



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS CON  
PREDIABETES Y TERAPIA CON ESTATINAS. ESTUDIO DE UNA COHORTE  
RETROLECTIVA DE PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA  
ESPECIALIDAD DE PEMEX

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
DR. ALEJANDRO NOGUEZ RAMOS

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

ASESOR DE TESIS:  
DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

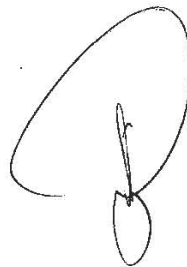
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.




**DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS**

DIRECTORA



**DR. JESÚS REYNA FIGUEROA**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y DIRECTOR DE TESIS



**DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN**  
ASESOR DE TESIS

## DEDICATORIA

*A mi mamá, a quien le debo todo lo que soy.*

ÍNDICE	4
TÍTULO	5
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	5
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
HIPÓTESIS	10
OBJETIVOS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	11
TAMAÑO DE LA MUESTRA	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	11
MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	12
DEFINICIÓN DE VARIABLES	13
MATERIAL Y MÉTODOS	15
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	15
RECURSOS Y LOGÍSTICA	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
RESULTADOS	17
CONCLUSIONES	27
DISCUSIÓN	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

## **TÍTULO**

RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS CON PREDIABETES Y TERAPIA CON ESTATINAS. ESTUDIO DE UNA COHORTE RETROLECTIVA DE PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:**

Hay evidencia que sugiere una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) en usuarios de estatinas. Sin embargo, dicha información tiene deficiencias metodológicas. Esta asociación no ha sido evaluada en población mexicana, misma que tiene mayor incidencia de DM 2. Consideramos que es necesario analizar la esta asociación en nuestra población.

## **MARCO TEÓRICO**

La historia de las estatinas y el colesterol involucra múltiples galardones, incluyendo 13 Premios Nobel; el colesterol fue aislado por primera vez en 1784 por el químico francés François Poulletier en litos biliares, de donde deriva el nombre que significa “piedra biliar”. En 1939 Carl Müller describió por primera vez la asociación entre los niveles de colesterol plasmático y eventos coronarios; en 1950 John Gofman expuso una relación inversamente proporcional entre la concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad (Colesterol HDL) y eventos coronarios. A partir de estas observaciones comenzó una búsqueda constante de medicamentos destinados a disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol total o a aumentar las de HDL. El primer fármaco fue descrito en 1959, su nombre era triparanol; empero, debido a los efectos secundarios oculares graves la línea de investigación no prosperó. Bloch y Lynen cambiarían de manera dramática el rumbo

las siguientes investigaciones al describir la vía de síntesis del colesterol; inclusive en Estocolmo en 1964 durante la ceremonia de premiación del Nobel el rector del Instituto de Carolina S. Friberg remarcó a Bloch y Lynen: “*Su descubrimiento, tal vez nos provea de armas contra algunas de las enfermedades más graves de la humanidad*” refiriéndose por su puesto, a las enfermedades cardiovasculares, décadas después podemos afirmar estaba en lo cierto <sup>(1-4)</sup>.

En 1976 Akira Endo aisló una sustancia a partir del hongo *Penicillium citrinum*, la llamo “compactina”, esta sería el vestigio de un gran paradigma médico, las estatinas <sup>(5)</sup>. Este hecho tuvo tal trascendencia que incluso, fue comparado las investigaciones del doctor Fleming y fue llamado en esa época “la penicilina del colesterol”, posteriormente en 1976 se sintetizó la “lovastatina” y es a partir de estos dos compuestos; la lovastatina y la compactina, derivan las estructuras químicas de todas las estatinas <sup>(6)</sup>.

Las Estatinas inhiben la síntesis del colesterol al bloquear la conversión de 3-hidroxi-3 metilglutaril- Co A en ácido mevalónico, reacción química mediada por la enzima HMG-Co A reductasa. Sin embargo, sus efectos van más allá de los hipolipemiantes, tienen efectos “pleiotróficos”. Pleiotrófico es un término genético que implica que de un gen se codifican diferentes manifestaciones fenotípicas que no tienen relación aparente una con la otra, este término fue acuñado debido a la variedad de efectos que se atribuyen a las estatinas <sup>(7-8)</sup>, por ejemplo se han asociado con efectos antioxidantes en el endotelio, antiinflamatorios, regresión de

la placa aterosclerótica, regulación de metaloproteasas en los macrófagos y la agregación plaquetaria<sup>(8-13)</sup>.

La principal indicación de la terapia con estatinas es la prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares; indicación respaldada por estudios como el WOSCOPS, *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*, ASCOT-LLA, CARDS, MEGA y JUPITER por mencionar algunos <sup>(14-20)</sup>.

Los pacientes con DM 2 tienen una elevada prevalencia de dislipidemias, que traducen un mayor riesgo cardiovascular, diversos estudios muestran una disminución significativa de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con el uso de estatinas <sup>(21-27)</sup> por lo que son recomendadas por asociaciones internacionales como parte del tratamiento de un paciente diabético <sup>(28-29)</sup>.

Sin embargo, la asociación entre el desarrollo de DM 2 y el uso de estatinas es aún un tema controvertido.

En el 2001 la evidencia apuntaba a que las estatinas reducían el riesgo de desarrollar DM 2; por ejemplo, el estudio WOSCOPS mostró una reducción en el riesgo de desarrollar DM 2 de 30% ( $p=0.42$ ) <sup>(14,30)</sup>.

El primer estudio que mostró una asociación entre el uso de estatinas y DM 2 fue el estudio JUPITER publicado en *the New England Journal of Medicine* en el 2008. En este estudio además de mostrar una reducción en la tasa de eventos



cardiovasculares en 44%, en un subanálisis se reportó un aumento en la incidencia de DM2 en 26% (270 vs 216,  $p=0.01$ ) <sup>(20)</sup>. Otros trabajos mostraron resultados similares, por ejemplo; en el estudio ASCOT-LLA el riesgo de DM 2 fue mayor en el grupo con estatina comparado con el grupo placebo (3.0% vs 2.6%,  $HR=1.15$ , IC 95%, 0.91-1.44,  $p=0.25$ ) <sup>(17)</sup>. Debido a estos resultados contradictorios, se han realizado múltiples estudios al respecto.

Un metaanálisis de 13 estudios aleatorizados con 91,140 pacientes concluyó un *Odds Ratio* (OR) de 1.10 (1.02-1.17, 95%), para el desarrollo de DM 2, sin encontrar una diferencia significativa entre el riesgo y el tipo de estatina <sup>(31)</sup>. En el 2015 un metaanálisis obtuvo resultados similares y además, encontró una diferencia significativa entre los diferentes tipos de terapia con estatina, mostró un OR de 1.11(1.03-1.20, 95%) con terapia de moderada intensidad y un OR de 1.12 (1.04-1.22, 95%) en la terapia de alta intensidad <sup>(32)</sup>. Pocos estudios han tomado en cuenta la raza; un subanálisis del estudio WHI realizado en mujeres postmenopáusicas sugiere mayor riesgo en mujeres asiáticas ( $HR= 1.78$ , 1.32-2.4, 95%) comparado con caucásicas ( $HR= 1.49$ , 1.38-1.62, 95%), el subanálisis de las mujeres afroamericanas no tuvo resultados significativos <sup>(33)</sup>.

