

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ESCUELA DE POSGRADO
MAESTRÍA EN MEDICINA



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO MENCION EN MEDICINA
USO DE ESTATINAS COMO FACTOR PROTECTOR PARA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES
ADULTOS AMBULATORIOS**

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades no Transmisibles

Autor:

Br. Francis Baldemar Celis Becerra

Jurado Evaluador:

Presidente: Ms Gustavo Adolfo Vásquez Tirado

Secretario: Ms Betty del Rosario Zavalet Justiniano

Vocal: Dra. Cecilia Betzabet Brdales Vásquez

Asesor:

Ms. Walter Oswaldo Rebaza Vásquez

Código Orcid: 0000-0001-5545-151X

TRUJILLO _ PERÚ
2021

Fecha de sustentación: 2021/08/10

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso de estatinas es factor protector para osteoporosis en pacientes adultos ambulatorios.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó a 300 pacientes mayores de 40 años, cumplidores de criterios de selección, divididos en 2 grupos: pacientes con osteoporosis y sin osteoporosis; a quienes se les aplicó la prueba estadística chi cuadrado y odds ratio respectivamente.

Resultados: El promedio de edad y las frecuencias de género, diabetes mellitus y obesidad fueron significativamente mayores en la muestra de pacientes con osteoporosis que en la muestra sin osteoporosis ($p < 0.05$). La proporción de uso de estatinas en pacientes adultos atendidos ambulatoriamente con osteoporosis fue de: 11%. La proporción de uso de estatinas en pacientes adultos atendidos ambulatoriamente sin osteoporosis fue de: 21%. El uso de estatinas es un factor de riesgo para osteoporosis con un odds ratio de 0.46 que evidencia significancia ($p < 0.05$). En el estudio multivariado se da a conocer a las variables uso de estatinas, diabetes mellitus, obesidad, y sexo femenino como condicionantes para padecer osteoporosis.

Conclusión: El uso de estatinas es factor protector para osteoporosis en pacientes adultos ambulatorios.

Palabras clave: inhibidor de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, factores protectores, osteoporosis.

ABSTRACT

Objective: To determine if the use of statins is a protective factor for osteoporosis in adult outpatients.

Material and methods: Retrospective case-control study that included 300 patients over 40 years of age, fulfilling the selection criteria, divided into 2 groups: patients with and without osteoporosis; to whom the chi-square statistical test and odds ratio were applied respectively.

Results: The mean age and the frequencies of gender, diabetes mellitus and obesity were significantly higher in the sample of patients with osteoporosis than in the sample without osteoporosis ($p < 0.05$). The proportion of statin use in outpatient adult patients with osteoporosis was: 11%. The proportion of statin use in adult outpatient patients without osteoporosis was: 21%. The use of statins is a risk factor for osteoporosis with an odds ratio of 0.46 showing significance ($p < 0.05$). In the multivariate study, the variables use of statins, diabetes mellitus, obesity, and female sex are known as determining factors for suffering from osteoporosis.

Conclusion: The use of statins is a protective factor for osteoporosis in adult outpatients.

Key words: Inhibidores HMG- CoA, protective factor, osteoporosis.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

La Osteoporosis es una patología crónica metabólica ósea que se caracteriza por la presencia de una microestructura ósea deteriorada y una resistencia ósea reducida, lo que aumenta el riesgo de fracturas. Se estima que alrededor de 300 millones de pacientes, presentan osteoporosis, en donde alrededor de 8.9 millones de fracturas relacionadas con la osteoporosis ocurren cada año en todo el mundo¹.

Además de la baja DMO, varios factores de riesgo clínico contribuyen de manera dependiente al riesgo de fractura, incluida la fractura previa, la herencia, el tabaco, el alto consumo de alcohol, el tratamiento oral con glucocorticoides, la AR y las enfermedades que pueden conducir a osteoporosis secundaria. Las fracturas osteoporóticas causan sufrimiento personal en términos de aumento de la mortalidad y la morbilidad y aumentan los costos sociales².

Los bisfosfonatos se usan comúnmente para tratar la osteoporosis y reducir el riesgo de fractura en la población general. Inhiben la actividad de los osteoclastos al bloquear la farnesildifosfato sintasa en la vía del mevalonato. Las estatinas son otra clase de medicamentos ampliamente recetados que también inhiben la vía del mevalonato al bloquear la reductasa HMG-CoA³.

Las estrategias de cribado y detección de casos mediante densitometría ósea tienen alta especificidad (pueden identificar pacientes de alto riesgo) pero baja sensibilidad (no logran caracterizar correctamente a los pacientes que presentarán fracturas). Por tanto, las estrategias que tienen en cuenta los factores de riesgo clínicos pueden ayudar a determinar el riesgo individual de fracturas independientemente de las medidas de DMO y así determinar mejor el riesgo absoluto de fractura por osteoporosis. Opcionalmente se puede incluir la DMO del cuello femoral para mejorar la predicción del riesgo de fracturas. La probabilidad de fractura se calcula considerando el riesgo de fractura y muerte⁴.

