



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

USO DE ESTATINAS Y EL DESARROLLO DE HIPERGLICEMIA
EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN DE UNA RED DE SALUD
PRIVADA DE LIMA-PERÚ

USE OF STATINS AND DEVELOPMENT OF HYPERGLYCEMIA
IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN A PRIVATE HEALTH
NETWORK IN LIMA-PERU

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

MARCIA ESTELA PUERTA CASTAÑEDA

FREDY ALEJANDRO VERGARA PALACIOS

NADIA ZIRENA ARANA

ASESOR:

DR. CARLOS EDUARDO CORNEJO ZAPATA

CO-ASESORA:

DRA. LARISSA OTERO VEGAS

LIMA - PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dr. Felix Alvaro Medina Palomino
Vocal: Dr. Henry Alexander Anchante Hernández
Secretario: Dr. Víctor Hugo Noriega Ruiz

Fecha de Sustentación: 9 de agosto del 2022

Calificación: Aprobado

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

DR. CARLOS EDUARDO CORNEJO ZAPATA

Departamento Académico de ORCID: 0000-0001-8946-2874

CO ASESOR

DRA. LARISSA OTERO VEGAS

Departamento Académico de ORCID: 0000-0002-8348-4340

DEDICATORIA

A nuestros amados padres y familiares que nos brindaron el apoyo y la confianza para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros asesores el Dr. Carlos Cornejo y la Dra. Larissa Otero, especialmente al Dr. Cornejo quien nos guio incondicionalmente; además, agradecemos a la red de clínicas privadas por abrirnos sus puertas y permitirnos trabajar con su base de datos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|---------------------------------|----|
| I. Introducción | 1 |
| II. Objetivos | 6 |
| III. Materiales y métodos | 7 |
| IV. Resultados | 11 |
| V. Discusión | 14 |
| VI. Conclusiones | 19 |
| VII. Referencias Bibliográficas | 20 |
| VIII. Tablas y figuras | 25 |

RESUMEN

Antecedentes: Las estatinas son un grupo farmacológico utilizado para disminuir el riesgo cardiovascular causado por la dislipidemia, pero estudios reportan efectos adversos de las estatinas como el aumento de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus. **Objetivo:** Determinar la asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de hiperglicemia en pacientes con hipertensión arterial. **Materiales y métodos:** Cohorte retrospectiva. La población de estudio fueron pacientes adultos mayores de 18 años hipertensos que se atendieron en una red de salud privada y que tuvieron al menos dos tomas de glicemia entre los años 2012-2018. La recolección de información se realizó a partir de una base de datos anonimizada. Se realizó el análisis univariado de las características de los participantes y el análisis bivariado dividiendo a los participantes por el uso de estatina y el desarrollo de hiperglicemia. **Resultados:** Se obtuvo un total de 2322 participantes elegibles. Se obtuvo que un 42.9% de usuarios de estatinas y un 43.4% de no usuarios desarrollaron hiperglicemia (OR=0.97; IC 95% [0.81-1.17], p=0.8). **Conclusión:** Los resultados sugieren que no se mostró un efecto significativo en el desarrollo de hiperglicemia en pacientes usuarios y no usuarios de la terapia con estatinas, en un contexto de rutina en una red de salud privada en Lima. **Palabras clave:** estatinas; hipertensión; glucosa; efectos adversos; hiperglicemia. Obtenido de DeCs BVS.

ABSTRACT

Introduction: Statins are a pharmacological group used to reduce cardiovascular risk caused by dyslipidemia, but studies report adverse effects of statins such as increased risk for the development of diabetes mellitus. **Objective:** To determine the association between the use of statins and the development of hyperglycemia in patients with hypertension. **Materials and methods:** Retrospective cohort. The study population were hypertensive adult patients over 18 years of age, who were treated in a private health network and who had at least two blood glucose measurements between the years 2012-2018. The collection of information was carried out from an anonymized database. The univariate analysis of the characteristics of the participants and the bivariate analysis were carried out dividing the participants by the use of statin. **Results:** A total of 2322 eligible participants were obtained. It was found that 42.9% of statin users and 43.3% of non-users develop hyperglycemia (OR=0.97; IC 95% [0.81-1.17], p=0.8). **Conclusion:** The results suggest that there was no significant effect on the development of hyperglycemia in users and non-users of statin therapy, in a routine setting in a private health network in Lima.

Keywords: statins; hypertension; glucose; adverse effects; hyperglycemia

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan un gran impacto en la morbimortalidad a nivel global, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) más personas mueren por enfermedades cardiovasculares que por cualquier otra causa. En el 2019 se calculó que 27% de las muertes registradas a nivel mundial tuvieron como responsables a estas enfermedades (1).

Las enfermedades cardiovasculares crean un impacto económico y en la calidad de vida de las personas. En el 2018 se estimó una pérdida del producto bruto interno de los Estados Unidos para los años 2015 - 2050 de un total de 11.3 trillones de dólares debido a los gastos inherentes a las enfermedades cardiovasculares generando mayores gastos médicos por enfermedad y sus complicaciones (2).