Tomando en cuenta estos resultados, el uso de estatinas en pacientes con prediabetes; que ya tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 en comparación con la población general puede ser cuestionado. El principal objetivo de la terapia con estatinas es disminuir la tasa de eventos cardiovasculares, pero si el paciente con prediabetes desarrolla DM 2 tendría al menos el doble de morbilidad y mortalidad

por causas cardiovasculares <sup>(34)</sup>; además de mayor riesgo de muerte por causas no cardiovasculares, incluidos cáncer, infecciones y enfermedades degenerativas <sup>(35)</sup>.

Las categorías de mayor riesgo para diabetes o “prediabetes” es el término utilizado para aquellos individuos con glucosa alterada en ayuno (IFG), intolerancia a los carbohidratos (IGT) o Hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5.7-6.4%. Estas categorías no deben ser comprendidas como entidades clínicas sino como factores de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares. IFG se define como glucemia en ayuno entre 100-125 mg/dl e IGT como glucemia de 140-199 mg/dl 2 horas después de una carga oral de glucosa de 75gramos (CTOG) <sup>(29)</sup>.

La prediabetes se asocia con una progresión a DM 2 de 25-50% en 5 años <sup>(36,37)</sup>, con un promedio de 5-10% por año según estudios internacionales <sup>(38)</sup>.

La epidemiología de prediabetes en México es escasa, un estudio publicado en 2008 estima una prevalencia de 43.2% en adultos mexicanos, sin una diferencia significativa entre género <sup>(39)</sup>. Un estudio del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos publicado en el año 2009 reportó una progresión de prediabetes a DM 2 de 5.9% por año <sup>(40)</sup>. Hasta el momento, no existe ningún estudio publicado que evalúe a las estatinas como factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana.

## **JUSTIFICACIÓN**

En población mexicana no se conoce en qué magnitud la terapia con estatinas en pacientes con prediabetes contribuye con el desarrollo de DM 2; conocimiento que permitiría adaptar las guías médicas y optimizar la prescripción de dichos medicamentos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es riesgo del uso de estatinas en pacientes prediabéticos para el desarrollo de DM 2 en los primeros 5 años de seguimiento?

## **HIPÓTESIS**

**Ho:** La terapia con estatinas en pacientes con prediabetes no aumenta el riesgo usual de desarrollar DM 2.

**H1:** La terapia con estatinas en pacientes con prediabetes aumenta el riesgo de desarrollar DM 2 en 12% o más.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo primario:** Determinar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 asociado con el uso de estatinas en pacientes con prediabetes.

**Objetivos secundarios:** Determinar si el género, edad, índice de masa corporal, glucemia al diagnóstico de prediabetes, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos o dosis total de estatinas influyen en el desarrollo de DM 2.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y comparativo en una cohorte retrolectiva.

## **DEFINICIÓN DEL UNIVERSO**

Pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX con prediabetes diagnosticados del 2007 al 2011

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se calculó un tamaño de muestra de 712 pacientes, 356 por grupo para un poder estadístico del 80% con un error alfa de 0.05, considerando un desenlace de 6% vs 12% en no expuestos y expuestos respectivamente.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

Edad igual o mayor 18 años.

IFG (Glucemia en ayuno entre 100-125 mg/dl).

IGT (CTOG con 75 g de glucosa entre 140-199 mg/dl).

HbA1c entre 5.7-6.4%.

Glucemia en ayuno o HbA1c o CTOG por lo menos en una ocasión durante el periodo de seguimiento.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes sin adscripción al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

Edad menor a 18 años.

Antecedente de DM 2.

Antecedente de DM 1.

Síndrome de Cushing.

Acromegalia.

Feocromocitoma.

Insulinoma.

Neoplasia maligna.

Uso de esteroides al momento de la aleatorización o durante el seguimiento.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes sin seguimiento (sin glucemia en ayuno o HbA1c o CTOG por lo menos en una ocasión durante el periodo de seguimiento).

## **MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Mediante el registro del laboratorio clínico se obtuvieron todas las fichas de los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de prediabetes en el periodo de estudio. A través del expediente electrónico del hospital se revisaron los criterios de inclusión y exclusión así como el seguimiento requerido.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **Género**

Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica.

### **Edad**

Independiente, cuantitativa, discreta.

### **Glucemia en ayuno de al menos 8 horas al diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, discreta.

### **HbA1c al diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, continua.

### **CTOG al diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, continua.

### **Índice de masa corporal al diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, continua.

### **Colesterol total promedio de los primeros 5 años del diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, continua.

### **Triglicéridos promedio de los primeros 5 años del diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, continua.

### **HDL promedio de los primeros 5 años del diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, continua.

### **LDL promedio de los primeros 5 años del diagnóstico de prediabetes**

Independiente, cuantitativa, continua.

### **Desarrollo de diabetes mellitus tipo 2**

Dependiente, cualitativa, nominal, dicotómica.

1.- Glucemia en ayuno de al menos 8 horas igual o mayor a 126mg/dl en por lo menos dos ocasiones

2.- HbA1c igual o mayor a 6.5% en por lo menos dos ocasiones

3.- Glucemia medida 2 horas después de una carga oral de glucosa de 75gramos igual o mayor a 200 mg/dl en por lo menos dos ocasiones

4.- Glucosa al azar igual o mayo de 200 mg/dl acompañados de síntomas clásicos de hiperglucemia descritos en el expediente electrónico o crisis hiperglucémica <sup>(29)</sup>.

### **Tiempo en años del desarrollo de diabetes mellitus**

Independiente, cuantitativa, continua

### **Terapia con estatinas**

Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica.

## **Dosis total de estatinas**

Independiente, cuantitativa, continua.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Mediante el registro del laboratorio clínico se obtuvieron todas las fichas de los pacientes a los que se les realizó glucemia en ayuno, HbA1c o CTOG en el periodo comprendido del 01 enero 2007 al 31 de diciembre del 2011. Se seleccionaron aquellos pacientes con resultados de laboratorio dentro de rangos de prediabetes, en caso de que el paciente tuviera una determinación previa de glucosa en ayuno, HbA1c o CTOG dentro de valores de prediabetes, el tiempo cero para el seguimiento era la fecha de dicha determinación. Mediante el expediente electrónico del hospital se revisaron uno a uno los criterios de inclusión y exclusión así como el seguimiento requerido. Los datos fueron vaciados en una hoja del programa Excel, para después analizar los objetivos primarios y secundarios con el programa estadístico SPSS versión 22.

