



# **Universidad Católica de Santa María**

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y  
Biotecnológicas**

**Segunda Especialidad en Farmacología**

**Relacion entre el tratamiento farmacologico de la hipertensión y diabetes  
y la frecuencia de osteoporosis**

Trabajo Académico presentado por:

**Farfan Sarmiento, Maira Nathaly**

**ORCID: 0009-0004-2806-8282**

para optar el Título de Segunda Especialidad en Farmacología

Asesora:

**Dra. Guillen Nuñez, María Elena**

**ORCID: 0000-0003-0446-3777**

Arequipa - Perú

2026

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN FARMACOLOGIA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD CON TRABAJO ACADÉMICO**  
**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 07 de Enero del 2026

**Dictamen: 015928-C-EPFyB-2026**

Visto el borrador del expediente 015928, presentado por:

**2016974142 - FARFAN SARMIENTO MAIRA NATHALY**

Titulado:

**RELACION ENTRE EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA HIPERTENSIÓN Y DIABETES Y  
LA FRECUENCIA DE OSTEOPOROSIS**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

Titulo Profesional/Titulo de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

**FARMACOLOGÍA**

**29262816 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA  
DICTAMINADOR**



**29247630 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA  
DICTAMINADOR**



**29228284 - DAVILA DEL CARPIO GONZALO HERMILIO  
DICTAMINADOR**



# Relacion entre el tratamiento farmacologico de la hipertensión y diabetes y la frecuencia de osteoporosis

## INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

INDICE DE SIMILITUD

6%

FUENTES DE INTERNET

9%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[ouci.dntb.gov.ua](http://ouci.dntb.gov.ua)

Fuente de Internet

1%

2

[servicio.bc.uc.edu.ve](http://servicio.bc.uc.edu.ve)

Fuente de Internet

1%

3

[public-pages-files-2025.frontiersin.org](http://public-pages-files-2025.frontiersin.org)

Fuente de Internet

1%

4

[sanus.unison.mx](http://sanus.unison.mx)

Fuente de Internet

1%

5

[www.reincisol.com](http://www.reincisol.com)

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

< 1%

Excluir bibliografía

Apagado

## DEDICATORIA

A Dios, por haberme dado la fortaleza y la claridad necesarias para culminar este camino.

A mi familia, por su amor, paciencia y apoyo incondicional, que fueron la base para seguir adelante incluso en los momentos más difíciles.

A mis maestros, quienes con su ejemplo y entrega despertaron en mí la vocación por la ciencia y el compromiso con la salud.



## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Católica de Santa María, en especial a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, por haberme brindado la oportunidad de realizar la Segunda Especialidad en Farmacología, fortaleciendo mi formación académica y profesional.

Mi sincero agradecimiento a los docentes de esta casa de estudios, por su guía, exigencia y compromiso en la preparación de especialistas que aporten al desarrollo científico y al bienestar de la sociedad.

Asimismo, expreso mi reconocimiento al Ministerio de Salud (MINSA) y a EsSalud, cuyas guías y protocolos oficiales fueron referencias valiosas para el desarrollo de esta investigación titulada “Relación entre el Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión y Diabetes y la Frecuencia de Osteoporosis”.

Finalmente, agradezco a mis compañeros y colegas, con quienes compartí aprendizajes y esfuerzos durante este proceso, y a todas las personas que de alguna manera contribuyeron a que este trabajo llegara a buen término.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la relación entre el uso prolongado de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos incluidos en los protocolos terapéuticos del MINSA y ESSALUD, y el riesgo de desarrollar osteoporosis, con el fin de proponer estrategias clínicas que minimicen sus efectos sobre la salud ósea.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de literatura con enfoque aplicado, correlacional y no experimental. La búsqueda se efectuó en bases de datos como PubMed, Scopus y SciELO, complementada con documentos normativos de MINSA y ESSALUD. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión basados en validez metodológica, pertinencia clínica y calidad científica, seleccionándose finalmente 32 estudios publicados entre 2020 y 2025. El proceso de selección siguió las directrices PRISMA.

**Resultados:** La evidencia mostró que el uso prolongado de diuréticos tiazídicos y metformina puede tener un efecto protector sobre la densidad mineral ósea, mientras que los diuréticos de asa y las tiazolidinedionas se asociaron con mayor pérdida ósea y riesgo de fracturas. Los pacientes con hipertensión y diabetes en comorbilidad presentaron mayor incidencia de osteoporosis, aunque el tipo de fármaco fue determinante en el riesgo. Asimismo, se observaron diferencias según sexo y estado hormonal, con mayor vulnerabilidad en mujeres posmenopáusicas tratadas con tiazolidinedionas.

**Conclusión:** Los hallazgos evidencian que algunos fármacos empleados en hipertensión y diabetes afectan de manera significativa la salud ósea. Se recomienda implementar estrategias preventivas como suplementación de calcio y vitamina D, actividad física y monitorización periódica de densidad mineral ósea para reducir el riesgo de osteoporosis en esta población.

**Palabras clave:** hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the relationship between the long-term use of antihypertensive and antidiabetic drugs included in the therapeutic protocols of MINSA and EsSalud and the risk of developing osteoporosis, in order to propose clinical strategies that minimize their effects on bone health.

**Methodology:** A systematic literature review was conducted with an applied, correlational, and non-experimental design. The search was carried out in PubMed, Scopus, and SciELO databases, complemented by official MINSA and EsSalud guidelines. Inclusion and exclusion criteria were applied based on methodological validity, clinical relevance, and scientific quality, resulting in the selection of 32 studies published between 2020 and 2025. The selection process followed the PRISMA guidelines.

**Results:** Evidence showed that long-term use of thiazide diuretics and metformin may have a protective effect on bone mineral density, whereas loop diuretics and thiazolidinediones were associated with greater bone loss and increased fracture risk. Patients with comorbid hypertension and diabetes had a higher incidence of osteoporosis, although the type of drug remained a determining factor in risk. Differences were also observed according to sex and hormonal status, with postmenopausal women treated with thiazolidinediones showing greater vulnerability.

**Conclusion:** Findings indicate that some drugs used in hypertension and diabetes significantly affect bone health. Preventive strategies such as calcium and vitamin D supplementation, physical activity, and periodic monitoring of bone mineral density are recommended to reduce the risk of osteoporosis in this population.

**Keywords:** hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis.

## ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN ..... 1

CAPÍTULO I..... 3

PLANTEAMIENTO TEÓRICO ..... 3

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ..... 4

1.1 Descripción del problema. .... 4

1.2 Enunciado del problema. .... 5

1.3 Justificación. .... 5

2. OBJETIVOS..... 6

2.1 Objetivo general..... 6

2.2 Objetivos específicos. .... 7

3. MARCO TEÓRICO. .... 7

4. HIPÓTESIS. .... 10

CAPÍTULO II ..... 11

PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO ..... 11

2. METODOLOGÍA..... 12

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 2.1 Tipo de investigación.....                           | 12 |
| 2.2 Nivel de investigación.....                          | 12 |
| 2.3 Diseño metodológico.....                             | 12 |
| 2.4 Población y muestra.....                             | 13 |
| 2.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos..... | 15 |
| 2.6 Métodos de análisis de datos.....                    | 15 |
| CAPÍTULO III.....                                        | 16 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                              | 16 |
| RESULTADOS.....                                          | 17 |
| DISCUSIÓN.....                                           | 22 |
| CONCLUSIONES .....                                       | 24 |
| RECOMENDACIONES .....                                    | 25 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                         | 26 |
| ANEXOS.....                                              | 35 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|         |                                                                                  |    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1 | PRISMA para selección de artículos .....                                         | 17 |
| Tabla 2 | Distribución geográfica y tipo de estudio de los artículos incluidos (n=32)..... | 18 |
| Tabla 3 | Efecto de los antihipertensivos sobre la densidad mineral ósea (DMO).....        | 18 |
| Tabla 4 | Efecto de los antidiabéticos sobre la DMO y riesgo de fracturas.....             | 19 |
| Tabla 5 | Impacto de la duración del tratamiento sobre la DMO .....                        | 35 |
| Tabla 6 | Análisis según sexo y estado hormonal.....                                       | 35 |
| Tabla 7 | Comparación entre pacientes con HTA, DM y comorbilidad .....                     | 35 |
| Tabla 8 | Incidencia acumulada de fracturas a 10 años según grupo farmacológico .....      | 36 |

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que compromete la salud ósea al reducir la densidad mineral y deteriorar la microarquitectura del hueso, aumentando así su fragilidad y el riesgo de fracturas (1). Aunque está tradicionalmente asociada con el envejecimiento y con mujeres postmenopáusicas, existen otros factores contribuyentes, entre ellos el uso prolongado de determinados medicamentos indicados para enfermedades crónicas prevalentes como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (2). Estas patologías afectan a millones de personas en todo el mundo, muchas de las cuales reciben tratamientos farmacológicos de larga duración que, si bien son eficaces para el control de la presión arterial o la glucemia, pueden producir efectos adversos sobre el metabolismo óseo (3).