Los principales factores de riesgo cardiovascular descritos y establecidos por estudios prospectivos son hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, sedentarismo, obesidad y tabaquismo (3). En el 2011, el estudio DARIOS realizó un análisis de 11 estudios poblacionales de individuos entre 35 y 74 años realizados en España donde se observó como uno de los factores de riesgo de mayor prevalencia a la hipercolesterolemia (≥ 250 mg/dl), comparable a la hipertensión arterial, pero más prevalente que la obesidad, el consumo de tabaco y la diabetes mellitus (4).

En el Perú, el estudio TORNASOL II analizó entre marzo 2010 y enero de 2011 los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en las tres regiones naturales del país, encontrándose un aumento significativo de la prevalencia de hipertensión de 23.7% a 26.3% con respecto a los resultados del estudio TORNASOL I, realizado 5 años antes (5). El estudio de PERUDIAB estimó el incremento de la prevalencia de diabetes en Lima Metropolitana del 7% al 8.4% entre los años 2010 y 2012, además de una prevalencia de 22.4 % de hiperglicemia plasmática en ayunas (100 a 125 mg/dl) (6).

Durante décadas se han buscado diversas estrategias para disminuir el riesgo cardiovascular producido por la dislipidemia. En la década de los 70 el Dr. Akira Endo junto a colaboradores realizaron investigaciones que tuvieron como hipótesis que algunos microorganismos producían bloqueadores de la hidroximetilglutarin-CoA (HMG-CoA) reductasa y a partir del *Penicillium citrinum* se pudo obtener una sustancia que tenía como mecanismo de acción antagonizar a la enzima que participa en la síntesis del colesterol la cual nombraron mevastatina, siendo esta la primera estatina descubierta (7). Posteriormente en 1979 se aisló del hongo *Aspergillus terreus* una estatina similar en estructura a la mevastatina denominada mevinolina, que luego cambiaría de nombre a lovastatina, la primera estatina comercial (8).

Las estatinas actúan uniéndose al sitio activo de la HMG-CoA reductasa, enzima encargada de regular la velocidad de síntesis de colesterol en el hígado y en otros tejidos, estas funcionan como inhibidores competitivos de mayor afinidad llevando así a la disminución de la síntesis y del contenido intracelular del colesterol (9,10).

Estos fármacos son utilizados para el manejo de la dislipidemia y la prevención de eventos cardiovasculares. Sin embargo, se han detectado efectos adversos en los usuarios de estas drogas a largo plazo como las miopatías que raramente progresan a rabdomiólisis, la diabetes mellitus de novo y el accidente cerebrovascular hemorrágico (11).

En la revisión de Suazo y Rigotti se recopilan varios estudios que muestran el efecto de las estatinas sobre el metabolismo de la glucosa a nivel de la alteración de los niveles sanguíneos de insulina, adipoquinas y hemoglobina glicosilada (12). En otro estudio, se observó que el tratamiento con atorvastatina disminuyó la expresión del gen que codifica para GLUT 4, lo que resultó en una menor captación de glucosa por las células tratadas a diferencia de las no tratadas (13,14). Los resultados sugieren que el riesgo de desarrollar diabetes está relacionado con el grado de inhibición de la HMO-CoA reductasa y la potencia de la estatina (15). Estudios in vitro mencionan que las lipoproteínas tienen un rol fundamental en la función de las células β , siendo las estatinas las que aumentan la entrada de colesterol en estas células lo que reduce la expresión del ARNm y proteínas GLUT2, limitando la captación de glucosa, de este modo afectan indirectamente el aumento de la secreción de insulina (15).

El metaanálisis publicado por Sattar y colaboradores en el año 2010 concluyó que hubo un mínimo riesgo de desarrollo de diabetes de novo con relación al uso de estatinas donde 1 de 255 pacientes desarrollaron diabetes luego de un periodo de 4 años (16). También en un estudio experimental donde se utilizó ratones a los cuales se les alimentó con un alto contenido de sacarosa se les generó hiperglicemia e intolerancia a la glucosa al ser tratados con atorvastatina a comparación de los ratones que solo consumieron esa dieta (17).

Sin embargo, no todas las estatinas han demostrado aumento de la glucosa. Algunos estudios han evaluado otras estatinas como el estudio de Odawara y colaboradores donde encontraron que la pitavastatina provee una disminución del riesgo de diabetes del 18% en pacientes con intolerancia a la glucosa (18).

La hiperglicemia es un motivo frecuente de consulta y se define como una cantidad de glucosa más alta de lo normal. Según la American Diabetes Association (ADA) en personas no diabéticas ni embarazadas se cuantifica con una glucosa preprandial ≥ 100 mg/dl (19).

La hiperglicemia puede desarrollarse por el uso de determinados agentes farmacológicos como los betabloqueadores, los calcioantagonistas, las tiazidas, entre otros (20), aumentando el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, infecciones e incluso llegar a la muerte. Como se mencionó

previamente, la hiperglicemia generada por las estatinas parece diferir con relación al tipo y la dosis.