Datos importantes de estudios clínicos brindan un margen de confianza y eficacia de las estatinas tanto en hombres como en mujeres. El efecto de las estatinas sobre el metabolismo óseo se descubrió originalmente mediante la detección de agentes que activan el promotor de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2)⁵.

La actividad osteogénica de las estatinas se ha atribuido tanto a la activación como a la inhibición de las proteínas G pequeñas de la familia Ras / Rho. La inhibición de los productos derivados del ácido mevalónico, incluidos el farnesilpírofosfato y el geranilgeranilpírofosfato, bloquea indirectamente la farnesilación y / o geranilgeranilación de proteínas G pequeñas. Las proteínas G pequeñas regulan la expresión génica, la producción de citocinas y el tráfico vesicular⁶.

Si bien las estatinas fueron originalmente empleadas para tratar la dislipidemia, existe evidencia *in vitro* de que inhiben simultáneamente la actividad de los osteoclastos, inhiben la apoptosis de los osteoblastos y estimulan la actividad de los osteoblastos⁷. El estímulo osteogénico resultante es uno de los muchos efectos pleiotrópicos que se han informado con el uso de estatinas. Esta acción combinada antiresorción / osteoanabólica se atribuye a las estatinas, pero no a los bifosfonatos⁸.

Diferentes dosis de estatinas pueden afectar preferentemente proteínas G pequeñas específicas con diferentes efectos sobre las actividades de las células óseas. Las estatinas tienen una baja biodisponibilidad en el hueso, pero las estatinas lipofílicas pueden tener una mayor capacidad para ingresar a las células óseas que las estatinas hidrofílicas⁹.

El uso de estatinas también se la ha relacionado con una baja incidencia de fractura de cadera y fractura vertebral de forma dependiente de la dosis¹⁰. Estos hallazgos son consistentes con los metaanálisis recientes que concluyen que las estatinas mantienen y mejoran la densidad ósea en la población general y recomiendan ECA prospectivos para confirmar esto en diferentes poblaciones¹¹.

Además de los supuestos efectos osteogénicos, las estatinas también pueden promover la curación de fracturas. De acuerdo con estos hallazgos, un ciclo de 5 días de lovastatina transdérmica dosificada a 10 veces la dosis oral aceleró la curación de fracturas en un modelo de fractura de ratón al mejorar la generación de óxido nítrico por las células óseas¹². Estos hallazgos han sido confirmados en múltiples estudios con un enfoque más reciente en medicamentos nuevas formulaciones para mejorar la orientación de las estatinas del sistema al sitio de la fractura, incluidas las nanopartículas de simvastatina y las micelas profármacas¹³.

Lin T, et al (China, 2018); investigaron el impacto de las estatinas en la osteoporosis de nueva aparición; en un estudio de cohorte poblacional retrospectivo a nivel nacional, se seleccionaron 45,342 sujetos de entre 50 y 90 años que habían recibido terapia con estatinas (usuarios de estatinas); se incluyeron como controles en este estudio 115.594 pacientes que no habían recibido tratamiento con estatinas. Mediante la vigilancia por 13 años, 16146 de todos los sujetos inscritos (10,03%) desarrollaron osteoporosis, incluidos 3097 usuarios de estatinas (6,83%) y 13,049 no usuarios de estatinas (11,29%). En general, la terapia con estatinas redujo el riesgo de osteoporosis de nueva aparición en un 48% (índice de riesgo ajustado [HR] 0,52; IC del 95%: 0,50 a 0,54). Se manifestó una relación dosis-respuesta entre el tratamiento con estatinas y el riesgo de osteoporosis de nueva aparición. Los cocientes de riesgo ajustados para la osteoporosis de nueva aparición fueron 0,84 (IC del 95%, 0,78 a 0,90), 0,56 (IC del 95%, 0,52 a 0,60) y 0,23 (IC del 95%, 0,21 a 0,25) cuando se administraron dosis diarias definidas acumulativas (cDDD) osciló entre 28 y 90, 91 a 365 y más de 365, respectivamente¹⁴.

Larsson B, et al (Reino Unido, 2019); investigaron si el tratamiento con estatinas se asocia con la microestructura y geometría óseas en mujeres mayores; en un estudio poblacional de 3028 mujeres (edad media \pm DE, 77,8 \pm 1,6 años). Las 803 mujeres de la cohorte que usaron estatinas tenían un mayor peso corporal, peor función física y enfermedades

cardiovasculares y diabetes más frecuentes que las no usuarias ($P < 0,05$). Los usuarios de estatinas tenían menor porosidad cortical que los no usuarios después del ajuste para una gran cantidad de factores de confusión ($p < 0,05$)¹⁵.

