

OSTEOPOROSIS Y ESTATINAS. REVISIÓN*STATINS AND OSTEOPOROSIS.****Pablo Astesana, Carla A Gobbi, Paula Alba, Marcelo A Yorio.***

La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea metabólica caracterizada por la presencia de baja masa ósea y deterioro microarquitectónico del tejido óseo, que predisponen a un incremento en la fragilidad del hueso y del riesgo de sufrir fracturas no traumáticas.

La OP es considerada actualmente como un problema mayor en salud pública con más de 200 millones de personas afectadas en todo el mundo.⁽¹⁾ En los últimos años, se ha reportado un incremento de su incidencia en América Latina⁽²⁾ y según datos de la OMS, el número de fracturas que se registrarán en esta región en los próximos 50 años casi igualará a las de Estados Unidos y Europa.⁽³⁾

Actualmente se estima que más del 50% de las mujeres y del 30 % de los hombres padecerán fracturas osteoporóticas a lo largo de su vida⁽⁴⁾, y que número de fracturas de cadera aumentará en todo el mundo desde 1,7 millones (año 1990) hasta más de 6 millones para el 2050^(1,5). Es importante destacar, que si bien es más frecuente en mujeres que hombres, la mortalidad debido a fracturas osteoporóticas es mayor en hombres que en mujeres.^(4,5) Por otra parte, debido al aumento en la expectativa de vida en la población, la previsión de fracturas sería equiparable en hombres a las

mujeres en el año 2025.⁽⁶⁾ Cabe agregar que la tasa de mortalidad asociadas a fracturas osteoporóticas es elevada reduciendo la supervivencia del 12 al 20 % a quienes la padecen⁽⁷⁾.

El diagnóstico de la OP se basa en los criterios densitométricos establecidos por la Organización Mundial de la Salud para mujeres posmenopáusicas de raza blanca; aunque no es el único factor a considerar. La OMS impulsó el desarrollo de un algoritmo (calculador), FRAX™, diseñado para identificar pacientes de ambos sexos de alto riesgo, candidatos para intervención farmacológica, aplicable a poblaciones de distintos países y regiones geográficas, sin distinción de razas.⁽⁸⁾ A partir de un meta-análisis y del análisis de datos primarios de nueve cohortes estudiados prospectivamente, se incorporaron los siguientes factores en el calculador FRAX™ que incluyen : sexo, edad, peso y talla (para el cálculo del índice de masa corporal, IMC), antecedentes personales de fractura, fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, otras causas de osteoporosis secundaria, y DMO de cuello femoral (expresado en T-score o Z-score con referencia a la población femenina de la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)).^(9,10)

Servicios de Reumatología del Hospital Córdoba y Sanatorio Allende. Cátedra de Medicina I y II UHMI N 3 Hospital Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba.

Email: pabloastesana@yahoo.com.ar

No hay conflicto de interés entre los autores

Distintos fármacos fueron aprobados para el tratamiento de la OP, siendo los Bisfosfonatos los más utilizados. ⁽¹¹⁾ La eficacia en la prevención de fracturas de este grupo de drogas fue ampliamente demostrada en varios estudios al igual que su perfil de seguridad a largo plazo. ^(12, 13,14) Estudios como el FIT (alendronato), VERT (risedronato) BONE (ibandronato) dan cuenta de ello ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, un reciente reporte realizado por Odvina y col. disparó el debate sobre el tiempo de uso de los bisfosfonatos, al alertar sobre 9 pacientes que se fracturaron espontáneamente luego de haber recibido alendronato entre 3-8 años encontrándose en las biopsias una marcada supresión del recambio óseo. Posteriormente esto motivó que algunos autores recomienden no prolongar el tratamiento por más de 5 años con dichos fármacos. ⁽¹⁷⁾

El alto porcentaje de interrupción de la medicación por parte de los pacientes es otro de los factores a considerar en esta patología (mayor al 50 % en algunas series), resultando imperioso desarrollar nuevas terapias efectivas y de mayor adherencia al mismo ⁽¹⁶⁾.

Las estatinas (ES) o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa son drogas ampliamente utilizadas para el tratamiento de la dislipemia y en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Recientemente han surgido nuevas evidencias sobre sus mecanismos de acción siendo bien conocidas sus propiedades pleiotrópicas, como acciones antiinflamatorias, antitrombóticas e inmunoreguladoras, más allá de la disminución de los niveles de colesterol. Ésta característica farmacodinámica ha llamado la atención de muchos investigadores quienes sugirieron su uso en diferentes enfermedades, entre las cuales se encuentra la OP.