En el Perú no existe ningún estudio que haya evaluado el efecto de las estatinas en el metabolismo de la glucosa y es importante comprender los riesgos y beneficios de la prescripción de estatinas en diferentes grupos de riesgo para la prevención segura de enfermedades cardiovasculares. La evidencia de estudios que relacionan el incremento de la glucosa con el uso de estatinas nos alentó a realizar un estudio que pueda evaluar si existe una relación entre el uso de estatinas y la hiperglicemia.

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de hiperglicemia en pacientes con hipertensión arterial.

Objetivos específicos:

- Comparar los valores de glucosa de pacientes hipertensos que usaron estatinas y quienes no usaban estatinas.
- Comparar los valores de glucosa de pacientes estratificando para diferentes estatinas.
- Comparar los valores de glucosa de pacientes según la intensidad de estatinas.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y contexto

Se realizó una cohorte retrospectiva en pacientes de un programa de enfermedades crónicas de una red de salud privada de Lima durante los años 2012 y 2018. Este programa agrupa a pacientes con los diagnósticos de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, asma bronquial y dislipidemia.

Se describe como contexto de rutina al manejo realizado por el médico tratante de cada paciente según especialidad y criterio clínico. Teniendo en cuenta lo siguiente: se le realiza seguimiento a cada paciente de acuerdo a cada patología que presenta y de este modo se obtienen variables como las medidas antropométricas, las funciones vitales, el uso de medicamentos por cada patología y los exámenes de laboratorio como la glucosa en ayunas y el perfil lipídico. El seguimiento de glicemia para los pacientes hipertensos debe realizarse anualmente en el programa.

Población de estudio

La población de estudio fueron los pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de hipertensión arterial que ingresaron al programa en el periodo desde abril del año 2012 hasta diciembre del año 2018, con al menos 2 tomas de glicemia durante el periodo mencionado, es decir, cada paciente contó con una toma de glicemia basal y por lo menos una de control.

Variables

Las variables usadas para describir a la población fueron el sexo; la edad; la clasificación del índice de masa corporal (IMC) en bajo peso ($IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$),

normopeso (IMC 18.5-24.9kg/m²), sobrepeso (IMC 25-29.9kg/m²), obesidad grado 1 (IMC 30-34.9kg/m²), obesidad grado 2 (IMC 35-39.9kg/m²), obesidad grado 3 (IMC \geq 40kg/m²); la obesidad abdominal que se define según los criterios del Consenso Peruano sobre prevención y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 (21), Síndrome Metabólico y Diabetes gestacional como el perímetro abdominal \geq 94cm en varones y \geq 90cm en mujeres; el HDL (valor normal en varones \geq 40mg/dl y en mujeres \geq 50mg/dl); el LDL (valor normal $<$ 100mg/dl); el colesterol total (valor normal $<$ 200mg/dl); los triglicéridos (valor normal $<$ 150mg/dl); la glicemia basal (definida como la primera glicemia tomada a cada paciente desde que ingresa al programa de enfermedades crónicas); la glicemia control (definida como el último valor de glicemia tomada a los pacientes normoglicémicos y el primer valor de glicemia \geq 100mg/dl tomada a los pacientes hiperglicémicos); el seguimiento de los pacientes en años; el número de tomas de glicemia; el tiempo de toma entre glicemias en años.

La variable independiente fue el uso o no de estatinas. Esta además fue clasificada de acuerdo al tipo de estatina (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina) y a la intensidad: moderada (atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg,) y alta (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20 mg). La variable dependiente fue la hiperglicemia (glicemia \geq 100 mg/dl).

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: dentro del grupo de no expuestos fueron incluidos a los pacientes hipertensos sin prescripción de estatinas y dentro del grupo de expuestos fueron incluidos a los pacientes hipertensos con prescripción de estatinas. Criterios

de exclusión: aquellos pacientes con menos de dos tomas de glicemia. Además, de pacientes que tengan valores de glicemia basal ≥ 100 mg/dl y/o diagnóstico previo de diabetes mellitus.

Manejo de datos y análisis

La red de salud proporcionó la base de datos del programa de enfermedades crónicas en hojas de cálculo Excel y esta información fue procesada en el programa estadístico STATA v17 (licencia obtenida por la Universidad Peruana Cayetano Heredia).

Para el análisis univariado se calcularon las medianas y los rangos intercuartiles (RIC) de las variables edad, años de seguimiento de los pacientes, número de tomas de glicemia, tiempo de toma entre glicemias en años, glicemia basal y glicemia control. También se calcularon las frecuencias y los porcentajes de las variables sexo, clasificación del IMC, obesidad abdominal, HDL, LDL, triglicéridos, colesterol total, el uso de estatinas.