An T, et al (Norteamérica, 2017); evaluaron un total de 33 estudios que incluyeron 23 estudios observacionales y 10 ensayos controlados aleatorios (ECA); en 314,473 pacientes en el grupo de estatinas y 1,349,192 enfermos en el estudio de control. Las estatinas redujeron el riesgo de fracturas generales (OR = 0,81, IC del 95%: 0,73 a 0,89) y fracturas de cadera (OR = 0,75, IC del 95%: 0,60 a 0,92). Además, el uso de estatinas se asoció con un aumento de la DMO en la cadera total y la columna lumbar (DME = 0,20; IC del 95%: 0,07-0,32)¹⁶.

Wang Z, et al (China, 2017); realizaron un metaanálisis para evaluar los efectos de las estatinas acerca de la densidad mineral ósea y su incidencia en fracturas en adultos. Los estudios incluidos en este metaanálisis deben ser ensayos controlados aleatorios realizados en adultos, utilizando estatinas en el grupo de intervención. De efectos aleatorios. De las 334 citas relevantes, se incluyeron 7 ensayos (que incluían a 27 900 participantes asignados al azar en total) que cumplían con los criterios de elegibilidad. De los 7 ensayos, 5 se realizaron para evaluar la asociación del uso de estatinas con el cambio de la DMO y 2 con el riesgo de fractura. En contraste con el equipo de control, el uso de estatinas se asoció con un aumento significativo de la DMO de 0,03 g/cm² (IC del 95%: 0,006; 0,053; I² = 99,2%; $P < 0,001$), pero una asociación nula con el riesgo de fractura, con el HR combinado de 1,00 (IC del 95%: 0,87; 1,15; I² = 0; $P = 0,396$). Los análisis de sensibilidad revelaron que las asociaciones eran consistentes y sólidas¹⁷.

De ahí que nos propusimos como problema de investigación:

¿El uso de estatinas es factor protector para osteoporosis en pacientes adultos ambulatorios?

1.2 Justificación

La osteoporosis constituye una enfermedad observada con frecuencia en la población, prevalece e incide constantemente con tendencia a un crecimiento crítico en la misma, lo que implicaría; un significativo incremento de comorbilidades incluyéndose dentro éstas la aparición de lesiones osteoporóticas con evidente compromiso de la salud del paciente. En este sentido se ha documentado que las estatinas tienen influencia en algunos aspectos del metabolismo óseo que permiten alterar la calidad de la densidad mineral. Este estudio permite conocer la influencia de exposición del fármaco en la aparición de la osteoporosis en la población a estudiar; considerando además que se lleva a cabo debido a que no existen datos científicos parecidos de esta importante investigación.

1.3 Objetivos:

Principal:

- Determinar si el uso de estatinas es factor protector para osteoporosis en pacientes adultos ambulatorios

Específicos:

- Determinar la proporción de uso de estatinas en pacientes adultos atendidos ambulatoriamente con osteoporosis.
- Determinar la proporción de uso de estatinas en pacientes adultos atendidos ambulatoriamente sin osteoporosis.
- Comparar la proporción de uso de estatinas entre pacientes adultos atendidos ambulatoriamente con o sin osteoporosis.

1.4. Hipotesis:

Alterna:

El uso de estatinas es factor protector para osteoporosis en pacientes adultos ambulatorios

Alterna:

El uso de estatinas no es factor protector para osteoporosis en pacientes adultos ambulatorios.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