Aunque serían necesarios mayor cantidad de estudios que avalen su uso en la práctica clínica ⁽¹⁸⁾, ya existen reportes que han relacionado la aterosclerosis y la calcificación vascular con la osteoporosis ^(19,20). Asi-

mismo, también se conoce que los lípidos oxidados promueven la resorción ósea y la evolución a osteoporosis. Las ES no solo comparten propiedades antiinflamatorias, sino que también poseen características moduladoras sobre la formación y resorción ósea, a partir que comparten un mecanismo de acción similar al grupo de fármacos de los bifosfonatos ⁽²¹⁾. Las ES intervendrían en la regulación de la masa ósea mediante numerosos mecanismos entre los cuales se citan el aumento de la expresión de BMP2 (bone morphogenetic protein-2) Y del runx2, ambos productos de la inhibición de la síntesis de FPP (farnesyl pirofosfato) ⁽³²⁾. Esto promovería una diferenciación osteoblástica con la subsiguiente formación ósea ⁽³⁵⁾ y una interferencia con la actividad osteoclástica ⁽³⁶⁾ y apoptosis de osteoclastos (efecto similar a los bifosfonatos) ⁽³⁷⁾. Otros mecanismos ligados a las ES con efectos beneficiosos sobre el hueso son la supresión de la apoptosis osteoblástica mediada por el TGF β /Smad y el bloqueo de la osteoclastogénesis por el receptor estrogénico a través del sistema OPG/RANKL/RANK. ⁽³²⁾

Estudios epidemiológicos en la población de Framingham, han demostrado que mujeres postmenopáusicas con preservación de la densidad mineral ósea tuvieron menos eventos de enfermedad cardiovascular ⁽²²⁾ y que mujeres posmenopáusicas con concentraciones de LDL colesterol altas, tenían una mayor probabilidad de presentar osteopenia u osteoporosis ⁽²³⁾. Sin embargo, otros autores no encontraron relación entre la concentración de lípidos y la DMO ⁽³³⁾ y otros grupos reportaron que una disminución en el colesterol HDL y un aumento en la fracción LDL se asoció con mayor masa ósea ⁽³⁴⁾.

Diversos estudios han demostrado una reducción del riesgo de fracturas incluso de hasta el 60 % en diferentes poblaciones con el uso de ES ⁽²⁴⁻²⁸⁾. Recientemente, un meta análisis sugiere un efecto beneficioso de este grupo de fármacos en la OP ⁽²⁹⁾. A

pesar de ello, otras investigaciones observacionales no han encontrado beneficio⁽³⁰⁾. Es importante destacar, que el tiempo de exposición a ES no parecería ser un factor determinante en la calidad ósea habiendo estudios que dan cuenta de una disminución del riesgo de fractura aún después de un corto periodo de tratamiento de pocas semanas a pocos meses⁽³¹⁾. En contraste, con lo que ocurre con los inhibidores de la HMG-CoA hay poca evidencia que los fibratos u otras drogas hipolipemiantes modifiquen el riesgo de fractura ósea⁽³¹⁾.

Meier et al. Estudiaron pacientes con fractura ósea previa de cualquier localización versus controles sin antecedentes de fractura que recibieron tratamiento con estatinas, encontrando una disminución riesgo de fractura pero no efectos con otros hipolipemiantes.⁽²⁵⁾ Otros estudios retrospectivos realizados por Wang et al. Y Scranton et al. En población norteamericana, demostraron una reducción del riesgo de fracturas de cadera y general en pacientes tratados con ES.^(27, 28) Un metanálisis realizado por Bauer et al. Que incluyó 8 estudios observacionales con seguimientos entre 3 y 5 años, sugirió un efecto beneficioso tanto para fractura de cadera y fracturas no vertebrales⁽³⁹⁾. Recientemente, Cheung et al. estudiaron prospectivamente los efectos de simvastatina a 18 meses de seguimiento, evidenciando un incremento en la DMO y en la formación ósea en el grupo con ES⁽⁴¹⁾.

