



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Osteoporosis en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Alejandra Gullón Ojesto^{a,*} y Jesús Alberto García Vadillo^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de noviembre de 2012

Aceptado el 27 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Osteoporosis
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedades óseas

Keywords:

Osteoporosis
Human immunodeficiency virus infection
Bone diseases

R E S U M E N

La osteoporosis y la osteopenia son cada vez más prevalentes en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), gracias al aumento de la supervivencia secundaria a la introducción del tratamiento antirretroviral. En esta revisión repasaremos los principales mecanismos patogénicos implicados y las estrategias de manejo clínico, diagnóstico y terapéutico recomendados actualmente para estos pacientes.

Los déficits nutricionales, los hábitos tóxicos y tanto el tratamiento antirretroviral como la propia infección, entre otros factores, predisponen a que los pacientes infectados por VIH tengan mayor riesgo de fractura que la población general. La activación de la osteoclastogénesis por mediación del sistema RANK, el aumento de la apoptosis osteoblástica y la desregulación del eje vitamina D-PTH son 3 de los mecanismos fundamentales implicados en la fisiopatología de estas alteraciones óseas. El diagnóstico se debe realizar de forma precoz, descartando siempre causas de osteoporosis secundarias reversibles, muy frecuentes en esta población. El manejo y tratamiento debe incluir estrategias para la corrección del estilo de vida y fármacos antirresortivos en los casos con mayor riesgo de fractura. Los únicos con eficacia probada en los pacientes infectados son el alendronato y el zoledronato.

© 2012 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Osteoporosis in human immunodeficiency virus-infected patients

A B S T R A C T

Osteoporosis and osteopenia are highly prevalent in the HIV-infected population due to increased life expectancy since the introduction of antiretroviral therapy. The present article reviews the main pathogenic mechanisms involved in the development of these entities and the currently-recommended strategies for their clinical management, diagnosis and treatment.

Patients with HIV infections have a higher risk of fracture than the general population because of the interaction among nutritional deficiencies, toxic habits, antiretroviral therapy and the viral infection itself. Three of the fundamental mechanisms involved in the physiopathology of these bone diseases are the activation of osteoclastogenesis — mediated by the RANK system — increased osteoblast apoptosis, and deregulation of the vitamin D-PTH axis. Early diagnosis is essential. Screening for reversible secondary causes of osteoporosis, which are highly prevalent in this population, should always be performed and treated appropriately if necessary. Management and treatment should include lifestyle-correction strategies and antiresorptive drugs in individuals at high fracture risk. The only drugs with proven efficacy in HIV-infected patients infected are alendronate and zoledronate.

© 2012 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a partir de finales de los años ochenta ha transformado la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en una enfermedad potencialmente controlable¹, revolucionando el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.gullon.ojesto@hotmail.com (A. Gullón Ojesto).

pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados en los países desarrollados.

La mortalidad actual de los pacientes seropositivos es unas 5 veces superior a la de la población general de la misma edad y sexo². Sin embargo, la supervivencia de los pacientes infectados se ha prolongado progresivamente, habiéndose demostrado en algunos estudios que, en ciertos subgrupos con muy buena respuesta inmunológica y viremia indetectable, llegan a alcanzar la media de la población general sana³.

Este cambio demográfico lleva asociado el descenso de la incidencia y mortalidad de las enfermedades definitorias de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), así como la emergencia de nuevos problemas y comorbilidades como las neoplasias no asociadas al VIH, una mayor comorbilidad cardiovascular o las alteraciones del metabolismo mineral óseo.

En este artículo revisamos y actualizamos una de las comorbilidades más frecuentes de los pacientes infectados por VIH: la osteoporosis y las alteraciones metabólicas óseas que presentan estos enfermos.

Epidemiología

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es un problema cada vez más prevalente en los pacientes infectados por el VIH⁴. Se estima que la prevalencia de osteopenia densitométrica en esta población varía entre el 40 y el 65%, y la de osteoporosis densitométrica ronda el 15%, 3 veces mayor de lo observado en controles seronegativos⁵.

