

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana

Esteban Martínez^a, Esteban Jódar Gimeno^b, Rebeca Reyes García^{c,*}, Pedro Carpintero^d, José Luis Casado^e, Javier del Pino Montes^f, Pere Domingo Pedrol^g, Vicente Estrada^h, Jorge Maaloufⁱ, Eugenia Negrodo^j, Antonio Ocampo^k y Manuel Muñoz-Torres^l

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

^c Unidad de Endocrinología, Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^d Servicio de Traumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^h Medicina Interna/Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

ⁱ Unidad de Metabolismo Mineral, Departamento de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^j Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^k Unidad VIH, Hospital Xeral-Cies, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, Pontevedra, España

^l Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de junio de 2013

Aceptado el 3 de julio de 2013

On-line el 12 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Enfermedad metabólica ósea

Recomendaciones

Osteoporosis

Virus de la inmunodeficiencia humana

Vitamina D

R E S U M E N

Objetivo: Proporcionar unas recomendaciones prácticas para el manejo de la enfermedad metabólica ósea en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Participantes: Miembros de diferentes sociedades científicas relacionadas con el metabolismo óseo y con la enfermedad VIH: Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedad Española de Fractura Osteoporótica (SEFRAOS).

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed de la evidencia disponible para cada aspecto, y se revisaron artículos escritos en inglés y en castellano con fecha de inclusión hasta 28 de mayo de 2013. Las recomendaciones se formularon según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Los autores trabajaron por grupos en la formulación de cada apartado de las recomendaciones y posteriormente el documento global se discutió en una reunión conjunta. Todos los autores revisaron el documento escrito final y lo consensuaron.

Conclusiones: El documento establece unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia acerca de la evaluación y el tratamiento de la enfermedad metabólica ósea en pacientes con VIH.

© 2013 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Todos los derechos reservados.

Consensus statement: Recommendations for the management of metabolic bone disease in human immunodeficiency virus patients

A B S T R A C T

Objective: To provide practical recommendations for the evaluation and treatment of metabolic bone disease in human immunodeficiency virus (HIV) patients.

Participants: Members of scientific societies related to bone metabolism and HIV: Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), and Sociedad Española de Fractura Osteoporótica (SEFRAOS).

Methods: A systematic search was carried out in PubMed, and papers in English and Spanish with a publication date before 28 May 2013 were included. Recommendations were formulated according to GRADE system (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) setting both

Keywords:

Bone metabolism

Recommendations

Osteoporosis

Human immunodeficiency virus

Vitamin D

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rebecarg@yahoo.com (R. Reyes García).

their strength and the quality of supporting evidence. Working groups were established for each major part, and the final resulting document was later discussed in a face-to-face meeting. All the authors reviewed the final written document and agreed with its content.

Conclusions: The document provides evidence-based practical recommendations on the detection and treatment of bone disease in HIV-infected patients.

© 2013 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La mejoría de la esperanza de vida en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas, entre las cuales se encuentra la osteoporosis¹. La fisiopatología de la enfermedad ósea en el paciente con VIH es compleja, ya que en ella intervienen tanto factores de riesgo comunes a la población general como factores propios de la infección VIH, entre los que se incluyen los efectos de VIH y el efecto osteotóxico de algunos antirretrovirales². La información disponible en este campo ha aumentado progresivamente, pero una gran parte se ha generado de forma reciente. Esta circunstancia obliga a los profesionales sanitarios encargados de la atención médica de pacientes con VIH a estar familiarizados con el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de la enfermedad metabólica ósea y a disponer de una información fundamentada y actualizada que sustente sus criterios de actuación.

En este contexto, diferentes sociedades científicas relacionadas con el metabolismo óseo y con la enfermedad VIH (Grupo de Estudio de Sida [GeSIDA], Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN], Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral [SEIOMM] y Sociedad Española de Fractura Osteoporótica [SEFRAOS]) decidieron desarrollar un documento de consenso acerca del manejo de la enfermedad metabólica ósea en pacientes con VIH.

Las recomendaciones se formularon según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia³. Este sistema establece una descripción gráfica de la calidad de la evidencia disponible y de la fuerza de la recomendación que se realiza en base a esta evidencia. Así, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas como «Recomendamos» y el número 1, y recomendaciones débiles expresadas como «Sugerimos» y el número 2. La calidad de la evidencia se expresa con símbolos: ⊕○○○ indica evidencia muy baja; ⊕⊕○○, evidencia baja; ⊕⊕⊕○, evidencia moderada, y ⊕⊕⊕⊕, evidencia alta. Junto a cada recomendación se describe la evidencia que sustenta dicha recomendación.

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed de la evidencia disponible para cada aspecto. Se revisaron artículos escritos en inglés y castellano con fecha de inclusión hasta 28 de mayo de 2013. Tras la formulación de las recomendaciones, estas se discutieron en una reunión conjunta del grupo.

Cribado de osteoporosis

Detección de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana con alto riesgo de fractura ósea

Interpretación de medios diagnósticos
Recomendación.

- Recomendamos considerar la presencia de osteoporosis densitométrica (T-score < -2,5) o la historia de fractura por fragilidad como situaciones asociadas a un alto riesgo de fractura en varones de más de 50 años de edad y en mujeres posmenopáusicas (1⊕⊕⊕⊕).

Tabla 1

Clasificación diagnóstica de la OMS según los resultados obtenidos en la DXA

Clasificación	Valor de DMO expresado como T score
Normal	T score mayor a -1
Osteopenia	T score entre -1 y -2,5
Osteoporosis	T score inferior a -2,5
Osteoporosis establecida	Presencia de fractura por fragilidad

- No se recomienda la determinación de marcadores de remodelado en el cribado de la enfermedad ósea en pacientes con VIH (1⊕⊕⊕○).

Evidencia. Existen varios métodos disponibles para la medición de la densidad mineral ósea (DMO), de los cuales el que presenta mayor coste-efectividad para el diagnóstico de osteoporosis y para predecir el riesgo de fractura es la absorciometría dual de rayos X (DXA). La medición de la DMO por DXA permite establecer 3 categorías en función de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), basados en los valores de DMO expresados en desviaciones estándar con relación a la media de adultos jóvenes de igual sexo (tabla 1). Para el diagnóstico de osteoporosis es necesario evaluar la presencia de fractura por fragilidad, que se define como aquella que ocurre tras un mínimo traumatismo o tras una caída desde la propia altura. Las más frecuentes son las fracturas vertebrales, del tercio distal de radio, del húmero y de cadera, y se excluyen las fracturas de tobillo, cráneo y macizo facial.