## **PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Los datos fueron introducidos y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 22. Se utilizó estadística descriptiva, para analizar el desenlace primario se compararon dos variables cualitativas utilizando rangos y razón de riesgo por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas como chi cuadrada. Para los desenlaces secundarios se realizaron análisis univariados de cada variable. Posteriormente se realizó un análisis multivariado ajustado por tiempo.



## **RECURSOS Y LOGÍSTICA**

Los recursos necesarios para el desarrollo de este estudio forman parte del registro del expediente clínico y del laboratorio clínico; de tal forma que no se utilizó ningún tipo de inversión adicional. Los recursos humanos, materiales y financieros que se emplearon durante la fase de análisis de resultados fueron absorbidos íntegramente por el investigador.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se utilizaron las pautas de confidencialidad del expediente clínico establecidas en la NOM-004-SSA3-2012. Debido a que se realizó un estudio observacional, no fue necesario el consentimiento informado.

Para asegurar la confidencialidad, privacidad y seguridad de la información personal de los participantes en la investigación incluyendo historia clínicas y muestras biológicas no se utilizó el nombre de los pacientes en ningún punto de la investigación, fueron recolectados únicamente los datos necesarios para la investigación, los datos electrónicos están almacenados únicamente en ordenadores de los investigadores y por ninguna circunstancia se realizaran respaldos en ordenadores diferentes. Los datos obtenidos durante la investigaciones solo son accesibles para los investigadores.

Los investigadores con acceso a los datos son:

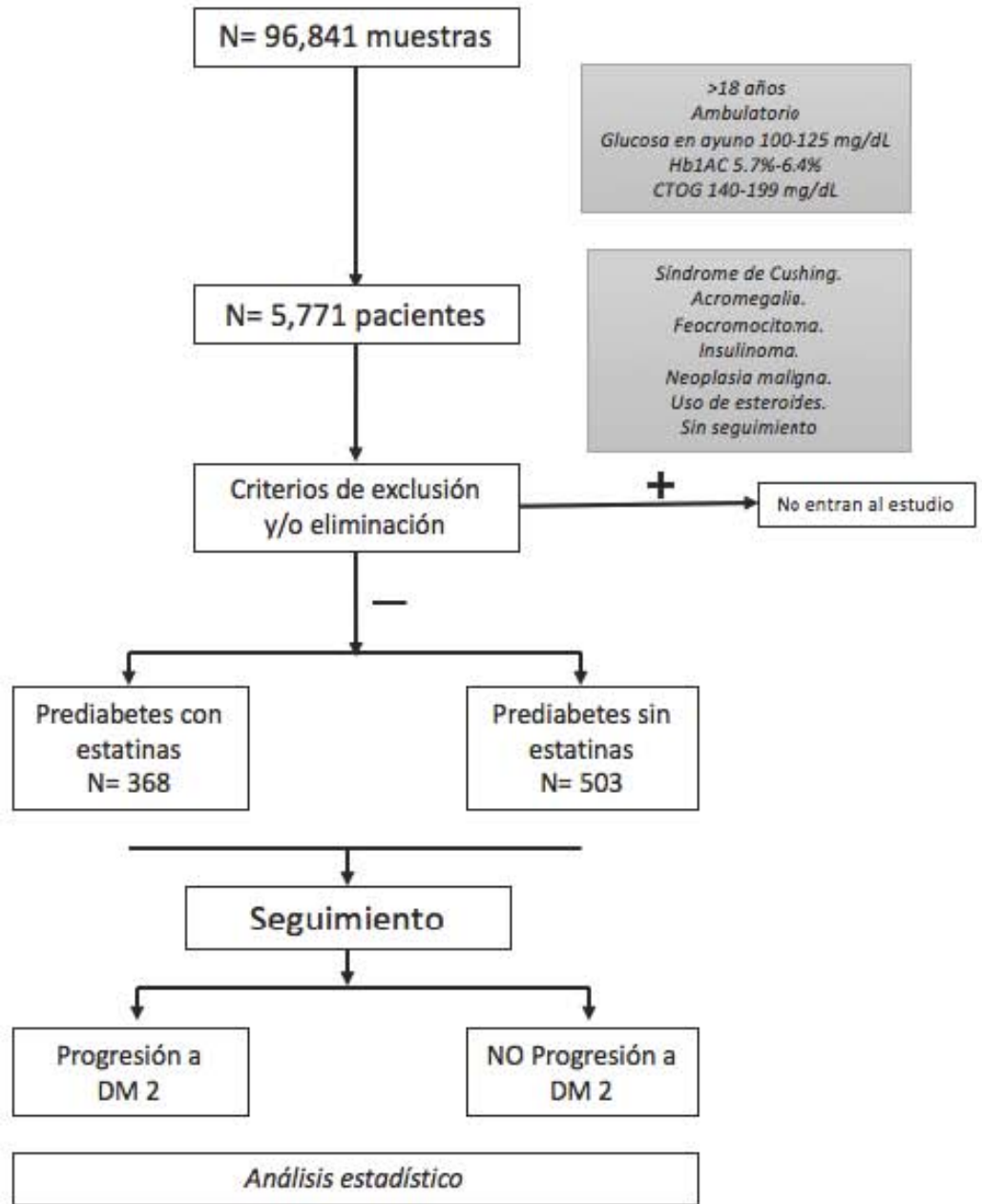
Dr. Alejandro Noguez Ramos	Investigador principal.
Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas	Profesor titular del curso y director de tesis.
Dr. Martin Coronado Malagón	Asesor de tesis.

Los datos recolectados quedaran bajo resguardo del profesor titular del curso y serán destruidos después de 5 años de concluida la investigación.

## **RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio el laboratorio del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX realizó 96,841 estudios (glucosa en ayuno, HbA1c y CTOG). Se excluyeron pacientes con glucosa menor a 100 mg/dL, glucosa igual o mayor a 126 mg/dL, HbA1c menor a 5.7%, HbA1c igual o mayor a 6.5%, CTOG menor a 140 mg/dL y CTOG igual o mayor a 200 mg/dL. Se excluyeron también pacientes menores de 18 años y determinaciones realizadas en el área de hospitalización. Los pacientes que tenían más de una determinación de glucosa en ayuno, HbA1c o CTOG fueron tomados como un solo paciente, en caso de que un paciente tuviera una determinación previa de glucosa en ayuno, HbA1c o CTOG dentro de valores de prediabetes el tiempo cero para el seguimiento era la fecha de dicha determinación. Después de este proceso se obtuvieron 5,771 pacientes; con el expediente electrónico se evaluaron criterios de inclusión, exclusión y eliminación para incluir a 871 pacientes, 368 al grupo de prediabetes con estatinas y 503 al grupo de prediabetes sin estatinas. **(Ver Figura 1)**