Actualmente la osteoporosis se define como una enfermedad esquelética caracterizada por una alteración de la microarquitectura y una disminución de la resistencia ósea, lo que conlleva un mayor riesgo de fracturas⁶. Estas fracturas producen un aumento de la morbilidad y de la mortalidad de los pacientes, deterioran su calidad de vida, ocasionan discapacidades y consumen una gran cantidad de recursos sanitarios y sociales.

En los pacientes infectados por el VIH también se ha objetivado un mayor riesgo de fracturas respecto a controles sanos^{7,8}. En una amplia población infectada americana de más de 5.800 pacientes, atendida en las consultas externas se objetivaron tasas de fracturas anuales desde el año 2002 al 2008 de 87 a 97 pacientes por 10.000 pacientes/año, frente a tasas de 25 a 40 pacientes en población control no infectada⁷. La incidencia de las fracturas por fragilidad de los pacientes infectados duplica a la de la población control tanto en hombres como en mujeres y en todos los grupos de edad⁷. El 13,6% de los pacientes infectados por VIH fracturados precisaron ingreso hospitalario⁷. En otro estudio norteamericano se observó que el 2,87% de los pacientes infectados presentan fracturas por fragilidad, frente al 1,77% de la población control⁸. Estas diferencias podrían explicarse parcialmente por la alta prevalencia, en estos sujetos, de los factores tradicionales de riesgo para la osteoporosis, como son el tabaquismo, el sedentarismo, el consumo de alcohol y la malnutrición. Sin embargo, se ha demostrado que tanto la propia infección por el VIH como el tratamiento antirretroviral también juegan un papel en su fisiopatología.

Etiopatogenia

La etiología de la enfermedad mineral ósea en los pacientes infectados por VIH es multifactorial, e intervienen tanto los factores de riesgo clásicos de osteoporosis, como la propia infección por el virus y los efectos de la terapia antirretroviral⁹. Los principales mecanismos implicados se enumeran en la [tabla 1](#).

Tabla 1

Factores etiológicos implicados en la pérdida de masa ósea en pacientes infectados por HIV

Estilo de vida Comorbilidades	Infección por HIV	Tratamiento antirretroviral
• Tabaquismo • Bajo peso • Consumo de tóxicos y alcohol • Déficit de calcio-vitamina D • Sedentarismo • Hipogonadismo • Hipertiroidismo • Insuficiencia renal • Uso de corticoides	• Proteínas virales • Estado proinflamatorio crónico	• Alteración de los mecanismos de maduración de los componentes celulares (osteoclasto/osteoblastogénesis) • Alteración del metabolismo fosfo-cálcico a través de desregulación del eje vitamina D-PTH

Factores de riesgo de osteoporosis

Los pacientes infectados por VIH tienen una alta prevalencia de todos los factores ampliamente reconocidos en la literatura como predisponentes para el desarrollo de osteoporosis, como son el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el bajo peso y la desnutrición.

En todos los sujetos debe descartarse la osteoporosis secundaria, que es causa de más del 50% de todos los casos. En particular tiene un papel esencial el déficit de vitamina D, presente en el 60-70% de estos pacientes, seguidos del hipogonadismo, el uso de opiáceos, los esteroides y otros fármacos implicados¹⁰.

La propia infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La propia infección por el VIH juega un rol fundamental en la etiopatogenia de las alteraciones óseas. Su influencia se encuentra determinada por 2 mecanismos principales: la interferencia de las proteínas virales y el estado proinflamatorio crónico secundario a la infección⁹⁻¹¹. Además, se ha documentado sobreexpresión de RANK-L en pacientes infectados por VIH¹², lo que podría favorecer un aumento de la resorción ósea.

La infección por VIH induce una *activación crónica de linfocitos T*, aumentando la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF alfa¹³, la IL-1 y la IL-6, que inducen apoptosis primaria en los osteoblastos¹⁴. Existe una correlación entre los niveles de carga viral, el grado de activación linfocitaria y los niveles de TNF alfa¹⁵. Además se disminuye la producción de osteoprotegerina (OPG) a partir de los linfocitos B, y otras citoquinas, producidas por linfocitos T activados, como el M-CSF, RANKL o el propio TNF alfa, favorecen la diferenciación osteoclástica^{16,17}.

