



Efectos de los estatinas en la densidad mineral ósea de mujeres posmenopausicas de Córdoba, Argentina

Effects of statins on bone mineral density of postmenopausal women from Cordoba, Argentina

Efeitos das estatinas na densidade mineral óssea de mulheres pós-menopausas de Córdoba, Argentina



Pablo José Astesana¹, Paula Beatriz Alba², Carla Andrea Gobbi³, Eduardo Horacio Albiero⁴, Marcelo Augusto Yorio⁵

DATOS DE AUTORES

1. Prof Asistente, Cátedra de Semiología, UHMI N°3, Hospital Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Argentina.
Mail de contacto: pabloastesana@yahoo.com.ar
2. Prof. Asociada de la Cátedra de Semiología, UHMI N°3, Hospital Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Argentina.
3. Prof. Titular de la Cátedra de Clínica Médica I, UHMI N°3, Hospital Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Argentina.
4. Jefe del Servicio de Reumatología del Sanatorio Allende.
5. Jefe de la Cátedra de Semiología, UHMI N°3, Hospital Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Argentina.

Recibido: 2024-04-03 **Aceptado:** 2024-05-21

doi DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n4.44652>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Efectos de los estatinas en la densidad mineral ósea de mujeres posmenopausicas de Córdoba, Argentina

CONCEPTOS CLAVE.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, que cursa sin síntomas hasta que se producen las fracturas asociadas, de las cuales la de mayor morbimortalidad es la de cadera, siendo un problema la adherencia al tratamiento. Las estatinas, drogas usadas ampliamente en cardiología, por sus propiedades podrían mejorar la calidad ósea y de esta manera ser útiles en ambas patologías, siendo de utilidad en la práctica clínica.

¿Qué aporta este trabajo?

Si bien ha sido demostrado el efecto de las estatinas sobre el hueso, especialmente en animales de experimentación, los datos en la clínica son dispares debido sobre todo a la falta de homogeneidad en los trabajos de investigación; no hemos encontrado en la bibliografía trabajos de investigación clínica realizados en nuestro medio que hayan explorado este aspecto.

Divulgación

Las estatinas son drogas ampliamente utilizadas en cardiología y aceptadas por los pacientes; mientras que a menudo el tratamiento de la osteoporosis, principalmente si aún no se manifestó con fracturas, es de escasa adherencia. Las estatinas podrían ser útiles en la práctica clínica para mejorar este aspecto de la atención médica cumpliendo ambos roles tanto hipolipemiantes como mejorando la salud ósea.



Efectos de los estatinas en la densidad mineral ósea de mujeres posmenopáusicas de Córdoba, Argentina

Resumen

Palabras clave:

osteoporosis;
estatinas; densidad
mineral ósea

Nuevas evidencias han surgido sobre propiedades pleiotrópicas de las Estatinas (ES) potencialmente beneficiosas en el tratamiento de la osteoporosis (OP). Nuestro objetivo fue estudiar el efecto de las ES sobre la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas. Métodos: Estudio de corte transversal, analítico, se estudiaron mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia que recibieron tratamiento con ES de al menos 6 meses de duración, y como grupo control (GC) mujeres posmenopáusicas que no recibieron ES asistidas en dos servicios de reumatología de la ciudad de Córdoba desde agosto de 2014 hasta septiembre de 2018. Resultados: 202 mujeres posmenopáusicas recibieron estatinas (ES) y 203 constituyeron el GC. La edad promedio, peso e IMC fue de 62,54 años, 69,60 kg y 27,13 en el grupo ES vs 58,58 años, 65,70 kg y 26,83 en el grupo control ($p=0,0001$, $p=0,01$, $p=ns$ respectivamente). La DMO lumbar, de cuello femoral y de cadera total fue estadísticamente más alta en pacientes que recibieron ES que en controles (-0,87 vs -1,74 $p=0,00$, -1,15 vs 1,56 $p=0,00$ y -0,33 vs -0,75 $p=0,01$). En cuanto al tiempo de tratamiento ES, se encontró diferencia significativa solamente en relación a DMO y columna lumbar entre los grupos de 6 a 12 meses y los que recibieron entre 12 y 36 meses. No se encontró relación entre la DMO y los diferentes tipos de ES recibidas. Conclusión: El tratamiento con ES podría ser beneficioso en mejorar la DMO en mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas medicados con dichos fármacos.