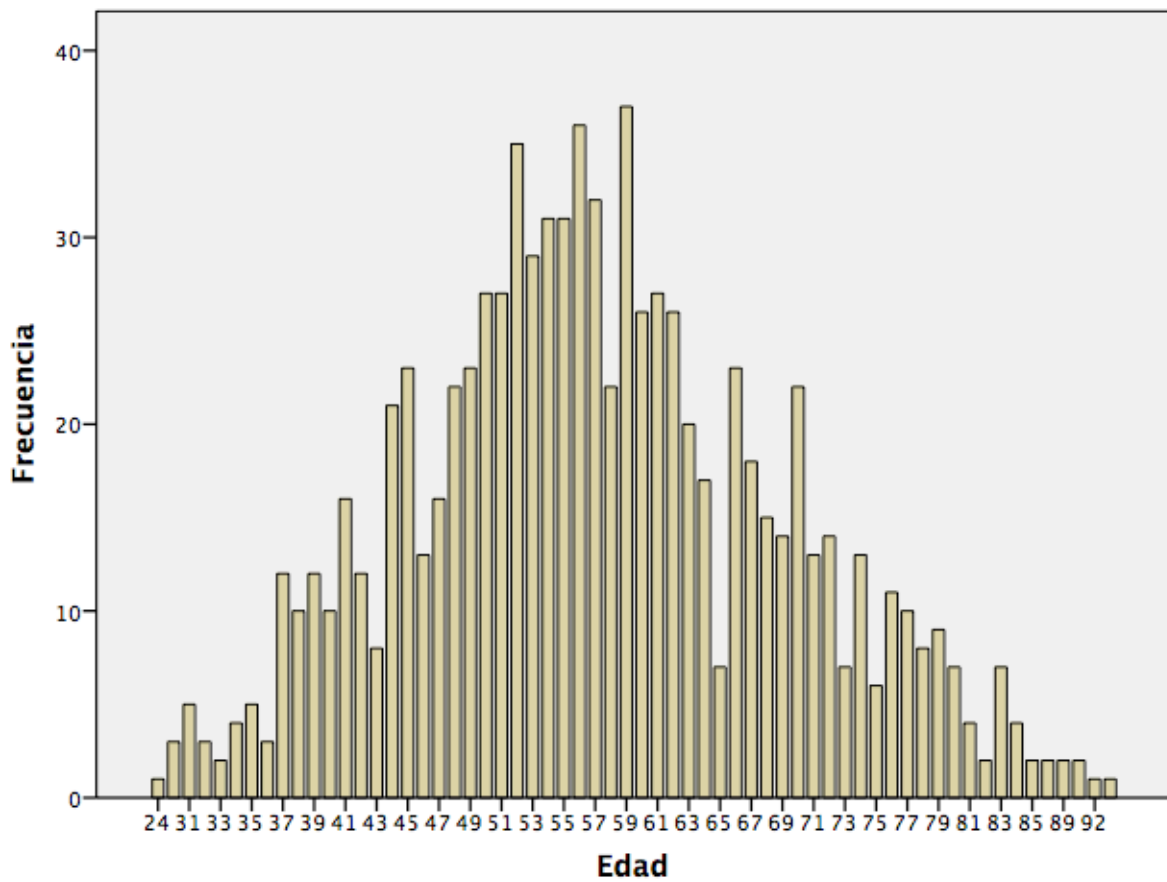
Figura 1. Selección de los pacientes.



**Hb1Ac:** Hemoglobina glucosilada, **CTOG:** Curva de tolerancia oral a la glucosa, **DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2.

La mayoría de los pacientes son mujeres 570 (65.4%). 499 (57.4%) pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, la edad media de la población fue de 57.19 años (24-96 años). **(Ver Figura 2)**

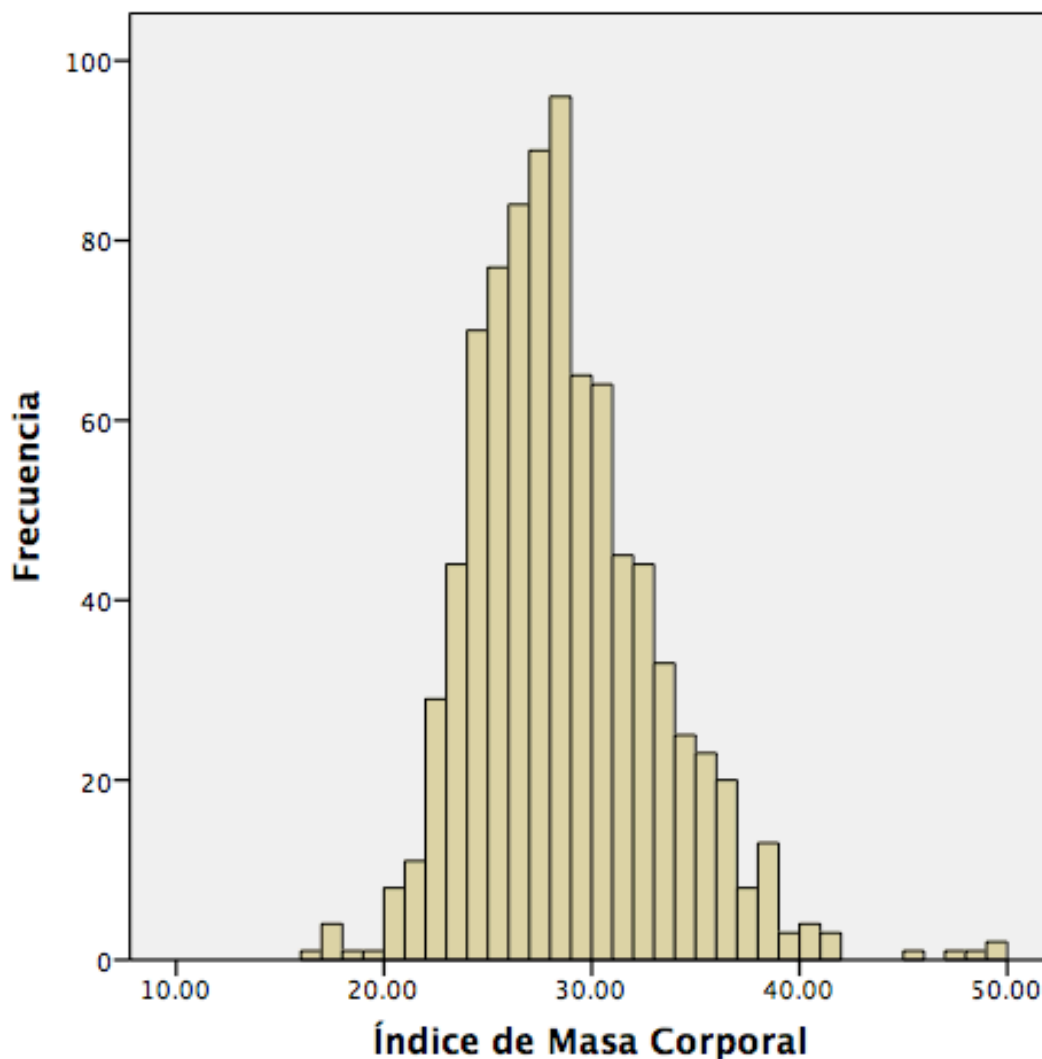
**Figura 2. Histograma de la edad de la población estudiada.**



La media del índice de masa corporal fue de 28.6 kg/m<sup>2</sup>; 6 pacientes (0.7%) con IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>, 163 pacientes (18.7%) con IMC 18-24.99 kg/m<sup>2</sup>, 412 pacientes (47.3%) IMC 25-29.99 kg/m<sup>2</sup>, 211 pacientes (24.2%) IMC 30-34.99 kg/m<sup>2</sup>, 67 pacientes (7.7%) IMC 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> y 12 pacientes (1.4%) IMC de 40 kg/m<sup>2</sup> o más.