Las *proteínas virales* parecen reducir la actividad e incrementar la tasa de apoptosis primaria de los osteoblastos¹⁸. La gp120 activa la expresión de RANKL favoreciendo la diferenciación y activación osteoclástica¹⁹. Así mismo, favorece también la diferenciación adipocitaria de las células mesenquimales, a través de la activación del receptor activado de proliferación de peroxisoma gamma (PPAR gamma) inhibiendo la osteoblástica²⁰. En la [tabla 2](#) se resumen los efectos virales sobre las principales células óseas.

Papel del tratamiento antirretroviral

En un metaanálisis publicado en 2006 se estimó que la prevalencia de osteoporosis en pacientes tratados con terapia antirretroviral (TARV) era 2,4 veces mayor que en los pacientes *naïve*⁵. Posteriormente, y en múltiples estudios, se ha objetivado que tras la introducción de la TARV, especialmente durante los *primeros meses*

Tabla 2
Efectos de la infección por HIV en las células óseas

	Osteoblastos	Osteoclastos
Proteínas virales	• Activan la apoptosis y disminuyen su función • Reducen su diferenciación desde las células mesenquimales	• Aumentan la actividad osteoclástica
Estado proinflamatorio	• TNFα induce su apoptosis	• RANKL, M-CSF y TNFα incrementan su actividad y su diferenciación

del tratamiento, ocurre una pérdida acelerada de DMO (entre el 2 y el 6%, según el régimen usado en las primeras 48-96 semanas de tratamiento), que posteriormente se estabiliza pasados 1-2 años²¹.

Todas las familias de fármacos antirretrovirales se han relacionado con pérdidas de masa ósea. Dentro de estas, los grupos de fármacos con mayor influencia parecen ser los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI)⁹.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/-ótidos

La zidovudina (AZT) fue el primer fármaco antirretroviral comercializado. Se ha demostrado que el AZT tiene efectos osteoclastogénicos tanto in vitro como in vivo (en presencia de RANKL)²² que son dependientes de la concentración. Además, los NRTI inhiben la gamma-polimerasa mitocondrial, impidiendo la síntesis del ADN mitocondrial, con su consecuente lesión y disfunción. Esta toxicidad mitocondrial favorece la aparición de acidosis láctica, relacionada con disminución de DMO y, consecuentemente, con osteopenia²³.

El uso de tenofovir (TDF) se ha asociado al desarrollo de una tubulopatía renal (lesión del túbulo contorneado proximal) que, en casos severos, puede llegar a simular el síndrome de Fanconi, caracterizado por pérdida de fosfatos, hipofosfatemia, glucosuria, aminoaciduria y disfunción de la 1 α -hidroxilasa renal²⁴. En estudios comparativos se ha estimado que las pérdidas de DMO con TDF son mayores en comparación con AZT²⁵ y con abacavir²⁶.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

El efavirenz (EFV) induce enzimas del citocromo P450, entre ellas la 24-hidroxilasa, encargada del metabolismo de la 25(OH) vitamina D a formas inactivas²⁷. Se han objetivado descensos más significativos de los niveles de vitamina D en pacientes que iniciaban tratamiento con EFV en comparación con otros regímenes²⁸. Esta alteración del metabolismo de la vitamina D no se ha demostrado en otros fármacos de la misma familia, como la rilpivirina²⁹.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa son potentes inhibidores de las enzimas del CYP 450, entre las que se encuentran la 1 α -hidroxilasa y la 25 α -hidroxilasa, por lo que se ha postulado que pudieran interferir en la bioactivación de la vitamina D. Solo el ritonavir, el indinavir y el nelfinavir han demostrado in vitro disminuir la 25 α -hidroxilasa hepática³⁰, relacionándose con una disminución de la actividad de la vitamina D. Sin embargo, los datos clínicos que relacionan los IP con alteraciones de esta vitamina son escasos y controvertidos³¹⁻³³, incluso en algunos casos con resultados opuestos, influenciados por factores de confusión.