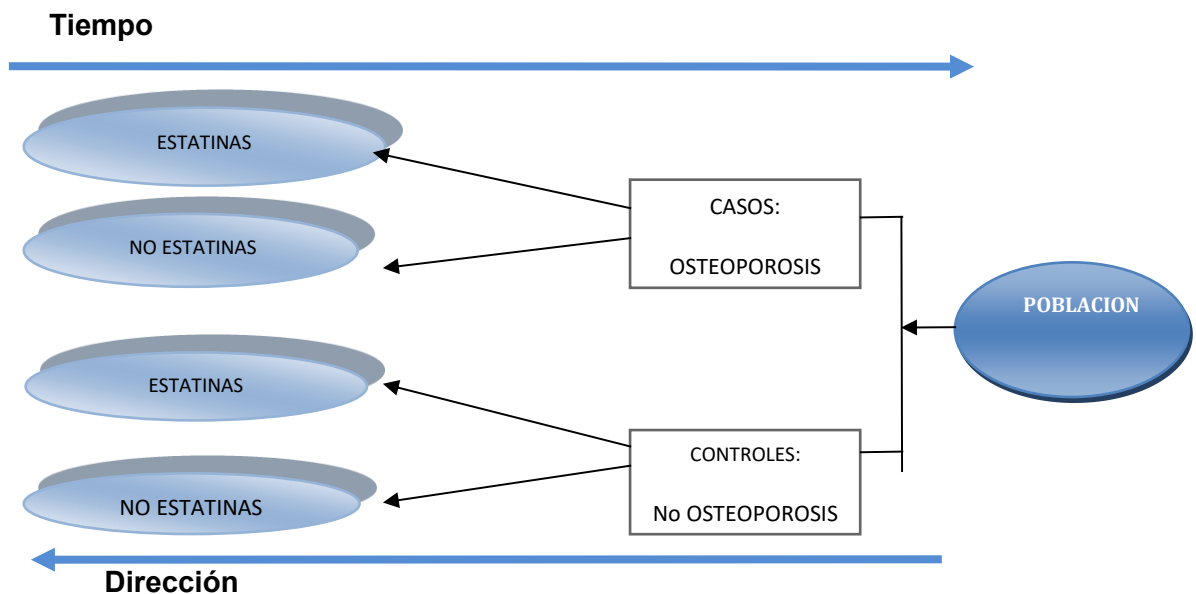
2.1 Diseño del estudio:

El trabajo realizado es analítico, observacional, de casos y controles retrospectivo

G1	X1
G2	X1

P : Población:
G1 : OSTEOPOROSIS
G2: : NO OSTEOPOROSIS
X1 : USO DE ESTATINAS

ESQUEMA DEL DISEÑO



2.2 Población

Población Universo:

Personas atendidas en consulta externa en la unidad de Medicina Interna

Poblaciones de Estudio:

- Pacientes atendidos en consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Apoyo de Chepén durante el periodo octubre 2019 – marzo 2020

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión (casos):**

- Personas con osteoporosis
- Personas atendidos ambulatoriamente.
- Personas mayores de 40 años
- Personas de ambos sexos

- **Criterios de Inclusión (controles):**

- Personas sin osteoporosis
- Personas atendidos ambulatoriamente.
- Personas mayores de 40 años
- Personas de ambos sexos

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con enfermedad renal crónica terminal
- Pacientes expuestos a corticoterapia
- Pacientes con lupus eritematoso sistémico
- Pacientes con espondilitis anquilosante
- Pacientes con postración crónica
- Pacientes con hipotiroidismo
- Pacientes que consumen regularmente calcio para prevenir osteoporosis

2.3 Muestra:**Unidad de Análisis**

Estuvieron conformadas por las HC de las personas a quienes se les atendió en el Servicio de consultoría externa de Medicina Interna del Hospital Apoyo de Chepén durante el periodo octubre 2019 – marzo 2020 y que cumplieran con criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño muestral:

Conformada por el global de la población de estudio del período octubre 2019 a marzo 2020, que para nuestro caso fue un número 300 pacientes.

Unidad de muestreo:

Cada paciente atendido en el Servicio de consultoría externo de Medicina Interna del Hospital Apoyo de Chepén durante el periodo octubre 2019 – marzo 2020 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

2.4 Operacionalización de variables:

VARIABLE RESULTADO	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Osteoporosis	Cualitativa	Nominal	Densitometría ósea > 2.5 DE	Si – No
EXPOSICIÓN				
Uso de estatinas	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Si – No

COVARIABLE				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Femenino – Masculino
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Osteoporosis: Se valoró tomando en cuenta el valor de densidad mineral ósea teniendo como referencia el punto de corte predeterminado; Osteoporosis: $T < -2.5$; tomada del informe de densitometría ósea registrada en la historia clínica¹⁵

Uso de estatinas: Corresponde al consumo de estatinas como fármaco, por lo menos durante un periodo de un mes; consignados en el resumen de las historias clínicas de los pacientes¹⁶.

Edad: Corresponde a los años de vida desde fecha de nacimiento hasta la actualidad.

Sexo: Condición de género de los pacientes. Definida por las características fenotípicas de los pacientes.

DM 2: Personas que tengan el diagnóstico de DM 2. Definida por Glicemia en ayunas >126mg/dl, Glucemia al azar >200mg/dl

Obesidad: Disregulación en metabolismo de tejido adiposo. Definida por IMC > 30

Dislipidemia: Disregulación en metabolismo de lípidos.

Hipertensión arterial: Disregulación en el tono vascular arterial, en la que la PAS >140mmhg y PAD >90mmhg

2.5 Procedimientos y Técnicas:

- Se requirió la aprobación del director del hospital de Apoyo de Chepén para la realización del presente proyecto de investigación.
- Se identificaron el número de historias clínicas de las personas atendidas ambulatoriamente en el servicio de consultorio externo de medicina interna del Hospital apoyo de CHEPÉN, a quienes se les realizó densitometría ósea durante el periodo octubre 2019 – marzo 2020.

