varias asunciones de diabetes y no estaba diseñado para captar sistemáticamente las diabetes (17).

El 44% de ARR de nueva diabetes con atorvastatina frente a placebo del estudio SPARCL no aparece en el artículo original, del que no se publicó ningún suplemento, incurriendo por tanto en un sesgo de información. Hemos tenido que recurrir a un análisis ad hoc de 3 ensayos clínicos con atorvastatina, publicado por Water y col cinco años después, es decir en 2011 (6).

Los dos metanálisis que hemos practicado tienen una heterogeneidad I^2 del 34% y 23% respectivamente, la primera estimada según la Colaboración Cochrane entre no importante y moderada, y la segunda no importante. Como recordatorio, una I^2 del 23% indica el 23% de la estimación del efecto es debida a la heterogeneidad entre estudios.

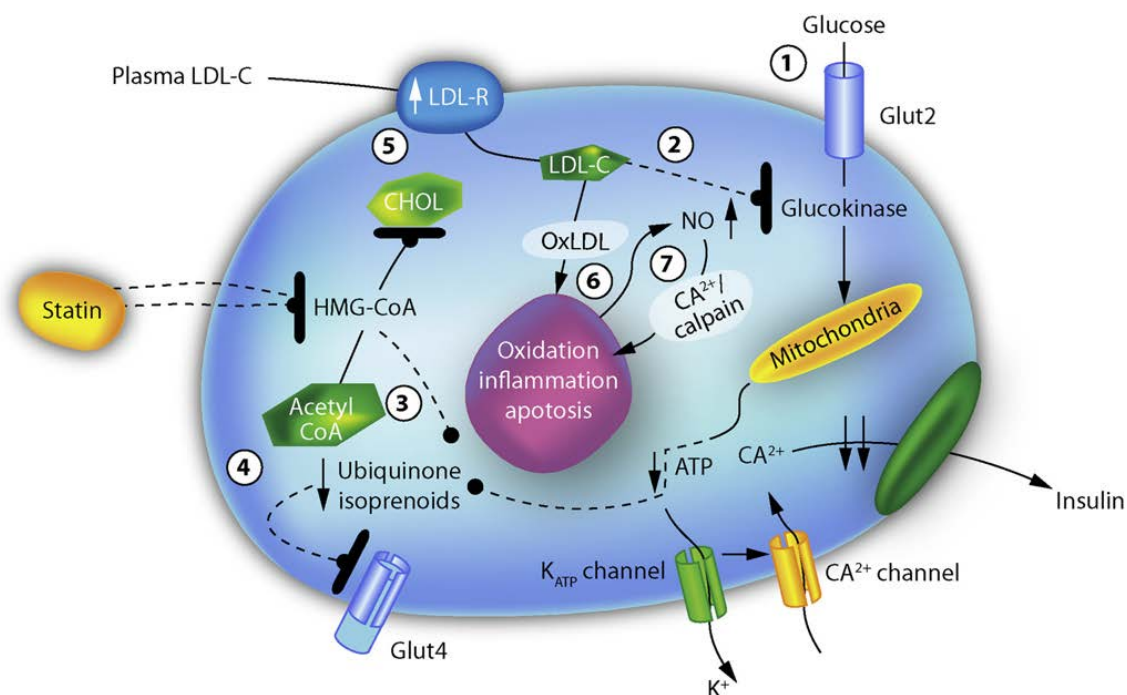
Con todo, la calidad de la evidencia de los metaanálisis de ensayos clínicos (que buscan eventos cardiovasculares) que hemos analizado tienen una calidad de evidencia moderada en la estimación de la incidencia de nueva diabetes.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Los estudios observacionales con grupo de control parten de una calidad de la evidencia baja. El emparejamiento mediante propensity score para equilibrar las características sociodemográficas y clínicas con las que cuentan los autores en el inicio mejoran la calidad del estudio retrospectivo de Culver en mujeres a calidad moderada, y del metanálisis de casos y controles de Dormuth en población general a calidad baja-moderada. Si tomamos en su conjunto todos los estudios observacionales que hemos analizado, su resultado tiene una calidad de evidencia baja-moderada.

POSIBLES MECANISMOS EXPLICATIVOS DIABETÓGENOS DE LAS ESTATINAS.

Son varios los mecanismos bioquímicos explicativos de la inducción de diabetes por las estatinas (17-20). Reproducimos aquí abajo un dibujo idealizado (17) que permite seguir los pasos metabólicos numerados que podrían estar implicados colectivamente.



1) En las células beta, la glucosa se introduce mediante el transportador de glucosa Glut2, y se dirige a la vía metabólica después de la fosforilación a glucosa-6-fosfato mediante la glucoquinasa. La cascada metabólica que se produce implica el cierre del canal de potasio dependiente de ATP, la despolarización de la membrana celular, y el influjo de calcio mediado por canales de calcio tipo L, lo que resulta en la secreción de insulina por la exocitosis de gránulos que contienen insulina. Este proceso puede ser inhibido por las estatinas.

2) La glucoquinasa es inhibida por la abundancia de colesterol en plasma, y posiblemente es afectada por la inhibición inducida por la estatina de nueva síntesis de colesterol con aumento de la captación de la LDL del plasma.

3) La inhibición de la HMG-CoA reductasa suprime la síntesis de ubiquinona (CoQ10), un factor esencial en el sistema de transferencia electrónica mitocondrial, resultando en la inhibición de la secreción de insulina debido a la reducción de la producción de ATP.