Effects of statins on bone mineral density of postmenopausal women from Córdoba, Argentina

Abstract

Keywords:

osteoporosis;
statins; bone
mineral density

New evidence has emerged on pleiotropic properties of Statins (St), that would be potentially beneficial in the treatment of osteoporosis (OP). Our objective was to study the effect of St on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. Methods: This is a cross-sectional, analytical study, that analyze postmenopausal women with hypercholesterolemia who received treatment with St for at least 6 months, and as a control group (CG), postmenopausal women who did not receive St assisted in two rheumatology services in the city of Córdoba from August 2014 to September 2018. Results: 202 postmenopausal women received St and 203 constituted the CG. The average age, weight and BMI were 62.54 years, 69.60 kg and 27.13 in the St group vs 58.58 years, 65.70 kg and 26.83 in the control group ($p=0.0001$, $p=0.01$, $p=ns$ respectively). Lumbar, femoral neck and total hip BMD were statistically higher in patients who received St than in controls (-0.87 vs -1.74 $p=0.00$, -1.15 vs 1.56 $p=0.00$ and -0.33 vs -0.75 $p=0.01$). Regarding the time of St treatment, a significant difference was found only in relation to BMD and lumbar spine between the groups of 6 to 12 months and those that received between 12 and 36 months. No relationship was found between BMD and the different types of St received. Conclusion: Treatment with St could improve BMD in hypercholesterolemic postmenopausal women who takes these drugs.



Efeitos das estatinas na densidade mineral óssea de mulheres pós-menopausas de Córdoba, Argentina

Resumo

Palavras-chave:

osteoporosis;
statins; bone
mineral density

Novas evidências surgiram sobre as propriedades pleiotrópicas das estatinas (ES), potencialmente benéficas no tratamento da osteoporose (OP). Nosso objetivo foi estudar o efeito do ES na densidade mineral óssea (DMO) em mulheres na pós-menopausa. Métodos: Estudo transversal, analítico, foram estudadas mulheres na pós-menopausa com hipercolesterolemia que receberam tratamento com ES por pelo menos 6 meses, e como grupo controle (GC), mulheres na pós-menopausa que não receberam ES atendidas em dois serviços de reumatologia do município de Córdoba de agosto de 2014 a setembro de 2018. Resultados: 202 mulheres na pós-menopausa receberam estatinas (ES) e 203 constituíram o GC. A média de idade, peso e IMC foram 62,54 anos, 69,60 kg e 27,13 no grupo ES vs 58,58 anos, 65,70 kg e 26,83 no grupo controle ($p=0,0001$, $p=0,01$, $p=ns$ respectivamente). A DMO lombar, do colo femoral e total do quadril foi estatisticamente maior nos pacientes que receberam ES do que nos controles ($-0,87$ vs $-1,74$ $p=0,00$, $-1,15$ vs $1,56$ $p=0,00$ e $-0,33$ vs $-0,75$ $p=0,01$). Em relação ao tempo de tratamento da ES, foi encontrada diferença significativa apenas em relação à DMO e à coluna lombar entre os grupos de 6 a 12 meses e aqueles que receberam entre 12 e 36 meses. Nenhuma relação foi encontrada entre a DMO e os diferentes tipos de SE recebidos. Conclusão: O tratamento com ES pode ser benéfico na melhoria da DMO em mulheres hipercolesterolêmicas na pós-menopausa medicadas com esses medicamentos.



Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea metabólica caracterizada por la presencia de baja masa ósea y deterioro micro arquitectónico del tejido óseo, que predisponen a un incremento en la fragilidad del hueso y del riesgo de sufrir fracturas no traumáticas ⁽¹⁾.