- Con dicha información se construyó una base de datos, donde se ingresó de manera consecutiva a las personas implicadas, dividiéndolas en dos grupos uno para los casos y otro para los controles, de los cuales se recolectaron los datos necesarios de dichos grupos en base a sus variables demográficas, clínicas y de apoyo al diagnóstico.
- Para minimizar el sesgo de selección se consideró un grupo etario específico en donde es más probable desarrollar alteraciones de la densidad mineral ósea; así mismo la selección de los controles se realiza de manera aleatoria en función de los resultados encontrados en los informes de la densitometría ósea tomando en consideración a aquellos pacientes no tuvieron alteraciones en este parámetro.
- Una vez identificados los datos correspondiente a la densidad mineral ósea y variables intervinientes; se realizó el contacto con los pacientes durante sus evaluaciones de control, realizándoles el interrogatorio correspondiente para identificar las características del consumo de estatinas en frecuencia registrando esta información en la ficha de recolección de datos (Ver Anexo 1).

2.6 Plan de análisis de datos:

Estadística Descriptiva:

Se obtuvo información de la distribución de frecuencias para las variables cualitativas media con DS para variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

En este estudio se realizó el análisis bivariado, donde se tomó en cuenta las dos maneras de estadística descriptiva; en lo que concierne a la descriptiva se tomó en cuenta las medidas de tendencia central, distribución de frecuencias y porcentuales con sus respectivos gráficos. En la estadística inferencial se optó por realizar la prueba de Chi cuadrado, así como el cálculo del odds ratio con el respectivo intervalo de confianza y finalmente se realizó la prueba de regresión logística para las variables en estudio.

2.7 Consideraciones éticas:

Las decisiones de atención médica se basaron no solo en bases clínicas y técnicas, sino también en bases éticas. Un marco legal o un código de conducta que gobierne las decisiones y el comportamiento de los médicos pueden ayudar a superar este problema, pero a menudo proporcionan pautas rígidas para un número limitado de situaciones. La importancia de conocer la ética médica es muy relevante para un profesional médico debido a una variedad de razones, que incluyen el desarrollo óptimo de la investigación científica; por ello logramos tener en consideración la normativa de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)¹⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁰.

III.- RESULTADOS

En la Tabla N° 1 se compara información general de los trabajadores de salud, que podrían considerarse como variables intervinientes en tal sentido se comparó la edad, el género, la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las dislipidemias; verificando diferencias significativas entre los pacientes de uno u otro grupo de estudio únicamente para la edad, el sexo femenino, la diabetes mellitus y la obesidad. Concomitantemente también se verifica el impacto del uso de estatinas en relación con el riesgo de desarrollar osteoporosis por medio del análisis bivariado reconociendo un odds ratio de 0.46; verificado a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p < 0.05$) lo que permite afirmar que existe asociación entre las variables en estudio.

En la Tabla 2 se aprecia el análisis multivariado en el que se puede reconocer a través de la técnica de regresión logística la influencia de cada factor con un mejor control de sesgos y a través de este se calculan los odds ratios ajustados y se corroboran los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer al género femenino, obesidad y diabetes mellitus como factores de riesgo y el uso de estatinas como factor protector para dislipidemias.

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Apoyo de Chepén durante el periodo octubre 2019 – marzo 2020

Variables Intervinientes	Osteoporosis	No osteoporosis	OR (IC 95%)	Valor p
Edad	54.3 +/- 12.6	50.6 +/- 8.4	NA	0.022
• Años				
Género			10.1 (2.4 – 16.8)	0.016
• Femenino	60 (92%)	128 (55%)		
• Masculino	5 (8%)	107 (45%)		
Diabetes Mellitus			5.15 (1.9 – 8.8)	0.028
• Sí	16 (25%)	14 (6%)		
• No	49 (75%)	221 (94%)		
Hipertensión arterial	17 (26%)	38 (16%)	1.84 (0.8 – 2.7)	0.083
• Sí	48 (84%)	197 (84%)		
• No				
Dislipidemia	28 (43%)	79 (34%)	1.49 (0.7 – 2.3)	0.077
• Sí	37 (57%)	156 (66%)		
• No				
Obesidad	24 (37%)	55 (23%)	1.92 (1.2 – 3)	0.034
• Sí	41 (63%)	180 (77%)		
• No				
Uso de estatinas			0.458 (0.2 – 0.8)	0.038
• Sí	7 (11%)	49 (21%)		
• No	58 (89%)	186 (79%)		