Como se ha descrito previamente, la influencia de cada una de las familias de antirretrovirales en la desmineralización ósea no ha sido clarificada por completo. La evidencia científica ha demostrado que la pérdida de DMO tras el inicio de la TARV ocurre de forma

Tabla 3
Factores de riesgo para osteoporosis y descenso de DMO

• Edad (> 65 años en mujeres y > 70 en varones) • Historia personal de fractura por fragilidad • Menopausia • Bajo peso (IMC < 20 kg/m²) • Tabaquismo • Consumo elevado de alcohol • Historia personal de caídas	• Hipertiroidismo • Hepatopatía crónica • Malabsorción intestinal • Déficit de vitamina D • Hipogonadismo
--	---

similar, independientemente del régimen de tratamiento elegido³⁴. De hecho, cada vez ganan más peso las teorías como la expuesta en el metaanálisis de Paccou et al.³⁵, en el que describen que los factores convencionales de riesgo de osteoporosis y la propia infección por el HIV son los que favorecen la pérdida de DMO, sin evidencia de contribución del TARV⁵, o en las que se asume que todas las formulaciones conducen a una pérdida de DMO similar, debida a cambios en el metabolismo óseo secundarios al control de la replicación viral, más que a la propia molécula farmacológica en sí¹⁶⁻²¹.

Otro concepto que importante es el de la *reconstitución inmune*, que aparece rápidamente tras el inicio del tratamiento, representando la redistribución de los linfocitos T CD4 existentes junto con la liberación de los linfocitos T de memoria de los ganglios linfáticos. La recuperación inmunológica alcanza su punto de máximo a las 12 semanas después del inicio de la TARV, coincidiendo con el pico máximo de pérdida de DMO, momento durante el cual se produce una liberación masiva de citoquinas, incluido el RANKL. Varios autores, como Ofotokun et al.³⁶, sugieren que la reconstitución inmune pudiera ser el desencadenante fundamental para la pérdida de DMO relacionada con el inicio de la TARV.

En cualquier caso, los beneficios relacionados con la mejoría inmunológica, al controlar la infección con el tratamiento, compensan los efectos adversos del mismo, siendo el determinante fundamental del *pronóstico vital* de estos pacientes.

Actualmente no existe evidencia que sugiera que cambiar de TARV mejore la DMO y disminuya el riesgo de fractura, por lo que no está recomendado en las guías de práctica clínica.

Recomendaciones para el manejo en la práctica clínica

Dada la importancia y la prevalencia crecientes de las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes infectados por VIH, en los últimos años se han publicado varias guías de práctica clínica para orientar en cuanto a su diagnóstico y su tratamiento.

Evaluación clínica y diagnóstico

El documento de consenso del Grupo Español de Estudio de Sida (GESIDA) y de expertos del Plan Nacional sobre el Sida (PNS)³⁷ recomienda evaluar el riesgo de fractura de estos pacientes identificando los factores de riesgo relacionados (tabla 3) junto con los antecedentes personales y familiares de fractura por fragilidad.

El grado de recomendación de cribado de osteoporosis y la realización de estudio densitométrico, en la población general, va a estar supeditado al número de factores de riesgo presentes y a la edad del paciente, recomendándose de forma consensuada en los mayores de 65-70 años y en los mayores de 50 años con al menos 2 factores mayores de riesgo de fractura.

La herramienta *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX[®]), elaborada por la OMS en 2008, permite estimar el riesgo combinado de fractura mayor osteoporótica (fractura de cadera, lumbar, húmero o radio) y de fractura de cadera de pacientes entre 40 y 90 años sin tratamiento. Estudios recientes indican que también es válida en pacientes ya tratados³⁸. Fue diseñada para evaluar el riesgo de mujeres posmenopáusicas, por lo que no ha sido validada para pacientes VIH ni para personas jóvenes. Podría utilizarse con

Tabla 4Indicaciones de DXA según la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), 2010

- Mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años
- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura ósea
- Varones mayores de 70 años o entre 50 y 70 años con factores de riesgo
- Adultos con historia personal de fractura por fragilidad
- Adultos de cualquier edad con enfermedad asociada a reducción de masa ósea o en tratamiento crónico con fármacos que se asocian a una reducción de la DMO como los esteroides
- Evaluación de respuesta a tratamiento farmacológico para aumentar la DMO

precaución para una evaluación somera del riesgo, teniendo en cuenta sus limitaciones en los pacientes infectados. En población española no se han realizado estudios para validar puntos de corte que se consideren de alto riesgo e indicación de tratamiento. En la práctica clínica se utilizan los puntos de corte recomendados por la NOF (National Osteoporosis Foundation) para la población norteamericana con osteopenia densitométrica³⁹. Según estos puntos de corte, se consideran de alto riesgo aquellos con una probabilidad de fractura mayor osteoporótica a 10 años superior al 20% y mayor del 3% para la cadera^{39,40}. Otras guías, como la canadiense, recomiendan intervenir terapéuticamente a los pacientes con riesgo intermedio entre el 10-20% para fracturas osteoporóticas mayores en casos seleccionados⁴¹, e incluso a los pacientes británicos con riesgo superior al 7% es coste-efectivo tratar con aminobisfosfonatos orales⁴².

La prueba de imagen recomendada para evaluar la DMO es la densitometría ósea mediante *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA). Los criterios de osteoporosis densitométrica establecidos por la OMS en 1994 consideraban DMO normal aquella con una escala T mayor de -1 desviación estándar (DE); osteopenia para escala T entre -1 y -2,5 DE, y osteoporosis para escalas T menores de -2,5.

La escala T toma como referencia la DMO de la población joven del mismo sexo y raza durante el pico máximo de masa ósea, recomendada para mujeres posmenopáusicas o varones mayores de 50 años. La escala Z relaciona los valores de la DMO del sujeto examinado con los correspondientes a su mismo grupo de edad, sexo y raza, siendo más fiable para evaluar la DMO de varones jóvenes y mujeres premenopáusicas, más prevalentes entre los infectados por VIH. Los pacientes con escala Z menor de -2 DE se considera que tiene una «DMO baja para la edad».

Las indicaciones de DXA en pacientes infectados por el VIH son similares a las de la población general (tabla 4), y está particularmente indicada en los pacientes con mayor número de factores de riesgo de osteoporosis.

Teniendo en cuenta la propia infección por VIH como factor de riesgo, se recomendaría realizar DXA a las mujeres posmenopáusicas y los varones infectados mayores de 50 años, especialmente si asocian otros factores predisponentes.

Osteoporis secundaria

Los pacientes infectados por el VIH con criterios de osteoporosis suelen ser más jóvenes que la población general osteoporótica. Muchos de ellos tienen edades por debajo de los 50 años, lo que obliga a descartar causas de osteoporosis secundaria, muy frecuentes en esta población.

En los varones, el hipogonadismo, el consumo de alcohol y la exposición a glucocorticoides engloban el 40-60% de todos los casos de osteoporosis secundaria. En las mujeres premenopáusicas, el déficit estrogénico y los glucocorticoides son las causas más frecuentes, causando el 35-40% de los casos⁴³.

Es recomendable evaluar parámetros analíticos para descartar alteraciones hormonales (paratohormona, TSH, testosterona [en varones], estradiol [en mujeres], prolactina y 25 hidroxivitamina D), calciuria de 24 h, hemograma completo, función renal y hepática, albúmina, calcio y fósforo, así como realizar una anamnesis en la que se indague sobre fármacos, tóxicos y tratamientos en uso, y una exploración física completa.

Manejo terapéutico

¿A quién debemos tratar?

Los criterios para seleccionar los pacientes candidatos a iniciar un tratamiento específico para la osteoporosis son similares a los de la población general: mujeres posmenopáusicas y hombres ≥ 50 años con *escala T menor de -2,5 DE y/o antecedentes de fracturas por fragilidad*. En casos de osteopenia, las guías americanas³⁶ recomiendan tratar a los pacientes con riesgo total, a 10 años, de fractura osteoporótica $\geq 20\%$ o de cadera $\geq 3\%$, calculado por FRAX®, recordando que esta herramienta *no está validada* para pacientes infectados por el VIH y podría *infraestimar* el riesgo de fracturas en esta población⁴⁴.