Para el análisis bivariado, se dividió a la población en usuarios y no usuarios de estatinas, se calcularon las frecuencias, los porcentajes, se realizó una regresión logística bivariada y se obtuvieron los intervalos de confianza y los valores p de las variables del estudio. También se dividió a la población de acuerdo al uso de los tipos de estatina (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina) y a la intensidad de estatina (moderada y alta) comparando las frecuencias, los porcentajes, los intervalos de confianza y los valores p obtenidos con relación al desarrollo de hiperglicemia. Además, se compararon las medianas de glicemias basales y de

control de acuerdo al uso de estatina, al tipo y a la intensidad con el test de rangos de Wilcoxon para muestras no paramétricas y pareadas.

El presente estudio cumplió con las consideraciones éticas protegiendo la confidencialidad de los participantes al no usar identificaciones y, al tratarse de una base de datos, se solicitó el permiso de la red de salud para su procesamiento.

El protocolo fue aprobado por el CIE UPCH (SIDISI, 11 de noviembre del 2020).

IV. RESULTADOS

Entre los años 2012-2018 un total de 29241 pacientes estuvieron inscritos en el programa de enfermedades crónicas del servicio de salud del estudio, de los cuales 13827 (47.2%) tenían el diagnóstico de hipertensión arterial, 10994 (79.5%) ingresaron a partir del mes de abril del año 2012 y 10988 (99.9%) eran mayores de 18 años. De este último grupo se obtuvo que 3876 (35.2%) pacientes contaron con al menos dos valores de glicemia. Posteriormente se excluyó a 1554 (40.1%) pacientes que contaban con el diagnóstico previo de diabetes mellitus y/o valores de glicemia ≥ 100 mg/dl, de los cuales 286 eran diabéticos y 1268 tenían hiperglicemia (Figura 1).

En la tabla 1 se muestran las características de los participantes. Se obtuvo una mediana de glicemias basales de 91 mg/dl (RIC:86-95), mediana de glicemias control de 97 mg/dl (RIC:90-103), mediana de seguimiento de los participantes de 4 años (RIC:2-5), una mediana de 3 glicemias (RIC:2-4) tomadas por cada participante, mediana de tiempo de toma entre glicemias de 1 año (RIC:1-1.5).

En la tabla 2 se muestra la lista de estatinas usadas por los participantes con sus frecuencias y porcentajes según tipo e intensidad. Se obtuvo que el 97.71% de los usuarios de estatinas utilizó atorvastatina. Además, se muestra que un 2.28% de los usuarios de estatinas recibían alta intensidad.

En la tabla 3 se muestran las características de los usuarios y no usuarios de estatinas los cuales presentan sobrepeso en un 47.1% y 48.3% respectivamente. También se

obtuvo un 31.9% de usuarios de estatinas con obesidad y un 30.4% de no usuarios de estatinas. Además, se obtuvo medianas de seguimiento de 3 años (RIC:2-5), y medianas de tiempo de toma entre glicemias de 1 año (1-1.5), siendo ambas medianas mencionadas iguales para ambos grupos.

En la tabla 4 se observa el análisis del uso de estatinas y el desarrollo de hiperglicemia donde se obtuvo que el 42.9% de los usuarios de estatinas generaron hiperglicemia mientras que en los no usuarios fue de 43.4% (OR=0.97; IC 95% [0.81-1.17], $p=0.8$). También se realizó el cálculo del riesgo relativo entre el uso de estatinas y el desarrollo de hiperglicemia y se obtuvo RR=0.98, IC 95% [0.88-1.09], ($p=0.80$).

En la tabla 5 se muestra el análisis del uso de estatinas por tipo e intensidad y el desarrollo de hiperglicemia. Se obtuvo que el 42.6% de los usuarios de atorvastatina ($p=0.71$), el 25% de rosuvastatina ($p=0.47$), el 47.7% de simvastatina ($p=0.55$) generaron hiperglicemia; además, el 42.7% de los usuarios de estatinas a dosis moderadas ($p=0.73$) y el 50% de los usuarios a dosis altas ($p=0.61$) desarrollaron hiperglicemia.

Finalmente, en la Tabla 6 se observa el análisis comparativo de las glicemias basales y de control de la población de estudio por uso de estatina, tipo e intensidad. Se encontró que las medianas de glicemias de control fueron mayores que las medianas de glicemias basales con valores p que fueron estadísticamente significativos en todos los grupos a excepción de la población de usuarios de rosuvastatina. Se

destaca que las diferencias de medianas para los usuarios de estatinas ($p<0.001$), no usuarios de estatinas ($p<0.001$) y los usuarios de atorvastatina ($p<0.001$) fueron de 6mg/dl; además, que la diferencia de medianas para los usuarios de estatinas de alta intensidad fue de 10mg/dl ($p=0.04$).