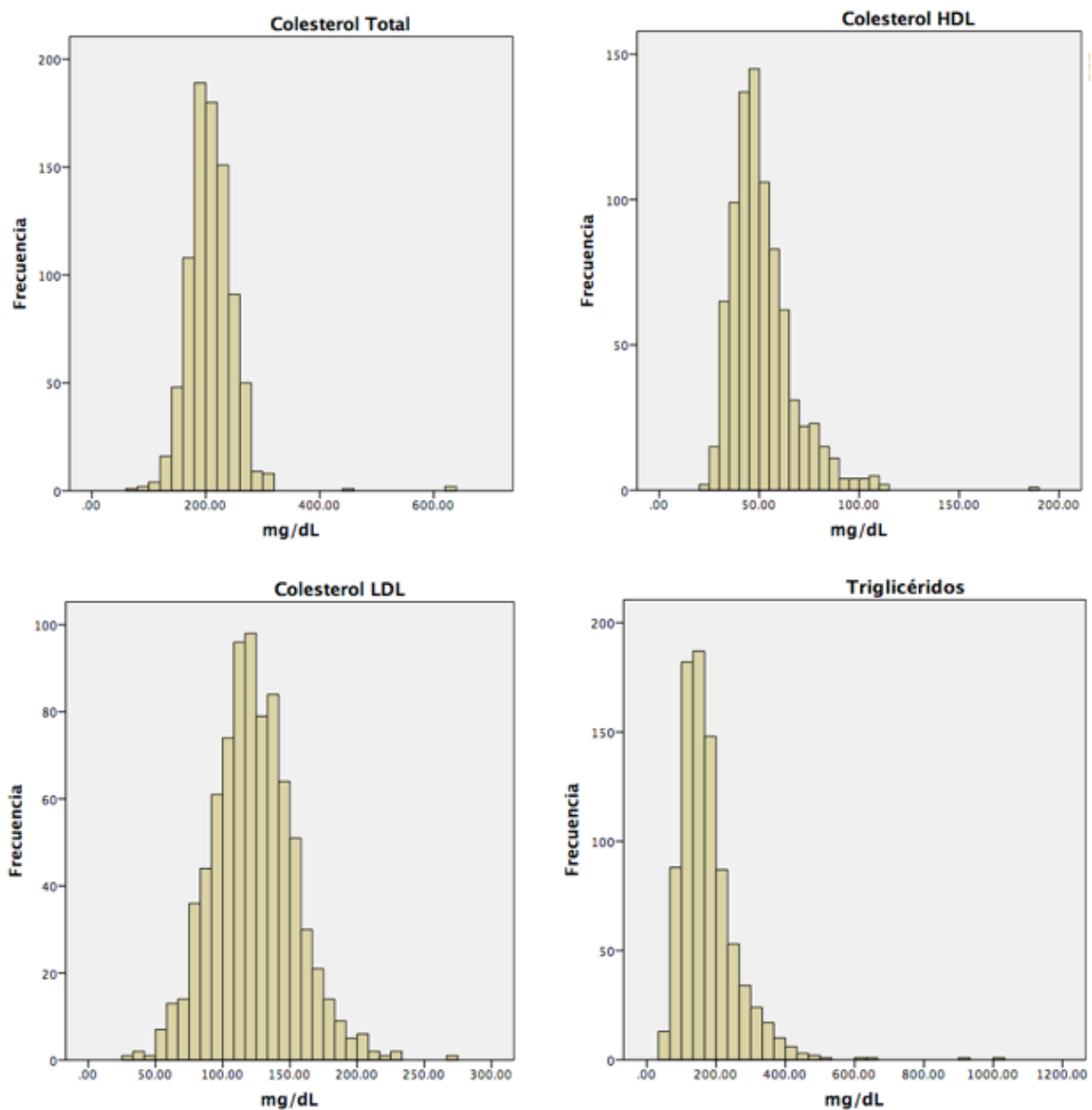
**(Ver Figura 3)**

**Figura 3. Histograma del Índice de masa corporal de la población estudiada.**



La media de colesterol total en el periodo de seguimiento fue de 209 mg/dL (60-632 mg/dL), de colesterol HDL de 51.2 mg/dL (24-185 mg/dL), de colesterol LDL de 122.8 mg/dL (28-267 mg/dL) y de triglicéridos de 176 mg/dL (38-1014 mg/dL). (Ver Figura 4)

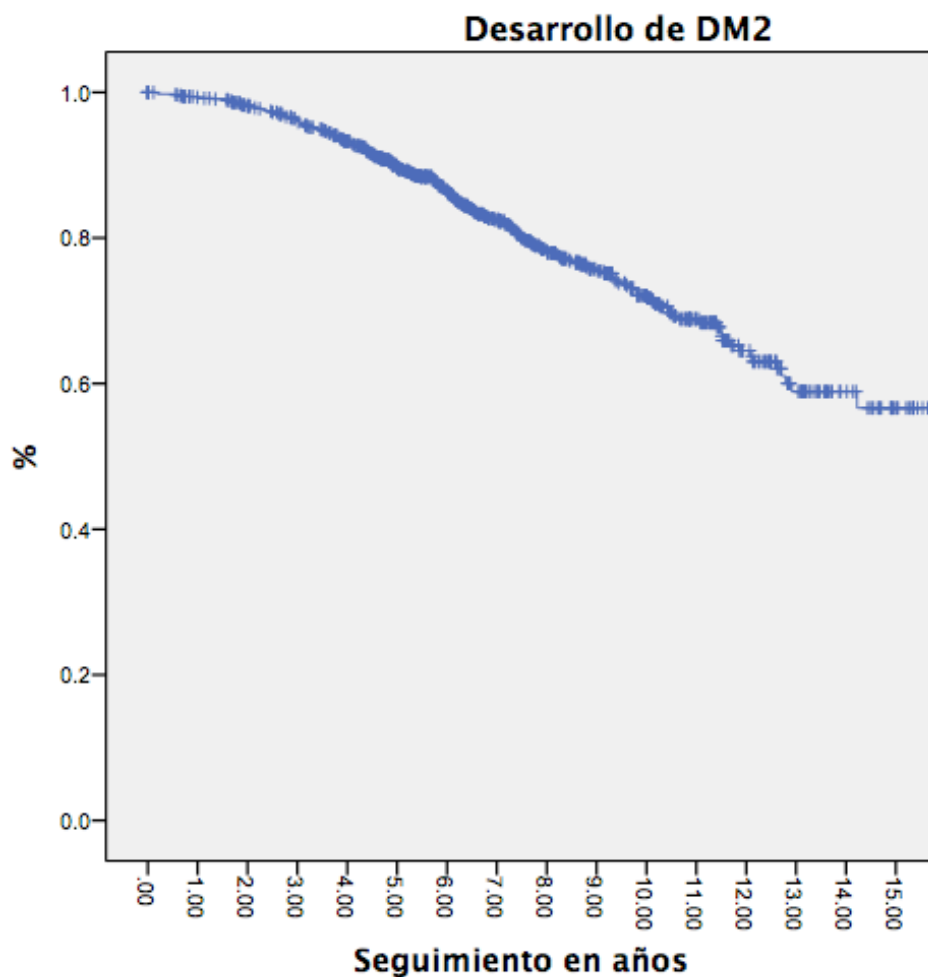
Figura 4. Histograma del perfil de lípidos de la población estudiada.