FUENTE: Hospital de Apoyo Chepen–Fichas de recolección: 2019 - 2020

Tabla N° 02: Análisis multivariado de los factores de riesgo para osteoporosis en pacientes atendidos en el Hospital Apoyo de Chepén periodo octubre 2019 – marzo 2020:

Variable,	Estadísticos				Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	B	
Uso de estatinas	0.6	(0.3 – 0.8)	7.1	0.85	p= 0.028
Diabetes mellitus	4.3	(1.9 – 8.4)	7.4	0.82	p=0.036
Obesidad	2.8	(1.4 – 5.6)	7.2	0.81	p= 0.041
Sexo femenino	9.7	(2.3 – 15.6)	8.2	0.93	p=0.017

FUENTE: Hospital de Apoyo Chepen–Fichas de recolección: 2019 - 2020.

IV.- DISCUSIÓN

El resultado encontrado en nuestro estudio nos presenta un índice de mayor incidencia de la hipertensión en el uso de las estatinas, sin que implique diferencias sustantivas en el género. El otro factor de riesgo en orden de frecuencia es la dislipidemia que está asociada al mayor uso de las estatinas. Si comparamos estos resultados con los trabajos de Lin T¹⁴, et al en China en el 2018 y Larsson B¹⁵, et al en Reino Unido en el 2019; encontramos fuertes coincidencias ya que en sus hallazgos registran también diferencia respecto a las variables género y obesidad entre los pacientes con o sin osteoporosis. Sumado a estos hallazgos, estos mismos autores encontraron en un estudio de cohorte poblacional retrospectivo a nivel nacional, en 45,342 sujetos, la terapia con estatinas redujo el riesgo de osteoporosis de nueva aparición en un 48% (OR= 0,52; IC del 95%: 0,50 a 0,54) y los cocientes de riesgo ajustados para la osteoporosis fueron 0,84; 0,56 y 0,23 respectivamente¹⁴.

La actividad osteogénica de las estatinas se ha atribuido tanto a la activación como a la inhibición de las proteínas G pequeñas de la familia Ras / Rho. La inhibición de los productos derivados del ácido mevalónico, incluidos el farnesilpirofosfato y el geranilgeranilpirofosfato, bloquea indirectamente la farnesilación y / o geranilgeranilación de proteínas G pequeñas⁶. Si bien las estatinas fueron originalmente empleadas para tratar la dislipidemia, existe evidencia in vitro de que inhiben simultáneamente la actividad de los osteoclastos, inhiben la apoptosis de los osteoblastos y estimulan la actividad de los osteoblastos⁷. El uso de estatinas también se la ha relacionado con una baja incidencia de fractura de cadera y fractura vertebral de forma dependiente de la dosis¹⁰. Esto guarda coherencia con los metaanálisis recientes que concluyen que las estatinas mantienen y mejoran la densidad ósea en la población general y recomiendan ECA prospectivos para confirmar esto en diferentes poblaciones¹¹.

En nuestro estudio encontramos que cuanto menos se usa la estatina, mayor es el factor de riesgo independientemente a cualquiera de los factores asociados que hemos revisado en nuestro

trabajo; es decir que el solo hecho de no usar este medicamento incrementa la posibilidad de tener osteoporosis.

El reconocimiento del beneficio que propicia el consumo regular de estatinas sobre la calidad de la densidad mineral ósea, que se traduce en una reducción del riesgo en la -aparición de osteoporosis, lo cual representaría un beneficio adicional que se puede sumar a todas las indicaciones que sustentan el empleo de esta categoría farmacológica, tradicionalmente orientada a el control de los factores de riesgo cardiovascular, ello constituiría una evidencia que podría sustentar alguna posterior recomendación para el empleo de estatinas en grupos de riesgo de desarrollar osteopenia u osteoporosis.

Coincidimos entonces con las especificaciones de Wang Z, et al en China en el 2017 quienes realizaron un metaanálisis para evaluar los efectos de las estatinas acerca de la densidad mineral ósea en 7 ensayos, 5 se realizaron para evaluar la asociación del uso de estatinas con el cambio de la DMO, el uso de estatinas se asoció con un aumento significativo de la DMO de 0,03 g / cm² (IC del 95%: 0,006; 0,053; I² = 99,2%; P <0,001)¹⁷.

En el análisis multivariado de nuestro estudio podemos reconocer que la obesidad y la diabetes mellitus son altos factores condicionantes para tener osteoporosis y evidenciamos menor incidencia de riesgo de osteoporosis al usar estatinas. Con el uso de la técnica de regresión logística, se corrobora el influjo de cada factor que tendría como finalidad mejorar el control de sesgos y por intermedio de éstos evidenciar los resultados que se observan en el análisis bivariado al constatar al género femenino, obesidad y diabetes mellitus como condicionantes de riesgo y el uso de estatinas como factor protector para dislipidemias.