Utilidad de escalas de riesgo, factores de riesgo, densitometría ósea y marcadores de remodelado óseo
Recomendación.

- Recomendamos la medida de DMO mediante DXA y considerando un T-score < -2,5 en columna o cadera como diagnóstico de osteoporosis y riesgo aumentado de fractura (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos el uso de escalas de riesgo de fractura para la toma de decisiones terapéuticas, considerando como alto riesgo cuando el riesgo absoluto de fractura calculado por FRAX para fractura de cadera es mayor de 3%, o para fractura mayor es mayor de 10% a partir de los 50 años (1⊕⊕○○).
- Recomendamos considerar otros factores independientes de la DMO, como edad superior a 65 años en la mujer o 70 en el varón (1⊕⊕⊕○), el uso de ciertas terapias antirretrovirales con mayor efecto osteotóxico (tenofovir) o la duración de la infección VIH (1⊕⊕○○).

Evidencia. La presencia de un T score inferior a -2,5 en la columna lumbar o en la cadera, acompañado o no de la presencia de fractura por fragilidad, supone un aumento del riesgo de fractura. Además, la población VIH tiene factores de riesgo adicionales que pueden contribuir a este riesgo, entre los que destacan la duración prolongada de la infección VIH, recuento de CD4 bajo (inferior a 200/mm³), exposición prolongada a tenofovir, hipogonadismo y existencia de hábitos tóxicos². Por otra parte, en la infección VIH existe un envejecimiento prematuro que supone una incidencia precoz de la enfermedad cardiovascular y probablemente también de afectación ósea, lo que justifica el cribado de esta en edades más jóvenes.

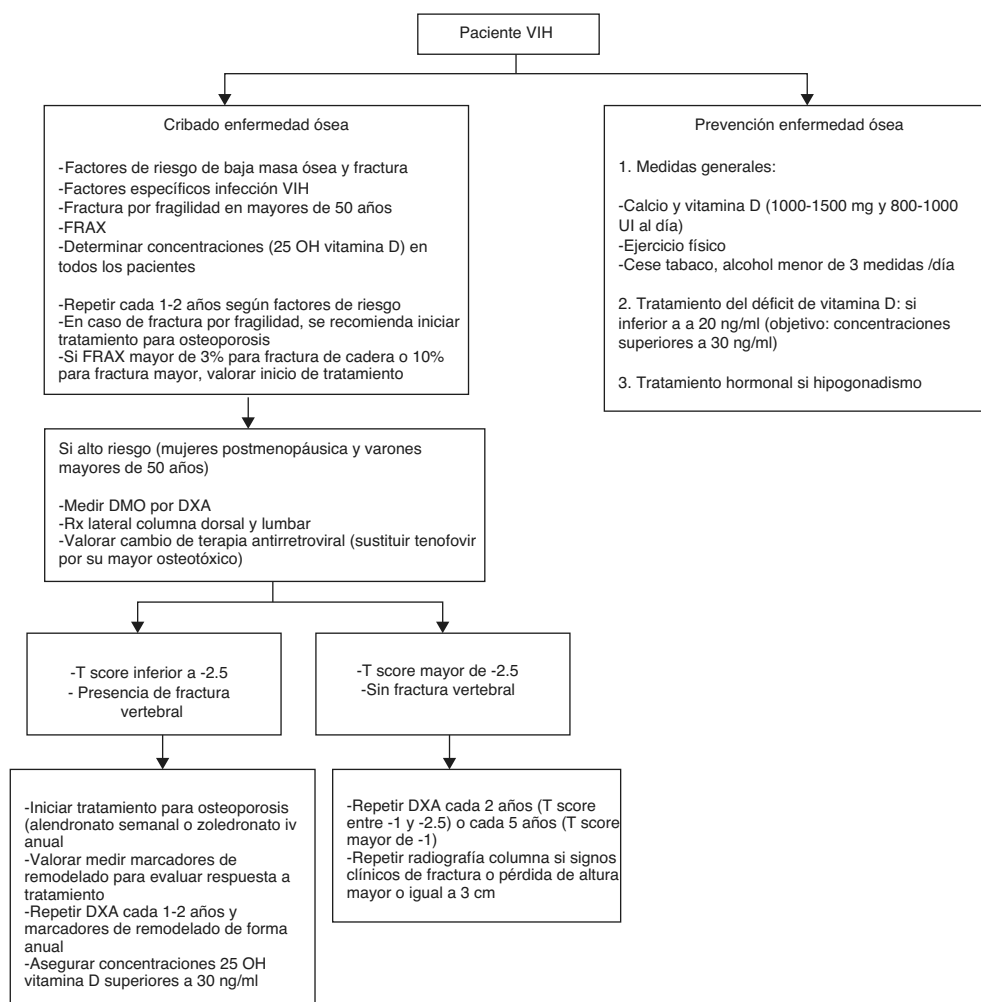


Figura 1. Algoritmo de manejo de la enfermedad metabólica ósea en el paciente VIH.

El acceso limitado a la DXA ha motivado el desarrollo de numerosas escalas para calcular el riesgo de osteoporosis y de fractura. De ellas, la que ha tenido mayor difusión es la escala FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>). Sin embargo tiene algunas limitaciones, ya que no incluye algunos factores de riesgo potentes como la frecuencia de caídas y no permite considerar la cuantificación de algunas variables importantes, como el número de fracturas o la dosis de glucocorticoides. Además existen datos que podrían indicar que el cálculo subestima el riesgo de fractura para la población española⁴.

Esta escala no está validada para la población VIH, y algunos estudios señalan que su sensibilidad en este grupo de pacientes es muy baja⁵, pero que puede mejorarse considerando la presencia de otros factores de riesgo como hipogonadismo⁶. Al no existir recomendaciones específicas en pacientes con VIH, recomendamos adoptar los puntos de corte de acuerdo a lo propuesto en las Guías Europeas de 2013 para la osteoporosis posmenopáusica en personas de entre 50 y 60 años⁷. Así, consideramos que el riesgo de fractura es alto cuando es superior al 3% para fractura de cadera y del 10% para fractura mayor (vértebra, antebrazo, húmero, cadera)⁷.