La OP es considerada actualmente como un problema mayor en salud pública con más de 200 millones de personas afectadas en todo el mundo. El 50 % de las mujeres al igual que el 30 % de los hombres sufrirán una fractura osteoporótica a lo largo de su vida ⁽¹⁻²⁾

Distintos fármacos fueron aprobados para el tratamiento de la OP, siendo los Bifosfonatos (BF) los más utilizados ⁽²⁾. La eficacia en la prevención de fractura de los BF fue ampliamente demostrada en varios estudios al igual que su perfil de seguridad a largo plazo ⁽³⁻⁵⁾, aunque un reporte de fracturas atípicas producidas en pacientes que los utilizaban disparó el debate sobre el tiempo de uso de los mismos ⁽⁵⁾. Esto, sumado al alto porcentaje de interrupción por parte de los pacientes hacen necesario buscar otras opciones terapéuticas ⁽⁶⁾.

Las estatinas (ES) o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA) reductasa son fármacos ampliamente utilizadas para el tratamiento de la dislipemia y en la prevención de la enfermedad cardiovascular ⁽⁷⁾. Nuevas evidencias han surgido sobre sus mecanismos de acción siendo bien conocidas sus propiedades pleiotrópicas, como acciones antiinflamatorias, antitrombóticas e inmunorreguladoras, más allá de la disminución de los niveles de colesterol. Esta característica farmacodinámica ha llamado la atención de muchos investigadores quienes sugirieron su uso en diferentes enfermedades, entre las cuales se encuentra la OP ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Nuestro objetivo fue determinar el efecto de las estatinas sobre la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas que reciben estos fármacos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal y analítico. Se incluyeron mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia no diabéticas que recibieron tratamiento con ES por un período no menor a 6 meses asistidos en dos servicios de reumatología, durante 4 años. El grupo control estuvo compuesto por mujeres posmenopáusicas sanas que no recibieron dichos fármacos (GC). Todas las pacientes ingresaron en forma consecutiva.

Se excluyeron todas aquellas pacientes con osteoporosis secundaria y que recibieron estrógenos, calcitonina, anabólicos, esteroides, bifosfonatos o vitamina D durante 6 meses previos al estudio o que tuvieran amenorrea menor de 12 meses.

Todas las pacientes fueron evaluadas con historia clínica, examen físico, y métodos complementarios de diagnóstico detallados a continuación.

Se analizaron todos aquellos factores que pudieron incidir en la masa ósea y el riesgo de fractura, como edad, peso, índice de masa corporal, menopausia precoz, antecedentes personales de fractura, antecedentes de fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, ingesta diaria de calcio y sedentarismo ⁽¹¹⁾.

Se consideró como hábito sedentario: a aquella persona que realiza menos de 20 minutos diarios de actividades físicas con una frecuencia menor a 3 veces por semana. El acto de fumar fue considerado de la siguiente manera: Fumador: Es la persona que ha fumado al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses; Ex fumador: Es la persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia al menos en los últimos 6 meses; No Fumador: Es la persona que nunca ha fumado o ha fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida. El consumo de alcohol se



consideró cualitativamente como positivo o negativo. Se consideró dieta láctea adecuada al consumo de 3 porciones diarias de lácteos. Una porción es igual a el consumo diario de 1 vaso de leche, 3 fetas de queso o 1 vaso de yogur.

Los antecedentes familiares y personales de fractura y osteoporosis se consignaron por anamnesis en forma cualitativa.

Los estudios de laboratorio incluyeron determinaciones de glucemia, colesterol total, HDL y LDL (Chodpad), triglicéridos, TSH, tiroxina libre, calcio sérico, fosfatemia, calciuria de 24 hs (colorimetría), uricemia, fosfatasa alcalina, creatinina (Jaffe), aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, creatinafosfoquinasa (Ifcc enzimático), proteína C reactiva (inmunoturbidimetría), eritrosedimentación globular y niveles de vitamina D (Ria).

La DMO fue realizada por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) mediante equipo Lunar en las caderas y la columna lumbar estadificándolas de acuerdo con la clasificación de la OMS,⁽¹²⁾ a los fines del estudio se consideró en caderas el menor valor cuando se comparaban ambas, todas evaluadas en el mismo equipo.

