

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

S. AZRIEL MIRA, E. JÓDAR GIMENO, G. MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA
Y F. HAWKINS CARRANZA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN.
HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. MADRID.

Recientemente, se ha descrito en sujetos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) una elevada incidencia de osteopenia y osteoporosis. En los pacientes con infección por VIH tratados con el tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) se ha objetivado una mayor frecuencia de baja masa ósea que en la población general. Pero también se ha documentado una desmineralización ósea mayor de la esperada en pacientes sin tratamiento antirretrovírico, lo que sugiere que la propia infección vírica puede ser el origen de la osteopenia, mediada por la activación inmune y las citocinas. La variedad y la complejidad de los cambios del metabolismo óseo en estos pacientes y los diferentes mecanismos posibles desencadenantes de la pérdida de masa ósea pueden haber contribuido, entre otros factores, al amplio rango de frecuencias de esta complicación metabólica y a los datos contradictorios sobre el papel que desempeña la terapia antirretrovírica. El conocimiento de la etiopatogenia de estas alteraciones óseas, hasta ahora desconocida, permitirá aplicar las medidas preventivas y terapéuticas más idóneas en la población con VIH.

PALABRAS CLAVE: osteopenia, osteoporosis, infección VIH, terapia antirretrovírica.

Recently, a high incidence of osteopenia and osteoporosis has been observed in individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV). HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy have a high prevalence of reduced bone mineral density. However, patients not receiving antiretrovirals also have a higher than expected prevalence of osteopenia, which suggests that HIV itself may be a contributing factor, mediated by immune activation and cytokines. The variety and complexity of changes in bone metabolism in patients with HIV infection and the different possible mechanisms triggering bone mineral loss, may contribute to the wide range of mineral loss observed and to the uncertainty of the role of specific antiretroviral medications. An improved understanding of the pathogenesis of these bone disorders should result in better preventive and therapeutic measures.

KEY WORDS: osteopenia, osteoporosis, HIV infection, antiretroviral medications.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones óseas y del metabolismo mineral descritas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hasta la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) resultaban una curiosidad científica en unos pacientes con un pronóstico de supervivencia muy limitado debido a la presencia de pluripatología devastadora como las infecciones oportunistas, las neoplasias o la caquexia¹⁻³. La publicación en los últimos años de casos de fracturas osteoporóticas^{4,5} y de necrosis avascular⁶⁻⁸, así como la descripción reciente de una baja masa ósea en enfermos tratados con TARGA, han motivado un

interés creciente en las alteraciones del metabolismo óseo, como un problema emergente en esta población. Tanto la osteopenia y osteoporosis como la osteonecrosis se consideran actualmente complicaciones propias de la infección por VIH y/o del tratamiento antirretrovírico. Pero su impacto real, materializado en fracturas óseas patológicas, probablemente tenga lugar en los próximos años, con repercusión importante en la calidad de vida de los enfermos y en el coste sanitario.

Aunque en la «era pre-TARGA» ya se habían descrito cambios en el metabolismo mineral y óseo, tanto densitométricos como en la histomorfometría de estos pacientes, la mayoría de los trabajos sobre este tema se han difundido en los últimos 4 años, haciendo especial hincapié en las posibles interacciones entre el VIH, el TARGA y el metabolismo óseo, a pesar de lo cual, la etiopatogenia de estas complicaciones metabólicas sigue aún sin resolverse.

Es necesario poder identificar la causa de estas alteraciones para intentar prevenir su aparición y todas sus consecuencias.

Las implicaciones prácticas serán opuestas si es la propia infección vírica el origen de la osteopenia o si es el TARGA el responsable. En caso de demostrarse que el VIH es la causa directa, la solución radicaría en encontrar aquella terapia óptima que suprimiese la infección. Las pautas terapéuticas intensivas empleadas hasta ahora no han sido capaces de frenar completamente la replicación vírica, y las pautas conservadoras, de menor potencia, no han logrado mantener la supresión vírica. Estos datos sugieren que, al menos por ahora, el TARGA deberá mantenerse de forma indefinida para conseguir una supresión sostenida del VIH. Si se demuestra la participación de algún grupo antirretrovírico, en concreto en la instauración de la pérdida de masa ósea, se podrían replantear los regímenes terapéuticos utilizados.

Por otra parte, en los pacientes con enfermedad avanzada, son frecuentes una serie de condiciones independientes de la propia infección que favorecen la disminución de la masa ósea. Entre éstos destacarían la inmovilización prolongada, la

Correspondencia: S. Azriel Mira.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía km 5,4.
28041 Madrid.
Correo electrónico: sharonazriel@airtel.net

presencia de enfermedades crónicas, la toma frecuente de fármacos osteopenizantes, la pérdida de peso intensa o *wasting syndrome*, la malnutrición y malabsorción, el déficit de calcitriol y el hipogonadismo. Aunque en la «era TARGA» dichas condiciones son más infrecuentes debido a la mejoría inmunológica de los pacientes.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO ANTES DE LA INSTAURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO DE GRAN ACTIVIDAD

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Antes de la «era TARGA», los escasos estudios indicaban que el metabolismo mineral y óseo estaba levemente afectado en los sujetos con infección por VIH.