En qué pacientes deben emplearse estos u otros medios de cribado
Recomendación.

- Recomendamos la evaluación en todos los pacientes de la presencia de factores de riesgo de baja DMO y fractura, con especial

interés al antecedente de fractura por fragilidad a partir de los 50 años (1⊕⊕○○).

- Recomendamos la medida de DMO en mujeres posmenopáusicas con VIH y en varones a partir de los 50 años (1⊕⊕○○).
- Sugerimos realizar radiografía lateral de columna dorsal y lumbar para detectar fracturas vertebrales asintomáticas en estos pacientes a partir de los 50 años de edad (2⊕○○○).
- Sugerimos la determinación de marcadores de remodelado óseo en los pacientes que inicien tratamiento para la osteoporosis (2⊕⊕○○).

Evidencia. En el caso de los pacientes con VIH el aumento de las fracturas se ve principalmente a partir de los 50 años⁸. En cuanto al riesgo de fractura de cadera, un estudio reciente muestra que la infección VIH es un factor de riesgo de fractura de cadera independientemente de la edad, el sexo u otras comorbilidades⁸. Por este motivo parece más adecuado iniciar la evaluación del riesgo de fractura a los 50 años en el varón o tras la menopausia en la mujer, salvo en caso de fractura o de presencia de varios factores de riesgo, en cuyo caso podría ser recomendable evaluar la masa ósea en edades más jóvenes, con especial atención en la búsqueda y corrección de causas secundarias de osteoporosis² (fig. 1).

Las fracturas vertebrales con frecuencia son asintomáticas y pasan desapercibidas, por lo que está indicada la realización de radiografía lateral de columna dorsal y lumbar para detectarlas. En población VIH se ha reportado una prevalencia aumentada de fracturas vertebrales (30% en VIH respecto a 4% en controles) incluso

en pacientes que no presentan osteoporosis⁹, lo que justifica su cribado a través de radiología.

Aunque la determinación de marcadores de remodelado no se recomienda de forma rutinaria, puede ser útil en pacientes que inicien tratamiento para la osteoporosis para evaluar la adherencia al tratamiento y la respuesta a este, considerando que existe respuesta cuando se observa un descenso del 50% sobre el valor basal¹⁰. Los marcadores a determinar deben elegirse según la disponibilidad de cada centro, teniendo en cuenta que los más validados son la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (*Bone Specific Alkaline Phosphatase*, BSAP) y el propéptido amino-terminal del procógeno tipo 1 (P1NP) como marcadores de formación y el telopeptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX) como marcador de resorción.

¿Cuándo repetir estos u otros medios de cribado? Recomendación.

- Recomendamos reevaluar periódicamente (al menos anualmente) la presencia de factores de riesgo y la presencia de fracturas (1⊕○○○).
- Recomendamos repetir la DXA cada 2 años salvo en casos de DMO normal, en los que puede diferirse y realizarse cada 5 años (1⊕○○○).
- Recomendamos repetir el cálculo de FRAX cada 2 años, y siempre que aparezcan nuevos factores de riesgo de osteoporosis (1⊕○○○).
- Recomendamos repetir la radiología lateral de columna dorsal y lumbar en casos de clínica compatible con fractura vertebral o pérdida relevante de altura (≥ 3 cm) (1⊕⊕○○).
- Sugerimos determinar los marcadores de remodelado óseo antes del inicio del tratamiento antirresortivo y periódicamente durante el seguimiento (en la primera visita tras iniciar el tratamiento y de forma anual posteriormente) (2⊕○○○).

Evidencia. Durante el seguimiento es importante detectar la aparición de nuevos factores de riesgo de baja masa ósea o de fractura durante la evolución de la enfermedad, ya que pueden determinar la necesidad de una evaluación más frecuente con DXA. Dentro de estos factores merece una consideración especial por su asociación con un mayor riesgo de fractura el tratamiento crónico con corticoides (más de 3 meses a una dosis equivalente a 5 mg de prednisona al día o superior). Así mismo, la aparición de una fractura por fragilidad obliga a considerar la necesidad de tratamiento para la osteoporosis independientemente de la masa ósea^{7,11}.

En cuanto a la periodicidad con la que se debe repetir la evaluación de DMO, existen datos en población VIH que muestran una evolución de la DMO en función de los valores basales de esta¹². Así, los autores sugieren repetir la DXA en 1-2 años en aquellos pacientes en el tercio más bajo de DMO, mientras que en aquellos en el tercio más alto de DMO sería suficiente con repetirla a los 6 años (fig. 1).

Tras la evaluación inicial de la presencia de fracturas vertebrales asintomáticas, es recomendable repetir la radiografía lateral de columna dorsal y lumbar en caso de síntomas sugerentes de fractura vertebral clínica o pérdida de altura superior a 3 cm. La estatura debe medirse periódicamente, ya que la pérdida de altura ha demostrado ser un claro predictor de la presencia de fractura vertebral. En mujeres posmenopáusicas, la pérdida de altura superior a 3 cm aumenta el riesgo de fractura vertebral en 5 veces¹³, hallazgo que ha sido confirmado posteriormente en diferentes estudios.

Tabla 2

Factores de riesgo generales de baja masa ósea y/o fractura

Edad	Mayor de 65 años en la mujer y de 70 años en el varón
Factores hormonales	Menopausia precoz (menor 45 años) Hipogonadismo primario o secundario Amenorrea de duración superior a 1 año
Tratamiento corticoideo crónico	Más de 3 meses a una dosis equivalente a 5 mg de prednisona al día o superior
Historia familiar	Antecedente materno de fractura de cadera
Bajo peso	Índice de masa corporal menor de 19 kg/m ²
Hábitos tóxicos	Tabaco, alcohol
Otros	Anorexia nerviosa Síndrome de malabsorción Postrasplante Insuficiencia renal crónica Hipertiroidismo Diabetes mellitus

Tabla 3

Factores de riesgo de baja masa ósea específicos de la enfermedad VIH

Recuento CD 4 bajo (inferior a 200/mm ³)
Co-infección por VHC
Duración de la enfermedad
Hipovitaminosis D
Terapia antirretroviral: tenofovir
Alta puntuación en la escala VACS

Factores de riesgo Recomendación.