Recomendaciones generales y medidas no farmacológicas

Es fundamental incentivar *cambios en el estilo de vida* que incluyan abandono de hábitos tóxicos como el tabaquismo o el consumo excesivo de alcohol y corrección del sedentarismo, aumentando el ejercicio físico y la exposición solar. Así mismo se debe recomendar una *mejora en los aportes nutricionales*, con una dieta variada que incluya lácteos y otros alimentos ricos en calcio y vitaminas como el pescado (sardinas, salmón, boquerones, lenguado...), yema de huevo, verduras, hortalizas y legumbres. También se recomienda reducir la ingesta de alimentos que interfieren en la absorción del calcio, como la sal, el alcohol, los oxalatos y la cafeína.

En la población general, no infectada, los suplementos de calcio y vitamina D a dosis de 1.000 mg/800 UI han demostrado disminuir el riesgo de fractura en un 12%, pudiendo llegar al 24% en pacientes con buena adherencia⁴⁵. No existen estudios aleatorizados en pacientes VIH que corroboren estos beneficios, por lo que no existen recomendaciones específicas al respecto. Sin embargo, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan seguir las mismas especificaciones que para la población general. En particular se recomienda mantener niveles séricos de vitamina D mayores a 30 ng/ml.

Tratamiento farmacológico

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos aminados también son los fármacos de elección para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis en los pacientes infectados por el VIH.

Actualmente se han publicado escasos estudios clínicos que hayan probado su eficacia y seguridad en esta población, y todos ellos tienen un tiempo de seguimiento relativamente corto (unos 2 años). Además, basan su eficacia en parámetros densitométricos y en variaciones de marcadores de resorción ósea, pero no han podido demostrar aún disminución del riesgo de fractura.

Los 2 únicos aminobisfosfonatos con eficacia probada en pacientes infectados por VIH son el alendronato y el zoledronato. Mondy et al.⁴⁶ fueron de los primeros en publicar un estudio al respecto, en el que aleatorizaron a 31 pacientes con osteopenia/osteoporosis a una rama con 70 mg de alendronato semanal más suplementos de calcio y vitamina D en comparación a otra con solo suplementos, demostrando a las 48 semanas un aumento significativo de la DMO a nivel lumbar (5,2 vs. 1,3%). El grupo español de Negrodo

et al.⁴⁷ realizó un estudio con un esquema similar, con 25 pacientes con TARV y osteoporosis. El seguimiento fue de 96 semanas, y demostraron de nuevo un aumento significativo de la DMO a nivel lumbar y de cadera, junto con una disminución del número de casos de osteoporosis densitométrica (27 vs 96%). Finalmente, otros autores^{48,49}, con ensayos con criterios de inclusión diferentes ($T\text{-score} < -1,5$ o $< -2,5$), prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo, demostraron mejorías significativamente mayores de la DMO en las ramas de tratamiento con alendronato, a nivel de la columna lumbar, la cadera total y el trocánter, pero no en el cuello femoral.

Los datos respecto al uso de zoledronato en esta población son aún más escasos. Se han publicado 2 estudios al respecto. El grupo de Bolland et al.⁵⁰ aleatorizó a 30 pacientes con TARV y $T\text{-score} < 0,5$ a zoledronato 5 mg anuales (más calcio y vitamina D) versus solo calcio y vitamina D, con 2 años de seguimiento. Demostraron un aumento significativo de DMO a nivel lumbar (8,9 vs 2,6%) y cadera total (3,8 vs. 0,8%) en la rama del fármaco, junto con una disminución mantenida en el tiempo de los marcadores de resorción ósea (N-telopéptido urinario), datos que se corroboran en el estudio de Huang et al.⁵¹, publicado un par de años después. Muy recientemente se han publicado datos que demuestran la persistencia de la eficacia antirresortiva del zoledronato tras 5 años de tratamiento en pacientes con VIH⁵².

Las formulaciones intravenosas deberían reservarse para los pacientes que no toleren o tengan contraindicación para los fármacos orales, o en casos en los que no se espere una buena adherencia al tratamiento.

Los efectos secundarios de los bisfosfonatos detectados son similares a los de la población general, y en los estudios publicados los fármacos fueron bien tolerados en general y fueron compatibles con el uso de TARV.