El estudio fue aprobado por el CIES del Hospital Córdoba y todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron 202 mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas que recibieron estatinas (grupo ES) por un periodo no menor a 6 meses y 203 mujeres posmenopáusicas sanas (GC). La edad en el grupo de pacientes con ES fue significativamente mayor que el grupo control (62,54 ±8,61 años vs 58,50 ±7,25 p= 0,0001). El peso corporal de ES fue estadísticamente superior al de grupo control (69,60 ±12,4 kg vs 65,70 ± 11,40 p= 0,001). Sin embargo, no hubo

El análisis estadístico de los datos clínicos y demográficos fueron expresados como medias y desviación estándar para variables continuas o como frecuencias y porcentajes para variables categóricas. La comparación entre pacientes y controles fue realizada usando test de Student y Mann Whitney para variables continuas y Pearson y Chi-squares o Fisher test para variables categóricas. Los resultados fueron presentados como probabilidades con intervalo de confianza del 95%. valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos. equipo Lunar en las caderas y la columna lumbar estadificándolas de acuerdo con la clasificación de la OMS⁽¹²⁾, a los fines del estudio se consideró en caderas el menor valor cuando se comparaban ambas.

El estudio fue aprobado por el CIES del Hospital Córdoba y todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

El análisis estadístico de los datos clínicos y demográficos fueron expresados como medias y desviación estándar para variables continuas o como frecuencias y porcentajes para variables categóricas. La comparación entre pacientes y controles fue realizada usando test de Student y Mann Whitney para variables continuas y Pearson y Chi-squares o Fisher test para variables categóricas. Los resultados fueron presentados como probabilidades con intervalo de confianza del 95%. valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos.

diferencias significativas con relación a la talla y el IMC.

Con respecto a los factores de riesgo que influyen en DMO, el porcentaje de antecedentes familiares de fractura (fractura de cadera en padres) y de OP (DMO menor 2,5 en cuello femoral) fue significativamente menor en el grupo de ES comparado con grupo control (10,9% vs 17,7% $p = 0,04$; 16,3% vs 30% $p = 0,001$), como se aprecia en la **tabla 1**.



TABLA 1- Datos demográficos, antropométricos y factores de riesgo que influyen en la densidad mineral ósea en grupo estatinas y controles			
Edad (años)/ Media DS	62,54 ±8,61	58,50±7.25	0,0001
Peso (kg)	69,60	65,70	0,001
Talla (metros)	1,60	1,59	0,790
IMC	27,10	26,83	0,380
Antecedentes de fractura	16 (7,9%)	22 (10,8%)	0,310
Antecedentes familiares de fractura	22 (10,9%)	36 (17,7%)	0,040
Uso de Esteroides	3 (1,5%)	1 (0,5%)	0,150
Tabaquismo	49 (24,3%)	46 (22,3%)	0,700
Consumo de alcohol	2 (1,0%)	0 (0,0%)	0,150
Dieta Láctea	125 (62,2%)	123 (60,6%)	0,740
Actividad Física	64 (31,7%)	81 (39,9%)	0,080
Lactancia Materna	108(53,5%)	100 (49,3%)	0,390
Antecedentes familiares de Osteoporosis	33 (16,3%)	61 (30,0%)	0,001

En relación con el metabolismo fosfocálcico, se encontró que el nivel de calcio sérico fue significativamente mayor ($9,57\pm 0,60$ vs $9,41\pm 0,54$ $p=0,007$), y los niveles de Fosfatasa Alcalina fueron significativamente menores en el grupo ES ($158\pm 77,2$ vs $175\pm 72,8$ $p=0,04$), el resto de los resultados se expresan en la **tabla 2**.

TABLA 2-Resultados metabolismo fosfocálcico en grupo de consumo de estatinas vs control			
Laboratorio	Casos (ES)	Controles	p
	n=202	n=203	
Calcemia	$9,57\pm 0,60$	$9,41\pm 0,54$	0,007
Fosfatemia	$3,76\pm 0,50$	$3,75\pm 0,53$	0,820
Fosfatasa Alcalina	$158,80\pm 77,2$	$175,40\pm 72,8$	0,040
Calciuria de 24 hs	$147,70\pm 77$	$164,28\pm 82$	0,090



Los niveles de Vitamina D3 fueron determinados solo en 126 pacientes del grupo ES y en 146 de los controles, no encontrándose diferencias significativas entre ambos. ($25,57 \pm 10,69$ vs $27,71 \pm 11,99$ $p = 0,123$).