4) La inhibición de la HMG-CoA reductasa suprime la síntesis de isoprenoides, causando con ello la regulación a la baja de la expresión del Glut4 en los adipocitos, lo cual conduce a una captación empeorada de la glucosa.

5) La inhibición de la HMG-CoA reductasa causa la desregulación de los receptores de LDL, conduciendo a una mayor absorción de LDL-colesterol en un esfuerzo para reponer las reservas intracelulares. Sin embargo, el destino intracelular del colesterol-LDL procedente del plasma puede ser distinto del destino del nuevo colesterol sintetizado.

6) La oxidación del colesterol-LDL puede incitar provocar una cascada inflamatoria que compromete la integridad funcional de las células beta de los islotes (por ejemplo del aparato de secreción de insulina) y en última instancia su integridad estructural.

7) Además, se ha mostrado que la sobreproducción de óxido nítrico (NO) inducida por citoquinas induce la apoptosis de las células beta a través de la activación de la calpaína (una proteasa calcio-dependiente).

SÍNTESIS DE LAS EVIDENCIAS DE NUESTRA REVISIÓN

1º En población general, las estatinas aumentan la incidencia de nueva diabetes a menos en un 9-10% frente a placebo, según los datos obtenidos de metaanálisis de ensayos clínicos, que al aplicarlo sobre el riesgo basal de los mismos se traduce en un **NNT -920 (-1022 a -511) por año**, equivalente a un **NNT -219 (-244 a -122) en 4,2 años**, cuya calidad de evidencia es moderada. Los estudios observacionales retrospectivos corroboran al alza este aumento de la incidencia, con una calidad de evidencia baja-moderada.

Las dosis altas de estatinas respecto a las dosis bajas aumentan en un 16% la incidencia de nueva diabetes, según los datos obtenidos de un metaanálisis, que al aplicarlo sobre el riesgo basal del mismo se traduce en un **NNT -393 (-899 a -242) por año**, equivalente a un **NNT -81 (-186 a -50) en 4,84 años**, cuya calidad de evidencia es moderada.

1º En población femenina, rosuvastatina aumenta la incidencia de nueva diabetes en un 50% frente a placebo, según los datos obtenidos del ensayo clínico JUPITER, que al aplicarlo sobre el riesgo basal del mismo se traduce en un **NNT -181 (-786 a -89) por año**, equivalente a un **NNT -96 (-365 a -55) en 1,9 años**, cuya calidad de evidencia es moderada. El estudio observacional de Culver (sintetizando simva, lova, fluva, atorva y pravastatina) corrobora al alza el aumento de la incidencia en un 48%, con una calidad de evidencia moderada, que al aplicarlo sobre el riesgo basal del mismo se traduce en **NNT -214 (-270 a -174) por año**, equivalente a un **NNT -34 (-43 a -28) en 6,9 años**.

EVIDENCIAS DESDE NUESTRA FECHA DE CORTE (15-ago-2015) A HOY.

En septiembre de 2015 Vallejo-Vaz y col publicaron un metaanálisis de 13 ensayos clínicos de pitavastatina frente a otras estatinas, con un tiempo medio de seguimiento combinado de 15,7 semanas, insuficiente para valorar la incidencia de nueva diabetes, además de no estar diseñado ninguno de ellos para una sistemática búsqueda y registro. Con un $I^2 = 27\%$, se obtuvo un RR 0,92 (0,34-2,51), lo que significa que, con una calidad de evidencia baja, la incidencia de DM2 asociada a pitavastatina en 15,7 semanas no se diferencia de la asociada a las demás estatinas con las que se ha comparado (prava, simva y atorvastatina). Hay dos ensayos clínicos adicionales frente a placebo con cero incidencias en ambos grupos en 12 semanas (20).

En junio de 2016 Thakker y col han publicado un “metaanálisis en red” de 29 ECAs, cuya metodología de cálculo, incluyendo comparaciones indirectas, e interpretación no es la misma

que la del metaanálisis Con todo su resultado (21) no es inconsistente con la síntesis de la evidencia de nuestra revisión.

Referencias

1. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. US Food and Drug Administration; 28-feb-2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> [Consultado 10-08-2015].
2. 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 Oct;32:1924e9.
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42.
4. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011 Feb;104(2):109-24.
5. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010 Mar 9;121(9):1069-77.
6. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 5;57(14):1535-45.
7. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2556-64.
8. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013 Apr 15;111(8):1123-30.
9. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;75(4):1118-24.
10. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013 May 23;346:f2610.
11. Danaei G, García Rodríguez LA, Fernandez Cantero O, Hernán MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1236-40.
12. Currie O, Mangin D, Williman J, McKinnon-Gee B, Bridgford P. The comparative risk of new-onset diabetes after prescription of drugs for cardiovascular risk prevention in primary care: a national cohort study. *BMJ Open*. 2013 Nov 21;3(11):e003475.
13. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014 May 29;348:g3244.
14. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F, Soranna D et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2225-32.
15. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olenzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 9;172:144-52.
16. Chen CW, Chen TC, Huang KY, Chou P, Chen PF, Lee CC. Differential impact of statin on new-onset diabetes in different age groups: a population-based case-control study in women from an asian country. *PLoS One*. 2013 Aug 12;8(8):e71817.
17. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic--myth or reality? *Atheroscler Suppl*. 2012 Aug;13(1):1-10.
18. Sampson UK, Lintona MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol*. 2011 July;26(4):342-347.
19. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev Med Chil*. 2014 Feb;142(2):222-8.
20. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013 May 23;346:f2610.

21. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):409-18.
22. 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 Jun 9. doi: 10.1002/pds.4020. [Epub ahead of print]