- Recomendamos evaluar los factores de riesgo tradicionales de fractura osteoporótica (1⊕⊕○○)
- Recomendamos valorar los factores de riesgo de osteoporosis relacionados con la infección por VIH, la coinfección de hepatitis C, la duración prolongada de la infección VIH, el recuento de CD4 y ciertos tratamientos osteotóxicos, como tenofovir (1⊕⊕○○).

Evidencia. En la población general diferentes estudios han confirmado los factores que se asocian a un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas, entre los que destacan: edad mayor de 65 años, sexo femenino, historia de fracturas por fragilidad bien personal o de cadera en familiar de primer grado, índice de masa corporal bajo (inferior a 20 kg/m²), deficiencia de vitamina D, tabaco, inactividad física, alcohol, tratamiento glucocorticoideo durante más de 3 meses, hipogonadismo^{7,11} (tabla 2). En la población con infección por VIH existen otros factores de riesgo adicionales que también es necesario considerar² (tabla 3). El índice *Veterans Aging Cohort Study* (VACS) es un marcador de fragilidad que se asocia con la mortalidad en pacientes con VIH. Recientemente se ha demostrado su asociación con un mayor riesgo de fractura por fragilidad (RR: 1,15; IC 95%: 1,11-1,19)¹⁴.

Hipovitaminosis D en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana

¿Cómo se evalúa el estado de la vitamina D? Recomendación.

- Recomendamos la evaluación del estado del sistema hormonal D a través de la determinación en sangre de 25-hidroxivitamina D (25 OH vitamina D), considerando niveles suficientes aquellos superiores a 30 ng/ml y déficit de vitamina D cuando los niveles son inferiores a 20 ng/ml (1⊕⊕⊕○○).
- Recomendamos la determinación de vitamina D en todos los pacientes con infección por VIH, dada la alta frecuencia de deficiencia en vitamina D en esta población (1⊕○○○).

- Recomendamos medir los niveles de 25 OH vitamina D al inicio del tratamiento (1⊕○○○).
- Sugerimos considerar que es probable que exista déficit de vitamina D en población VIH cuando no se puedan determinar sus concentraciones (2⊕○○○).
- Sugerimos control anual en los pacientes en tratamiento de mantenimiento, teniendo en cuenta la estacionalidad (2⊕○○○).

Evidencia. La mejor estimación del estado del sistema hormonal de la vitamina D es la determinación de las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D¹⁵. En el momento actual no se considera indicado el cribado universal, aunque la elevada prevalencia de déficit de vitamina D en población VIH y su posible repercusión sobre la masa ósea hace necesaria su evaluación, especialmente en caso de baja DMO o alteraciones tubulares (hiperfosfatemia, baja reabsorción tubular de fosfato), donde además estaría indicada la medición de PTH junto con la de vitamina D^{16,17}. En caso de no poder determinar las concentraciones de vitamina D podría asumirse que existen niveles bajos, teniendo en cuenta su elevada prevalencia en la población VIH¹⁸⁻²⁰.

El punto de corte para definir el déficit de vitamina D está actualmente en debate. Mientras que la *European AIDS Clinical Society* (EACS) considera que 20 y 30 ng/ml son los puntos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D, respectivamente²¹, el *Institute of Medicine* (IOM) en un reciente informe considera que en población aparentemente sana no se obtienen beneficios óseos por encima de 20 ng/ml²².

Las guías de la EACS de 2012²¹ recomiendan el cribado del déficit de vitamina D en pacientes con baja DMO o historia de fracturas, con alto riesgo de fractura o enfermedad renal crónica, y considerar su determinación en pacientes con factores de riesgo para hipovitaminosis D (obesidad, toma de antirretrovirales [efavirenz], enfermedad renal crónica, deficiencias en la dieta, falta de exposición solar o piel oscura). La *Endocrine Society* recomienda cribado solo en pacientes con alto riesgo de déficit (grupo en el que se incluye a pacientes con tratamiento antirretroviral por su efecto inductor del catabolismo de la vitamina D)¹⁵.

Se ha demostrado una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario de 25-35% en los pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral, generalmente asociados a deficiencia de vitamina D, alteración renal y, de forma menos consistente, tratamiento con tenofovir²¹.

¿Existen factores que permitan identificar los pacientes con hipovitaminosis D?

Recomendación. Recomendamos considerar en mayor riesgo de hipovitaminosis D a los sujetos con infección VIH de larga duración, en tratamiento antirretroviral (especialmente efavirenz), hepatopatía crónica, deficiencias en la dieta, malabsorción, baja exposición al sol, enfermedad renal crónica o piel oscura (1⊕○○○).

Evidencia. Distintos estudios transversales han descrito los factores de riesgo para hipovitaminosis D en pacientes con infección por VIH¹⁸⁻²⁰. Los factores más frecuentes suelen ser los factores tradicionales, tales como la piel oscura, la obesidad, deficiencias en la dieta, la escasa exposición al sol o la insuficiencia renal crónica, a los que se suma el tratamiento antirretroviral (especialmente efavirenz) y, de forma menos consistente, la hepatopatía crónica por virus C. En este sentido, en un estudio español de 352 pacientes se identificaron como factores de riesgo de hipovitaminosis D la baja exposición solar, la obesidad, la presencia de viremia detectable y el tratamiento con efavirenz²³. Además, identificó como factor de riesgo adicional la vía de transmisión del VIH distinta a la drogadicción parenteral²³. En estudios en pacientes con VIH con hepatopatía

crónica se ha demostrado que el grado de fibrosis hepática es un factor independiente asociado a disminución de 25 OH vitamina D²⁴.

Intervención

Prevención del riesgo de fractura

Medidas generales

Recomendación.

- Recomendamos una correcta ingesta de calcio (1.000-1.500 mg/día) y vitamina D (800-1.000 UI/día) en los pacientes con VIH (1⊕○○○).
- Recomendamos favorecer la ingesta de calcio con la dieta, restringiendo el uso de suplementos a aquellos casos en los que no se consiga la ingesta recomendada (1⊕○○○).
- Recomendamos la realización de ejercicio físico (al menos 30 min 3 veces por semana), así como de ejercicios de fortalecimiento muscular y equilibrio para prevenir caídas (1⊕○○○).
- Recomendamos el cese de hábito tabáquico y limitar la ingesta de alcohol a 3 medidas o menos (1⊕○○○).