Los niveles de Colesterol, LDL, fueron significativamente menores en el grupo de ES y los niveles de triglicéridos significativamente menores en el grupo control, como es esperado debido a las características de ambos grupos. En el grupo de

casos el colesterol total fue de 200 ± 41 , LDL 117 ± 42 ; HDL $61,53 \pm 20$; triglicéridos $123,52 \pm 74$ versus el grupo control con Colesterol total 209 ± 32 ; LDL 127 ± 30 ; HDL $61,36 \pm 14$; triglicéridos $108,69 \pm 53$ con p 0.017, 0.008, 0.928 y 0.023 respectivamente.

En el grupo que consumía ES, los valores densitométricos se encuentran significativamente más elevados que en grupo control con respecto a columna lumbar, cadera total y cuello de fémur respectivamente, representado en **tabla 3**.

TABLA-3 Asociación entre Estatinas y Densidad mineral ósea

	Casos (ES) n=202	Controles n=203	p
DMO lumbar promedio	-0,87	-1,76	0,001
DMO promedio cuello fémur	-1,15	-1,56	0,001
DMO cadera total	-0,32	-0,74	0,001

Con respecto al tiempo de tratamiento con ES se dividió a las pacientes en 3 grupos: las que recibieron tratamiento entre 6 y 12 meses, 12 y 36 meses, y más de 36 meses. (**Tabla 4**). En el análisis del tiempo de tratamiento con ES y la DMO, se encontró diferencia significativa solamente en relación con DMO y Columna Lumbar entre los grupos de 6 a 12 meses y los que recibieron entre 12 y 36 meses, no así en la DMO de Cuello de Fémur y Cadera Total. (**Tabla 4**), observándose una mayor DMO en todas las áreas exploradas de 6 a 12 meses de tratamiento con ES y después de los 36 meses del sostenimiento de la intervención farmacológica. (**Figura 1**).

TABLA-4. Tiempo de tratamiento con estatinas

Meses de Tratamiento ConEstatinas	Frecuencia	Porcentaje	PorcentajeAcumulado
6-12	69	34,2	34,2
13-36	66	32,7	66,8
37+	67	33,2	100,0
Total	202	100,0	-

Las pacientes recibieron tratamiento con diferentes tipos de ES: atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina. No hubo diferencias significativas en la DMO de Columna Lumbar, Cuello de Fémur y Cadera Total en los diferentes grupos.