Entre estos fármacos, los diuréticos de asa favorecen la pérdida de calcio y, en consecuencia, la desmineralización ósea (4). A su vez, las tiazolidinedionas, empleadas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, se han asociado a un aumento en el riesgo de fracturas al interferir con la formación de hueso nuevo (5). Por otro lado, aunque los glucocorticoides no forman parte del tratamiento estándar de hipertensión ni de diabetes, se incluyen en el presente análisis debido a su uso frecuente en comorbilidades asociadas y por constituir un referente bien documentado de osteoporosis secundaria a medicamentos. Su efecto adverso sobre el hueso, caracterizado por el aumento de la resorción y la reducción de la formación ósea, permite contextualizar y comparar los riesgos de otros fármacos empleados en estas enfermedades crónicas (6).

Estos efectos negativos se potencian en personas con factores de riesgo adicionales, como la edad avanzada, el sedentarismo o el déficit de vitamina D (7), lo que subraya la necesidad de una gestión terapéutica integral que contemple tanto el control de la patología de base como la preservación de la salud ósea.

La literatura evidencia que la calidad ósea en pacientes diabéticos puede estar deteriorada incluso con densidades minerales normales, debido a alteraciones en la microarquitectura y a complicaciones como neuropatías que incrementan el riesgo de caídas (8). De igual modo, estudios poblacionales han identificado una mayor prevalencia de osteoporosis en personas con hipertensión arterial, sugiriendo que la asociación podría deberse tanto a la propia enfermedad como al tratamiento recibido (9).

En un estudio observacional en pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2, se encontró que el 100 % desconocía los detalles de su tratamiento y que la adherencia farmacológica no superaba el 22 %. Esta situación dificulta el control de las enfermedades crónicas y eleva el riesgo de complicaciones, incluidas aquellas vinculadas al uso prolongado de medicamentos con impacto sobre la salud ósea (10). En Trujillo, Perú, un estudio en 351 mujeres reportó una prevalencia de osteoporosis del 31,4 % en pacientes hipertensas, frente al 1,7 % en quienes no presentaban la enfermedad, lo que evidencia una posible relación entre hipertensión y pérdida de densidad ósea, ya sea por la fisiopatología de la enfermedad o por el uso de diuréticos (11). Otros trabajos han mostrado que la diabetes mal controlada contribuye al deterioro sistémico, afectando no solo al sistema cardiovascular, sino también al tejido óseo, sobre todo en presencia de medicamentos con efectos adversos en el metabolismo del hueso (12).

En pacientes diabéticos, la fragilidad ósea puede no estar directamente asociada a la densidad mineral, sino a una menor calidad estructural. Factores como niveles bajos de vitamina D y el uso de fármacos como sulfonilureas que incrementan el riesgo de caídas aumentan la probabilidad de fracturas. Por el contrario, medicamentos como la metformina parecen tener un efecto neutro o incluso protector, mientras que las tiazolidinedionas deben evitarse en personas con riesgo de fracturas (13).

La incorporación de programas educativos en el manejo de enfermedades crónicas ha demostrado mejorar la adherencia terapéutica, reducir complicaciones y favorecer el autocuidado, con beneficios directos sobre la calidad de vida (14).

El objetivo de este trabajo es Evaluar la posible relación entre el uso prolongado de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos incluidos en los protocolos terapéuticos del MINSA y ESSALUD y el riesgo de desarrollar osteoporosis, con el fin de proponer estrategias clínicas que minimicen sus efectos sobre la salud ósea.



**CAPÍTULO I**  
**PLANTEAMIENTO TEÓRICO**

## **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema.**

En los últimos años, nuevas investigaciones han reforzado la evidencia de que el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus no solo influye en el control de la enfermedad de base, sino que también puede tener un impacto significativo sobre la salud ósea. Un metaanálisis publicado en 2021 evaluó el efecto de diferentes antidiabéticos sobre el riesgo de fracturas y halló que medicamentos como la metformina, la insulina y algunos agonistas del receptor GLP-1 mostraron un perfil neutro o protector, mientras que las tiazolidinedionas incrementaron de forma consistente el riesgo de fracturas debido a la disminución de la formación ósea (15).

Por su parte, un estudio de cohorte en adultos mayores con diabetes tipo 2, realizado en 2022, reveló que el uso prolongado de pioglitazona se asoció a una reducción significativa de la densidad mineral ósea en cadera y columna lumbar, con un aumento del riesgo de fractura de cadera en un 28 % respecto a quienes no recibían este fármaco (16). En contraste, el tratamiento con metformina mostró una correlación positiva con la preservación de la masa ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas, sugiriendo un posible efecto osteoprotector (17).

En el ámbito de la hipertensión arterial, un estudio poblacional desarrollado en 2023 encontró que el uso de diuréticos de asa se vinculó con un mayor riesgo de fracturas vertebrales, mientras que los diuréticos tiazídicos parecieron tener un efecto beneficioso, probablemente por la reducción de la excreción renal de calcio y la estimulación de la actividad osteoblástica (18). Sin embargo, los autores señalan que este posible beneficio debe evaluarse en conjunto con otros factores de riesgo del paciente, ya que el control inadecuado de la presión arterial también puede influir en la salud ósea por mecanismos hemodinámicos y hormonales (19).

Asimismo, investigaciones recientes han demostrado que la diabetes mal controlada, aun sin presencia de medicamentos con efecto negativo sobre el hueso, se asocia a un deterioro de la microarquitectura ósea. Factores como el estrés oxidativo, la acumulación de productos finales de glicación avanzada y la disminución de los niveles de vitamina D contribuyen a aumentar la fragilidad y el riesgo de fracturas (20). Este efecto se ve potenciado en pacientes con neuropatías diabéticas, quienes presentan mayor probabilidad de caídas (21).

En una revisión sistemática publicada en 2024 se resaltó la importancia de la valoración integral del paciente con enfermedades crónicas, recomendando que los protocolos de manejo incluyan la evaluación periódica de la densidad mineral ósea y del riesgo de fractura, especialmente en aquellos que utilizan fármacos con potencial impacto negativo en el metabolismo óseo (22). Del mismo modo, un estudio clínico desarrollado en 2025 mostró que la implementación de un programa educativo y de seguimiento farmacéutico en pacientes hipertensos y diabéticos redujo la pérdida de densidad mineral ósea y mejoró los indicadores de adherencia terapéutica en un periodo de doce meses (23).

Estos hallazgos confirman que la relación entre el tratamiento farmacológico de la hipertensión y la diabetes y la frecuencia de osteoporosis es un problema actual, que combina factores propios de las enfermedades crónicas con los posibles efectos adversos de los fármacos empleados. La identificación temprana de estos riesgos y la adopción de estrategias preventivas pueden evitar complicaciones incapacitantes y mejorar la calidad de vida de los pacientes (24).

## **1.2 Enunciado del problema.**

¿Cuál es la relación entre el uso de medicamentos para la hipertensión y la diabetes y la frecuencia de osteoporosis en pacientes que padecen estas enfermedades?

## **1.3 Justificación.**

La osteoporosis es una enfermedad ósea caracterizada por la pérdida de densidad mineral, lo que aumenta la fragilidad ósea y el riesgo de fracturas. Aunque tradicionalmente se ha asociado con la edad avanzada, también existen otros factores que contribuyen al desarrollo de esta patología, como el uso de medicamentos en pacientes con enfermedades crónicas. En este sentido, la hipertensión y la diabetes son dos condiciones prevalentes que, junto con los tratamientos farmacológicos para su control, incrementan el riesgo de desarrollar osteoporosis (25).

La hipertensión y la diabetes son enfermedades comunes que afectan a una parte significativa de la población mundial. Ambas condiciones requieren tratamiento farmacológico de larga duración, que incluye medicamentos como los diuréticos, utilizados para controlar la presión arterial, y los glucocorticoides, empleados para el manejo de la inflamación en pacientes diabéticos. Si bien estos fármacos son esenciales para controlar las enfermedades subyacentes, su uso prolongado puede tener efectos secundarios adversos sobre la salud ósea, favoreciendo

la pérdida de calcio y reduciendo la capacidad del cuerpo para formar hueso nuevo. Esto aumenta significativamente el riesgo de osteoporosis en estos pacientes (26).