Paton et al demostraron que la densidad mineral ósea (DMO) lumbar medida por absorciometría dual con rayos X (DEXA) en hombres con infección por VIH era significativamente menor que los controles, sin diferencias a nivel corporal total y en cadera. Ningún paciente presentó osteoporosis por criterios densitométricos. El seguimiento longitudinal demostró un descenso leve pero significativo de la DMO corporal total, sin cambios en el resto de las localizaciones⁹.

REMODELADO ÓSEO

En un trabajo anterior al comentado, se examinó el remodelado óseo y sus marcadores bioquímicos, objetivándose una disminución significativa del recambio óseo con descenso de la concentración de osteocalcina y de la relación calcio urinario/creatinina en pacientes con infección por VIH frente a controles sanos. Estos cambios analíticos eran independientes de la intensidad de la enfermedad, no demostrándose correlación entre los valores de osteocalcina y el recuento celular de CD4⁺. Aunque la masa ósea era menor en los pacientes con VIH, no logró alcanzar significación estadística respecto al grupo control¹⁰.

HISTOMORFOMETRÍA

En el primer estudio histomorfométrico realizado en esta población, se objetivó un descenso marcado del remodelado óseo con disminución principalmente de la formación ósea y sin variaciones en la mineralización en los pacientes no tratados. Los niveles de linfocitos CD4⁺ se correlacionaron no solamente con las concentraciones de osteocalcina y los parámetros histomorfométricos de formación ósea, sino también con ciertos marcadores nutricionales proteicos como la albúmina y la transferrina. Estos cambios fueron más importantes en los pacientes con enfermedad más grave, a diferencia de los resultados del trabajo reseñado anteriormente. No se observaron alteraciones del contenido mineral óseo medido a nivel lumbar (L2-L4) y femoral mediante absorciometría fotónica dual respecto a la población de referencia¹¹.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS LA INSTAURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO DE GRAN ACTIVIDAD

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Los datos disponibles sobre la masa ósea desde la introducción del TARGA son mucho más contradictorios que aquéllos publicados anteriormente. La diversidad y la complejidad de los cambios en el metabolismo mineral y óseo en pacientes con infección por VIH, los múltiples mecanismos causantes de la pérdida ósea, los diferentes estadios de enfermedad en las investigaciones clínicas, así como la influencia de tratamientos previos antirretrovíricos y de otros fármacos osteopenizantes, no valorados en algunas publicaciones, pueden contribuir en parte a los distintos resultados obtenidos sobre esta complicación metabólica.

A partir del año 2000, surgen varios trabajos de corte transversal que comunican una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con infección por VIH comparada con la población general,

que oscila según las series entre el 20% y el 68%, y entre el 2% y el 20%, respectivamente¹². La diversidad de frecuencias halladas podría deberse a una serie de circunstancias: al mayor o menor número de localizaciones óseas medidas por DEXA; al empleo de criterios diagnósticos densitométricos diferentes (*T-score* frente a *Z-score*); al rango de edades de los pacientes, en general en la década que corresponde al pico de masa ósea, y a las variaciones intersexo, siendo en general más frecuente esta complicación en hombres.

Dado que el número de mujeres estudiadas ha sido escaso, no se deberían extrapolar las conclusiones de la mayoría de los trabajos a la población femenina, aunque datos recientes apuntan a una tendencia similar. En un estudio realizado exclusivamente en mujeres tratadas con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) se demostró una tasa elevada de osteopenia y osteoporosis, aunque un porcentaje no despreciable de las pacientes presentaba amenorrea secundaria¹³. Posteriormente, se ha confirmado un riesgo 2,5 veces superior de osteopenia en mujeres tratadas con TARGA respecto a controles sanas, sin diferencia en la frecuencia de osteoporosis¹⁴.

Asimismo, se ha demostrado una disminución de la DMO en niños con infección por VIH en tratamiento con TARGA^{15,16}. El primer estudio transversal que mostraba una mayor prevalencia de masa ósea baja fue el de Tebas et al. Estudiaron una cohorte de 112 hombres mediante DEXA: 17 individuos sanos seronegativos, 60 pacientes con infección por el VIH tratados con TARGA que incluía un inhibidor de la proteasa (IP) y 35 sin IP. La frecuencia de osteopenia u osteoporosis a nivel lumbar (según criterios de *T-score*) en los pacientes tratados con IP fue del 50%, con un riesgo dos veces mayor de osteoporosis respecto a los sujetos no tratados con IP. A nivel de la cadera también se confirmó mayor frecuencia de osteopenia en los tratados con IP (por *Z-score*)¹⁷. Aunque no observaron relación entre la presencia de osteopenia y la lipodistrofia, trabajos posteriores sí han encontrado una asociación negativa entre la desmineralización ósea y la acumulación de grasa abdominal en hombres con lipodistrofia^{18,19}.

Los estudios longitudinales no han evidenciado disminución acelerada de la masa ósea en la población con VIH, aunque el seguimiento en la mayoría de ellos no ha sido lo suficientemente largo para poder establecer conclusiones.