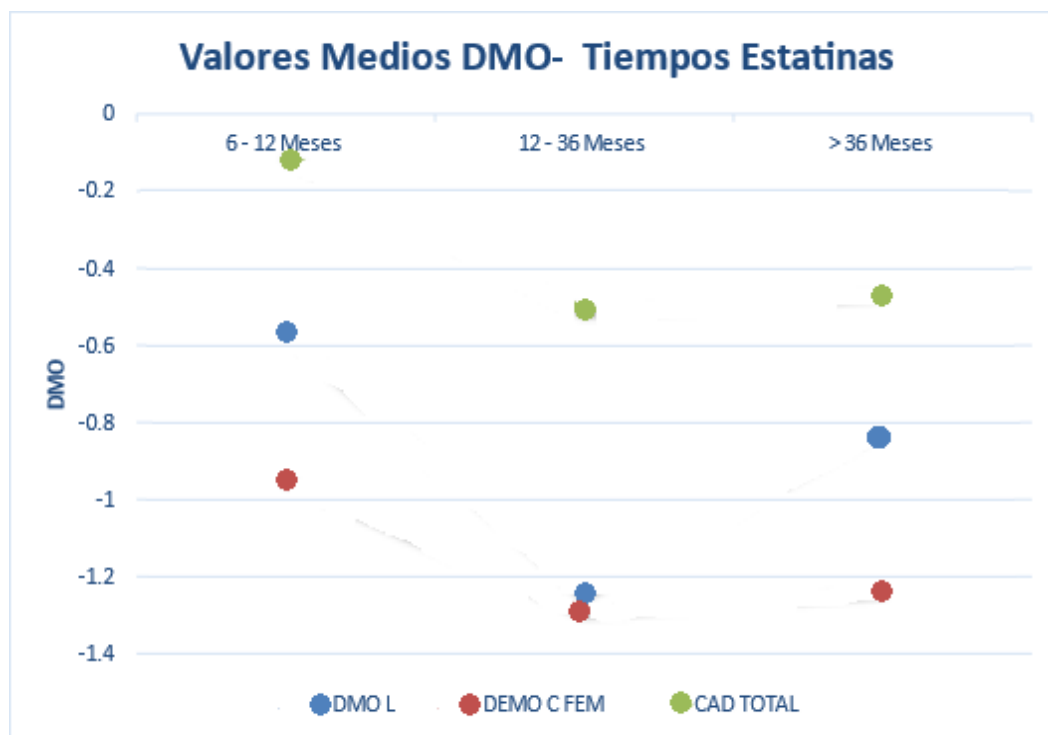


Figura 1. Tiempo de consumo de estatinas y DMO

Discusión

En nuestro estudio las pacientes que tomaron ES por un periodo mayor a 6 meses tuvieron una DMO estadísticamente significativa mayor en todas las regiones exploradas (columna lumbar, cuello femoral y cadera total) comparadas con el GC.

Coincidentes con nuestros hallazgos diversos estudios reportaron un aumento de la DMO en aquellos pacientes que tomaban ES. Dos estudios, uno conducido por Chuengsamarn ⁽¹³⁾ y otro por Hernández ⁽¹⁴⁾ en la cohorte de Camago, tanto en hombres como mujeres encontraron un significativo aumento de la DMO en los pacientes que tomaban ES. A diferencia de nuestro trabajo en los mismos se incluyeron pacientes de ambos sexos y no se hizo mención acerca de la condición fisiológica de las mujeres incluidas, al igual que su condición sobre el tratamiento de reemplazo hormonal.

Varios autores ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ también encontraron aumento de la DMO con altas dosis de estatinas a mujeres posmenopáusicas.

Tres metaanálisis correlacionaron positivamente ES con DMO ⁽¹⁸⁻²¹⁾, los mismos fueron realizados mayoritariamente con población caucásica y asiática marcando una primera diferencia con respecto a nuestro trabajo. Otra diferencia que encontramos fue la menor edad de los pacientes incluidos, en el metaanálisis conducido por J. Liu (44 a 66 años) y por el contrario más elevada en el estudio PRISMA de Zongze (60 a 81 años) comparados con nuestro trabajo donde el rango de edad fue de 54 a 70 años. Una tercera diferencia para destacar es que todos estos metaanálisis incorporaron tanto hombres como mujeres.

Otros autores no encontraron mejoría en la DMO con el uso de ES ⁽²¹⁻²²⁾

LaCroix ⁽²²⁾ en un estudio prospectivo observacional realizado en 40 centros de Estados Unidos no encontró diferencias en los valores de la DMO en los pacientes que tomaban ES y los que no



consumían dichos fármacos. Este estudio tiene la debilidad reconocida por sus autores que el 40 % de las pacientes se encontraban bajo terapia de reemplazo hormonal, dicho factor puede haber alterado los resultados obtenidos.

Otro estudio conducido por Schoofs ⁽²³⁾, tampoco encontró beneficios en la DMO con ES.

Con respecto al tiempo de administración de ES, éstas parecen tener un efecto beneficioso en el hueso tempranamente. Mundy¹⁰ describió un importante incremento en la formación ósea y en el volumen del hueso trabecular en ratas hembra después de 5 semanas de la administración de simvastatina por vía oral.

Por su parte Meier ⁽²⁴⁾ encontró una disminución en la incidencia de fracturas en los pacientes que consumieron ES a partir del primer mes de uso. En nuestro estudio los beneficios fueron evidentes luego de los seis meses, mejorando la DMO. Lupatelli reportó un incremento en la DMO lumbar de 1,7% después de 8 meses de tratamiento ⁽¹⁵⁾.

Al estudiar el tipo y dosis de estatinas, debemos considerar que de acuerdo con su afinidad química las ES pueden ser hidrofílicas o lipofílicas. Las ES lipofílicas parecieran ser más efectivas para la formación ósea que aquellas de naturaleza hidrofílica, ya que, aparentemente, las primeras estimularían la transcripción de BMP-2, mientras que las segundas no exhibirían esa acción ⁽²³⁾, las estatinas también se clasifican según su potencia o intensidad hipolipemiente en baja, moderada o alta.