La relevancia de estudiar la relación entre el uso de estos medicamentos y el desarrollo de osteoporosis radica en las graves complicaciones que puede ocasionar esta enfermedad, como las fracturas óseas. Las fracturas pueden afectar drásticamente la calidad de vida de los pacientes, generando dolor, incapacidad y una mayor dependencia, además de aumentar los costos asociados a la atención médica, incluyendo hospitalizaciones, tratamientos quirúrgicos y rehabilitación. En este contexto, identificar los riesgos asociados a los tratamientos farmacológicos y proponer estrategias para prevenir la osteoporosis es crucial para mejorar la salud de los pacientes (27).

Este estudio también es importante porque la prevención de la osteoporosis en pacientes con hipertensión y diabetes requiere un enfoque multidisciplinario. El manejo adecuado de estas enfermedades crónicas debe integrar el control de la presión arterial y los niveles de glucosa con la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Las estrategias incluyen la detección temprana mediante pruebas de densitometría ósea, el uso de suplementos como el calcio y la vitamina D, y la prescripción de fármacos específicos para fortalecer los huesos, además de fomentar la actividad física y la modificación de la dieta.

La coexistencia de la hipertensión y la diabetes en muchos pacientes hace que este tema sea aún más relevante, ya que los médicos deben abordar no solo el control de las enfermedades, sino también los efectos secundarios de los medicamentos. Este trabajo, por lo tanto, aporta una valiosa contribución al campo de la salud, proporcionando información crucial para mejorar el tratamiento y manejo de pacientes con ambas condiciones. Además, busca sensibilizar sobre la necesidad de enfoques integrales para minimizar los efectos adversos de los tratamientos farmacológicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general.**

- Evaluar la posible relación entre el uso prolongado de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos incluidos en los protocolos terapéuticos del MINSA y ESSALUD y el riesgo de desarrollar osteoporosis, con el fin de proponer estrategias clínicas que minimicen sus efectos sobre la salud ósea.

## **2.2 Objetivos específicos.**

- Revisar los protocolos terapéuticos oficiales del MINSA y ESSALUD para identificar los principales medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos comúnmente utilizados en el tratamiento de estas enfermedades en el Perú.
- Analizar la evidencia científica sobre la relación entre el uso prolongado de fármacos como diuréticos, glucocorticoides y otros medicamentos empleados en dichos protocolos y su impacto en la densidad mineral ósea.
- Comparar la frecuencia de osteoporosis reportada en la literatura entre pacientes con hipertensión y diabetes que reciben tratamiento farmacológico versus aquellos que no reciben tratamiento.
- Proponer estrategias de prevención y manejo clínico orientadas a reducir el riesgo de pérdida ósea en pacientes tratados con medicamentos para hipertensión y diabetes.

## **3. MARCO TEÓRICO.**

La osteoporosis es un trastorno sistémico del esqueleto que compromete la resistencia ósea y aumenta el riesgo de fracturas. Su origen puede ser primario, asociado al envejecimiento y la menopausia, o secundario, vinculado a enfermedades crónicas y al uso prolongado de ciertos fármacos (28). Dentro de estas condiciones, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representan dos de las más frecuentes a nivel mundial, y su manejo farmacológico ha sido objeto de creciente interés debido a posibles interacciones negativas con el metabolismo óseo (29).

### **1. Fisiopatología compartida**

La HTA y la DM2 comparten mecanismos fisiopatológicos que pueden impactar en la salud ósea. En la DM2, la hiperglucemia crónica favorece la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), que deterioran el colágeno y disminuyen la elasticidad del hueso (30). En la HTA, la activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento del estrés oxidativo pueden alterar la homeostasis del calcio y la remodelación ósea (31). Estos procesos, combinados, no solo reducen la densidad mineral ósea (DMO), sino que también afectan la microarquitectura y calidad del tejido óseo.

## **2. Impacto del tratamiento farmacológico**

Los medicamentos utilizados para controlar la HTA y la DM2 presentan efectos heterogéneos sobre el hueso. Algunos diuréticos de asa, como la furosemida, incrementan la excreción de calcio y pueden acelerar la pérdida de masa ósea (32). Por el contrario, los diuréticos tiazídicos muestran cierto efecto protector al reducir la calciuria (33). En el caso de la DM2, la metformina se asocia a un perfil neutro o beneficioso, mientras que las tiazolidinedionas, como la pioglitazona, han demostrado aumentar el riesgo de fracturas al interferir en la formación de hueso nuevo (34).

## **3. Epidemiología y relevancia clínica**

Estudios recientes señalan que la prevalencia de osteoporosis es mayor en pacientes con HTA y/o DM2 en comparación con la población general (35). Este aumento del riesgo tiene importantes implicancias clínicas y de salud pública, ya que las fracturas osteoporóticas en personas con comorbilidades cardiovasculares o metabólicas conllevan mayor morbimortalidad, prolongadas estancias hospitalarias y deterioro de la calidad de vida (36).

## **4. Perspectiva integral en el abordaje**

La atención de pacientes con HTA y DM2 no puede centrarse únicamente en el control de la presión arterial o la glucemia. Se requiere un enfoque integral que incluya la evaluación del riesgo de osteoporosis, la promoción de actividad física, la corrección de déficit nutricionales y la revisión periódica del tratamiento farmacológico para minimizar el impacto negativo sobre el hueso (37). Intervenciones educativas y el acompañamiento multidisciplinario han demostrado mejorar la adherencia terapéutica y reducir complicaciones a largo plazo (38).

## **5. Factores de riesgo combinados y sinergia patológica**

Cuando la hipertensión y la diabetes coexisten, el riesgo de osteoporosis no se limita a la suma de los factores individuales, sino que se potencia por mecanismos sinérgicos. La resistencia a la insulina, frecuente en DM2, puede alterar el metabolismo del calcio y del fósforo, mientras que la rigidez vascular propia de la HTA reduce la perfusión ósea, dificultando la remodelación y reparación del tejido (39). Este contexto favorece la aparición de microfracturas y una pérdida ósea acelerada, incluso en pacientes con densidades minerales aparentemente normales.

## **6. Papel de la inflamación crónica**

Tanto la HTA como la DM2 generan un estado de inflamación de bajo grado caracterizado por la elevación de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$  (40). Estas moléculas estimulan la actividad osteoclástica, lo que incrementa la resorción ósea. La inflamación crónica también disminuye la sensibilidad a la vitamina D y altera el equilibrio hormonal, factores que en conjunto agravan el deterioro de la masa ósea.

## **7. Medicamentos de doble impacto**

Existen fármacos que, por su uso en ambas patologías, ejercen un doble efecto sobre el hueso. Algunos betabloqueantes no selectivos han sido asociados a reducción de la DMO en ciertos grupos poblacionales, mientras que inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) podrían ofrecer un leve efecto protector al modular la respuesta inflamatoria (41). Sin embargo, el balance riesgo-beneficio depende del contexto clínico y de la coexistencia de otros factores de riesgo, lo que subraya la necesidad de personalizar la terapia.

## **8. Implicaciones en salud pública y costos**

El aumento de la longevidad y la alta prevalencia de enfermedades crónicas hacen prever que la incidencia de osteoporosis secundaria a tratamientos farmacológicos también se incremente (42). Esto representa un desafío para los sistemas de salud, tanto por los costos directos de las fracturas como por los gastos indirectos asociados a la rehabilitación y pérdida de productividad. Estrategias preventivas que incluyan la revisión de la medicación, el seguimiento densitométrico y programas de educación sanitaria pueden contribuir a disminuir esta carga.

## **9. Glucocorticoides y salud ósea**

Aunque los glucocorticoides no forman parte de los esquemas estándar de tratamiento para la hipertensión arterial ni la diabetes mellitus tipo 2, su uso frecuente en comorbilidades asociadas a estas enfermedades los convierte en un referente obligado en el análisis del riesgo de osteoporosis. Estos fármacos, empleados en patologías inflamatorias, autoinmunes o respiratorias, han demostrado tener un marcado efecto deletéreo sobre la densidad mineral ósea. El mecanismo principal se relaciona con la estimulación de la resorción ósea y la inhibición de la formación de nuevo tejido, además de reducir la absorción intestinal de calcio y aumentar su excreción renal (43).

#### **4. HIPÓTESIS.**

##### **Hipótesis general**

El uso prolongado de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos incluidos en los protocolos terapéuticos del MINSA y ESSALUD se asocia con un incremento en la frecuencia de osteoporosis en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2.

##### **Hipótesis nula ( $H_0$ )**

No existe relación significativa entre el uso prolongado de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos incluidos en los protocolos terapéuticos del MINSA y ESSALUD y la frecuencia de osteoporosis en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2.

##### **Hipótesis alternativa ( $H_1$ )**

Existe una relación significativa entre el uso prolongado de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos incluidos en los protocolos terapéuticos del MINSA y ESSALUD y la frecuencia de osteoporosis en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2.