En el estudio de Nolan et al²⁰, no se constató pérdida de masa ósea en pacientes con pautas estables de TARGA con nelfinavir o indinavir (IP) durante un período de observación medio de 1 año. En los sujetos tratados con nelfinavir no hubo cambios en la DMO a lo largo del período de seguimiento, mientras que en el grupo tratado con indinavir se encontró un incremento significativo de la masa ósea lumbar y de los niveles de osteocalcina.

Recientemente el grupo de Tebas²¹ ha demostrado en el seguimiento longitudinal de 93 pacientes tratados con TARGA durante 72 semanas, que la osteopenia se asociaba de una manera significativa con ciertos factores de riesgo clásicos para baja masa ósea (índice de masa corporal por debajo del rango normal, antecedentes de pérdida significativa de peso, empleo prolongado de corticoides y tabaco), y con la duración de la infección por VIH, no así con los fármacos antirretrovíricos de cualquier clase. Otro dato importante a destacar era el leve aumento de la DMO objetivado durante el seguimiento, relacionado con el estado inmunológico y el control virológico de la infección. Ello se reflejaba en la correlación positiva entre el aumento de la masa ósea lumbar y el nivel de CD4⁺, y en que los pacientes con carga vírica indetectable al inicio del reclutamiento ganaban más DMO lumbar que aquéllos con carga vírica detectable.

En otro trabajo posterior, la DMO de pacientes tratados con TARGA se mantuvo también estable al año del seguimiento y en un pequeño porcentaje de sujetos, la masa ósea en cuello femoral aumentó un 4% respecto al valor basal²².

FRACTURAS

En el momento actual no disponemos de datos suficientes que demuestren que la mayor prevalencia de osteopenia en esta población conlleve un riesgo incrementado de fracturas. Estos resultados se justificarían porque la mayoría de los sujetos

estudiados son jóvenes y carecen en general de los factores de riesgo clásicos para las caídas. Sólo se han publicado casos anecdóticos de fracturas osteoporóticas en pacientes con infección por VIH en los que, además, coexistían otros factores predisponentes^{4,5}.

En un metaanálisis de 13 ensayos clínicos de IP²³, no se objetivaron diferencias en las tasas de fracturas entre los pacientes que incluían IP en sus regímenes terapéuticos y los que eran tratados con otros fármacos antirretrovíricos. La incidencia de fracturas fue de un 2% en un seguimiento medio de 48 semanas, una cifra comparable a la hallada en la población general. La mayoría de éstas fueron posttraumáticas, y sólo una escasa proporción eran fracturas de compresión, características de la osteoporosis. La principal limitación de este metaanálisis es el corto período de observación de los pacientes, insuficiente para valorar con exactitud las consecuencias clínicas de la osteopenia a largo plazo. Otra cuestión a tener en cuenta es la posible infravaloración de la tasa de fracturas dado el rango de edad de los pacientes, en general entre la segunda y cuarta décadas de la vida, y el mayor número de trabajos realizados en hombres. Por tanto, son precisos estudios con períodos de seguimiento más largos y que incluyan a sujetos de mayor edad y más mujeres para conocer el impacto real de esta complicación metabólica.

FACTORES PREDISPONENTES

Los factores que predisponen a la pérdida de masa ósea en los pacientes con infección por VIH han sido analizados en diversos trabajos. Se ha relacionado la osteopenia con la terapia antirretrovírica y con la propia infección vírica²⁴.

La asociación sugerida entre osteopenia e IP por Tebas et al se ha confirmado en estudios posteriores^{22,25}, aunque en ninguno de ellos se discriminaron los efectos individuales de los IP sobre la DMO debido al escaso número de pacientes tratados con cada IP, ni se tuvo en cuenta el papel de los INTI asociados a los IP en el régimen actual o en terapias anteriores²⁶. En un trabajo posterior, la asociación entre osteopenia e IP observada en el análisis univa-

riado desapareció cuando se ajustó por el índice de masa corporal previo al inicio del tratamiento antirretrovírico²¹. El papel que desempeñan los IP en las alteraciones del metabolismo mineral y óseo es por tanto controvertido.

La evidencia científica disponible, que respalda al TARGA como inductor de la desmineralización ósea, es asimismo contradictoria. Se ha descrito una prevalencia de osteopenia similar en pacientes tratados con TARGA que en sujetos con infección por VIH sin terapia antirretrovírica^{27,28}, o sin diferencias significativas, independientemente de los regímenes terapéuticos empleados^{14,29-31}. Incluso en pacientes tratadas con INTI exclusivamente, las tasas de osteopenia son elevadas¹³. En otro estudio no se objetivaron diferencias en la DMO entre pacientes antes de la «era TARGA» (1992-1993) y los tratados con TARGA en una etapa posterior (1998-1999), pero sí se demostró una mayor prevalencia de osteopenia frente a los controles³².

A diferencia de lo anterior, ciertos datos sugieren que la terapia antirretrovírica posee un efecto protector sobre la DMO, al demostrar una menor frecuencia de osteopenia en los pacientes tratados frente a los no tratados, apoyando la teoría de la infección por VIH como responsable de la pérdida de masa ósea³³.