Evidencia. No existen estudios que hayan evaluado la efectividad de estas medidas generales y de estilo de vida sobre la masa ósea y/o el riesgo de fractura específicamente en pacientes con VIH. Sin embargo, la alta prevalencia de baja masa ósea justifica la prevención con dosis adecuadas de calcio y vitamina D. El escaso contenido en vitamina D de los alimentos hará necesaria la suplementación en la mayoría de los casos (las dosis y preparados se detallan en el siguiente apartado). En cuanto al aporte de calcio, es preferible aumentar su ingesta dietética, ya que su absorción es mejor al no depender del pH gástrico y algunos estudios indican que el efecto sobre la DMO puede ser superior al del calcio en suplementos²⁵. En los casos en que no se alcancen las cantidades recomendadas (tabla 4) será necesario completar dicho aporte a través de suplementos. Si se usa carbonato cálcico se debe procurar administrarlo de forma fraccionada y junto con alimentos para mejorar su absorción (500 mg/toma)²⁶.

Tabla 4

Contenido en calcio de diferentes alimentos (mg de calcio por 100 g)

Alimentos	Contenido en calcio
Queso gruyere, emmental, roquefort, bola...	560-850
Queso manchego fresco	470
Sardinias en aceite	400
Almendras, avellanas	240
Cigalas, langostinos, gambas...	220
Queso de Burgos	186
Yogur	180-127
Higos secos	180
Garbanzos	145
Natillas y flanes	140
Pistachos	136
Leche de vaca	130
Judías blancas, habas secas	130
Almejas, berberechos, chirlas...	120
Chocolate con leche	120
Batidos lácteos	120
Acelgas, cardo, espinacas, puerro...	114-87
Queso en porciones	98
Nueces, dátiles, pasas...	70
Aceitunas	63
Requesón y cuajada	60
Lentejas	56
Huevo de gallina	51
Bacalao	51
Pasteles y pastas	48
Sardinias	43
Alcachofas, coles, repollo, judías verdes...	40

La práctica de ejercicio físico ha demostrado un efecto positivo sobre la masa ósea en mujeres posmenopáusicas²⁷ y reduce el número de caídas en pacientes ancianos²⁸, por lo que debe recomendarse a todos los pacientes con VIH, ya que además supone efectos beneficiosos sobre parámetros de riesgo cardiovascular²⁹. De igual modo debe recomendarse evitar una ingesta de alcohol excesiva (superior a 3 medidas)³⁰ y el consumo de tabaco³¹ por sus efectos deletéreos sobre la masa ósea. Según FRAX, una medida equivale a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino de tamaño mediano (120 ml) o una copa de aperitivo (60 ml).

Suplementación con vitamina D *Recomendación.*

- Recomendamos iniciar tratamiento con vitamina D en pacientes con hipovitaminosis D (25 OH vitamina D < 20 ng/ml) (1⊕○○○).
- Recomendamos corregir el déficit de vitamina D previamente al inicio de terapia con bisfosfonatos para reducir el riesgo de hipocalcemia, especialmente los de administración intravenosa (1⊕○○○), y para maximizar su eficacia (1⊕⊕○○).

Evidencia. La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con VIH oscila entre el 60 y el 88%^{32–34}, por lo que constituye una causa de osteoporosis secundaria en un elevado porcentaje de pacientes.

En cuanto a la pauta necesaria para el tratamiento del déficit de vitamina D, la EACS recomienda administrar entre 800 y 2.000 UI/día, con objeto de alcanzar niveles de 25 OH vitamina D superiores a 20 ng/ml y mantener concentraciones normales de PTH¹. Otros autores¹⁶ proponen adoptar los criterios de la *Endocrine Society*¹⁵ y suplementar según los niveles de vitamina D. Los pacientes tratados con efavirenz pueden requerir la dosis de suplementación más alta (2.000 UI/día)¹⁶. La determinación de niveles de 25 OH vitamina D al final del intervalo entre dosis debe considerarse para evaluar si la suplementación es correcta².

En pacientes que inicien tratamiento con bisfosfonatos es especialmente importante corregir el déficit de vitamina D si está presente y asegurar niveles de 25 OH vitamina D superiores a 30 ng/ml, ya que diferentes estudios en mujeres con osteoporosis posmenopáusica muestran una mejor respuesta tanto en DMO como en marcadores de remodelado^{35,36}. Además, niveles adecuados de vitamina D pueden reducir la probabilidad de desarrollar hipocalcemia tras el inicio de tratamiento con bisfosfonatos³⁷.

Medidas específicas

Suplementación hormonal.

Recomendación. Recomendamos tratamiento con terapia de reemplazo estrogénico en mujeres con menopausia precoz (1⊕○○○).

Recomendamos tratamiento sustitutivo con testosterona en varones con hipogonadismo (1⊕○○○).

Evidencia. Diferentes autores han observado que la menopausia se produce a una edad menor en mujeres con VIH^{38,39}, lo que tiene claras repercusiones sobre la salud ósea, ya que el descenso de estrógenos en la mujer aumenta el riesgo de baja masa ósea y de fracturas por fragilidad⁴⁰. Aunque no existen estudios específicos en población VIH, recomendamos la terapia de reemplazo estrogénico en mujeres con menopausia precoz hasta llegar a una edad próxima a los 50 años.

En varones con VIH tratados el déficit de testosterona es frecuente, de entre el 20 y el 30% según los estudios^{41,42}, y se observa con una prevalencia superior a la observada en la población general y a edades más jóvenes⁴³. Se ha demostrado también una asociación entre el hipogonadismo y la presencia de baja DMO en la columna lumbar en varones VIH sin tratamiento antirretroviral⁴⁴.

Aunque para el diagnóstico de hipogonadismo en la población general es suficiente la determinación de las concentraciones séricas de testosterona total, estableciendo el diagnóstico de hipogonadismo si existen al menos 2 determinaciones por debajo del límite inferior⁴⁵, en los pacientes con infección por VIH suele haber niveles elevados de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) que pueden dar lugar a niveles de testosterona total aparentemente normales cuando en realidad la testosterona libre está baja⁴⁶. Por ello, se recomienda medir niveles de testosterona libre para el diagnóstico de hipogonadismo en varones seropositivos. La adiposidad visceral, la edad y el índice de masa corporal están inversamente relacionados con las concentraciones de testosterona⁴³.