**CAPÍTULO II**  
**PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO**

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1 Tipo de investigación.**

El tipo de investigación de este estudio es Aplicada, ya que su objetivo principal es resolver un problema práctico relacionado con el impacto de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión y la diabetes sobre el desarrollo de la osteoporosis en los pacientes. A través de este enfoque, se pretende generar soluciones viables para mitigar los riesgos asociados a estos tratamientos farmacológicos, lo que tiene una aplicación directa en la mejora de la salud ósea y la calidad de vida de los pacientes (43).

### **2.2 Nivel de investigación.**

El nivel de investigación de este estudio es Correlacional, ya que se busca analizar la relación entre el uso de medicamentos para la hipertensión y la diabetes y el desarrollo de la osteoporosis en los pacientes. En particular, se examinará cómo los fármacos utilizados en el tratamiento de estas condiciones pueden influir en la densidad ósea y en el riesgo de desarrollar osteoporosis (44).

### **2.3 Diseño metodológico.**

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de literatura de tipo documental, descriptivo y analítico, orientada a examinar la relación entre el tratamiento farmacológico de la hipertensión y la diabetes y la frecuencia de aparición de osteoporosis en pacientes con estas enfermedades crónicas (45). Este diseño es de tipo no experimental, ya que no se realizará intervención alguna sobre los sujetos de estudio ni manipulación directa de variables. Asimismo, se considera retrospectivo en el sentido de que se analizarán investigaciones previamente publicadas, sin recurrir al análisis de historias clínicas individuales ni al seguimiento directo de pacientes. Toda la información utilizada proviene de fuentes secundarias, como artículos científicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y ensayos clínicos obtenidos de bases de datos académicas como PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc, entre otras.

El enfoque metodológico se sustenta en la recopilación, selección y análisis crítico de publicaciones que cumplan con criterios de inclusión previamente establecidos, con el objetivo de identificar patrones, asociaciones o correlaciones descritas entre el uso de medicamentos

como diuréticos, glucocorticoides y antidiabéticos, y la salud ósea. Para garantizar el rigor metodológico y la validez de los hallazgos, los estudios seleccionados serán evaluados mediante protocolos específicos de valoración de calidad y riesgo de sesgo. En el caso de ensayos clínicos aleatorizados se aplicará la escala de Jadad, mientras que para los estudios no aleatorizados se empleará la herramienta ROBINS-I. Asimismo, las revisiones sistemáticas serán valoradas con el protocolo AMSTAR-2, con el fin de asegurar una evaluación uniforme y precisa de la evidencia disponible.

No se trabajará con historias clínicas ni con registros hospitalarios, por lo tanto, el estudio no implicará contacto directo con pacientes ni trabajo de campo en instituciones de salud (46).

## **2.4 Población y muestra.**

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de literatura, por lo tanto, no se trabajará con una población ni muestra de pacientes directa, ni se realizará recolección de datos en hospitales, centros de salud o clínicas. En su lugar, se considerarán como unidades de análisis los artículos científicos previamente publicados, que contengan información relevante sobre la relación entre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, y la frecuencia o aparición de osteoporosis como posible efecto asociado (47).

Con el objetivo de que los hallazgos tengan aplicabilidad en el contexto peruano, se priorizará la selección de estudios que aborden medicamentos incluidos en los protocolos oficiales de tratamiento utilizados por el Ministerio de Salud (MINSA) y EsSalud. En el caso de la hipertensión, se buscarán investigaciones que analicen el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como enalapril y captopril), antagonistas de los receptores de angiotensina II (como losartán y valsartán), calcioantagonistas (como amlodipino), betabloqueadores (como atenolol) y diuréticos tiazídicos (como hidroclorotiazida). En cuanto al tratamiento de la diabetes mellitus, se dará prioridad a estudios que involucren el uso de metformina, glibenclamida, insulinas de tipo NPH y regular, y, en menor medida, otros fármacos utilizados en protocolos más recientes como los análogos de GLP-1.

Los estudios a considerar deberán estar disponibles en bases de datos científicas reconocidas como PubMed, Scopus, SciELO, entre otras, y cumplir con criterios de inclusión previamente establecidos. Estos criterios comprenden la publicación en idioma español o inglés, la disponibilidad del texto completo, la pertinencia clínica del contenido, y la calidad

metodológica del estudio evaluada mediante herramientas validadas. La inclusión de investigaciones que presenten resultados sobre los efectos del tratamiento farmacológico sobre la salud ósea o la incidencia de osteoporosis será fundamental para responder a la pregunta de investigación planteada.

#### **Criterios de inclusión:**

- Artículos originales, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte, casos y controles, ensayos clínicos y estudios observacionales que analicen el impacto del tratamiento farmacológico (diuréticos, glucocorticoides, entre otros) en pacientes con hipertensión y/o diabetes.
- Estudios que incluyan el uso de medicamentos reconocidos en los protocolos terapéuticos oficiales del MINSA y ESSALUD, para garantizar la pertinencia clínica en el contexto nacional.
- Publicaciones en español o inglés, entre los años 2020 y 2025.
- Estudios que presenten resultados sobre densidad ósea, osteoporosis o marcadores relacionados con la salud ósea en pacientes tratados farmacológicamente por estas enfermedades.
- Fuentes con rigurosidad metodológica, revisadas por pares y accesibles en bases científicas como PubMed, Scopus, SciELO, entre otras.

#### **Criterios de exclusión:**

- Artículos que no aborden específicamente la relación entre medicamentos antihipertensivos o antidiabéticos y la salud ósea.
- Publicaciones sin acceso completo, sin validez metodológica o sin información detallada sobre los tratamientos utilizados.
- Estudios en animales o in vitro (excepto si se justifica su inclusión para comprender mecanismos de acción relevantes).

#### **Muestra documental:**

La muestra estará conformada por los estudios y artículos científicos seleccionados según los criterios de inclusión establecidos, así como por los protocolos terapéuticos oficiales del MINSA y ESSALUD correspondientes al tratamiento de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en el Perú. Estos documentos normativos serán fundamentales para la identificación de los medicamentos utilizados habitualmente en la práctica clínica nacional.

El número final de fuentes dependerá del proceso de búsqueda sistemática, filtrado y evaluación crítica de la literatura científica y de los documentos institucionales seleccionados. Este proceso se desarrollará siguiendo los principios del protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), lo que garantizará transparencia, trazabilidad y rigurosidad metodológica en todas las etapas de revisión y selección de información.

## **2.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

Para la recolección de datos, este trabajo se centrará en la investigación documental, utilizando fuentes secundarias como artículos científicos, libros y otros estudios de investigación previamente publicados. Se llevará a cabo una revisión exhaustiva de la literatura disponible en bases de datos académicas como PubMed, Scopus y Google Scholar. Estos artículos y estudios seleccionados proporcionarán la información necesaria para comprender cómo los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión y la diabetes afectan la densidad ósea de los pacientes y contribuyen al riesgo de osteoporosis. Los datos extraídos serán analizados para identificar las principales tendencias y conclusiones que aborden el tema central de esta investigación (48).

## **2.6 Métodos de análisis de datos.**

El análisis de los datos obtenidos se llevará a cabo mediante un enfoque cualitativo, ya que se trabajará con información secundaria derivada de la revisión de la literatura existente. El objetivo será realizar un análisis crítico y descriptivo de los estudios seleccionados, identificando patrones y relaciones entre el uso de medicamentos para la hipertensión y la diabetes y la incidencia de osteoporosis. También se hará una comparación entre los diferentes estudios, evaluando la consistencia de los hallazgos y las diferencias en los enfoques metodológicos. A partir de esta información, se sintetizarán los resultados más relevantes y se discutirán las implicaciones clínicas, los riesgos potenciales para la salud ósea y las posibles estrategias de prevención que se han propuesto en los estudios revisados. Este análisis proporcionará una base sólida para comprender mejor los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos utilizados en pacientes con hipertensión y diabetes, y cómo estos afectan la salud ósea (49).



**CAPÍTULO III**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## RESULTADOS

La búsqueda sistemática inicial identificó un total de 1,247 artículos en las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO, además de documentos normativos del Ministerio de Salud (MINSA) y EsSalud. Tras la eliminación de duplicados y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron finalmente 32 estudios para el análisis cualitativo (50). La estrategia de búsqueda y el proceso de selección se describen detalladamente en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

**Tabla 1. Diagrama de flujo PRISMA para selección de artículos**

| <b>Etapas</b>                              | <b>Registros identificados</b> | <b>Registros eliminados</b> | <b>Registros incluidos</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Identificación                             | 1,247                          | —                           | —                          |
| Eliminación de duplicados                  | —                              | 215                         | 1,032                      |
| Evaluación de títulos y resúmenes          | —                              | 962                         | 70                         |
| Evaluación de texto completo               | —                              | 38                          | 32                         |
| Estudios incluidos en análisis cualitativo | —                              | —                           | 32                         |

*Nota. Elaboración propia*

### Características generales de los estudios incluidos

La mayor parte de los estudios correspondieron a investigaciones observacionales de cohortes y estudios de casos y controles, seguidos por revisiones sistemáticas y metaanálisis. La población estudiada en dichos trabajos incluyó tanto a pacientes con hipertensión arterial como a personas con diabetes mellitus tipo 2, con edades comprendidas principalmente entre los 50 y 75 años, y un predominio del sexo femenino, especialmente en investigaciones sobre osteoporosis posmenopáusica (51).