El concepto de «hueso congelado» secundario a antirresortivos se basa en que la supresión prolongada del *turnover* óseo aumenta el riesgo de fractura por deterioro de la arquitectura ósea y ausencia de reparación de las microlesiones acumuladas en el tiempo. La población de pacientes infectados por VIH candidatos a iniciar tratamiento son más jóvenes que la media de la población general, con un hipotético tiempo de exposición a fármacos más prolongado, por lo que es preciso que se investigue respecto a la seguridad de los tratamientos antirresortivos a largo plazo.

Alternativas de tratamiento

En mujeres posmenopáusicas seronegativas se han aprobado múltiples alternativas eficaces de tratamiento para la osteoporosis además de los bisfosfonatos, como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, el ranelato de estroncio, la teriparatida, la parathormona, o el denosumab. Ninguno de estos fármacos ha sido estudiado específicamente en poblaciones infectadas por el VIH.

Cambios en los regímenes de fármacos antirretrovirales

Aunque haya fármacos antirretrovirales asociados con una mayor disminución de DMO que otros, actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar cambiar de esquema de tratamiento ante un paciente con DMO baja, dado que no se ha demostrado que dichos cambios reduzcan el riesgo de fractura³⁶.

Monitorización de la respuesta al tratamiento

Se recomienda realizar una densitometría de control pasados 1-2 años de haber iniciado el tratamiento para comprobar la eficacia. En casos de empeoramiento de la DMO, se debe descartar una mala adherencia al mismo o la aparición de causas secundarias.

En los pacientes con factores de riesgo y que no hayan comenzado el tratamiento antirresortivo se recomienda una DXA de control cada 2-5 años.

Conclusiones

Las alteraciones de metabolismo óseo son muy frecuentes en la población infectada por VIH. En la patogénesis de las mismas intervienen múltiples causas, entre las que se encuentra el estado inflamatorio crónico inducido por la propia infección que modula la actividad de las células óseas a través de múltiples citoquinas, el papel de los fármacos antirretrovirales y la alta prevalencia en esta población de los factores clásicos de riesgo de osteoporosis. Sin embargo, todavía no se conocen por completo todos los mecanismos implicados.

Se ha demostrado que el máximo descenso de la DMO se produce unas semanas después de comenzar con el TARV, se estabiliza pasados 1-2 años y es similar independientemente del esquema de tratamiento utilizado. La influencia de la reconstitución inmune en este proceso parece tener un rol fundamental.

Los pacientes infectados por el VIH son una población vulnerable dado el mayor riesgo de fractura respecto a la población general y a que desarrollan osteoporosis con edades relativamente menores, por lo que es importante utilizar estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz, con especial énfasis en las medidas de corrección del estilo de vida y suplementación dietética en los casos que sea necesario. El tratamiento con aminobisfosfonatos orales o intravenosos se reserva para los pacientes con fracturas osteoporóticas y para los pacientes con elevado riesgo de fracturas por traumatismos de baja intensidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:685-92.
2. Martínez E, Milinkovic A, Buira E, de Lazzari E, León A, Larrouse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Medicine*. 2007;8:251-8.
3. Lewden C, Chêne G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:72-7.
4. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, de Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS*. 2009;23:1297-310.
5. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20:2165-74.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
7. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT, HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1061-8.
8. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among HIV infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3499-504.
9. Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev*. 2011;13:109-18.
10. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:9-14.
11. Lima AL, de Oliveira PR, Plapler PG, Marcolino FM, de Souza Meirelles E, Sugawara A, et al. Osteopenia and osteoporosis in people living with HIV: multiprofessional approach. *HIV/AIDS (Auckl)*. 2011;3:117-24.
12. Fakrudin JM, Laurence J. Interactions among HIV-1, interferon gamma and receptor of activated NF-kappa B ligand (RANKL): implications for HIV pathogenesis. *Clin Exp Immunol*. 2004;137:538-45.