Modificación del tratamiento antirretroviral.

Recomendación. En pacientes con riesgo alto (baja DMO y/o fracturas por fragilidad), recomendamos valorar la retirada de tenofovir (1⊕○○○).

Evidencia. No existen recomendaciones sólidas sobre el cambio de la pauta antirretroviral en los pacientes con infección por el VIH y osteopenia/osteoporosis. Tras el inicio de tratamiento antirretroviral se produce un descenso de DMO, que es mayor con tenofovir^{47–49} y con inhibidores de proteasa⁵⁰. En pacientes ya tratados previamente con terapia antirretroviral, el tratamiento con tenofovir se ha relacionado también con disminución de DMO^{51,52}. Respecto a los cambios de masa ósea tras el cambio de pauta antirretroviral, se ha observado una mejoría en los marcadores de remodelado tras la sustitución de emtricitabina/tenofovir por abacavir/lamivudina⁵³, mejoría de la DMO a nivel de cadera (2,1%) tras la sustitución de emtricitabina/tenofovir por abacavir/lamivudina⁵⁴ y mejoría de la DMO y marcadores óseos tras la sustitución de tenofovir por raltegravir⁵⁵. El cambio de inhibidores de la proteasa por raltegravir se asoció a un incremento de la DMO en cadera en un estudio⁵⁶, pero la evidencia del impacto de la introducción y de la retirada de los inhibidores de proteasa sobre la DMO es escasa en comparación con la de tenofovir.

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

Recomendación.

- Recomendamos iniciar tratamiento específico para la osteoporosis en los pacientes con infección por VIH y alto riesgo de fractura (1⊕○○○):
 - Osteoporosis densitométrica en varones de más de 50 años y mujeres posmenopáusicas.
 - Antecedentes de fractura por fragilidad después de los 50 años.
 - Puntuación en la escala FRAX superior a 3% para fractura de cadera o > 10% para fracturas osteoporóticas mayores.
- Sugerimos considerar la posibilidad de tratamiento en pacientes más jóvenes en caso de valores extremos de baja DMO (2⊕○○○).
- Recomendamos el uso de bisfosfonatos (alendronato o zoledronato) en los casos en los que sea necesario iniciar tratamiento para la osteoporosis (1⊕⊕○○).

Evidencia. La evidencia disponible acerca del tratamiento de la osteoporosis en los pacientes con infección por VIH es escasa. Los estudios realizados son mayoritariamente con bisfosfonatos (alendronato o zoledronato) y en grupos reducidos de pacientes. Todos ellos demuestran la mejoría de la DMO y la seguridad de dichos fármacos en esta población^{57–62}, aunque no existen datos sobre fracturas (fig. 1). La seguridad y la eficacia de otros tratamientos para la osteoporosis no han sido evaluadas en pacientes con VIH.

En cuanto a la duración del tratamiento, no existen recomendaciones específicas en esta población. En el momento actual se propone realizar tratamiento durante 3 años en el caso de zoledronato y 5 años para alendronato, reevaluando posteriormente la

necesidad o no de continuar con el tratamiento según la evolución de la DMO y la presencia o no de fracturas⁶³.

Cuándo remitir al especialista en osteoporosis.

Recomendación. Recomendamos remitir al especialista en osteoporosis a los pacientes que hayan iniciado tratamiento y no respondan a este (por aparición de nuevas fracturas o ausencia de aumento de DMO), así como en los que presenten causas secundarias (1⊕○○○).

Evidencia. Las alteraciones de la DMO son prevalentes en los pacientes con infección por VIH y es previsible que con el envejecimiento de esta población adquieran mayor protagonismo en un futuro no lejano. Por tanto, los especialistas que tratan a pacientes con infección por VIH deberán formarse para ofrecer tratamiento de esta patología a sus pacientes. Aunque no existen evidencias en la literatura sobre si la intervención de un especialista en patología ósea puede optimizar el manejo de los pacientes con alteraciones de la DMO e infección por VIH, consideramos que deberá intervenir en el manejo de estos pacientes al menos en las circunstancias recogidas en la recomendación, así como cuando el médico no esté familiarizado con el tratamiento y el seguimiento a realizar en pacientes con osteoporosis.

Tratamiento de la hipovitaminosis D

¿A partir de qué niveles se debe tratar?

Recomendación.

- Recomendamos iniciar tratamiento con suplementos de vitamina D en pacientes con VIH y concentraciones de 25 OH vitamina D inferiores a 20 ng/ml (1⊕⊕○○).
- Sugerimos alcanzar un objetivo de al menos 30 ng/ml de 25 OH vitamina D en pacientes con alto riesgo de fractura, tratamiento con determinados antirretrovirales o presencia de comorbilidades (2⊕○○○).

Evidencia. Los niveles óptimos de vitamina D en función de las circunstancias clínicas son discutidos. El IOM considera en un informe reciente que concentraciones de 25 OH vitamina D entre 20 y 50 ng/ml es el objetivo deseable para la mayoría de la población²². El informe señala que valores de 25 OH vitamina D superiores a 30 ng/ml no se asocian de forma consistente con beneficios para la salud y que valores superiores a 50 ng/ml pueden asociarse a riesgos significativos. Sin embargo, la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* considera niveles óptimos (suficiencia) los situados entre 30-100 ng/ml⁶⁴. El impacto sobre la absorción intestinal de calcio, la calidad ósea y la reducción de las concentraciones de PTH son argumentos para situar el mínimo deseable en 30 ng/ml⁶⁴. Los beneficios, más allá de la salud ósea, de valores de 25 OH vitamina D superiores a 30 ng/ml son por el momento limitados. Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con suplementos de vitamina D en pacientes con VIH. Un ECA con un pequeño tamaño muestral ha observado que en pacientes con VIH y baja DMO (T-score -1,5 DE) la suplementación con vitamina D (400-600 UI/día) y calcio se asocia a modestos aumentos de la DMO (1-1,5%)⁶⁵. En relación con los beneficios cardiovasculares, un ECA con 45 pacientes y corta duración (12 semanas) tratados con 4.000 UI/día no ha mostrado cambios significativos en marcadores de lesión vascular⁶⁵. Estudios observacionales han mostrado que pacientes con VIH y niveles bajos de 25 OH vitamina D presentan un peor pronóstico de enfermedad. Los resultados de la cohorte EuroSIDA obtenidos a partir de 1.985 pacientes con seguimiento durante 5 años han mostrado que aquellos con valores de 25 OH vitamina D en el tercio más

bajo (menos de 12,1 ng/ml) presentaron un riesgo aumentado de progresión de la enfermedad y muerte⁶⁶.