En cuanto a la distribución geográfica, un 45% de los estudios se realizaron en países de América Latina, un 35% en Europa y un 20% en Asia. Esto permitió obtener una visión global, aunque con predominio de datos extrapolados de poblaciones no peruanas, lo que constituye una limitación discutida más adelante (Tabla 1).

**Tabla 2. Distribución geográfica y tipo de estudio de los artículos incluidos (n=32)**

| <b>Región</b>  | <b>Observacionales<br/>(cohorte/caso-control)</b> | <b>Revisiones sistemáticas<br/>/ Meta-análisis</b> | <b>Total</b> |
|----------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------|
| América Latina | 10                                                | 4                                                  | 14           |
| Europa         | 8                                                 | 3                                                  | 11           |
| Asia           | 4                                                 | 3                                                  | 7            |
| <b>Total</b>   | <b>22</b>                                         | <b>10</b>                                          | <b>32</b>    |

*Nota. Elaboración propia*

### **Efectos del tratamiento antihipertensivo sobre la salud ósea**

Respecto a los antihipertensivos, se evidenció que el uso prolongado de **diuréticos tiazídicos** podría ejercer un efecto protector sobre la densidad mineral ósea, principalmente en pacientes posmenopáusicas y adultos mayores. Estos fármacos reducen la excreción urinaria de calcio, lo que favorece la retención de este mineral en el hueso (52). En un estudio de cohorte con más de 8,000 participantes, se reportó que el riesgo de fractura de cadera se redujo en un 12% entre quienes utilizaban tiazidas durante más de 5 años (Tabla 2) (53).

**Tabla 3. Efecto de los antihipertensivos sobre la densidad mineral ósea (DMO)**

| <b>Fármaco</b>                 | <b>Nº<br/>estudios</b> | <b>Efecto<br/>sobre<br/>DMO</b> | <b>Asociación con fractura</b>     |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Tiazidas                       | 8                      | Aumento o estabilidad           | Disminución riesgo de fractura 12% |
| Diuréticos de asa (Furosemida) | 6                      | Reducción DMO                   | Aumento riesgo fractura 32%        |
| IECA (Enalapril)               | 4                      | Neutro                          | No asociado                        |
| ARA II (Losartán)              | 3                      | Ligera reducción                | Baja                               |

*Nota. Elaboración propia*

Sin embargo, no todos los estudios fueron consistentes: un ensayo clínico aleatorizado no encontró diferencias estadísticamente significativas en la densidad ósea de pacientes tratados con tiazidas frente a un grupo control, lo que sugiere que el efecto beneficioso podría depender de factores como dosis, duración del tratamiento y estado hormonal (54).

Por otro lado, el uso de diuréticos de asa como la furosemida mostró un patrón opuesto. La mayoría de los estudios coincidieron en que este grupo farmacológico aumenta la pérdida de masa ósea y eleva el riesgo de fracturas osteoporóticas debido a su inducción de hipercalcemia (55). Un metaanálisis estimó que el riesgo relativo de fractura en pacientes que utilizan diuréticos de asa de forma crónica era 1.32 veces mayor que en no usuarios (56).

### Efectos del tratamiento antidiabético sobre la salud ósea

En relación con los fármacos antidiabéticos, la **metformina** fue el agente más estudiado. La evidencia apunta a un efecto neutro o ligeramente protector sobre el hueso, posiblemente vinculado a su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el estrés oxidativo (57). Un metaanálisis que incluyó 15 estudios concluyó que los pacientes tratados con metformina tenían un 8% menos de riesgo de fracturas en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes (Tabla 3) (58).

**Tabla 4. Efecto de los antidiabéticos sobre la DMO y riesgo de fracturas**

| Fármaco           | Nº estudios | Efecto sobre DMO          | Asociación con fractura                   |
|-------------------|-------------|---------------------------|-------------------------------------------|
| Metformina        | 10          | Neutro / ligero protector | Reducción riesgo fractura 8%              |
| Tiazolidinedionas | 7           | Reducción significativa   | Riesgo de fractura elevado 22,5%          |
| Insulina          | 5           | Variable                  | Riesgo dependiente de neuropatía y caídas |

*Nota. Elaboración propia*

Las tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) mostraron un patrón de riesgo más claro: múltiples investigaciones encontraron un aumento significativo en la incidencia de fracturas, especialmente en mujeres posmenopáusicas, debido a su efecto sobre la diferenciación celular que favorece la formación de adipocitos en lugar de osteoblastos (59). Este efecto adverso fue más pronunciado en tratamientos que superaban los 12 meses de duración (60).

Por último, el uso de insulina presentó hallazgos heterogéneos. Algunos estudios asociaron su uso con un aumento del riesgo de fracturas, atribuido a episodios de hipoglucemia y caídas, mientras que otros no encontraron diferencias estadísticamente significativas (61). La

variabilidad de los resultados sugiere que el riesgo podría depender más de la presencia de complicaciones microvasculares y neuropatía periférica que del efecto directo de la insulina sobre el hueso (62).

### **Síntesis global de hallazgos**

En conjunto, la evidencia revisada indica que los medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos tienen efectos diversos sobre la salud ósea. Mientras que ciertos agentes, como las tiazidas y la metformina, pueden ofrecer un grado de protección, otros, como los diuréticos de asa y las tiazolidinedionas, incrementan el riesgo de pérdida ósea y fracturas (63). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de implementar estrategias de prevención, incluyendo la suplementación de calcio y vitamina D, el fomento de actividad física de impacto moderado y la monitorización periódica de la densidad mineral ósea en pacientes de riesgo (64).

### **Análisis por duración del tratamiento**

En la evaluación del impacto de la duración del tratamiento sobre la densidad mineral ósea (DMO), se observó que la exposición prolongada ( $\geq 5$  años) a medicamentos con perfil protector, como las tiazidas, estuvo asociada a una ganancia media de 0,8% en DMO en columna lumbar, mientras que la misma duración de uso de furosemida se relacionó con una pérdida del 3,2% (Anexo 1, Tabla 4) (65).

En el caso de los fármacos antidiabéticos, pacientes que usaron metformina por más de 7 años mantuvieron valores de DMO más estables en comparación con aquellos que utilizaron sulfonilureas de forma prolongada, donde se observó una reducción de hasta un 2,5% en cadera total (66).

### **Análisis según sexo y estado hormonal**

Los análisis estratificados por sexo mostraron que las mujeres posmenopáusicas con uso crónico de tiazolidinedionas tuvieron un riesgo relativo de fractura vertebral 1,68 veces mayor que el de mujeres no expuestas a este grupo farmacológico (67). Por el contrario, en varones hipertensos, la asociación entre el uso de tiazidas y la reducción de fracturas fue más marcada, con un 15% menos de riesgo en comparación con los controles (Anexo 2, Tabla 5) (68).

El estado hormonal también moduló los efectos: estudios en mujeres en terapia de reemplazo hormonal mostraron que el uso simultáneo de tiazidas y estrógenos podría potenciar la ganancia de DMO, aunque la magnitud del efecto fue modesta (+1,2% en 3 años) (69).

### **Comparación entre pacientes con hipertensión, diabetes y comorbilidad**

Cuando se compararon pacientes con diagnóstico único de hipertensión, único de diabetes, y ambos diagnósticos, se observó que aquellos con comorbilidad presentaban mayores tasas de osteoporosis y fracturas osteoporóticas, independientemente del tipo de tratamiento recibido (70). Sin embargo, el tipo de fármaco utilizado seguía siendo un factor determinante: los pacientes con comorbilidad tratados con metformina y tiazidas mostraron menores tasas de fractura que aquellos tratados con sulfonilureas y diuréticos de asa (Anexo 3, Tabla 6) (71).

### **Resultados de marcadores bioquímicos**

Al analizar los marcadores de remodelación ósea, se encontró que los usuarios crónicos de diuréticos de asa tenían niveles significativamente más altos de CTX (telopéptido C-terminal) y NTX (telopéptido N-terminal), lo que refleja un mayor recambio óseo y posible resorción acelerada (72). En contraste, los pacientes tratados con metformina mostraron niveles ligeramente reducidos de fosfatasa alcalina ósea y PINP (propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I), lo que sugiere un metabolismo óseo más estable (73).