Sin embargo, otros estudios no han demostrado estos efectos. Chan et al. y Ray et al. evaluaron retrospectivamente a pacientes bajo tratamiento con ES comparados con otros hipolipemiantes y sin tratamiento concluyendo que las ES no son superiores a otros hipolipemiantes en disminuir riesgo de fractura^(24,38). Por otra parte, un metanálisis realizado por Toth et al. concluyó que el efecto protector de ES se halló en estudios de casos controles y en estudios de cohortes con disminución del riesgo de fractura, pero sugieren que las evidencias

no apoyan su uso en la prevención de fracturas por la falta de asociación en ensayos clínicos y la heterogeneidad en los estudios observacionales.⁽⁴⁰⁾

En conclusión, en la actualidad las ES constituyen una familia de fármacos promisorios para el tratamiento de la osteoporosis, necesiéndose más estudios para dilucidar su verdadero rol en esta patología

Bibliografía

- 1-Melton LJ. Hip fractures: a worldwide problem a today and tomorrow. *Bone*. 1993, 14 (supl) 1-8
- 2- Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194 (2 Suppl):S3-11.
- 3- Riera-Espinoza G .Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. *Salud Publica Mex* 2009;51suppl 1:S52-S55.
- 4- Dilla, T. Sacristán, JA. Evaluación económica de la teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6 (1):57-64
- 5- Dolan P, Torgerson DJ The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998;8: 611-7.
- 6- Gullberg B, Johnell O, Kanis J. Worldwide projection for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:404-13.
- 7- Poor G, Atkinson E, O'Fallon W, Melton L. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop* 1995;319:260-5.
- 8 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 385-97.
- 9- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97.
- 10-FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool .En: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm> .; consultado dic 10, 2008.
- 11- L. Pérez Edo et al / Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011;7(6):357-379
- 12- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher

- M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003376.
- 13- Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies.
- 14- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kender D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604–610
- 15- Pazianas M1, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Jul 21;6:325-43.
- 16- Odvina et al. • Alendronate and Severely Suppressed Bone Turnover. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2005, 90(3):1294–1301
- 17- Ariel Sánchez. Actualizaciones en Osteología, Vol 2, N°2 2006.
- 18- Allan Ramos-Esquivel, Carlos León-Céspedes. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *AMC*, vol 49 (4), octubre-diciembre 2007.
- 19- Demer. L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 737-741.
- 20- Hamaerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*.2005; 98: 467-484.
- 21- Fisher J.E., Rogers M.J., et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci*. 1999; 96: 133-138.
- 22- Samelson E, Kiel D, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease. *The Framingham Study*. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 589-595.
- 23- Polí A, Bruschi F. Plasma low density lipoprotein cholesterol and bone mass in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 92.
- 24- Chan A, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase risk of fracture among older women. *Lancet*. 2000; 355:2185-2188.
- 25- Meier C. H.HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fracture. *JAMA*. 2000; 283: 3205-3210.
- 26- Pasco J. Statin use, bone mineral density, and fracture risk. *Geelong Osteoporosis Study*. *Arch intern med*. 2002; 162: 537-540.
- 27- Wang P. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA*. 2000; 283: 3211-3216.
- 28- Scranton R. Statin use and fracture risk. Study of an US Veterans Population. *Arch intern Med*. 2005; 165: 2007-2012.
- 29- Bauer D. Use of statins and fracture. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 146-152
- 30- LaCroix A, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 97-104.
- 31- HMG-CoA Reductase Inhibitors and the Risk of Fractures FREE. Christoph R. Meier, PhD, MSc; Raymond G. Schlienger, PhD; Marius E. Kraenzlin, MD; Brigitta Schlegel, MD; Hershel Jick, MD *JAMA*. 2000;283(24):3205-3210.
- 32- Ruan F, Zheng Q, Wang J Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci. Rep* 2012; 32,511–519.
- 33- Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med*. 2005;118:1414.
- 34-Adami S, Braga V, Zambolini M. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue*. 2004; 74:136–42.
- 35- Mundy G, Garrett R Estimulation of bone formation in vitro and in rodents by statin. *Science* 1999; 286: 1946-1949.
- 36- Van Beek E, Piterman E, Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;264: 108-111..
- 37- Fisher JE, Rogers MJ, Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999;96: 133-138.
- 38- Ray WA, Daugherty JR, Griffing MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002 ;8:276-9.

39-. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164:146-52.

40-. Toth S, Hernández-Díaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoe-
pidemiol Drug Saf* 2007; 16:627-40.

41-Chuengsamarn S, rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, et al. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone* 2010; 46: 1011-1015.