¿Qué pauta de tratamiento utilizar?

Recomendación.

- Recomendamos la administración de suplementos de vitamina D3 (50.000 UI mensuales) en pacientes con VIH y concentraciones de 25 OH vitamina D inferiores a 20 ng/ml (1⊕⊕○○).
- Sugerimos como pauta alternativa la administración de 16.000 UI mensuales de calcifediol (2⊕○○○).

Evidencia. Las pautas de tratamiento o suplementación con vitamina D o análogos en pacientes con VIH no se encuentran adecuadamente establecidas y las recomendaciones de la sociedades científicas no son uniformes. El IOM recomienda una ingesta diaria de vitamina D entre 600 y 800 UI/día para población general adulta²². Sin embargo, la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* indica que en pacientes con riesgo de deficiencia los requerimientos de vitamina D aumentarían a 1.500-2.000 UI/día⁶⁴. Los pacientes con VIH en tratamiento farmacológico se consideran en riesgo de deficiencia de vitamina D en este documento. La guía de la EACS propone un tratamiento de mantenimiento en pacientes con deficiencia de vitamina D (menos de 10 ng/ml) con suplementos entre 800-2.000 UI/día²¹. La EACS considera indicada la suplementación con vitamina D en pacientes con VIH y concentraciones de 25OH vitamina D inferiores a 20 ng/ml en los casos con osteoporosis, osteomalacia y aumento de PTH.

La mayoría de los datos disponibles y las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en la administración de suplementos orales de vitamina D3 (colecalfiferol) o D2 (ergocalciferol). No obstante, las formulaciones disponibles en cada país son diferentes. Un estudio reciente en 204 pacientes de entre 18 y 24 años con tratamiento antirretroviral estable ha evaluado la eficacia y la seguridad de la administración de 50.000 UI/mensuales de vitamina D3 durante 3 meses en un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo⁶⁷. En el conjunto de pacientes evaluables, el 95% de los tratados con vitamina D3 alcanzaron concentraciones superiores a 20 ng/ml y el 86% valores entre 20-50 ng/ml. En los pacientes en el grupo placebo las concentraciones de vitamina D no se modificaron. En este estudio no se identificaron efectos adversos significativos. Estos datos coinciden con otros estudios realizados en población general mayor de 65 años⁶⁸. Un estudio que utiliza un modelo farmacocinético en pacientes con VIH entre 38 y 52 años muestra que una dosis de 100.000 UI/mes de vitamina D3 es la apropiada para obtener concentraciones de 25 OH vitamina D entre 30-80 ng/ml⁶⁹. Con esta pauta, menos del 1% de los casos alcanzaron valores superiores a 100 ng/ml.

No existen datos disponibles en pacientes con VIH utilizando calcifediol, calcitriol u otros análogos de vitamina D. En sujetos sanos se ha comprobado que el calcifediol es entre 4 y 5 veces más efectivo que la vitamina D3 para aumentar las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D⁷⁰. Una aproximación práctica podría ser la administración de una ampolla mensual de 16.000 UI que está comercialmente disponible en España. La eficacia y la seguridad de esta pauta no están comprobadas.

¿Se ha de monitorizar el efecto de la vitamina D?

Recomendación. Sugerimos control anual en los pacientes en tratamiento de mantenimiento, teniendo en cuenta la estacionalidad (2⊕○○○).

Evidencia. Si se está tratando la deficiencia de vitamina D debemos conocer la respuesta al tratamiento, con vistas al cambio de régimen o a su intensificación. Es necesario tener en cuenta la variabilidad estacional y el uso de fármacos antirretrovirales por parte

del paciente, que pueden alterar la tasa de respuesta^{71,72}. El control anual está indicado para ajustar la pauta de tratamiento.

¿Cuánto tiempo ha de durar el tratamiento con vitamina D?

Recomendación. Recomendamos mantener el tratamiento con vitamina D mientras persistan los factores de riesgo de déficit, garantizando un aporte de vitamina D de 800-1.000 UI/día utilizando suplementos en la mayoría de los casos (1⊕○○○).