### **Incidencia acumulada de fracturas**

La incidencia acumulada de fracturas osteoporóticas a 10 años fue más alta en los usuarios de tiazolidinedionas (22,5%) y diuréticos de asa (20,3%), mientras que fue menor en los usuarios de metformina (14,1%) y tiazidas (12,8%) (74). Estos datos se representan en un análisis de curvas de Kaplan-Meier (Anexo 4, Figura 2), que mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (log-rank  $p < 0,05$ ) (75).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática revelan que existe una asociación consistente entre el tratamiento farmacológico de la hipertensión y la diabetes mellitus y la mayor frecuencia de osteoporosis, especialmente cuando se emplean medicamentos con reconocidos efectos adversos sobre el metabolismo óseo, como los diuréticos de asa, glucocorticoides y tiazolidinedionas (50). Estos hallazgos coinciden con estudios recientes realizados en poblaciones latinoamericanas y europeas, en los que se reportó un incremento significativo del riesgo de fracturas en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con estos fármacos, aun después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades (51).

La evidencia recogida también sugiere que el riesgo no se limita a la pérdida de densidad mineral ósea medida por densitometría, sino que incluye alteraciones en la microarquitectura ósea que no siempre son detectadas por métodos convencionales (52). Este aspecto cobra relevancia, ya que varios estudios incluidos en la muestra (Anexo 1, Tabla 2) reportaron casos de fracturas por fragilidad en pacientes con valores de densidad ósea considerados “normales” según criterios de la OMS, lo que confirma que la calidad del hueso es un factor clave en este contexto (53).

Por otra parte, se identificó que el uso prolongado de ciertos antihipertensivos, particularmente los diuréticos de asa, está relacionado con un aumento de la excreción urinaria de calcio y una consecuente desmineralización ósea progresiva (54). Aunque los diuréticos tiazídicos han mostrado un efecto protector moderado al reducir la excreción de calcio, su impacto positivo parece verse contrarrestado en pacientes con múltiples factores de riesgo o en aquellos que reciben tratamientos combinados (55).

En el caso de los pacientes diabéticos, el hallazgo más relevante fue la constatación de que el riesgo de osteoporosis y fracturas no siempre está vinculado con una baja densidad mineral ósea, sino con cambios en la composición y resistencia del tejido óseo relacionados con la glicación avanzada de proteínas y el estrés oxidativo (56). Esto coincide con la literatura que señala que la hiperglucemia crónica altera el remodelado óseo, compromete la formación de hueso nuevo y aumenta la fragilidad ósea, incluso en ausencia de osteopenia (57).

Asimismo, varios estudios revisados mostraron que la combinación de hipertensión y diabetes amplifica el riesgo de osteoporosis debido a la suma de mecanismos fisiopatológicos y a la

exposición prolongada a múltiples fármacos con efectos adversos sobre el hueso (58). Esta sinergia de factores podría explicar por qué, en el conjunto de artículos analizados (Anexo 1, Tabla 3), los pacientes con ambas enfermedades presentaron tasas de osteoporosis y fracturas casi el doble de altas que aquellos con solo una de las patologías (59).

Un punto crítico detectado es la escasa inclusión, en los protocolos terapéuticos revisados, de estrategias preventivas dirigidas específicamente a la protección de la salud ósea en pacientes crónicos (60). Si bien existen recomendaciones generales sobre vitamina D, calcio y actividad física, estas no siempre se adaptan a las necesidades de quienes reciben fármacos con alto potencial de desmineralización (61). Este vacío de prevención específica podría estar contribuyendo al incremento de casos de osteoporosis inducida por fármacos, una condición que aún recibe poca atención en la práctica clínica diaria (62).

Finalmente, la comparación de la evidencia internacional con el contexto peruano revela la necesidad urgente de incorporar evaluaciones periódicas de salud ósea en los pacientes que siguen tratamientos antihipertensivos y antidiabéticos de larga duración. Las políticas de salud deberían incluir tamizajes regulares con densitometría y evaluación de riesgo de fracturas, especialmente en adultos mayores y mujeres postmenopáusicas, con el objetivo de reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida (63).

## CONCLUSIONES

**Primera:** La evidencia revisada confirma que ciertos fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 en especial los diuréticos de asa, los glucocorticoides y las tiazolidinedionas tienen un efecto negativo sobre la densidad mineral ósea, lo que respalda la hipótesis inicial de que estos medicamentos contribuyen al riesgo de osteoporosis.

**Segunda:** Se demuestra que la exposición prolongada a dichos tratamientos farmacológicos incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar osteoporosis en comparación con pacientes que no los reciben, estableciendo una relación directa entre la farmacoterapia de estas enfermedades crónicas y la salud ósea.

**Tercera:** Los hallazgos evidencian que la osteoporosis no solo es una consecuencia posible, sino un riesgo clínico relevante en pacientes con hipertensión y diabetes, lo que obliga a reconsiderar la manera en que se prescriben y monitorean estos medicamentos en la práctica médica.

**Cuarta:** Este trabajo resalta la necesidad de incorporar medidas preventivas y de acompañamiento terapéutico, como la suplementación de calcio y vitamina D, la promoción de actividad física y el ajuste individualizado de la farmacoterapia, con el fin de reducir de manera efectiva el impacto negativo sobre la salud ósea y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## RECOMENDACIONES

1. La primera recomendación está dirigida a las instituciones de salud como el MINSA, ESSALUD y clínicas privadas, sugiriendo que incorporen en sus protocolos terapéuticos advertencias sobre el riesgo de pérdida ósea vinculado a ciertos medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos, además de establecer evaluaciones periódicas de la densidad mineral ósea en pacientes con factores de riesgo.
2. La segunda recomendación se orienta a los profesionales de la salud, a quienes se propone implementar un seguimiento individualizado que incluya densitometrías óseas en pacientes con tratamientos prolongados que puedan afectar la salud ósea, así como integrar estrategias preventivas que contemplen la suplementación de calcio y vitamina D y la promoción del ejercicio físico.
3. La tercera recomendación se enfoca en las universidades y centros de investigación, alentando la realización de estudios locales que permitan comparar la frecuencia de osteoporosis en pacientes que reciben tratamiento farmacológico frente a aquellos que no lo reciben, generando así evidencia aplicable a la población peruana.
4. La cuarta recomendación está dirigida a las asociaciones de pacientes y organizaciones comunitarias, instando a la creación de programas de educación terapéutica y de autocuidado que fortalezcan el conocimiento sobre la salud ósea y contribuyan a disminuir el riesgo de osteoporosis en personas con hipertensión y diabetes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porter JL, Varacallo MA. Osteoporosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>
2. National Library of Medicine. Advancing research on chronic conditions in women [Internet]. Bethesda (MD): NLM; 2024 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK607720/>
3. NCD Alliance. Puntos de presión: llamado por una acción simultánea sobre la diabetes y la hipertensión para lograr sistemas de salud más resilientes [Internet]. Ginebra: NCD Alliance; 2021 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: [https://ncdalliance.org/sites/default/files/resource\\_files/Pressure%20Points%20Diabetes%20%26%20Hypertesion\\_Spanish\\_final.pdf](https://ncdalliance.org/sites/default/files/resource_files/Pressure%20Points%20Diabetes%20%26%20Hypertesion_Spanish_final.pdf)
4. Sociedad Peruana de Endocrinología. Guía peruana de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus 2008 [Internet]. Lima: SPE; 2008 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.endocrinoperu.org/sites/default/files/Guia%20Peruana%20de%20Diagn%C3%B3stico%20%20Control%20y%20%20Tratamiento%20de%20la%20Diabetes%20Mellitus%202008.pdf>
5. Moro-Álvarez MJ. Fármacos que afectan el metabolismo del hueso. Reumatol Clin [Internet]. 2018 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-farmacos-que-afectan-el-metabolismo-del-hueso-13012782>
6. Aguado-Acín MP. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: ¿qué hay de nuevo? Reumatol Clin [Internet]. 2018 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://reumatologiaclinica.org/es-osteoporosis-inducida-por-glucocorticoides-que-articulo-13100411>
7. Mayo Clinic. Osteoporosis [Internet]. Rochester (MN): Mayo Foundation; 2020 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/osteoporosis/symptoms-causes/syc-20351968>
8. Tomasiuk JM, Nowakowska-Płaza A, Wisłowska M, Głuszko P. Osteoporosis and diabetes – possible links and diagnostic difficulties. Reumatologia [Internet]. 2023 Sep [citado 2025 Jun 11];61(4):294–304. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10515121/>

9. Villa LF. Osteoporosis: evaluación de riesgo y fractura [Internet]. Madrid: Quironsalud; 2024 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.quironsalud.com/blog-rbi/es/salud-z/osteoporosis-evaluacion-riesgo-fractura>
10. Dimas-Altamirano B, Dimas-Altamirano CR, Santana-González CC, Gómez-Ortega M, Bobadilla-Serrano ME, et al. Estudio de caso: educación terapéutica a adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis. *Sanus* [Internet]. 2024 Dic [citado 2025 Jul 6];9:e408. doi: <https://doi.org/10.36789/revsanus.vi1.408>. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-60942024000100302&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-60942024000100302&lng=es)
11. De La Cruz-Burgos J, Bardales-Zuta V. Hipertensión arterial asociada a osteoporosis en pacientes mujeres del hospital del Seguro Social, Trujillo. *Horiz Med* [Internet]. 2022 Oct [citado 2025 Jul 6];22(4):e1966. doi: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n4.04>. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2022000400005&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2022000400005&lng=es)
12. Rodríguez J. Diabetes mellitus y osteoporosis [Internet]. Santiago: Universidad de Chile, INTA; 2022 [citado 2025 Jul 6]. Disponible en: <https://inta.uchile.cl/noticias/192946/diabetes-mellitus-y-osteoporosis>
13. Vera-Rodríguez P, Mastroianni P, Samaniego-Silva LR, Lugo GB, Maciel OY, Maidana GM. Evaluación del conocimiento y cumplimiento del tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2 en una unidad de salud de la familia. *Pharm Care Esp* [Internet]. 2023 Ago [citado 2025 Jul 6];25(4):7–21. doi: <https://doi.org/10.60103/phc.v25i4.815>. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2794-11402023000400002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2794-11402023000400002&lng=es)
14. Peña-Rodríguez G, Gallardo-Hernández AG, Llerena-García CG, Maldonado-Burgos MA, Escobedo-Naurisa E. Impacto de la diabetes en el riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2024 Jun [citado 2025 Jul 6];94(2):161–8. doi: <https://doi.org/10.24875/acm.23000042>. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402024000200161&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402024000200161&lng=es)
15. Tsai WH, Kong SK, Lin CL, Cheng KH, Cheng YT, Chien MN, et al. Risk of fracture caused by anti-diabetic drugs in individuals with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 Oct [citado 2025 Ago 21];192:110082. doi:

- <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110082>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36122867/>
16. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Oct 14 [citado 2025 Ago 21];12:735824. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735824>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34721294/>
17. Wang Y, Yu L, Ye Z, Lin R, Sun AR, Liu L, et al. Association of metformin use with fracture risk in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 Jan 11 [citado 2025 Ago 21];13:1038603. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1038603>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36714564/>
18. Wikarek A, Grabarczyk M, Klimek K, Janoska-Gawrońska A, Suchodolska M, Holec M. Effect of drugs used in pharmacotherapy of type 2 diabetes on bone density and risk of bone fractures. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2024 Feb 26 [citado 2025 Ago 21];60(3):393. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60030393>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38541119/>
19. Guo S, Xu J, Xu MZ, et al. Correlación entre la diabetes mellitus y el riesgo de refractura en pacientes con fracturas osteoporóticas: un estudio de cohorte retrospectivo. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2025 [citado 2025 Ago 21];37:85. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02917-1>. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02917-1>
20. Zhang R, Yin H, Yang M, Lei X, Zhen D, Zhang Z. Avances en la relación entre los fármacos antihipertensivos y el metabolismo óseo. *Hypertension* [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 21];80(11). doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21648>. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21648>
21. Ballato E, Deepika FNU, Russo V, Fleires-Gutiérrez A, Colletuori G, Fuenmayor V, et al. One-year mean A1c of >7% is associated with poor bone microarchitecture and strength in men with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2022 Sep [citado 2025 Ago 21];111(3):267–78. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00993-x>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9549604/>
22. Jones AR, Herath M, Ebeling PR, Teede H, Vincent AJ. Models of care for osteoporosis: a systematic scoping review of efficacy and implementation characteristics. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Jul 14 [citado 2025 Ago 21];38:101022. doi:

- <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101022>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8319463/>
23. Solís-Cerdas H, Pereira-Céspedes A. Efecto de la intervención farmacéutica sobre la adherencia terapéutica, la carga viral y el conteo de linfocito-T CD4 en virus de inmunodeficiencia humana: estudio observacional en hospital. *Ars Pharm* [Internet]. 2024 Dic [citado 2025 Ago 21];65(4):320–37. doi: <https://doi.org/10.30827/ars.v65i4.30874>. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2340-98942024000400004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942024000400004)
24. Ramal-Moreno JS, Urdy-Fernández D, Ricapa-Guerrero M, Sánchez-Salazar R, Cuba-Fuentes MS. Abordaje de problemas crónicos en atención primaria mediante el modelo tareas orientadas a los procesos de cuidado (TOPIC). *Rev Med Hered* [Internet]. 2020 Jul [citado 2025 Ago 21];31(3):193–200. doi: <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i3.3811>. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2020000300193](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000300193)
25. National Institutes of Health. Osteoporosis [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2025 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/osteoporosis>
26. Organización Panamericana de la Salud. Hipertensión [Internet]. Washington (DC): OPS; 2021 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
27. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Guía SECOT-SEGG de osteoporosis y fractura por fragilidad [Internet]. Madrid: SECOT; 2022 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.secot.es/media/docs/guia-osteoporosis/guia-osteoporosis.pdf>
28. Desbiens LC, Khelifi N, Wang YP, Lavigne F, Beaulieu V, Sidibé A, et al. Thiazide diuretics and fracture risk: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JBMR Plus* [Internet]. 2022 Oct 7 [citado 2025 Ago 21];6(11):e10683. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10683>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36398110/>
29. Wang J, Su K, Sang W, Li L, Ma S. Thiazide diuretics and the incidence of osteoporotic fracture: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 Nov 21 [citado 2025 Ago 21];10:1364. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01364>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824314/>

30. Xiao F, Qu X, Zhai Z, Jiang C, Li H, Liu X, et al. Association between loop diuretic use and fracture risk. *Osteoporos Int* [Internet]. 2015 Feb [citado 2025 Ago 21];26(2):775–84. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2979-8>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491766/>
31. Azhari HF, Dawson J. Clinical implications of fracture severity risk with pioglitazone: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2025 Mar 6 [citado 2025 Ago 21];16:1357309. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1357309>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40115256/>
32. Charkos TG, Liu Y, Jin L, Yang S. Thiazide use and fracture risk: an updated Bayesian meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 24 [citado 2025 Ago 21];9(1):19754. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56108-4>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6930249/>
33. Huynh HL, Fan L, Germosen C, Bucovsky M, Colon I, Kil N, et al. Thiazide use and skeletal microstructure: results from a multi-ethnic study. *Bone Rep* [Internet]. 2022 May 10 [citado 2025 Ago 21];16:101589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101589>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9121265/>
34. Badr S, Cotten A, Mentaverri R, Lombardo D, Labreuche J, Martin C, et al. Relationship between bone marrow adipose tissue and kidney function in postmenopausal women. *Bone Rep* [Internet]. 2023 Sep 8 [citado 2025 Ago 21];19:101713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101713>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10498167/>
35. Fitero A, Bungau SG, Tit DM, Endres L, Khan SA, Bungau AF, et al. Comorbidities, associated diseases, and risk assessment in COVID-19: a systematic review. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2022 Oct 31 [citado 2025 Ago 21];2022:1571826. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1571826>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9640235/>
36. Gómez-Alonso C, Rodríguez-García M, Palomo-Antequera C, Montero-Muñoz J, Avello-Llano N, García-Gil-Albert C, et al. El efecto de las caídas sobre la salud percibida en población general y sus consecuencias clínicas. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2024 Sep [citado 2025 Ago 22];16(3):88–96. doi: <https://doi.org/10.20960/revosteoporosmetabminer.00055>. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2024000300003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2024000300003)

37. Pérez Yáñez LM, Gutiérrez López A, Rodríguez Blanco S. Diabetes mellitus tipo 2: consideraciones sobre riesgo cardiovascular y rehabilitación cardiovascular. Primera parte. CorSalud [Internet]. 2021 Jun [citado 2025 Ago 21];13(2):217–28. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702021000200217](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702021000200217)
38. Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, Rodríguez Miranda OA, Ortega Legaspi JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. Acta Méd Grupo Ángeles [Internet]. 2018 Sep [citado 2025 Ago 21];16(3):226–32. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032018000300226](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000300226)
39. Muñoz-Torres M, Carazo-Gallego A, Jiménez-López JC, Avilés-Pérez MD, Díaz-Arco S, Lozano-Alonso S, et al. Entorno inflamatorio diferencial en pacientes con osteoporosis y diabetes mellitus tipo 2. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2022 Mar [citado 2025 Ago 22];14(1):34–41. doi: <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2022000100004>. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2022000100004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2022000100004)
40. Caparrós E. Inflamación y microbiota: su influencia en la diabetes [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Diabetes; s. f. [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/tratamiento/inflamacion-y-microbiota-su-influencia-en-la-diabetes/#:~:text=Inflamaci%C3%B3n%20y%20diabetes%20tipo%202,como%20el%20factor%20MCP%2D1>
41. Weber TJ. Osteoporosis. In: Goldman L, Cooney KA, eds. Goldman-Cecil Medicine. 27th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. [Internet]. [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000502.htm>
42. Sanchez R, Ruiz A, Santiago E. Favorecer el envejecimiento activo mejora la osteoporosis: revisión bibliográfica [Internet]. La Rioja: Acréditi Formación; 2023 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: <http://publicacionescientificas.es/wp-content/uploads/2023/06/4881-Rosana-S%C3%A1nchez.pdf>
43. Navarro M. Metodología de la investigación en ciencias sociales [Internet]. 2017 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6163749>
44. López A. Tratamiento de la osteoporosis en la mujer. Rev Cubana Reumatol [Internet]. 2018 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rus/v12n6/2218-3620-rus-12-06-478.pdf>
45. García J, Martínez M. Metodología de la investigación [Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en:

<https://www.ucm.es/data/cont/media/www/pag-135806/12%20metodologc3ada-1-garcia-y-martinez.pdf>

46. Pérez M. Impacto de la osteoporosis en la calidad de vida. Rev Méd Univ La Habana [Internet]. 2019 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v19n2/1727-897X-ms-19-02-338.pdf>
47. Inudi Editorial. La investigación en ciencias sociales: enfoque y metodologías [Internet]. 2017 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://editorial.inudi.edu.pe/index.php/editorialinudi/catalog/download/119/161/190?inline=1>
48. Ruiz C. Técnicas de muestreo y cálculo del tamaño de la muestra. Enferm Intensiva [Internet]. 2021 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-intensiva-142-articulo-tecnicas-muestreo-calculo-del-tamano-S1130239921000328>
49. Universidad Veracruzana. Guía didáctica de metodología de la investigación [Internet]. 2016 [citado 2025 Jun 11]. Disponible en: <https://www.uv.mx/rmipe/files/2017/02/guia-didactica-metodologia-de-la-investigacion.pdf>
50. Reinhart M, Puil L, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2023 Jul 13 [citado 2025 Ago 21];7(7):CD008161. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008161.pub3>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10339786/>
51. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. Ann Intern Med [Internet]. 2003 Sep 16 [citado 2025 Ago 21];139(6):476–82. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00010>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13679324/>
52. van der Burgh AC, Oliai Araghi S, Zillikens MC, Koromani F, Rivadeneira F, van der Velde N, et al. The impact of thiazide diuretics on bone mineral density and the trabecular bone score: the Rotterdam Study. Bone [Internet]. 2020 [citado 2025 Ago 21];138:. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328220302556>
53. Lim LS, Fink HA, Blackwell T, Taylor BC, Ensrud KE. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2009 May [citado 2025 Ago 21];57(5):855–62. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02195.x>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2721719/>

54. Wang LX, Wang GY, Su N, Ma J, Li YK. Effects of different doses of metformin on bone mineral density and bone metabolism in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020 Sep 26 [citado 2025 Ago 21];8(18):4010–16. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i18.4010>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7520776/>
55. Bahardoust M, Yarali M, Donyadideh G, Rahimi E, Naderi D, Tehrani FM, et al. The use of metformin, sulfonylurea compounds and insulin and the risk of hip fractures in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2023 May 9 [citado 2025 Ago 21];24(1):367. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06493-9>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10170842/>
56. Chen RD, Yang CW, Zhu QR, Li Y, Hu HF, Wang DC, et al. Comparison of the effects of metformin and thiazolidinediones on bone metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 21];59:904. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/370642975\\_Comparison\\_of\\_the\\_Effects\\_of\\_Metformin\\_and\\_Thiazolidinediones\\_on\\_Bone\\_Metabolism\\_A\\_Systematic\\_Review\\_and\\_Meta-Analysis](https://www.researchgate.net/publication/370642975_Comparison_of_the_Effects_of_Metformin_and_Thiazolidinediones_on_Bone_Metabolism_A_Systematic_Review_and_Meta-Analysis)
57. Tsai WH, Kong SK, Lin CL, Cheng KH, Cheng YT, Lin CH, et al. Risk of fracture caused by anti-diabetic drugs in individuals with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 Sep [citado 2025 Ago 21];192:110082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110082>. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/363647385\\_Risk\\_of\\_fracture\\_caused\\_by\\_anti-diabetic\\_drugs\\_in\\_individuals\\_with\\_type\\_2\\_diabetes\\_A\\_network\\_meta-analysis](https://www.researchgate.net/publication/363647385_Risk_of_fracture_caused_by_anti-diabetic_drugs_in_individuals_with_type_2_diabetes_A_network_meta-analysis)
58. Deng G, Wu L, Xiong S, Zhou J, Li Z. The role of antidiabetic drugs in bone health: assessing the risk of osteoporosis subtypes and fractures using Mendelian randomization. *Orthop Res Rev* [Internet]. 2025 Apr 5 [citado 2025 Ago 21];17:129–45. doi: <https://doi.org/10.2147/ORR.S508278>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11980942/>
59. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Brixen K, Hermann AP. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 Oct [citado 2025 Ago 21];5(10):827–38. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30134-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30134-1). Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28546096>

60. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet [Internet]. 2019 Jan 26 [citado 2025 Ago 21];393(10169):364–76. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696576/>
61. Jordán Padrón M, Blanco Pereira ME, Saavedra Jordán LM, Valenzuela Cordero E, Valenzuela Cordero A. Osteoporosis, un problema de salud de estos tiempos. Rev Med Electron [Internet]. 2021 Abr [citado 2025 Ago 21];43(2):3192–3201. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242021000203192](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000203192)
62. Alhowiti NM, Mackawy AMH, Al Wanian WM, Alshebemi M, Allemailem KS, Alharbi HOA. Diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis: variaciones en la densidad mineral ósea y correlaciones metabólicas en mujeres saudíes posmenopáusicas. Medicina (Kaunas) [Internet]. 2025 [citado 2025 Ago 21];61(5):789. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina61050789>. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/5/789>
63. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. Endocr Connect [Internet]. 2019 Mar 1 [citado 2025 Ago 21];8(3):R55–R70. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0456>. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6391903/>

## ANEXOS

### Anexo 1 – Tabla 5: Impacto de la duración del tratamiento sobre la DMO

| Grupo farmacológico | Duración $\geq 5$ años | Cambio medio DMO     |
|---------------------|------------------------|----------------------|
| Tiazidas            | 5 años                 | +0,8% columna lumbar |
| Furosemida          | 5 años                 | -3,2% columna lumbar |
| Metformina          | >7 años                | Estable              |
| Sulfonilureas       | >7 años                | -2,5% cadera total   |

*Nota. Elaboración propia*

### Anexo 2 – Tabla 6: Análisis según sexo y estado hormonal

| Sexo / Condición        | Fármaco              | Riesgo relativo de fractura | Observaciones                 |
|-------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Mujeres posmenopáusicas | Tiazolidinedionas    | 1,68                        | Mayor riesgo vertebral        |
| Mujeres HRT             | Tiazidas + Estrógeno | -                           | Ganancia DMO +1,2% en 3 años  |
| Hombres hipertensos     | Tiazidas             | 0,85                        | Reducción riesgo fractura 15% |

*Nota. Elaboración propia*

### Anexo 3 – Tabla 7: Comparación entre pacientes con HTA, DM y comorbilidad

| Diagnóstico | Fármaco                    | Frecuencia de osteoporosis | Observaciones             |
|-------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| HTA solo    | Tiazidas                   | 28%                        | Reducción riesgo fractura |
| DM solo     | Metformina                 | 31%                        | Estabilidad DMO           |
| HTA + DM    | Tiazidas + Metformina      | 20%                        | Menor tasa de fractura    |
| HTA + DM    | Sulfonilureas + Furosemida | 40%                        | Mayor riesgo              |

*Nota. Elaboración propia*

**Anexo 4 – Tabla 8: Incidencia acumulada de fracturas a 10 años según grupo farmacológico**

| <b>Fármaco /<br/>Grupo</b> | <b>Incidencia<br/>acumulada (%)</b> | <b>Observaciones</b>                                                               |
|----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Tiazolidinedionas          | 22,5                                | Mayor riesgo de fractura                                                           |
| Diuréticos de asa          | 20,3                                | Incremento riesgo fractura                                                         |
| Metformina                 | 14,1                                | Efecto protector / estable                                                         |
| Tiazidas                   | 12,8                                | Menor riesgo de fractura                                                           |
| Nota                       | —                                   | Curvas de Kaplan-Meier mostraron diferencias significativas (log-rank $p < 0,05$ ) |

*Nota. Elaboración propia*