

## Tratamiento de osteoporosis: estatinas

**Pablo Astesana**

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

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<sup>1</sup>. En los últimos años, se ha reportado un incremento de su incidencia en América Latina<sup>2</sup> 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<sup>3</sup>. 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<sup>4</sup>, y que el número de fracturas de cadera aumentará en todo el mundo desde 1,7 millones (año 1990) hasta más de 6 millones para el 2050<sup>1,5</sup>.

Distintos fármacos fueron aprobados para el tratamiento de la OP, siendo los Bifosfonatos los más utilizados<sup>6</sup>. 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<sup>7-10</sup>. El alto porcentaje de interrupción de la medicación por parte de los pacientes es uno 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.

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 inmunorreguladoras, más allá de la disminución de los niveles de colesterol. Esta caracterís-

tica 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<sup>11</sup>, ya existen reportes que han relacionado la aterosclerosis y la calcificación vascular con la osteoporosis<sup>12,13</sup>. Asimismo, 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, ya que comparten un mecanismo de acción similar al grupo de fármacos de los bifosfonatos<sup>14</sup>. 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 (bonemorphogenetic protein-2) y del RUNX2; ambos productos de la inhibición de la síntesis de FPP (farnesyl pirofosfato)<sup>15</sup>. Esto promovería una diferenciación osteoblástica con la subsiguiente formación ósea y una interferencia con la actividad osteoclástica y apoptosis de osteoclastos (efecto similar a los bifosfonatos)<sup>16</sup>. Otros mecanismos ligados a las ES con efectos beneficiosos sobre el hueso son la supresión de la apoptosis osteoblástica mediada por el TGFβ/Smad y el bloqueo de la osteoclastogénesis por el receptor estrogénico a través del sistema OPG/RANKL/RANK<sup>15</sup>.

Diversos estudios han demostrado una reducción del riesgo de fracturas incluso de hasta el 60% en diferentes poblaciones con el uso de ES. En un metaanálisis publicado en el año 2004, Bauer y cols. sugieren un efecto beneficioso de este grupo de fármacos en la OP<sup>17</sup>, al igual que otro estudio retrospectivo realizado en Military Healthcare System (MHS) donde se observó que los pacientes que tomaban estatinas tuvieron un bajo riesgo de fractura de cuello femoral en comparación con los que no la consumían, no así en fracturas de otras localizaciones<sup>18</sup>.

### Correspondencia

Email:pabloastesana@yahoo.com.ar

Arja Helin-Salmivaara y colaboradores reportaron que la exposición a estatinas por más de 5 años se asociaría a un riesgo reducido de sufrir fracturas de cadera de bajo impacto en mujeres de 50 a 80 años<sup>19</sup>.

Por el contrario, otros estudios no han encontrado beneficio con el uso de estatinas y la prevención del riesgo fracturas<sup>20,21</sup>. Recientemente, Peter Vestergaard, en base a los resultados del JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), concluye que la rosuvastatina no reduciría el riesgo de fracturas<sup>22</sup>.

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 problema 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; 51(supl 1):S52-S55.
4. Dilla T, Sacristán JA. Evaluación económica de la teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. *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. Pérez Edo L et al / Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011; 7(6):357-379.
7. 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.
8. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin*. 2009 Aug; 25(8):1861-8.
9. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler 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.
10. Pazianas M, 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.
11. Allan Ramos-Esquivel, Carlos León-Céspedes. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *AMC*, vol 49 (4), octubre-diciembre 2007.
12. Demer L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol*. 2002; 31:737-741.
13. Hamaerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*. 2005; 98:467-484.
14. Fisher JE, Rogers MJ, 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.
15. Ruan F, Zheng Q, Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci. Rep* 2012; 32:511-519.
16. 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.
17. Bauer D. Use of statins and fracture. *Arch Intern Med*. 2004; 164:146-152.
18. Ward I et al. Association of statins and risks of fractures in a military Health Systems: A propensity score matched analysis. *Ann Pharmacotherapy* 2014; 48(11):1406-1414.
19. Helin Salmivaara et al. Statin and hip fracture prevention. A population based cohort study in women. *Plos One*. Octubre 2012.
20. LaCroix A et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 2003; 139:97-104.
21. Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J et al. Statin therapy and risk of fracture: Results from the JUPITER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(2):171-7.
22. Peter Vestergaard. Bone: Fracture risk in the JUPITER trial: statin treatment or not?. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:135-136.