Se ha postulado también la asociación de la osteopenia con variables como el peso o índice de masa corporal bajos antes del inicio del tratamiento antirretrovírico y los valores elevados de lactato³⁴, los niveles plasmáticos disminuidos de albúmina²², el nadir más bajo del recuento celular de CD4⁺²⁵, la recuperación inmunológica, la duración de la infección vírica³⁵ y ciertos factores hormonales y nutricionales, entre otros¹⁴. Es de reseñar que las asociaciones entre las variables no implican necesariamente una relación de causalidad.

Al analizar la mayor predisposición de los pacientes infectados por el VIH a desarrollar osteopenia, conviene recordar la presencia más frecuente de algunos de los factores de riesgo de baja masa ósea respecto a la población general: el consumo de tabaco y alcohol en cantidades importantes, especialmente en el grupo de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), la inactividad física, la inmovilización pro-

longada por enfermedad grave, la pérdida de peso significativa³⁶, el hipogonadismo, alteraciones de la función menstrual^{37,38}, las deficiencias nutricionales secundarias a malabsorción y las alteraciones del sistema de la hormona paratiroidea (PTH)³⁹. Sin embargo, estas situaciones suelen ser propias de las fases avanzadas de la infección, siendo más infrecuentes desde la instauración del TARGA.

Por otro lado, ciertos fármacos empleados en procesos asociados a la infección o secundarios a ella (corticoides y otros inmunosupresores, los anticomiciales y la pentamidina) favorecen la desmineralización ósea.

El diseño transversal de la mayoría de los estudios publicados impide inferir una relación de causalidad. Además, en los primeros trabajos no se controlaron estrictamente los posibles efectos sinérgicos o acumulativos de otros factores de riesgo para la pérdida de masa ósea, restando significación clínica a los resultados observados.

Los escasos trabajos longitudinales realizados hasta ahora no han resuelto aún la etiología de esta complicación metabólica en la población con VIH, aunque han contribuido a cierta clarificación. Se ha enfatizado más en el mayor impacto de los factores de riesgo clásicos y los dependientes de la propia infección en el desarrollo de la osteopenia, que en los propios fármacos antirretrovíricos²¹.

Además, con la evidencia hasta ahora disponible, las causas que justificarían la estabilidad o incluso cierta mejoría de la masa ósea en estos pacientes quedan por determinar. Son necesarios estudios prospectivos de mayor duración para resolver todas las incógnitas sobre estas alteraciones.

MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

Los mecanismos subyacentes que desencadenan la pérdida de masa ósea en la población con VIH son desconocidos. En general, tanto la etiología como la patogenia de la osteoporosis es multifactorial⁴⁰, por lo que probablemente no sea diferente en este grupo poblacional. Se ha postulado que las anormalidades del metabolismo mineral y óseo pueden ser

causadas por la invasión del VIH en las células de estirpe ósea. Estudios *in vitro* han demostrado que el hueso también es directamente susceptible a la infección por el VIH, siendo las células osteogénicas potenciales dianas del virus⁴¹, si bien el efecto tóxico directo del virus sobre las células de estirpe osteoblástica *in vivo* es poco probable, por lo que debe replantearse la hipótesis de que los osteoblastos actúen como reservorio del virus⁴². Se ha detectado el virus en huesos procedentes de autopsias de sujetos fallecidos por el sida⁴³. Una de las teorías más plausibles es que la activación sistémica crónica de los linfocitos T, propia de la infección por VIH, favorece la producción de determinadas citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1), la IL-6, la IL-11 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que interactúan con las funciones de los osteoclastos y osteoblastos, alterando la mineralización ósea⁴⁴. El TNF- α puede inducir la diferenciación de precursores de la médula ósea en osteoclastos, favoreciendo la resorción ósea. Por otra parte, la estimulación sistémica y local de las células CD4⁺ *in vivo* podría influir también en el metabolismo óseo a través del sistema RANK (Receptor for Activation of Nuclear Factor κ B) y su ligando (RANKL), al expresar receptores de este último, desencadenando la osteoclastogénesis con la consiguiente pérdida ósea⁴⁵. Datos preliminares respaldan la interferencia de algunos fármacos antirretrovíricos en la regulación fisiológica del RANKL, y postulan la hipótesis de la modulación de la actividad del RANKL como base molecular de la desmineralización ósea en la población con VIH con y sin tratamiento⁴⁶.

A su vez, el TARGA favorecería la osteopenia a través de los cambios asociados con la reconstitución inmune. Es bien conocido que en esta situación se producen modificaciones en las concentraciones de citocinas circulantes, con diferentes efectos reguladores sobre la formación y resorción óseas⁴⁷.

La asociación objetivada entre acidosis láctica y osteopenia apunta al posible origen de la desmineralización ósea en la toxicidad mitocondrial a nivel de los osteoblastos, secundaria al tratamiento con INTI⁴⁸. La hipótesis patogénica de la toxicidad mitocondrial ósea se basa en la descripción

previa de osteoporosis ligada a deleciones del ADN mitocondrial en hombres seronegativos, en algunos casos con lactacidemia asintomática y sin otros datos clínicos de enfermedad mitocondrial⁴⁹. Sin embargo, queda por determinar si la hiperlactacidemia procede del hueso o si es un fenómeno paralelo. Una segunda posibilidad del nexo común entre ambas entidades sería el tamponamiento del ácido láctico, originado en exceso en otros lugares, como el hígado, por la hidroxipatita cálcica del hueso, que se excretaría posteriormente en la orina. De esta manera se mantendría el equilibrio ácido-base a expensas de un desbalance óseo³⁴.

El efecto de enfermedad crónica sistémica sobre el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal puede contribuir a la osteopenia, y ello se refleja en los niveles reducidos de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y aumentados de corticosteroides observados en sujetos con infección por VIH⁵⁰. Las alteraciones del eje somatotrofo en hombres con sida que padecen el *wasting syndrome* se encuadran en un modelo de resistencia adquirida a la hormona del crecimiento (GH), similar al hallado en pacientes seronegativos con malnutrición calórico-proteica⁵¹.

Se han sugerido distintos mecanismos que explicarían los efectos de los IP sobre el metabolismo óseo⁵². Dado que los IP se comportan como potentes inhibidores de las enzimas del citocromo P450, se han realizado estudios *in vitro* para demostrar su interferencia sobre el metabolismo de la vitamina D. Diferentes IP (indinavir, ritonavir y nelfinavir) interfieren en la bioactivación de la 25(OH)-vitamina D₃ por inhibición de la 1- α -hidroxilasa⁵³, aunque *in vivo* se ha cuestionado esta teoría, al no comprobarse disminución de las concentraciones plasmáticas de la 1,25(OH)₂-vitamina D₃ en pacientes tratados con IP y con osteopenia⁵⁴. Por otra parte, se ha demostrado que el indinavir inhibe *in vitro* la función osteoblástica durante la fase precoz de la osteoblastogénesis, mientras que el ritonavir y el nelfinavir no ejercen este efecto negativo. Por el contrario, el ritonavir suprime la diferenciación osteoclástica de forma reversible, no así el indinavir⁵⁵. De ello se deduce que aunque el indinavir y el ritonavir tienen como dianas las mismas proteasas del virus, ejercen

efectos diferentes sobre la diferenciación y función osteoblásticas y osteoclásticas *in vitro* e *in vivo*. El significado clínico de estos hallazgos opuestos está pendiente de resolver. Otra teoría apunta al efecto inhibidor del indinavir en la diferenciación de las células madre a adipocitos, mediado por la activación del receptor del ácido retinoico. El indinavir promovería la diferenciación osteogénica a partir de las células madre mesenquimales, efecto no demostrado en el resto de IP⁵⁶. Sin embargo, todos estos datos deben ser interpretados con precaución, siendo necesarios más estudios para confirmarlos.

La etiopatogenia de la osteopenia en la población con VIH es por tanto compleja. Se han barajado distintas hipótesis, no excluyentes entre sí, pero ninguna hasta ahora puede ser considerada como la principal.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO

En general, la mayoría de los estudios orientan hacia un remodelado óseo acelerado en la población con VIH, aunque con ciertas discrepancias en los resultados analíticos. Se ha comprobado en pacientes con sida tratados con dos INTI, la presencia de niveles de osteocalcina disminuidos y de C-telopéptido aumentados respecto a los controles, correlacionándose con una actividad incrementada del sistema TNF. El tratamiento con TARGA durante 24 meses motivó un marcado aumento de los niveles séricos de osteocalcina y correlación significativa entre la osteocalcina y el C-telopéptido⁵⁷. Ello sugiere una sincronización entre la formación y resorción óseas, apoyando la hipótesis de la interacción entre las citocinas y el hueso en el proceso de remodelado óseo.

El grupo de Tebas ha demostrado que el remodelado óseo de los pacientes tratados con IP estaba acelerado, con elevación tanto de los marcadores de formación como los de resorción⁵⁴, confirmando los mismos resultados en un trabajo posterior. En el seguimiento longitudinal realizado a las 72 semanas, los parámetros óseos permanecían elevados, pero estables, independientemente del tratamiento antirretrovírico recibido y de la presencia o no de osteopenia²¹.

Se han medido los niveles de osteoprotegerina en una cohorte de mujeres con terapia antirretrovírica, observándose un incremento significativo respecto a las controles sanas, lo que reflejaría un mecanismo compensatorio del aumento de la resorción ósea¹⁴.

Por otro lado, se ha documentado una correlación entre los marcadores del metabolismo óseo y la pérdida progresiva de CD4⁺, sugiriendo que estos cambios se deben a las alteraciones del sistema inmunológico propias de estos pacientes⁵⁸. En otro trabajo, se han correlacionado negativamente la fosfatasa alcalina ósea y el cociente *cross-laps*/creatinina, con los valores de DMO por *Z-score* en columna lumbar y cuello de fémur³¹.

El patrón bioquímico de baja tasa de formación y elevada resorción ósea, ha sido objetivado también en hombres con sida y afectos por el *wasting syndrome*⁵⁹, mientras que en una cohorte de mujeres con la misma complicación, sólo se observó un incremento en los niveles de telopéptidos aminoterminales del colágeno I (NTX), sin diferencias en los valores de osteocalcina³⁶.

HORMONAS CALCITROPAS

Distintas alteraciones en el sistema hormonal calciotropo han sido documentadas en los pacientes con VIH.

La hipocalcemia es un hallazgo bioquímico frecuente en esta población, especialmente de grado leve, cuya etiología es multifactorial. Las posibles causas incluyen entre otras la deficiencia de vitamina D, una inadecuada respuesta de la PTH, el hipoparatiroidismo franco y la hipomagnesemia⁶⁰. La hipocalcemia intensa suele deberse a un efecto adverso farmacológico. La medicación que se asocia más frecuentemente a esta complicación es el foscarnet, a través de un mecanismo dual: por su efecto nefrotóxico que causa pérdidas renales de calcio y magnesio y, por otro lado, al comportarse como un análogo del fósforo forman complejos con el calcio, reduciendo sus niveles séricos. También se ha descrito en un 10% de los pacientes tratados con trimetopim-sulfametoxazol y en un 15% de los que recibieron pentamida. Asimismo, se ha demostrado hi-

percalcemia en un 2,9% de los pacientes con sida, inducida por fármacos, en relación con infecciones granulomatosas o de origen neoplásico (linfomas).

El eje de la PTH puede estar funcionalmente alterado en la infección por VIH, hecho ya documentado antes de la instauración del TARGA⁶¹. Las múltiples causas incluyen infecciones y neoplasias. Las células paratiroides expresan receptores, similares estructuralmente a la molécula de CD4⁺, que se comporta como la diana celular del virus. Ello explicaría la presencia de un hipoparatiroidismo sintomático en pacientes con infección por VIH en estadio avanzado. En general, los niveles de PTH son significativamente menores en pacientes con infección por VIH que en controles sanos⁶². Recientemente, se ha descrito un caso de hiperparatiroidismo asociado al tratamiento con ritonavir, con niveles de calcio y vitamina D normales, de incierta significación biológica, pudiendo contribuir a la osteopenia del paciente⁶³. Se ha observado asimismo deficiencia de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ con normocalcemia en una cohorte de pacientes por VIH frente al grupo control, debido a una inadecuada hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D₃ por inhibición del TNF- α . Los pacientes con niveles indetectables de calcitriol presentaban una enfermedad más avanzada, menor recuento de CD4⁺ y niveles séricos de TNF- α más elevados que aquellos sujetos con niveles de vitamina D por debajo del rango normal⁶⁴. Estos hallazgos confirmaron resultados publicados previamente: los niveles disminuidos de 1,25-dihidroxivitamina D₃ se correlacionaban con el grado de inmunodeficiencia y la supervivencia de los pacientes, siendo el metabolito activo de la vitamina D un potente inmunomodulador endógeno que suprime la formación de las células T activadas y la proliferación celular⁶⁵. Además, los niveles disminuidos de 1,25-dihidroxivitamina D₃ pueden contribuir a un balance de calcio negativo y a la inhibición de la formación ósea¹³.

La información disponible sobre la situación del sistema calciotropo de los sujetos con VIH en los que se valora simultáneamente la masa ósea es escasa. En el estudio de Mondy no hallaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, PTH, 1,25-dihidroxivitami-

na D₃ y 25-hidroxivitamina D₃ entre los pacientes con una masa ósea normal y aquellos con osteopenia/osteoporosis²¹. En una cohorte de mujeres con infección por VIH tratadas con biterapia (dos INTI), las alteraciones de las hormonas calciotropas fueron frecuentes respecto al grupo control sano, con niveles significativamente más reducidos de calcio, PTH, calcidiol y calcitriol, y más elevados de calciuria. No se valoró la presencia de diferencias analíticas entre las pacientes afectas de osteopenia y las que tenían una masa ósea normal¹³.

HISTOMORFOMETRÍA

Disponemos de escasas referencias histomorfométricas en la «era TARGA». Se han realizado biopsias óseas transilíacas en 7 pacientes, cuyos resultados histomorfológicos se pueden categorizar en 4 grupos diferentes: osteomalacia, osteoporosis con remodelado óseo acelerado, osteoporosis inactiva y osteoporosis con remodelado normal, por lo que los autores corroboran la teoría de que la etiopatogenia de esta entidad es multifactorial²¹.

En un estudio experimental en animales, se ha demostrado que el tratamiento crónico con tenofovir, un INTI, administrado a dosis elevadas, inhibe la mineralización ósea cortical del hueso nuevo formado, e induce una condición similar a la osteomalacia, responsable de las fracturas espontáneas observadas en algunos de los animales tratados. El mecanismo por el que se produce este efecto adverso es desconocido⁶⁶. Estos datos deben ser interpretados con precaución y no extrapolarse a seres humanos, ya que las dosis empleadas en las pautas terapéuticas habituales con tenofovir son más reducidas y menos prolongadas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En la actualidad no se han establecido unas recomendaciones específicas para la población con VIH con pérdida de masa ósea, puesto que se desconocen las consecuencias a largo plazo de esta complicación metabólica. A pesar de presentar tasas de osteopenia más elevadas que la población

general, no se recomienda, por ahora, realizar densitometrías óseas sistemáticas en la evaluación clínica de los sujetos con infección por VIH asintomáticos, salvo en aquellos que presenten otros factores de riesgo conocidos. Parece razonable, por tanto, seguir las estrategias de prevención y tratamiento de la osteoporosis que se aplican a la población general.

Desde el punto de vista preventivo, es necesario actuar precozmente sobre los factores que pueden favorecer la osteopenia como el tabaco, el alcohol, la inmovilización prolongada, la malnutrición y el hipogonadismo. En caso de confirmarse una baja ingesta de calcio en la dieta o en presencia de malabsorción, sería beneficioso un aporte suplementario de calcio en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento, no existe experiencia suficiente sobre el empleo de los fármacos antirresortivos en los sujetos con infección por VIH. Se ha publicado un caso de tratamiento con alendronato durante 6 meses en un sujeto con osteoporosis lumbar, con mejoría del 20% de la masa ósea⁶⁷. La terapia antirresortiva disponible (bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina y terapia hormonal sustitutiva) ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, y los bifosfonatos también en algunos casos de osteoporosis secundarias en ambos sexos como aquella asociada a los glucocorticoides. Las posibles interacciones entre estos fármacos y las terapias antirretrovíricas no han sido suficientemente exploradas, por lo que son precisos ensayos clínicos para valorar la eficacia y la seguridad del tratamiento antirresortivo en estos pacientes antes de generalizar su uso.

CONCLUSIONES

La osteopenia y la osteoporosis son complicaciones metabólicas reconocidas recientemente en los pacientes con infección por VIH, cuya etiopatogenia no ha sido aún resuelta. La hipótesis más probable es que tenga una base multifactorial. La contribución de la propia infección por el VIH y de los diferentes tratamientos antirretrovíricos en el origen de la osteopenia deberá ser definida en estudios prospectivos longitudinales con grupos paralelos en los

que se compare la evolución de la densidad mineral ósea en los pacientes no tratados frente a los tratados con distintas pautas terapéuticas.

Con la evidencia actual disponible, no parece justificado el cribaje densitométrico en todos los sujetos con infección por VIH, aunque es posible que una vez conocido el impacto real de esta complicación a largo plazo, se consideren tanto a la infección por VIH como al tratamiento antirretrovírico de gran actividad como factores de riesgo de baja masa ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
2. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16(12):1663-71.
3. Fauci AS. The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999;341(14):1046-50.
4. Stephens EA, Das R, Madge S, Barter J, Johnson MA. Symptomatic osteoporosis in two young HIV-positive African women. *AIDS* 1999;13:2605-6.
5. Guaraldi G, Ventura P, Albuzza M, Orlando G, Bedini A, Amorico G, et al. Pathological fractures in AIDS patients with osteopenia and osteoporosis induced by antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:137-8.
6. Meyer D, Behrens G, Schmidt RE, Stoll M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:1147-8.
7. Monier P, McKown K, Bronze S. Osteonecrosis complicating highly active antirretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:1488-92.
8. Brown P, Lawrence C. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: Report of 6 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:1221-6.
9. Paton NJ, Macallan DC, Griffin GE, Paisanas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int* 1997;61:30-2.
10. Hernández Quero J, Ortego Centeno N, Muñoz-Torres M, Martínez Pérez MA, Torres-Puchol JM. Alterations in bone turn-over in HIV-positive patients. *Infection* 1993;21(4):220-2.
11. Serrano S, Mariñoso ML, Soriano JC, Rubiés-Prat J, Aubia J, Coll J, et al. Bone remodelling

- in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone* 1995;16(2):185-91.
12. Gutiérrez F, Padilla S. Alteraciones del metabolismo óseo y necrosis ósea avascular: ¿un problema más para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana? *Med Clin* 2002;119(3):103-8.
13. Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J, et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infection* 2003;46:221-7.
14. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 2004;18:475-83.
15. Mora S, Sala N, Bricalli D, Zuin G, Chiumento G, Vigano A. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1823-9.
16. Rojo P, Ramos JT, García L, Ruano C, Sánchez JM, González MI, et al. Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad. *An Pediatr* 2004;60(3):249-53.
17. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-7.
18. Huang JS, Rietschel P, Hadigan CM, Rosenthal DI, Grinspoon S. Increased abdominal fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:975-82.
19. Brown TT, Ruppe MD, Kassner R, Kumar P, Kehoe T, Dobs AS, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1200-6.
20. Nolan D, Upton R, McKinnon E, John M, James I, Adler B, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001;15:1275-80.
21. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36:482-90.
22. Fernández-Rivera J, García R, Lozano F, Macías J, García-García JA, Mira JA, et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2003;4(5):337-46.
23. Struble K, Murray J, Schneider B, Soon G. Bone fracture rates in HIV+ patients receiving protease inhibitors vs non-PI regimens (abstract 1329). *Actas de la 41ª Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy*, Chicago 2001.
24. Thomas J, Doherty SM. HIV infection. A risk factor for osteoporosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:281-91.
25. Moore AL, Vashisth A, Sabina CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001;15(3):1731-3.
26. Weil JE, Lenhard JM. Bone mineral loss in HIV-patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14(4):2218.
27. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogués X, Díez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001;15(6):807-8.
28. Loiseau-Pérès S, Delaunay C, Poupon S, Lesspessailles E, Ballouche N, Arsac P, et al. Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus. A case control study. *Joint Bone Spine* 2002;69:482-5.
29. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1912-23.
30. Brown TT, Ruppe MD, Kassner R, Kumar P, Kehoe T, Dobs AS, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1200-6.
31. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N-Guyen T, Lajeunie A, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004;19:402-9.
32. Lawal A, Engelson ES, Wang J, Heymsfield SB, Kotler DP. Equivalent osteopenia in HIV-infected individuals studied before and during the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(2):278-80.
33. Moyle GJ, Newey C, Baldwin C, Torti C, Mandalia S, Gazzard BG. Osteopenia: a consequence of HIV not HAART? *Antiviral Therapy* 2000;5(5):43.
34. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:703-9.
35. Mauss S, West TB, Schmutz G. Assessment of bone density and bone metabolism in long-term HIV-infected individuals with high antiretroviral exposure. *Antiviral Therapy* 2001;6(4):58.
36. Huang JS, Wilke SJ, Sullivan MP, Grinspoon S. Reduced bone density in androgen deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3533-9.
37. Chirgwin KD, Feldman J, Muneyyirci-Delale O, Landesman S, Minkoff H. Menstrual function in human immunodeficiency virus infected-women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:489-94.
38. Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2001;184:1325-7.
39. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:137-52.
40. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrin Metab Clin North Am* 1998;27:255-65.
41. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J, Festl H, Emler S, Roth W, et al. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS* 1990;4(6):525-35.
42. Nacher M, Serrano S, González A, Hernández A, Mariñoso ML, Vilella R, et al. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. *AIDS* 2001;15:2239-43.
43. Salzman NP, Psallidopoulos M, Prewett AB, O'Leary R. AIDS autopsy tissue. *Clin Orthop* 1993;292:384-90.
44. Thomas J, Doherty SM. HIV infection. A risk factor for osteoporosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:281-91.
45. Kong Y, Ulrich F, Sarosi I, Brad B, Tarufi A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304-9.
46. Fakruddin JM, Laurence J. Evaluation of the role of RANKL in HIV associated bone resorption. *Bone* 2004;34:S1-45.
47. Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95:3191-8.
48. Chattha G, Arief AL, Cummings C, Tierney LN Jr. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1993;118:37-9.
49. Varanasi SS, Francis RM, Berger CE, Papiha SS, Datta HK. Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;10:143-9.
50. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev* 1996;17:518-32.
51. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, Neese RA, Schambelan M. Anabolic effects of recombinant insulin-like growth factor-1 in cachectic patients with HIV. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:956-62.
52. Mondy K, Tebas P. Bone abnormalities in HIV-infected patients on HAART. *AIDS Rev* 2001;3:82-8.
53. Dusso P, Vidal M, Powderly W, Yarashesky KE, Tebas P. Protease inhibitors inhibit *in vitro* conversion of 25(OH)vitamin D to 1,25(OH)₂-vitamin D. *Antiviral Therapy* 2000;5(5):19.
54. Tebas P, Yarasheski K, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, Powderly W. Serum and urine markers of bone mineral metabolism in HIV

- infected patients taking protease inhibitor containing potent antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 2000;5(5):18-9.
55. Wang MW, Teitelbaum SL, Tebas P, Powderly WG, Ross FP. Indinavir inhibits bone formation while ritonavir inhibits osteoclast differentiation and function. En: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001 (abstract 541).
56. Lenhard JM, Weiel JE, Paulik MA, Furfine ES. Stimulation of vitamin A1 acid signalling by the HIV protease inhibitor indinavir. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1063-8.
57. Aukrust P, Haug C, Ueland T, Lien E, Müller F, Espevik T, et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:145-50.
58. Teichmann J, Stephan E, Discher T, Lange U, Federlin K, Stracke H, et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone metabolism in patients with human immunodeficiency virus infection. *Metabolism* 2000;49(9):1134-9.
59. Fairfield WP, Finkelstein JS, Klibanski A, Grinspoon SK. Osteopenia in eugonadal men with acquired immune deficiency syndrome wasting syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86:2020-6.
60. Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR, Obermaier J, Goebel FD, Schlondorff D. Hypocalcemia in HIV infection and AIDS. *J Intern Med* 1999;245:69-73.
61. Jaeger P, Otto S, Speck RF, Villegier L, Horber FF, Casez JP, et al. Altered parathyroid gland function in severely immunocompromised patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1701-5.
62. Hellman P, Albert J, Gidlund M, Klareskog L, Rastas J, Akerstrom G, et al. Impaired parathyroid hormone release in human immunodeficiency virus infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:391-4.
63. Piliero PJ, Gianoukakis AG. Ritonavir associated hyperparathyroidism, osteopenia and bone pain. *AIDS* 2002;16:1565-6.
64. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkid L, Müller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3832-8.
65. Haug CJ, Müller F, Aukrust P, Froland SS. Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. *J Infect Dis* 1994;169:889-93.
66. Castillo AB, Tarantal AF, Watnik MR, Martin RB. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Orthopaedic Research* 2002;20:1185-9.
67. Guaraldi G, Ventura P, Albuzza M, Orlando G, Bedini A, Esposito R, et al. Alendronate treatment for osteoporosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;33:414-5.