En relación a la diabetes mellitus tipo 2 y la presencia de osteoporosis, el estudio encontró un incremento en el riesgo, hasta 4 veces, y de hecho, se ha referido que existe una compleja interacción fisiopatológica entre la DM2 y la salud ósea debido a varios factores, como el efecto directo de la DM2 sobre el metabolismo y la resistencia ósea, los efectos indirectos de la medicación antidiabética sobre el metabolismo óseo. Pero también existe una interacción entre

la DM2 con la obesidad y la hiperglucemia en los cambios óseos, que activan la interleucina-6 (IL-6) y la resorción mediada por los osteoclastos, la acumulación de productos finales de glicación avanzada en el colágeno, la reducción de la reticulación del colágeno y la glucosuria, lo que conduce a la hipercalciuria y la disminución del calcio corporal total. La osteoprotegerina sérica, que se une al RANKL, está elevada en los pacientes con diabetes, lo que conduce a la supresión del remodelado óseo. La inactivación de la vía Wnt β -catenina es otro factor de reducción de la masa ósea en la diabetes ²¹. Esta es la razón de por qué se plantean nuevas estrategias de tratamiento para la diabetes, las terapias a base de metformina y sulfonilureas, son seguras en relación con su efecto sobre el hueso, mientras que las terapias menos frecuentes, como las TZD y posiblemente las SGLT2, pueden aumentar el riesgo de fracturas, sin embargo, en lo que respecta a la enfermedad ósea en la diabetes, el tratamiento ideal para reducir la glucosa evitaría las fracturas al favorecer la remodelación ósea y, por tanto, aumentar la calidad del hueso ²².

Con respecto a la obesidad y la osteoporosis, hay varios mecanismos relacionados entre estas dos condiciones que hacen que el hueso sea más frágil. Entre ellos se encuentran el aumento de la producción de células grasas de la médula ósea a expensas de los osteoblastos formadores de hueso, el aumento de las citoquinas inflamatorias que conducen a la activación de los osteoclastos restauradores del hueso, las mutaciones en el gen FTO y el aumento de la senescencia de los osteoblastos inducido por la obesidad ²³.

Cabe precisar que para la elección de variables intervinientes; en primer término se excluyeron todas aquellas patologías que se encuentra vinculadas fisiopatológicamente con la alteración de la densidad mineral ósea de manera secundaria (osteoporosis secundaria), pues en el contexto de este tipo de osteoporosis patologías como; enfermedad renal crónica terminal; corticoterapia; lupus eritematoso sistémico; espondilitis anquilosante e hipotiroidismo, constituyen comorbilidades que cumplen un papel de factores etiológicos más que de factores de riesgo. Habiéndonos pretendido enfocar en aquellos caso de osteoporosis primaria, es que hemos hecho énfasis para el análisis de variables intervinientes en los 2 principales factores de riesgo para este tipo de osteoporosis (sexo y edad); sin embargo hemos tenido que obviar el estudio de cierto

número de factores nutricionales como el consumo de café o del patrón de dieta habitual toda vez que considerando que nuestra investigación fue un estudio retrospectivo, la información necesaria para definir este tipo de variables no se encontraba descrita con el detalle necesario.

En cuanto a las limitaciones observadas se tuvo en primer lugar el tamaño de la población, 300 individuos, los cuales fueron todos los atendidos en el periodo de estudio, esto no fue acorde a lo recomendado en relación a una fórmula estadística para su cálculo, lo que puede restar un poco la potencia del estudio, por otro lado, el diseño de estudio, no permitió tener variables intervinientes adecuadas, las que se evalúan en este estudio son las que constan en las fichas de los pacientes, esto no permitió incorporar otras variables que hubieran sido relevantes para el estudio; los cuales fueron seleccionados en los grupos de estudio pero en una distribución que no fue enteramente proporcional.

V CONCLUSIONES

El uso de estatinas es un condicionante de riesgo para osteoporosis con un odds ratio de 0.458 con significancia de ($p < 0.05$).

En el análisis multivariado se reconoce a las variables uso de estatinas, diabetes mellitus, obesidad, y sexo femenino como factores de riesgo para osteoporosis.

El promedio de edad y las frecuencias de género, diabetes mellitus y obesidad tuvieron mayor impacto en el grupo de pacientes con osteoporosis que en el grupo sin osteoporosis ($p < 0.05$).

La proporción de uso de estatinas en pacientes adultos atendidos ambulatoriamente con osteoporosis fue de 11%.

La proporción de uso de estatinas en pacientes adultos atendidos ambulatoriamente sin osteoporosis fue de: 21%.