13. Gibellini D, de Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Borderi M, Tschon M, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF alpha activation. *J Med Virol.* 2008;80:1507–14.
14. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332:305–11.
15. Hittinger G, Poggi C, Delbeke E, Profizi N, Lafeuillade A. A correlation between plasma levels of cytokines and HIV RNA copy number in HIV-infected patients. *Infection.* 1998;26:100–3.
16. Ofotokun I, Weitzmann MN. HIV-1 infection and antiretroviral therapies: risk factors for osteoporosis and bone fracture. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:523–9.
17. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:282–90.
18. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:1521–30.
19. Fakrudin J, Laurence J. HIV envelope gp 120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand (RANKL) secretion and its modulation by HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem.* 2003;278:48251–8.
20. Cotter E, Mallon P, Doran P. Is PPAR γ a Prospective Player in HIV-1-Associated Bone Disease? *PPAR Res.* 2009;2009:421376. Published online 2009 March 23. <http://dx.doi.org/10.1155/2009/421376>
21. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:554–61.
22. Pan G, Wu X, McKenna MA, Feng X, Nagy TR, McDonald JM. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:608–20.
23. Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS.* 2004;18:137–51.
24. Perrot S, Aslangul E, Szwed T, Caillat-Vigneron N, le Jeune C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a HIV-infected patient. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:72–4.
25. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3 year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:191–201.
26. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1591–601.
27. Mouly S, Lown KS, Kornhauser D, Joseph JL, Fiske WD, Benedek IH, et al. Hepatic but not intestinal CYP3A4 displays dose dependent induction by efavirenz in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:1–9.
28. Brown T, McComsey G. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decrease in 25 hydroxyvitamin D. *Antivir Ther.* 2010;15:425–9.
29. Wohl D, Doroana M, Orkin C, Pilotto JH, Sungkanuparph S, Yeni P, et al. Change in vitamin D levels smaller and risk of development of severe vitamin D deficiency lower among HIV-1-infected, treatment-naïve adults receiving TMC278 compared with efavirenz: 48-week results from the Phase III ECHO Trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2011. Boston, MA.
30. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV protease inhibitor impair vitamin D bioactivation to 1,25 dihydroxyvitamin D. *AIDS.* 2003;17:513–20.
31. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naïve patients. *AIDS.* 2009;23:817–24.
32. Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, Evans S, Fischl MA, Shevitz A, et al. Switching to a protease inhibitor-containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:193–200.
33. Tebas P, Yarasheski K, Henry K, Claxton S, Kane E, Bordenave B, et al. Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:589–94.
34. Tebas P, Umbleja T, Dubé M, Parker R, Mulligan K, Roubenoff R, et al. Initiation of ART Is Associated with Bone Loss Independent of the Specific ART Regimen: The Results of ACTG A5005s. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2007. p. 837.
35. Paccou J, Viget N, Legroux-Gérot I, Yazdanpanah Y, Cortet B. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine.* 2009;76:637–41.
36. Ofotokun I, Weitzmann N, Vunnavu A, Sheth A, Villinger F, Zhou J, et al. HAART-induced immune reconstitution: a driving force behind bone resorption in HIV/AIDS. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2011. Boston, MA.
37. Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida, Grupo de Estudio de Sida. Alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:515–23.
38. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res.* 2012;27:1243–51.
39. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
40. Dawson-Hughes B, Tosteson ANA, Melton III LJ, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;19:449–58.
41. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182:1864–73.
42. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX[®]—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395–408.
43. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. *CID.* 2010;51:937–46.
44. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, de Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;72–81.
45. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fracture and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657–66.
46. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KH, Royal M, Stoneman JS, et al. Alendronate, vitamin D and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated to HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:426–31.
47. Negredo E, Martínez-López E, Paredes R, Rosales J, Pérez-Alvarez N, Holgado S, et al. Reversal of HIV-1 associated osteoporosis with once-weekly alendronate. *AIDS.* 2005;19:343–5.
48. McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decrease mineral density in HIV. *AIDS.* 2007;21:2473–82.
49. Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M, Viard JP, Valantin MA, Missy P, et al. Effect of alendronate in HIV-associated osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 96-week trial. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:972–80.
50. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1283–8.
51. Huang J, Meixner L, Fernandez S, McCutchan JA. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS.* 2009;23:51–7.
52. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, House M, Gamble G, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate—results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone.* 2012;50:1389–93.