El tipo de terapia con estatinas más común fue la terapia de moderada intensidad con 88.04%, seguida de la terapia de alta intensidad con 11.96%; ningún paciente recibió terapia de baja intensidad. La dosis media de la terapia con estatinas fue de 439 días (14- 3458 días).

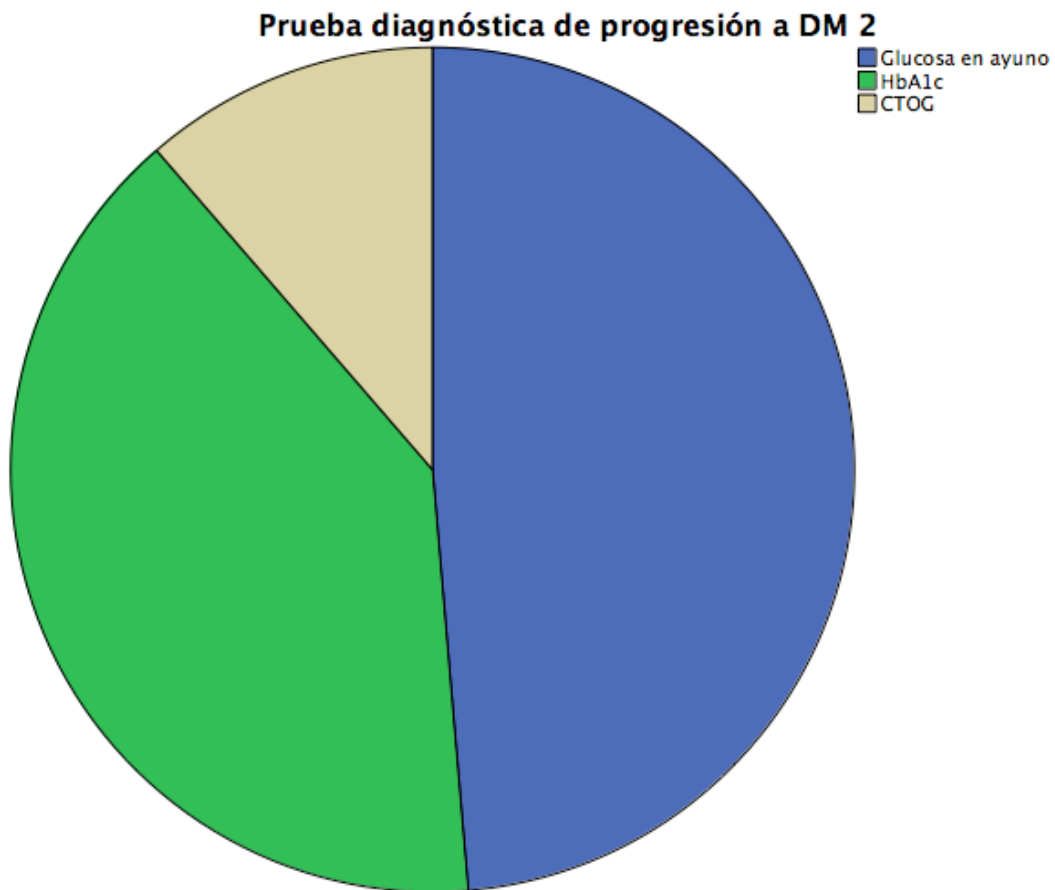
La media de seguimiento global fue de 12.3 años (0.17-15.6 años). La progresión a DM 2 se presentó en 184 pacientes (21% de la población general), la probabilidad de permanecer libre de DM 2 a los 5 años fue de 89%, a los 10 años de 72% y a los 15 años de 56%. **(Ver Figura 5 )**

**Figura 5. Curva de Kaplan-Meier. Progresión general a DM 2**



El método diagnóstico más común para diagnosticar la progresión a DM 2 fue la glucosa en ayuno (90 casos), seguido de HbA1c (74 casos) y de la CTOG (21 casos). (Ver Figura 6)