VI. RECOMENDACIONES

- 1.- Las tendencias descritas pueden ser consideradas para elaborar una estrategia de despistaje a fin de realizar el abordaje diagnóstico con densitometría de manera oportuna y certera en la población adulta de nuestra realidad sanitaria.
- 2.- Es pertinente llevar a cabo investigaciones adicionales para contrastar los hallazgos encontrados considerando una población de estudio más numerosa para de este modo se permita extrapolar el hallazgo encontrado al ámbito regional.
- 3.- Es necesario proyectar los alcances de nuestro estudio incorporando en las próximas investigaciones nuevas condicionantes de riesgo o comorbilidades relacionadas con la evolución de osteoporosis a fin de prevenir a nivel primario esta patología osteomuscular.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.* junio de 2015;277(6):650-61.
- 2.- Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *WJO.* 2016;7(3):171.
- 3.- Morse LR, Coker J, Battaglino RA. STATINS AND BONE HEALTH: A MINI REVIEW. 2018;14:5.
- 4.- Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition).* 2017;57:452-66.
- 5.- Morse LR, Nguyen N, Battaglino RA, Guarino AJ, Gagnon DR, Zafonte R, et al. Wheelchair use and Lipophilic Statin Medications May Influence Bone Loss in Chronic Spinal Cord Injury: Findings from the FRASCI-bone loss Study. 2017;17.
- 6.- Jia Z, Zhang Y, Chen YH, Dusad A, Yuan H, Ren K, et al. Simvastatin prodrug micelles target fracture and improve healing. *Journal of Controlled Release.* febrero de 2015;200:23-34.
- 7.- Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Journal of Vascular Surgery.* marzo de 2017;65(3):925.

- 8.- Zhang Y, Jia Z, Yuan H, Dusad A, Ren K, Wei X, et al. The Evaluation of Therapeutic Efficacy and Safety Profile of Simvastatin Prodrug Micelles in a Closed Fracture Mouse Model. *Pharm Res.* agosto de 2016;33(8):1959-71.
- 9.- Lin T-K, Chou P, Lin C-H, Hung Y-J, Jong G-P. Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: A nationwide population-based cohort study. :12.
- 10.- Lin T-K, Liou Y-S, Lin C-H, Chou P, Jong G-P. High-potency statins but not all statins decrease the risk of new-onset osteoporotic fractures: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Clinical Epidemiology.* :7.
- 11.- An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, Zou M. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):47-57. doi: 10.1007/s00198-016-3844-8. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27888285.
- 12.- Sundh D, Rudäng R, Zoulakis M, Nilsson AG, Darelid A, Lorentzon M. A High Amount of Local Adipose Tissue Is Associated With High Cortical Porosity and Low Bone Material Strength in Older Women: HIGH ADIPOSE TISSUE, HIGH CT.PO, AND LOW BM STRENGTH IN OLDER WOMEN. *J Bone Miner Res.* abril de 2016;31(4):749-57.
- 13.- Streja E, Gosmanova EO, Molnar MZ, Soohoo M, Moradi H, Potukuchi PK, et al. Association of Continuation of Statin Therapy Initiated Before Transition to Chronic Dialysis Therapy With Mortality After Dialysis Initiation. :14.
- 14.- Lin T-K, Chou P, Lin C-H, Hung Y-J, Jong G-P. Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: A nationwide population-based cohort study. Hsu Y-H, editor. *PLoS ONE.* 3 de mayo de 2018;13(5):e0196713.

- 15.- Larsson BAM, Sundh D, Mellström D, Axelsson KF, Nilsson AG, Lorentzon M. Association Between Cortical Bone Microstructure and Statin Use in Older Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de febrero de 2019;104(2):250-7.
- 16.-An T. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* 2017; 28(1): 47-57.
- 17.- Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk. 2016;95(22):8.
- 18.- Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2013.p78.
- 19.- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Hong Kong. 2013.
- 20.- LEY N° 26842 – LEY GENERAL DE SALUD. :
21. Goswami R, Nair A. Diabetes mellitus, vitamin D & osteoporosis: Insights. *Indian J Med Res*. 2019;150(5):425-428.
22. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*. 2017;60(7):1163-1169.
23. Proietto J. Obesity and Bone. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-1111.

VIII ANEXOS

ANEXO N° 01

Uso de estatinas como factor protector para osteoporosis en pacientes adultos ambulatorios

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años: _____

1.3. Sexo: Masculino () Femenino ()

1.4. Obesidad: Si () No ()

1.5. Diabetes mellitus tipo 2: Si () No ()

1.6. Hipercolesterolemia: Si () No ()

1.7. Hipertensión arterial: Si () No ()

1.8. Hipertrigliceridemia: Si () No ()

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Uso de estatinas: Si () No ()

Tiempo de uso:

III: VARIABLE DEPENDIENTE:

Osteoporosis: Si () No ()