V. DISCUSIÓN

En este estudio, en el contexto del uso de rutina de un programa privado de salud de Lima-Perú entre los años 2012-2018, no se encontró diferencias en los valores de las glicemias entre los pacientes con hipertensión arterial que usaban estatinas y los que no usaban estatinas en consecuencia no se evidenció una asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de hiperglicemia. Estudios como Castilla-Guerra et al. encontraron que en los usuarios a dosis moderadas de atorvastatina no se generaban aumentos en los niveles glicémicos. Por otro lado, Seshadri et al. encontraron aumento de los niveles glicémicos asociado al uso de atorvastatina y simvastatina de alta intensidad; resultados similares a lo encontrado por Ridker et al. y Carter et al. que concluyeron un aumento de riesgo de desarrollar diabetes en usuarios de estatinas. Mientras que Freeman et al. y Odarawa et al. identificaron la disminución de riesgo de desarrollo de diabetes en los usuarios de estatinas (17, 18, 22-25).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de glicemia basal y de control de la población de estudio, pero al observar ambos grupos de usuarios y no usuarios de estatinas la variación de las medianas de glicemias fue la misma. Estos resultados posiblemente se debieron al diseño del estudio, al número de participantes elegibles del estudio, al tiempo de seguimiento de los participantes, a la mediana de controles glicémicos de cada uno, al uso de distintos tipos e intensidades de estatinas, alteraciones metabólicas propias de cada paciente o a la presencia de factores no relacionados con el uso de estatinas que influyen en el desarrollo de hiperglicemia.

La atorvastatina a moderada intensidad fue la estatina más utilizada en nuestro estudio, siendo este hallazgo resaltante puesto que estudios reportan que el riesgo de desarrollar variaciones en los niveles de glicemia y diabetes mellitus de novo varían de acuerdo al tipo e intensidad de estatina usada. Correspondiendo el uso de altas dosis de estatina, lo que más se asocia al aumento de riesgo de generar alteraciones en la glicemia concordando esto con los hallazgos obtenidos en nuestro estudio donde se obtuvo mayor porcentaje de usuarios de dosis altas que generaron hiperglicemia y una mayor diferencia de medianas de glicemias basales y de control frente a los usuarios de dosis moderadas. Tal como lo señala Preiss et al. en el análisis de 5 ensayos los cuales comparan el uso de estatinas a dosis moderada y alta que concluyeron un mayor riesgo en el último grupo (26).

De igual manera un estudio retrospectivo con más de 470.000 pacientes mayores de 66 años sin el diagnóstico de diabetes mellitus que utilizaron por más de 14 años dosis altas de atorvastatina y rosuvastatina mostraron un 22% más de riesgo de aparición de diabetes mellitus de novo (24). Resultados similares se ven en un estudio que tuvo por objetivo la reducción agresiva de niveles de colesterol para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares, donde el uso de atorvastatina en bajas dosis no se asoció a una mayor incidencia de diabetes de novo; sin embargo, a altas dosis hubo un aumento significativo de niveles glucémicos e incidencia de diabetes del 34% (22). En cambio, en un estudio retrospectivo se examinó los efectos de la atorvastatina, pitavastatina y pravastatina sobre los valores glicémicos en pacientes diabéticos previamente controlados donde

se tuvo como resultado que aumentaron significativamente estos valores con el uso de atorvastatina a moderadas dosis, a diferencia de los pacientes que utilizaron pravastatina y pitavastatina donde se mostraron cambios mínimos en los controles glicémicos (27).

Por otro lado, si bien no se indicaron otras estatinas como pravastatina, fluvastatina o pitavastatina por no ser parte del protocolo del manejo del programa, son justamente estas las asociadas a una disminución del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus de novo como se señala en el estudio del West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) donde se realizó el seguimiento de 5974 pacientes varones con controles de glicemia y se estableció una reducción del 30% en el riesgo de convertirse en diabético por el uso de pravastatina (25), además se ha visto que la pitavastatina tampoco aumenta el riesgo de diabetes de novo por su efecto favorable sobre el metabolismo de la glucosa y por la falta de impacto negativo en los valores de glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada cuando se le compara con otras estatinas como la atorvastatina (18, 28).

En nuestro estudio los participantes presentan características asociadas con la hiperglicemia tales como: la edad, el contexto latinoamericano, la presencia de obesidad abdominal, el perfil lipídico alterado y comorbilidades como el sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, no se contó con información sobre el tipo de alimentación, la actividad física, el consumo de alcohol y tabaco, los antecedentes familiares de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares y el nivel socioeconómico (19). Además, se obtuvo que los usuarios de estatinas tenían

porcentajes mayores de obesidad, obesidad abdominal, colesterol total elevado e hipertrigliceridemia que los no usuarios. Por otro lado, se observó un mayor porcentaje de hiperglicemia en nuestra población no usuaria de estatinas. Asimismo, no se evidencian diferencias entre las variaciones de medianas de glicemia basal y control al comparar los grupos de usuarios y no usuarios de estatinas. Estas características resultan resaltantes debido a que se sugiere que existen otros factores asociados al desarrollo de la hiperglicemia independiente de las estatinas tal como lo señala el estudio de Lee et al. donde en pacientes normotensos (HR=1.3, IC95%[1.09-1.5]) existe mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus de novo por el uso de estatinas que en pacientes hipertensos (HR=1.1, IC95%[0.96-1.46]) y podría deberse a que en los pacientes hipertensos existen factores como los mencionados anteriormente que podrían influir en la variación de glicemia en mayor medida que por el uso de estatinas (29).