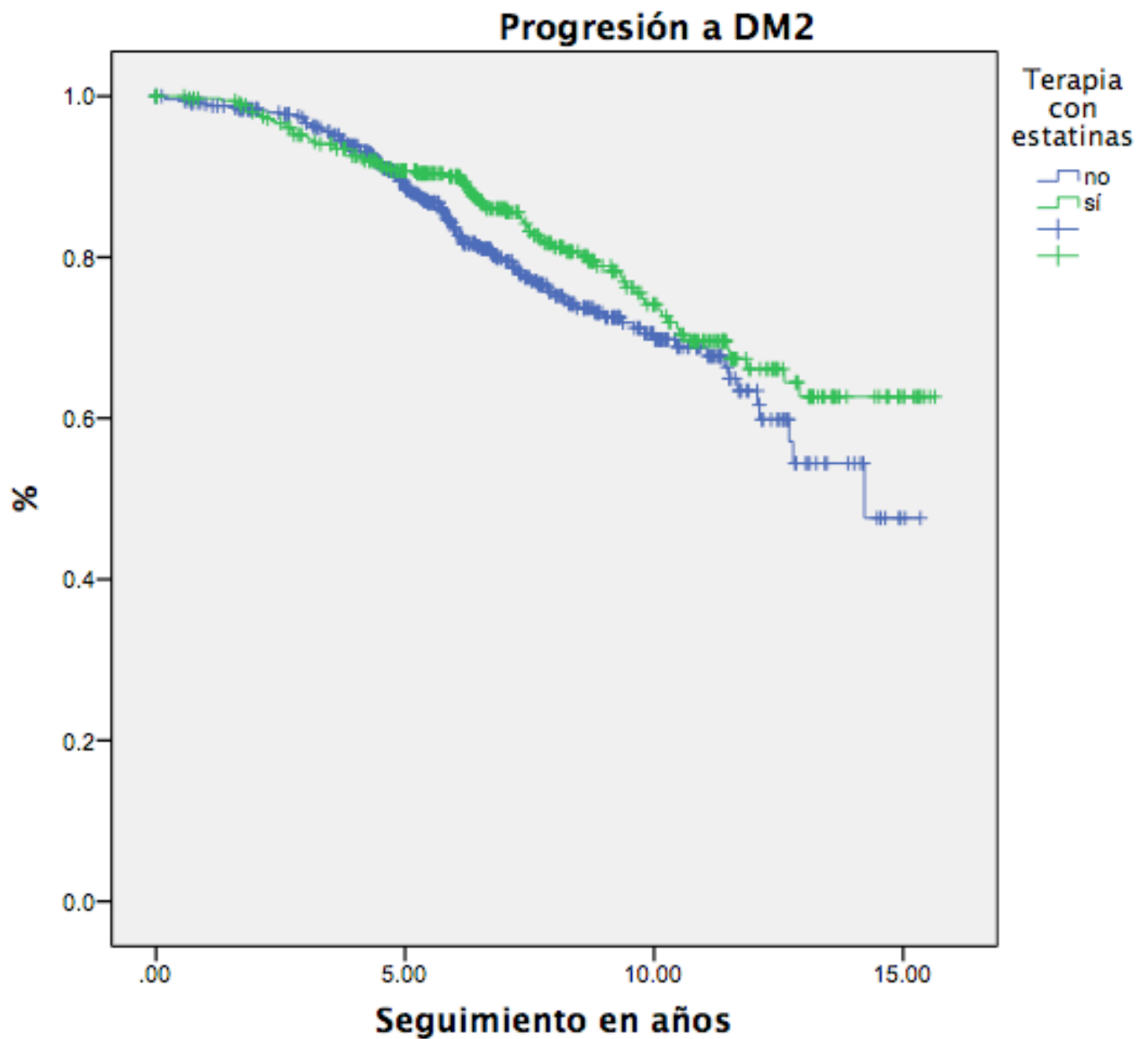
**Figura 6. Prueba diagnóstica de progresión a DM 2**





Dentro del grupo de los pacientes con estatinas 76 pacientes (20.6%) progresaron a DM2 en comparación con 108 pacientes (21.4%) en el grupo sin estatinas. El análisis multivariado mostró un Hazard Ratio (HR) de 1.16 ( 0.78-1.74,  $p=0.45$ ) para desarrollar DM2 con el uso de estatinas. (Ver Figura 7 )

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier. Progresión a DM2 por grupos de estudio.



No se encontraron diferencias entre la dosis total de estatinas y el desarrollo de DM2:

Dosis total de estatinas	No DM 2	DM 2	Total
< 500 días	194 (66.4%)	50 (65.7%)	244 ( 66.3%)
501-1000 días	65 (22.2%)	19 (25%)	84 (22.8%)
>1000 días	33 (11.3%)	7 (9.2%)	40 (10.8%)
Total	292 (100%)	76 (100%)	368 (100%)

El análisis univariado ajustado por tiempo para cada variable mostro los siguientes resultados:

Variable	HR	Intervalo (95%)	Valor de p
Glucosa en ayuno al Diagnóstico	1.05	1.03-1.06	<0.0001
HbA1c al Diagnóstico	2.78	1.13-6.82	0.25
Género	0.75	0.54-1.03	0.78
Índice de masa corporal	1.06	1.03-1.09	<0.0001
Hipertensión arterial sistémica	0.81	0.57-1.15	0.25
Colesterol Total	0.93	0.69-1.26	0.67
Colesterol LDL	0.63	0.44-0.88	0.01
Colesterol HDL	0.83	0.61-1.14	0.25
Triglicéridos	1.05	0.78-1.42	0.11
Uso de estatinas	0.78	0.58-1.05	0.11
Dosis de estatina	0.99	0.99-1.0	0.06

Para el modelo multivariado de regresión de Cox se incluyeron las variables de glucosa en ayuno al diagnóstico, Índice de Masa Corporal, colesterol LDL, uso o no de estatinas y dosis total de estatinas; mostrando los siguientes resultados:

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>Intervalo (95%)</b>	<b>Valor de p</b>
Glucosa en ayuno al Diagnóstico	1.04	1.03-1.06	<0.0001
Índice de masa corporal	1.05	1.02-1.08	0.001
Colesterol LDL	0.70	0.49-1.0	0.05
Uso de estatinas	1.16	0.78-1.74	0.45
Dosis de estatina	0.10	0.99-1.0	0.92

## **CONCLUSIONES**

No se encontró asociación entre el uso de estatinas y la progresión de prediabetes a DM 2.

La probabilidad de que los pacientes con prediabetes permanecieran libres de DM 2 a los 5 años fue de 89%, a los 10 años de 72% y a los 15 años de 56%.

La glucosa en ayuno es el estudio más común para detectar DM 2 en nuestra población.

El índice de masa corporal y el nivel de glucosa en ayuno son factores de riesgo independientes para la progresión de prediabetes a DM 2.

Cada unidad de Índice de Masa Corporal confiere un riesgo de progresión de 5%, estadísticamente significativo.

Cada mg/dl de glucosa en ayuno confiere un riesgo de progresión de 4%, estadísticamente significativo.

El género, hipertensión arterial sistémica, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL no son factores asociados con la progresión de prediabetes a DM 2.

## DISCUSIÓN

Presentamos un estudio de cohorte retrolectiva de pacientes adultos con prediabetes, con el objetivo de analizar la asociación de riesgo entre la terapia con estatinas y la progresión de prediabetes a DM 2 en población mexicana.

Los resultados sugieren que no hay asociación entre el uso de estatinas y la progresión de prediabetes a DM 2; resultados discordantes con estudios previos como JUPITER, ASCOT LLA y WOSCOPS. <sup>(14,17,20)</sup>

Es importante tomar en cuenta que los estudios que sugieren a la terapia con estatinas como factor de riesgo para la progresión a DM 2, no incluyen pacientes mexicanos, población que se caracteriza por mayor incidencia de sobrepeso y obesidad. Por ejemplo, en el estudio WOSCOPS <sup>(14)</sup> la media de Índice de Masa Corporal fue de 25.9 kg/m<sup>2</sup>, mientras que en nuestro estudio fue de 28.6 kg/m<sup>2</sup> y el 80% de la población estudiada tiene obesidad o sobrepeso. Debemos mencionar que los pacientes atendidos en el Hospital Central Sur de PEMEX tienen características que contrastan con el grueso de la población mexicana; en este estudio mostramos una población con 10% mas sobrepeso y obesidad, más longeva (edad media de 57 años) y con casi el doble de incidencia de hipertensión arterial sistémica (57%) <sup>(41-42)</sup>.

Los resultados del análisis multivariado son alarmantes; debido a que mostraron que el índice de masa corporal y el nivel de glucosa en ayuno son factores de riesgo independientes para la progresión de prediabetes a DM 2. Mientras que el género, hipertensión arterial sistémica y el perfil lipídico no lo fueron. Lo que hará que nuestras próximas investigaciones se centren en estas asociaciones.

Hay estudios que sugieren una relación entre el tipo de terapia con estatinas y el nivel de riesgo; por ejemplo en el 2015 un metaanálisis mostró un OR de 1.11(1.03-1.20, 95%) con terapia de moderada intensidad y un OR de 1.12 (1.04-1.22, 95%) con terapia de alta intensidad <sup>(32)</sup>. En este estudio no fue necesario realizar un subanálisis por potencia debido a que casi el 90% de los pacientes recibía terapia de moderada intensidad.

Las fortalezas de este estudio son:

- 1) Población Mexicana.
- 2) Tamaño de la muestra.
- 3) Seguimiento medio de 12.3 años. En un principio se planteo hacer un seguimiento a 5 años, sin embargo gracias a las características del sistema electrónico del hospital fue posible ampliar el periodo de estudio.
- 4) Estratificación de los pacientes por dosis total de estatinas.
- 5) Análisis multivariado ajustado por tiempo.

La debilidad principal es que es un estudio retrolectivo.

Este es el primer estudio que evalúa la asociación de la terapia con estatinas y la progresión de prediabetes a DM 2 en cientos de pacientes mexicanos, con seguimiento medio que sobrepasa una década.

No se encontró asociación entre la terapia con estatinas y la progresión de prediabetes a DM 2. Es necesario un ensayo clínico aleatorizado, con adecuado diseño en aras de fortalecer el conocimiento en esta área.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Goldstein, J, Brown H. **Cholesterol: a century of research**. HHMI Bull 2003; 16: 10-19.
- 2.- Müller C. **Angina pectoris in hereditary xanthomatosis**. Arch. Intern. Med. 1939; 64: 675–700.
- 3.- Gofman J, Lindgren F, Elliott H, et al. **The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis**. Science 1950; 111: 166–171.
- 4.- Endo A. **A historical perspective on the discovery of statins review**. Proc. Jpn. Acad 2010; 86: 484-93.
- 5.- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. **ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinum**. J Antibiot 1976; 29:1346–48.
- 6.- Brown M, Goldstein J. **A tribute to Akira Endo, discoverer of a “Penicillin” for cholesterol**. Atherosclerosis Supplements 2004; 5: 13–16.
- 7.- Law M, Rudnicka AR. **Statin safety: A systematic review**. Am J Cardiol 2006; 97 (suppl): 52C–60C.



8.- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. **Safety of statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions.** Circulation 2004; 109:III-50–III-57.

9.- Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. **An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro.** Circulation 2001; 103:276.

10.- Corti R, Fayad Z, Fuster V. Et al. **Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: A longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging.** Circulation 2001; 104:249-252.

11.- Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. **Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis.** Circulation 2004; 110:880.

12.- Plenge J, Hernandez t, Weil K. Et al. **Sinvastatin lowers c-reactive protein within 14 days: An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction.** Circulation 2002; 106: 1447-1452

13.- Anderson T, Ian T, Meredith M. Et al. **Effect of Cholesterol-Lowering and Antioxidant Therapy on Endothelium-Dependent Coronary Vasomotion.** N Engl J Med 1995; 332:488-493.

14.- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. **Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.** N Engl J Med 1995; 333:1301

15.- Ford I, Murray H, Packard CJ, et al. **Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study.** N Engl J Med 2007; 357:1477.

16.- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. **Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.** JAMA 1998; 279:1615.

17.- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. **Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.** Lancet 2003; 361:1149.

18.- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. **Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial.** Lancet 2004; 364:685–96.

19.- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. **Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial.** Lancet 2006; 368:1155–63.

20.- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. **JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.** N Engl J Med 2008; 359:2195-2207.

21.- Washington AE, Lipstein SH. **The Patient- Centered Outcomes Research Institutedpromoting better information, decisions, and health.** N Engl J Med 2011;365:e31.

22.- Shojania KG, Grimshaw JM. **Evidence-based quality improvement: the state of the science.** Health Aff (Millwood) 2005;24:138–150 36.

23.- Schmittdiel JA, Uratsu CS, Karter AJ, et al. **Why don't diabetes patients achieve recom- mended risk factor targets? Poor adherence versus lack of treatment intensification.** J Gen Intern Med 2008; 23:588–594.

24.- Selby JV, Uratsu CS, Fireman B, et al. **Treat- ment intensification and risk factor control: to- ward more clinically relevant quality measures.** Med Care 2009;47:395–402

25.- Raebel MA, Ellis JL, Schroeder EB, et al. **In- tensification of antihyperglycemic therapy among patients with incident diabetes: a**

**Surveillance Prevention and Management of Diabetes Mellitus (SUPREME-DM) study.** Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23:699–710.

26.- Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, et al. **Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence** in research employing electronic databases. Med Care 2013;51(Suppl. 3):S11–S21 41. +

27.- Kim C, Newton KM, Knopp RH. **Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review.** Diabetes Care 2002; 25: 1862–1868.

28.- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. **2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** J Am Coll Cardiol. 2014; 1:63.

29.- Cefalu W, Bakris J, Blonde L, Et al. **American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016.** Diabetes Care 2016; 39 Suppl 1.

30.- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. **Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study.** Circulation 2001; 103: 357–362.

31.- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. **Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials.** Lancet 2010; 375:735–742.

32.- Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. **HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials.** Lancet 2015; 385:351

33.- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. **Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative.** Arch Intern Med. 2012. 172:144-152.

34.- Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, et al. **All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with Type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database.** Diabetes Care 2013; 36:2366e71.

35.- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. **Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative.** Arch Intern Med 2012; 172:144e52.

36.- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. **A1C level and future risk of diabetes: a systematic review.** Diabetes Care 2010; 33:1665–1673.

37.- Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, et al. **Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006.** Am J Prev Med 2011; 40:11–17.

- 38.- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. **Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002.** Diabetes Care 2006; 29: 1263–8.
- 39.- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Pérez-Fuentes R, et al. **Prediabetes and its Relationship with Obesity in Mexican Adults: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study.** Metab Syndr and Relat Disord. 2008; 6:15-23.
- 40.- Coronado-Malagón M, Gómez-Vargas J, Espinoza-Peralta D, et al. **Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte.** Gac Méd Méx 2009; 145: 269-272.
- 41.- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.  
<http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
- 42.- INEGI. <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/temas/default.aspx?s=est&c=17484>