

## EDITORIAL

### ESTATINAS-ATEROSCLEROSIS vs. ESTATINAS-DIABETES: EL DEBATE TERAPÉUTICO

Desde su descubrimiento, hace más de 30 años, las estatinas han demostrado ser útiles en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad isquémica coronaria (EIC). Son ampliamente utilizadas para inhibir la síntesis endógena de colesterol a nivel de la enzima reguladora de la colesterogénesis, la HMG-CoA reductasa. Como consecuencia de la inhibición de su síntesis endógena, disminuye el colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) al aumentar su demanda, afectando no sólo el curso de la aterosclerosis en la enfermedad isquémica del corazón, sino que también en la prevención de eventos vasculares cerebrales (EVC). Además, las estatinas han mostrado tener diversos efectos independientes de la síntesis de colesterol, conocidos como efectos pleiotrópicos, entre los que destacan el aumento de la síntesis de óxido nítrico (mejora la función endotelial), favorece la angiogénesis (disminuye la isquemia), aumentan las defensas antioxidantes y tienen efectos anti-inflamatorios (evitan la formación de LDL oxidadas). Todos estos efectos se han traducido en una reducción importante en la prevalencia de muerte por EIC y EVC, así como un mejor estilo de vida en estos pacientes. Por todo lo anterior, el uso terapéutico de las estatinas en las enfermedades asociadas con la aterosclerosis (EIC, EVC) está ampliamente justificado.

Aunque el uso de las estatinas tiene un buen margen de seguridad, éstas no son inocuas, por lo que deben ser utilizadas bajo supervisión médica. La asociación del uso de estatinas y la presencia de nuevos casos de diabetes fue investigada desde finales del siglo pasado, los primeros hallazgos mostraron un 30% de reducción en la incidencia de nuevos casos de diabetes; sin embargo, este efecto protector, mostrado por el estudio llamado "Prevención Coronaria en el Oeste de Escocia" (WOSCOP, por sus siglas en inglés) no fue corroborado en estudio posteriores al usar simvastatina, pravastatina y atorvastatina. Por el contrario, en

el estudio llamado "Justificación para el uso de estatinas en la prevención primaria: estudio intervencional para evaluar la rosuvastatina" (JUPITER, por sus siglas en inglés) se observó un aumento en el número de nuevos casos de diabetes. Las discrepancias entre estos estudios fueron explicadas por los criterios utilizados para definir los nuevos casos de diabetes, así como en el poder estadístico utilizado. Estudios más recientes, utilizando meta-análisis, han demostrado concluyentemente que el uso de seis diferentes estatinas se asocia con un riesgo entre 9 y 13 % de presentar nuevos casos de diabetes tipo 2. No obstante, se ha observado que la asociación estatina-diabetes es dependiente de la dosis y de la edad del paciente. Por lo anterior, el uso terapéutico de las estatinas y su asociación con nuevos casos de diabetes está ampliamente demostrado.

Debido a que la diabetes es la principal causa de muerte en la mayor parte de los países, el debate terapéutico que surge es ¿en qué casos deben ser usadas las estatinas? Analizando los mismos estudios en donde se demuestra un aumento en los nuevos casos de diabetes tipo 2 se demuestra también un 54% de disminución en el infarto al miocardio, 48% de disminución en EVC, 46% de incremento en la revascularización, por lo que los beneficios son claramente mayores al riesgo de diabetes. Sin embargo, no hay que olvidar que la asociación es dependiente de la dosis y de la edad. La disminución en la concentración de LDL no explica el aumento del riesgo de diabetes, pero sí la edad del paciente, en donde aumenta la presencia de indicadores del síndrome metabólico, tales como glucosa en ayunas elevada, hipertriglicerolemia, hipertensión, entre otros.

Entre las posibles mecanismos por los que las estatinas pueden aumentar el riesgo de diabetes se han sugerido: disminución en la secreción de insulina dependiente de canales de  $Ca^{2+}$ , dismi-

nución en la síntesis de metabolitos isoprenoides lo que conduce a disminución en la expresión y/o actividad de las proteínas de la vía de señalización de la insulina y la de los transportadores de glucosa GLUT-2 de (célula  $\beta$ -pancreática) y GLUT-4 (adipocitos), disminución de la producción de ATP en la célula  $\beta$ -pancreática asociado a menor concentración de ubiquinona(Q10), estado pro-inflamatorio de la célula  $\beta$ -pancreática como consecuencia de la elevada captación de LDL. No obstante, recordando que la presencia de nuevos casos de diabetes está más relacionada con la edad y los indicadores de síndrome metabólico, se ha sugerido que el uso de estatinas puede acelerar el establecimiento de diabetes en los pacientes con predisposición a ésta. En apoyo a esta propuesta, otros estudios usando meta-análisis han sugerido que el uso de estatinas no modifica la sensibilidad a la insulina, y que la presencia de nuevos casos de diabetes tipo 2 puede estar relacionado a otros factores tales como el criterio utilizado para identificar el establecimiento de diabetes, la edad del paciente y la pre-existencia de síndrome metabólico.

Con base en las evidencias anteriores, la Agencia de Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de Norte América ha emitido recientemente la instrucción de agregar en la etiqueta de las estatinas que "su uso puede aumentar la hemoglobina glicada (HbA1c)

y la concentración de glucosa sérica en ayuno"; además, resalta "la FDA continúa con la creencia de que los beneficios cardiovasculares de las estatinas sobrepasan los pequeños aumentos señalados".

En conclusión, el uso de estatinas para el manejo de las dislipidemias reduce significativa e importantemente las consecuencias de la aterosclerosis, es decir, aumenta la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con EIC y EVC. Aún más, el establecimiento de diabetes en estos pacientes no invalida el continuar usándolas, puesto que las principales complicaciones de la diabetes continúan siendo EIC y EVC. Es importante resaltar la importancia de recomendar un estilo de vida saludable, en donde se debe controlar la glucemia, la HbA1c, mejorar la alimentación, aumentar la actividad física y disminuir el estrés, lo que redundará en una mejor salud. Por último, se vislumbra que los nuevos estudios epidemiológicos que entrarán al debate tienen que considerar la mezcla de distintas variables confusoras, solo así se resolverá éste.

Se agradece el apoyo financiero del Programa UNAM-DGAPA-PAPIIT, donativo IN-205410.

Marco Antonio Juárez-Oropeza y  
Patricia V. Torres-Durán.  
Departamento de Bioquímica,  
Facultad de Medicina, UNAM.