En nuestro estudio 81 pacientes fueron medicadas con atorvastatina, 41 pacientes con simvastatina y 78 pacientes con rosuvastatina. Todas tuvieron DMO significativamente mayor tanto en columna lumbar como cadera total y cuello femoral, comparadas con el GC.

La dosis de ES promedio en estos 3 grupos fue de 10 mg configurando una potencia hipolipemiente baja (para simvastatina y atorvastatina) a moderada en el caso de rosuvastatina. El tipo de ES, al igual que la dosis mínima necesaria para lograr un efecto beneficioso

en el hueso aún no ha sido establecida, aunque pareciera ser mucho mayor a mayor dosis según el trabajo de Mundy que utilizó dosis 10 veces mayores de simvastatina en ratas hembra para lograr un incremento (del 39 % al 94%) en el volumen del hueso trabecular y en los marcadores de formación ósea. Estos datos bibliográficos se contraponen con nuestro estudio ya que las dosis utilizadas en nuestras pacientes fueron sustancialmente menores y aun así logramos un efecto beneficioso en las DMO de todas las áreas exploradas, evidenciándose este efecto tanto con las ES hidrofílicas (rosuvastatina) como con las lipofílicas (simvastatina y atorvastatina).

Contrariamente Tsung-Kun Lin ⁽²⁵⁾, describió que el beneficio de la ES fue dosis dependiente, independientemente del tipo de ES a diferencia de otros autores ^(26,27) que no encontraron ningún beneficio utilizando la ES hidrofílica pravastatina. Chuengsamarn ⁽¹³⁾ solo encontró beneficios con las ES de mayor potencia y las del tipo lipofílicas.

Para finalizar queremos resaltar que las pacientes que recibieron ES tuvieron un valor de fosfatasa alcalina significativamente menor que el grupo control. La fosfatasa alcalina es considerada un marcador de formación ósea. Al inicio de la terapia antirresortiva hay una disminución de los marcadores de resorción de 4 a 6 semanas y una disminución de los marcadores de formación 2 a 3 meses. La disminución del 50 % de los marcadores de formación con terapia antirresortiva disminuye en un 40 % el riesgo de sufrir fracturas ⁽²⁸⁾.

Si bien al determinar el metabolismo fosfocálcico, el objetivo en nuestro trabajo fue excluir causas secundarias de OP y no el de tratar de demostrar el efecto osteoblástico propuesto de las ES dosando marcadores de formación ósea a las pocas semanas de su administración no podemos dejar de describir nuestros datos ⁽²⁸⁾, a diferencia de Montagnani ⁽²⁹⁾ que reportó que el aumento de la DMO fue precedido por un aumento de la fosfatasa alcalina ósea y Rejnmark que no encontró efecto sobre los marcadores del metabolismo óseo ⁽²⁹⁾.



Dentro de las fortalezas de este estudio podemos considerar que es uno de los estudios con mayor número de pacientes realizados en nuestro medio, donde se conoce que la osteoporosis es una importante causa de morbimortalidad y los pacientes tienen baja adherencia al tratamiento, por lo cual estudiar un fármaco como las estatinas que tengan beneficios óseos además de cardiovasculares sería de utilidad en la práctica clínica.

Dentro de las limitaciones podemos destacar la naturaleza de corte transversal que no nos

Las estatinas, sin diferencias entre los grupos farmacológicos, serían beneficiosas para el tejido óseo, especialmente si el tratamiento es mayor a 6 meses, por lo tanto, debería considerarse su uso, en vista de las considerables implicaciones terapéuticas

permitió realizar seguimiento adecuado de los marcadores óseos y solo describir el momento en el que el paciente fue estudiado. Sería de utilidad realizar estudios prospectivos que determinen si el fármaco continúa aumentando la densidad mineral y el número necesario a tratar para evitar fracturas relacionadas a osteoporosis, especialmente de cadera que es la de mayor morbimortalidad.

Conclusión

e incluso de un efecto beneficioso modesto de las estatinas sobre el metabolismo óseo en dosis clínicas en mujeres posmenopáusicas con elevaciones modestas del colesterol.