El presente estudio presenta limitaciones en cuanto al diseño puesto que al ser una cohorte retrospectiva, no es el tipo de estudio ideal para determinar la asociación entre el uso de las estatinas y el desarrollo de hiperglicemia, ya que las variables confusoras como la alimentación, la actividad física, el consumo de alcohol y tabaco y los antecedentes familiares de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, pueden distribuirse de manera desigual en los dos grupos; asimismo, es un estudio que tiene como fuente de información datos obtenidos en la consulta médica y el seguimiento de los participantes, por lo que los investigadores dependemos del correcto registro de los datos en las historias clínicas para realizar el proyecto.

Por el contrario, una fortaleza de nuestro estudio es que incluye a varios tipos de estatinas, lo cual nos permite realizar comparaciones de los valores de glicemia que generaron independientemente, a diferencia de otros estudios los cuales solo utilizan un tipo e intensidad de estatina. Además de ser el primer estudio peruano que utiliza una base de datos de seguimiento y control continuo para analizar la asociación de los efectos de las estatinas sobre los valores glicémicos.

VI. CONCLUSIONES

En base a lo obtenido en el contexto del uso de rutina de un programa privado de salud de Lima-Perú entre los años 2012-2018, la terapia con estatinas no mostró un efecto significativo en el desarrollo de hiperglicemia en pacientes usuarios y no usuarios de la terapia con estatinas.

RECOMENDACIONES

Recomendamos realizar otros estudios con mayor seguimiento y control de los pacientes optimizando la recolección de datos que permitan mejorar los estudios prospectivos; además, realizar otro tipo de diseños de estudio como ensayos clínicos que puedan ayudar a la toma de decisiones del personal de salud con respecto a la población usuaria de estatinas.

En vista de que en el presente estudio se encontró que un bajo porcentaje de participantes tenían al menos 2 tomas de glicemia, se sugiere un aumento de la cobertura de las tomas de glicemia en los pacientes para un mejor seguimiento y detección oportuna de variaciones en los valores.

Finalmente alentamos la realización de estudios similares que puedan orientar a los médicos en la elección de estatinas según el riesgo actual de hiperglicemia de cada paciente valorando y priorizando el riesgo cardiovascular.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Who.int. [citado el 10 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Chen S, Kuhn M, Prettner K, Bloom DE. The macroeconomic burden of noncommunicable diseases in the United States: Estimates and projections. Husain MJ, editor. PLoS ONE. 1 de noviembre de 2018;13(11):e0206702.
3. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. Am J Public Health Nations Health. marzo de 1951;41(3):279-86.
4. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Revista Española de Cardiología. abril de 2011;64(4):295-304.
5. Segura L, Agusti R, Ruiz E. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú II. Estudio TORNASOL II comparado con TORNASOL I después de cinco años. Rev. peru. cardiol. enero-abril 2013;39(1):5-59.
6. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a

- national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diab Res Care*. octubre de 2015;3(1):e000110.
7. Zárate A, Basurto L, Saucedo R. Endo recibieron el premio Lasker por descubrir las estatinas como tratamiento para la enfermedad cardiovascular. *Acta Med*. 2009;7 (3):172-175.
 8. Endo, A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad, Ser B*. 2010;86(5):484-93.
 9. Knopp RH. Drug treatment of Lipid Disorders. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med* 12 de agosto de 1999;341(7):498-511.
 10. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & Therapeutics*. diciembre de 1999;84(3):413-428.
 11. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. noviembre de 2016;388(10059):2532-61.
 12. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev méd Chile*. febrero de 2014;142(2):222-8.
 13. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest*. 1 de junio de 1998;101(11):2377-86.
 14. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter

- 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. agosto de 2006;49(8):1881-92.
15. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Curr Atheroscler Rep*. junio de 2019;21(6):23.
16. 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. *The Lancet*. febrero de 2010;375(9716):735-42.
17. Seshadri, S., Rapaka, N, Prajapati B, Mandaliya D, Patel S, Muggalla CS, et al. Statins exacerbate glucose intolerance and hyperglycemia in a high sucrose fed rodent model. *Sci Rep*. diciembre de 2019;9(1):8825.
18. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Terauchi Y, et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2013; 56: S59
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2022;45(Supplement_1):S17-38.
20. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. diciembre de 2015;38(12):1153-68.
21. Consenso peruano sobre prevención y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y diabetes gestacional congreso internacional en prediabetes y síndrome metabólico congreso internacional en prediabetes y síndrome metabólico. [Internet]. Perú: Sociedad Peruana de

Endocrinología. [citado el 20 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.endocrinoperu.org/sites/default/files/Consenso%20Peruano%20sobre%20Prevencion%20y%20Tratamiento%20de%20Diabetes%20Mellitus%20%20Sindrome%20Metabolico%20y%20Diabetes%20Gestacional.pdf>

22. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno M, López-Chozas JM, Estatinas en la prevención secundaria del ictus: nuevas evidencias del estudio SPARCL. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. julio de 2016;28(4):202-208.
23. Ridker PM, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Khurmi NS, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER Trial, a Randomized Placebo-Controlled Primary Prevention Trial of Statin Therapy Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein. *The American Journal of Cardiology*. diciembre de 2007;100 (11):1659-64.
24. 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*. 23 de mayo de 2013;346(may23 4):f2610-f2610.
25. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RDG, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 23 de enero de 2001;103(3):357-62.

26. Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA*. 22 de junio de 2011;305(24):2556.
27. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S ichi, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of Pitavastatin on Glucose Tolerance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAT*. 2008;15(5):269-75.
28. Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiology*. julio de 2016;12(4):449-66.
29. Lee SE, Sung JM, Cho IJ, Kim HC, Chang HJ. Risk of New-Onset diabetes among patients treated with statins according to hypertension and gender: Results from a nationwide health-screening cohort. Manzoli L, editor. *PLoS ONE*. 9 de abril de 2018;13(4):e0195459.

VIII. TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Organigrama de la Población de estudio

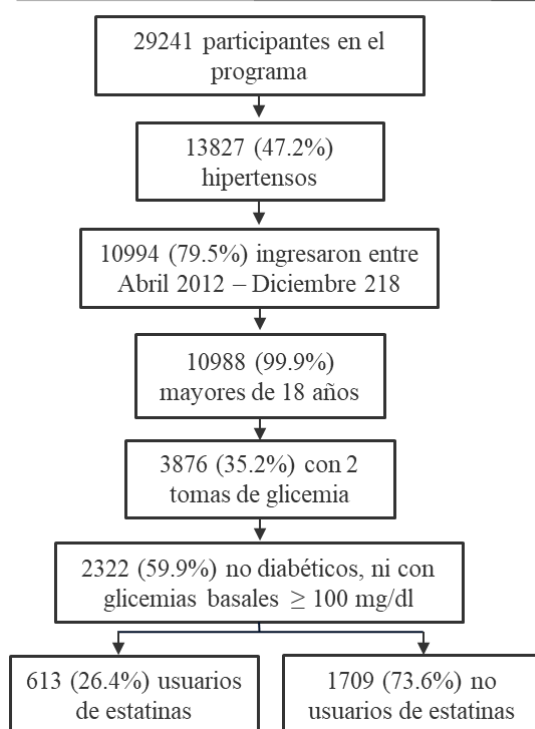


Tabla 1. Características de los participantes del estudio entre los años 2012-2018 en la red de salud de Lima.

| Variab les | N(%) |
|------------------------------|---------------|
| Sexo masculino | 1226(52.8) |
| Sexo femenino | 1096(47.2) |
| Mediana de edad (RIC) | 53.8(45-62.9) |
| Clasificación del IMC | |
| Bajo peso | 11(0.4) |
| Normopeso | 471(20.2) |
| Sobrepeso | 1115(48.0) |
| Obesidad grado 1 | 550(23.6) |
| Obesidad grado 2 | 131(5.6) |
| Obesidad grado 3 | 36(1.5) |
| Sin datos | 8(0.3) |
| Obesidad abdominal | |
| No | 714(30.8) |
| Si | 1598(68.8) |
| Sin datos | 10(0.4) |
| HDL | |
| Normal | 1595(68.6) |
| Bajo | 705(30.3) |
| Sin datos | 22(0.9) |

| | |
|--|------------|
| LDL | |
| Normal | 877(37.7) |
| Elevado | 1445(62.2) |
| Colesterol total | |
| Normal | 1432(61.7) |
| Elevado | 890(38.3) |
| Triglicéridos | |
| Normal | 1419(61.1) |
| Elevado | 903(38.9) |
| Mediana de glicemias basales (RIC) | 91(86-95) |
| Mediana de glicemias control (RIC) | 97(90-103) |
| Mediana de seguimiento en años (RIC) | 4(2-5) |
| Mediana de glicemias tomadas (RIC) | 3(2-4) |
| Mediana de tiempo de toma entre glicemias en años (RIC) | 1(1-1.5) |

RIC=rango intercuartil

Tabla 2. Frecuencia de uso de estatinas por los participantes del estudio.

| Estatinas | N(%) |
|----------------------------|-------------|
| Moderada intensidad | 599(97.71) |
| Atorvastatina 10 mg | 129(21.04) |
| Atorvastatina 20 mg | 423(69) |
| Rosuvastatina 10mg | 3(0.49) |
| Simvastatina 20 mg | 44(7.18) |
| Alta intensidad | 14(2.28) |
| Atorvastatina 40 mg | 12(1.96) |
| Atorvastatina 80 mg | 1(0.16) |
| Rosuvastatina 20 mg | 1(0.16) |

Tabla 3. Características de los participantes del estudio divididos por el uso de estatinas entre los años 2012-2018 en la red de salud de Lima.

| VARIABLES-N (%) | ESTATINAS (N=613) | NO ESTATINAS (N=1709) | OR CRUDO (IC 95%) | VALOR P |
|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------|
| Sexo masculino | 305(49.8) | 921(53.9) | 0.84(0.70-1.01) | 0.07 |
| Sexo femenino | 308(50.2) | 788(46.1) | 1 | - |
| Mediana de edad (RIC) | 55.7(47.5-64.6) | 52.7(44.3-62.1) | 1.01(1.01-1.02) | <0.001 |
| Clasificación del IMC | | | | |
| Bajo peso | 3(0.4) | 8(0.4) | 1 | - |
| Normopeso | 123(20.0) | 348(20.3) | 0.94(0.24-3.60) | 0.93 |
| Sobrepeso | 289(47.1) | 826(48.3) | 0.93(0.24-3.54) | 0.91 |
| Obesidad grado 1 | 145(23.6) | 405(23.7) | 0.95(0.24-3.64) | 0.94 |
| Obesidad grado 2 | 40(6.5) | 91(5.3) | 1.17(0.29-4.64) | 0.82 |
| Obesidad grado 3 | 11(1.7) | 25(1.4) | 1.17(0.26-5.28) | 0.83 |
| Obesidad abdominal | | | | |
| No | 167(27.2) | 547(32.0) | 1 | - |
| Sí | 441(71.9) | 1157(67.7) | 1.24(1.01-1.53) | 0.03 |
| HDL | | | | |
| Normal | 415(67.7) | 1180(69.0) | 1 | - |
| Bajo | 188(30.6) | 517(30.2) | 1.03(0.84-1.26) | 0.74 |
| LDL | | | | |
| Normal | 242(39.4) | 635(37.1) | 1 | - |
| Elevado | 371(60.5) | 1074(62.8) | 0.90(0.75-1.09) | 0.30 |
| Colesterol total | | | | |
| Normal | 343(55.9) | 1089(63.7) | 1 | - |
| Elevado | 270(44.0) | 620(36.2) | 1.38(1.14-1.66) | 0.001 |
| Triglicéridos | | | | |
| Normal | 351(57.2) | 1068(62.4) | 1 | - |
| Elevado | 262(42.7) | 641(37.5) | 1.24(1.03-1.50) | 0.02 |
| Mediana de seguimiento en años (RIC) | 3(2-5) | 3(2-5) | 0.95(0.87-1.03) | 0.25 |
| Mediana de tiempo de | 1(1-1.5) | 1(1-1.5) | 1.00(0.81-1.25) | 0.93 |

**toma entre
glicemias en
años (RIC)**

RIC=rango intercuartil

Tabla 4. Análisis del uso de estatinas y el desarrollo de hiperglicemia

| Variables-N (%) | Hiperglicemia (N=1006) | Normoglicemia (N=1316) | OR crudo (IC 95%) | Valor p |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Estatinas | 263(42.9) | 350(57.1) | 0.97(0.81-1.17) | 0.80 |
| No estatinas | 743(43.4) | 966(56.5) | 1 | - |

Tabla 5. Análisis del uso de estatinas por tipo e intensidad y el desarrollo de hiperglicemia

| Variables-N(%) | Hiperglicemia (N=1006) | Normoglicemia (N=1316) | OR crudo (IC 95%) | Valor p |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------|
| Tipo de estatina | | | | |
| Atorvastatina | 241(42.6) | 324(57.3) | 0.96(0.79-1.16) | 0.71 |
| Rosuvastatina | 1(25.0) | 3(75.0) | 0.43(0.04-4.19) | 0.47 |
| Simvastatina | 21(47.7) | 23(52.2) | 1.19(0.65-2.17) | 0.55 |
| Intensidad de estatina | | | | |
| Intensidad moderada | 256(42.7) | 343(57.2) | 0.96(0.80-1.16) | 0.73 |
| Intensidad alta | 7(50) | 7(50) | 1.31(0.45-3.74) | 0.61 |

Tabla 6. Análisis comparativo de las glicemias basales y de control de la población de estudio por uso de estatina, tipo e intensidad

| Variabales | Glicemia basal* | Glicemia control* | Valor p |
|---------------------|------------------------|--------------------------|----------------|
| No Estatinas | 91(86-95) | 97(90-103) | <0.001 |
| Estatinas | 91(86-95) | 97(90-103) | <0.001 |
| Atorvastatina | 91(86-95) | 97(90-104) | <0.001 |
| Rosuvastatina | 92(86-96.5) | 95.5(93.5-103) | 0.14 |
| Simvastatina | 91(86.5-95) | 99(92.5-102) | <0.001 |
| Intensidad moderada | 91(86-95) | 97(90-103) | <0.001 |
| Intensidad alta | 89.5(83-98) | 99.5(88-102) | 0.04 |

*Mediana (rango intercuartil)