Evidencia. Por los beneficios sobre la salud ósea está indicado mantener el tratamiento con vitamina D mientras persistan los factores predisponentes al desarrollo de este déficit, lo que en la mayoría de los casos supondrá un tratamiento indefinido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lundgren J. European AIDS Clinical Society Guidelines: Prevention and management of non-infectious co-morbidities in HIV [consultado 28 May 2013]. Disponible en: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/Guidelines/G2_p52.htm
- 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. *Clin Infect Dis.* 2010;51:937–46.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.
- Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: The first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
- Gazzola L, Comi L, Savoldi A, Tagliabue L, del Sole A, Pietrogrande L, et al. Use of the FRAX equation as first-line screening of bone metabolism alteration in the HIV-infected population. *J Infect Dis.* 2010;202:330–1.
- Pepe J, Isidori AM, Falciano M, Iaiani G, Salotti A, Diacinti D, et al. The combination of FRAX and Ageing Male Symptoms scale better identifies treated HIV males at risk for major fracture. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:672–8.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23–57.
- Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro A, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender and co-morbidities: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1259–63.
- Daria G, Gianizza M, Porcelli T, Albini L, Foca E, Castelli F, et al. Bone Mineral Density and Prevalence of Asymptomatic Vertebral Fractures in HIV+ Patients on cART. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2013, abstract 822 [consultado 5 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47568.htm>
- Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2769–74.
- Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1802–22.
- Negredo E, Bonjoch A, Gómez-Mateu M, Estany C, Puig J, Perez-Alvarez N, et al. Time of progression to osteopenia/osteoporosis in chronically HIV-infected patients: screening DXA scan. *PLoS One.* 2012;7:e46031.
- Gunnes M, Lehmann EH, Mellstrom D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone.* 1996;19:407–13.
- Womack JA, Goulet JL, Gilbert C, Brandt CA, Skanderson M, Gulanski B, et al. Veterans Aging Cohort Study Project Team. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1498–504.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
- Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 3:S391–8.
- Overton ET, Yin MT. The rapidly evolving research on vitamin D among HIV-infected populations. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13:83–93.
- Van den Bout-van den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: Effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:1.375–82.
- Eckard AR, Judd SE, Ziegler TR, Camacho-Gonzalez AF, Fitzpatrick AM, Hadley GR, et al. Risk factors for vitamin D deficiency and relationship with cardiac biomarkers, inflammation and immune restoration in HIV infected youth. *Antivir Ther.* 2012;17:1069–78.
- Crutchley RD, Gathe J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the south central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:454–9.
- European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society guidelines: Prevention and management of non-infectious co-morbidities in HIV. October 11 [consultado 5 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EACSGuidelinesv6.0-English.pdf>
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53–8.
- Cervero M, Agud JL, García-Lacalle C, Alcázar V, Torres R, Jusdado JJ, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its related risk factor in a Spanish cohort of adult HIV-infected patients: Effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:963–71.
- Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2011;55:756–61.
- Napoli N, Thompson J, Civitelli R, Armamento-Villareal RC. Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1428–33.
- Jódar Gimeno E, González Macías J, Aguado Acín P, Quesada Gómez JM, Cáceres E, Nocea G. Perspectivas actuales del papel de la vitamina D y del calcio en el cuidado del paciente con osteoporosis: discusión de un panel de expertos. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2:63–74.
- Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;7. CD000333.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD007146.
- Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, de Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. EACS Executive Committee European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;9:72–81.
- Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: Review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int.* 2012;23:1–16.
- Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int.* 2012;23:2081–92.
- 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.
- Stephensen CB, Marquis GS, Kruzich LA, Douglas SD, Aldrovandi GM, Wilson CM. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1135–41.
- Etimani-Esfahani M, Khalili H, Jafari S, Abdollahi A, Dashti-Khavidaki S. Effects of vitamin D supplementation on the bone specific biomarkers in HIV infected individuals under treatment with efavirenz. *BMC Res Notes.* 2012;5:204.
- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2012;51:54–8.
- Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012;23:2479–87.
- Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: Report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract.* 2006;12:48–53.
- Cejtin H, Kalinowski A, Bacchetti P, Taylor RN, Watts DH, Kim S, et al. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1423–31.
- Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, Howard AA, Floris-Moore M, Arnsten JH, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1517–24.
- Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29:887–902.
- Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A, Grinspoon S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1240–4.
- Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:333–48.
- Rochira V, Zirilli L, Orlando G, Santi D, Brigante G, Diazzi C, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. *PLoS One.* 2011;6:e28512.
- Teichmann J, Lange U, Discher T, Lohmeyer J, Stracke H, Bretzel RG. Bone mineral density in human immunodeficiency virus-1 infected men with hypogonadism prior to highly-active-antiretroviral-therapy (HAART). *Eur J Med Res.* 2009;14:59–64.

45. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536–59.
46. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis.* 2001;33:857–64.
47. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al., Study 903E Team. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2007;8:164–72.
48. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al., ASSERT Study Group. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:963–7.
49. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS Study. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2013;29:256–65.
50. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir-disoproxilfumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* 2011;203:1791–801.
51. Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, Ebeling PR, Emery S, Carr A, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS ONE.* 2012;7:e38377.
52. Martin A, Moore C, Mallon PWG, Hoy J, Emery S, Belloso W, et al. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir compared with standard second line therapy. *AIDS* 2013 (published ahead of print).
53. Wohl D, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao H, Margolis D, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir from tenofovir/emtricitabine + ATV/ritonavir maintains viral suppression and improves bone biomarkers. 52nd Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy (ICAAC). September 9–12, 2012. San Francisco. Abstract H-556c.
54. Negredo E, Domingo P, Perez-Alvarez N, Gutierrez M, Puig J, Munoz J, et al. Multicenter Randomized Study to Assess Changes in HIV Subjects with Low Bone Mineral Density after Switching from Tenofovir to Abacavir: OsteoTDF Study (CROI 2013). Atlanta, GA. March 3–6, 2013. Abstract 824.
55. Bloch M, Tong W, Hoy J, Baker D, Richardson R, Carr A. Improved Low BMD and Bone Turnover Markers with Switch from Tenofovir to Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-1+ Adults at 48 Weeks: The TROP Study. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012). Seattle, WA. March 5–8, 2012. Abstract 878.
56. Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS.* 2012;26:475–81.
57. Guaraldi G, Orlando G, Madeddu G, Vescini F, Ventura P, Campostrini S, et al. Alendronate reduces boneresorption in HIV-associated osteopenia/osteoporosis. *HIV Clin Trials.* 2004;5:269–77.
58. 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 with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:426–31.
59. 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.
60. 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 decreased bone mineral density in HIV. *AIDS.* 2007;21:2473–82.
61. 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.
62. 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.
63. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis—for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012;366:2051–3.
64. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1153–8.
65. Longenecker CT, Hileman CO, Carman TL, Ross AC, Seydaffan S, Brown TT, et al. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial. *Antivir Ther.* 2012;17:613–21.
66. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knys B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: Results from the EuroSIDA study. *AIDS.* 2011;25:1305–15.
67. Havens PL, Mulligan K, Hazra R, Flynn P, Rutledge B, van Loan MD, et al., Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN) 063 Study Team. Serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D3 supplementation 50,000 IU monthly in youth with HIV-1 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4004–13.
68. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:981–8.
69. Foissac F, Tréluyer JM, Souberbielle JC, Rostane H, Urien S, Viard JP. Vitamin D3 supplementation scheme in HIV-infected patients based upon pharmacokinetic modelling of 25-hydroxycholecalciferol. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1312–20.
70. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1350–6.
71. Conesa-Botella A, Florence E, Lynen L, Colebunders R, Menten J, Moreno-Reyes R. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS Res Ther.* 2010;7:40.
72. Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS.* 2010;24:1923–8.