Bibliografía

1. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 2020 May 15;133(1):105-117. doi: 10.1093/bmb/ldaa005.
2. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, Disher T, Lüdke A, Cameron C. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 2019 Jul;22(7):638-644. doi: 10.1080/13696998.2019.1590843.
3. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2022 Jul 28;
4. Zhou J, Wang T, Zhao X, Miller DR, Zhai S. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Rheumatol Ther.* 2016 Jun;3(1):117-128. doi: 10.1007/s40744-016-0030-6.
5. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1294-301. doi: 10.1210/jc.2004-0952.
6. Gómez de Tejada Romero M.J. Proper compliance of treatment for osteoporosis: we still have much to do. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016;8(1):3-4
7. Astesana P, Gobbi CA, Alba P, Yorio MA. Osteoporosis y estatinas [Statins and osteoporosis]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2015;72(1):39-43.
8. Karaźniewicz-Łada M, Bąba K, Dolatowski F, Dobrowolska A, Rakicka M. The polymorphism of statins and its effect on their physicochemical properties. *Polim Med.* 2018 Jul-Dec;48(2):77-82. doi: 10.17219/pim/102978.
9. Villalobos ME, Sánchez-Muniz FJ, Acín MT, Vaquero MP, Higuera FJ, Bastida S. Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los



- ácidos grasos omega-3 [Similarities, differences and agonisms of pleiotropic effects of statins and omega-3 fatty acids]. *Nutr Hosp.* 2010 Nov-Dec;25(6):889-909.
10. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999 Dec 3;286(5446):1946-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1946.
 11. 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 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5.
 12. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):368-81. doi: 10.1007/BF01622200
 13. Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, Wattanasirichaigoon S, Kaufman L. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone.* 2010 Apr;46(4):1011-5. doi: 10.1016/j.bone.2009.12.023.
 14. Hernández JL, Olmos JM, Ramos C, Martínez J, de Juan J, Valero C, Nan D, González-Macías J. Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo cohort study. *Endocr J.* 2010;57(1):51-60. doi: 10.1507/endocrj.k09e-228.
 15. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, Pirro M, Latini RA, Sinzinger H, Marchesi S, Mannarino E. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism.* 2004 Jun;53(6):744-8. doi: 10.1016/j.metabol.2004.01.010.
 16. Lai SW. Association between osteoporosis and statins therapy. *Ann Rheum Dis.* 2021 Nov;80(11):e180. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216464.
 17. Cheng KC, Liao KF, Lin CL, Lin CC, Lai SW. Case-control study examining the association between hip fracture risk and statins therapy in old people. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(41):e17476. doi: 10.1097/MD.00000000000017476.
 18. Liu J, Zhu LP, Yang XL, Huang HL, Ye DQ. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013 May;54(1):151-6. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.044.
 19. Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(22):e3042. doi: 10.1097/MD.0000000000003042.
 20. Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, Glynn RJ, Solomon DH, Ridker PM. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Feb;175(2):171-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6388.
 21. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, Chen Z, Lewis CE, McNealey SG, Passaro MD, Jackson RD. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):97-104. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00009.
 22. Schoofs MW, Sturkenboom MC, van der Klift M, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res.* 2004 Sep;19(9):1525-30. doi: 10.1359/JBMR.040607.



23. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA*. 2000 Jun 28;283(24):3205-10. doi: 10.1001/jama.283.24.3205. May;19(5):737-44. doi: 10.1359/JBMR.040209.
24. Tsung-Kun Lin, Yi-Sheng Liou y col. High-potency statins but not all statins decrease the risk of new-onset osteoporotic fractures: a nationwide population-based longitudinal cohort study *Clinical Epidemiology* 2018;10 159– 165.
25. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA*. 2000 Jun 28;283(24):3211-6. doi: 10.1001/jama.283.24.3211.
26. Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012 May-Jun;8(3):149-52. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.010.
27. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, Mercuri M; Simvastatin/Atorvastatin Study Group. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001 Apr;11(2):84-7.
28. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, Lucani B, Gennari C. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone*. 2003 Apr;32(4):427-33. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00034-6.
29. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res*. 2004

**Conflicto de interés:**

Ninguno.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad de esta publicación es de los autores.

Fuentes de apoyo

El investigador principal Pablo José Astesana, contó con una beca PROMED tipo A (19/11/22)

Originalidad

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

Agradecimientos

Se agradece a la Secyt, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba