



OSTEOPOROSIS E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

JOSÉ MANUEL OLMO MARTÍNEZ Y JESÚS GONZÁLEZ-MACÍAS

Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria. Santander (Cantabria). España.

RESUMEN

La supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) han mejorado espectacularmente en los países desarrollados tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, al transformarse esta infección en una enfermedad crónica, han comenzado a observarse una serie de secuelas entre las que se encuentra la osteoporosis. Los pacientes con infección por el VIH-1 presentan una menor masa ósea que las personas sanas y una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis. No parece que la prevalencia y la incidencia de fracturas estén aumentadas, aunque cabe la posibilidad de que en un próximo futuro, al aumentar la edad de estos pacientes, lo haga también la incidencia de fracturas osteoporóticas. Las causas que favorecen la aparición de este trastorno son numerosas y guardan relación con la propia infección y con el tratamiento que reciben estos pacientes.

Palabras clave: Osteoporosis. Osteopenia. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Epidemiología.

ABSTRACT

Life expectancy and quality of life among human immunodeficiency virus (HIV-1)-infected patients has dramatically improved with the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART). However, with the transformation of HIV infection into a chronic disease, a series of long-term consequences, including osteoporosis, has emerged.

Bone mass is lower in patients with HIV-1 infection than in healthy individuals and the prevalence of osteopenia and osteoporosis is higher. The incidence and prevalence of fragility fractures does not appear to be on the increase; however, as the HIV-infected population ages, an increase in fragility fractures can be expected. The causes that favor the occurrence of bone-related disorders are multiple and are related to HIV infection and its treatment.

Key words: Osteoporosis. Osteopenia. Human immunodeficiency virus (HIV-1). Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto caracterizada por una pérdida de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del hueso, así como, posiblemente, otras alteraciones cualitativas adicionales, todo lo cual aumenta la fragilidad del hueso y predispone a las fracturas¹.

Hasta hace unos años se tendía a reservar el diagnóstico de osteoporosis para las situaciones en que las fracturas ya estaban presentes. Sin embargo, un grupo de expertos de la Organización Mundial de

la Salud (OMS) propuso hace algunos años unos criterios diagnósticos basados en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO). Las mujeres de raza blanca posmenopáusicas con valores de densidad ósea inferiores a la media juvenil en más de 2,5 desviaciones estándar (DE) ($T < -2,5$ DE) deben diagnosticarse de osteoporosis aunque no tengan fracturas. Cuando la densidad ósea se encuentra entre -1 y $-2,5$ DE, se habla de osteopenia². En los varones, en las mujeres blancas premenopáusicas y en las mujeres de otras razas no existen aún criterios definidos, pero para los primeros se aceptan de momento criterios equivalentes a los de las mujeres.



La osteoporosis es una enfermedad plurietiológica, en cuya determinación el peso de los factores causales es muy variable. Como ocurre en otros procesos en que se da este mismo fenómeno, con frecuencia nos referimos a ellos con el nombre de "factores de riesgo". La lista de factores de riesgo de la osteoporosis es larga (se han descrito unos 80), y cada uno de ellos tiene un peso relativamente pequeño en el desarrollo de la enfermedad. Son excepción a esta regla el envejecimiento y la menopausia, que tienen un gran peso, y lo pueden ser ocasionalmente otros factores, como la ingesta de esteroides (tabla 1)³.

A partir de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) se ha transformado en una enfermedad crónica con una aceptable calidad de vida⁴. Sin embargo, al aumentar la edad y el número de pacientes que sobreviven, han comenzado a observarse una serie de complicaciones, entre las que se encuentra la osteoporosis. Las causas que determinan la aparición de este trastorno son múltiples. Algunas guardan relación con la propia infección por el VIH-1 y otras con el tratamiento que reciben estos pacientes⁵⁻¹⁰. A continuación se revisa la información disponible actualmente sobre la osteoporosis en los pacientes con infección por el VIH-1 y sus implicaciones en la práctica clínica.

PREVALENCIA DE OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS

En los estudios iniciales, realizados antes de la introducción del TARGA, no se observaron alteraciones significativas del metabolismo mineral en los pacientes con infección por el VIH-1¹¹⁻¹³. Sin embargo, con posterioridad se han llevado a cabo numerosos estudios que demuestran que los pacientes con infección por el VIH-1 presentan una menor masa ósea que las personas no infectadas, tanto en la columna lumbar (CL) como en la cadera (CD), y la prevalencia de osteopenia y osteoporosis también es mayor¹⁴⁻⁴⁰. En general se trata de estudios muy heterogéneos, realizados con distinto número de pacientes, en su mayoría varones y con una media de edad cercana a los 40 años. Además, los pacientes analizados presentaban distinta gravedad, y la mayoría de ellos estaban recibiendo tratamiento antirretroviral que incluía fár-

Tabla 1>

Factores de riesgo de osteoporosis
Obligados
Edad
Raza (blanca/asiática)
Sexo (femenino)
Menopausia
Esporádicos
Hábitos
Consumo de tabaco y alcohol
Inactividad física
Baja ingesta de calcio
Alta ingesta proteica
Delgadez
Déficit de vitamina D
Otras enfermedades (osteoporosis secundarias)
Enfermedades endocrinas
Hipogonadismo
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Diabetes tipo 1
Anorexia nerviosa
Enfermedades digestivas
Malabsorción (celiaquía)
Hepatopatías crónicas
Gastrectomía
Enfermedades inflamatorias
Artritis reumatoide
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedades hematológicas
Mieloma
Leucemia/linfoma
Mastocitosis sistémica
Trasplantes
Enfermedades genéticas del tejido conectivo
Osteogénesis imperfecta
Síndrome de Marfan
Homocistinuria
Medicamentos
Glucocorticoides
Hormona tiroidea
Anticoagulantes
Anticonvulsionantes
Antineoplásicos
Ciclosporina



Tabla 2> Prevalencia de osteopenia y de osteoporosis en pacientes con infección por el VIH

Autores	N.º	Edad	Varones (%)	Tratamiento	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)
Tebas et al 2001 ¹⁴	112	40	100	IP+/N	30	21
Nolan et al 2001 ¹⁵	183	40	100	IP+/IP-/N	40	18
Carr et al 2001 ¹⁷	221	43	100	IP+/IP-/N	25	3
Knobel et al 2001 ¹⁸	180	41	72	IP+/N/C	67 (C: 25)	21 (C: 5)
Moore et al 2001 ¹⁹	105	40	71	IP+/IP-	58	13
Loiseau-Peres et al 2002 ²⁰	47	39	67	IP+/IP-/C	29 (C: 14)	4 (C: 1)
Mondy et al 2003 ²¹	128	42	84	IP+/IP-	30	16
Bruera et al 2003 ²²	142	20-45	80	IP+/IP-/N/C	48 (C: 36)	16 (C: 5)
Fernández-Rivera et al 2003 ²³	89	37	80	IP/IP-/N	42	1
Madeddu et al 2004 ²⁴	172	38	65	IP+/IP-/N/C	35 (C: 8)	16 (C: 0)
Amiel et al 2004 ²⁵	229	40	100	IP+/IP-/C	66 (C: 32)	16 (C: 4)
Brown et al 2004 ²⁶	73	40	86	IP+/IP-/C	54 (C: 31)	8 (C: 0)
Gallant et al 2004 ²⁷	600	36	75	N	25	5
Ozcan et al 2005 ²⁸	27	39	56	IP+/IP-/N	52	33
Fausto et al 2006 ²⁹	161	38	64	IP+/IP-/N	40	9

C: controles; IP+: tratamiento con inhibidores de la proteasa; IP-: tratamiento con otros antirretrovirales; N: sin tratamiento antirretroviral.

macos inhibidores de la proteasa (IP) (tabla 2)¹⁴⁻²⁹. Por ejemplo, en España, Knobel et al¹⁸ analizaron a 80 pacientes con el VIH-1 (72% varones) de unos 40 años de edad que seguían distintas pautas de tratamiento y a 100 personas sanas, comprobando que el 67% de los pacientes presentaban osteopenia y el 21% osteoporosis, mientras que en el grupo control la prevalencia de osteopenia y de osteoporosis fue del 25 y del 5%, respectivamente. Sin embargo, en el Gilead Study²⁷, que incluyó a más de 600 pacientes, en su mayoría varones con una media de edad de 36 años, la prevalencia de osteopenia fue del 30% y la de osteoporosis, del 5%. En cualquier caso, la prevalencia de osteopenia y de osteoporosis es superior a la de las personas sanas de la misma edad⁴⁰.

La osteoporosis es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres. Sin embargo, hasta hace pocos años no se ha dispuesto de estudios realizados entre la población femenina con infección por el VIH-1³⁰⁻³⁵. Huang et al³¹ observaron un descenso del 9% en la DMO de la CL en 28 enfermas jóvenes (38 ± 5 años). Dolan et al³² comprobaron en otro grupo de mujeres seropositivas premenopáusicas de alrededor de 40 años, que la prevalencia de osteopenia y de osteoporosis era mayor que la de las mujeres no infectadas. Concretamente el 54% de ellas presentaban osteopenia y el 10% osteoporosis, frente al 30 y al 5% del grupo control, respectiva-

mente. Otros autores³³ han señalado cifras similares de osteopenia (62%) y osteoporosis (14%) en mujeres jóvenes (37 años), incluso antes de la introducción del TARGA, y recientemente Arnsten et al³⁴ han descrito la existencia de una disminución de la masa ósea en mujeres perimenopáusicas.

Finalmente, en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas (56 ± 1 años), la DMO fue significativamente menor en las pacientes seropositivas, y la prevalencia de osteoporosis fue mayor tanto en la CL (42 frente al 23%) como en la CD (10 frente al 1%)³⁵.

Otro grupo de pacientes con infección por el VIH-1 que potencialmente tienen un alto riesgo de desarrollar osteoporosis es el de los niños. La masa ósea que posee una persona en un momento concreto de su vida depende de la que llegó a tener al completar su desarrollo y de las pérdidas experimentadas posteriormente. Durante la infancia y la adolescencia es cuando se desarrolla la masa ósea, por lo que la posible repercusión de la infección por el VIH-1 sobre el esqueleto podría ser aún mayor que en los adultos³⁶. De hecho, en los escasos estudios llevados a cabo se ha comprobado que la DMO está claramente reducida en los niños con infección por el VIH-1, y se han encontrado con frecuencia valores medios de la Z (número de desviaciones estándar en relación con las personas de la misma edad) por debajo de -1³⁷⁻³⁹.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA OSTEOPOROSIS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH-1

El aspecto clínico fundamental de la osteoporosis consiste en la predisposición al desarrollo de fracturas. Las fracturas osteoporóticas son, por definición, patológicas, es decir, inapropiadas para el traumatismo que las provoca. En su desarrollo intervienen fundamentalmente 2 factores: la fragilidad ósea y el traumatismo. La fragilidad, a su vez, guarda relación con la cantidad y la calidad del hueso. Cuanto menor sea la masa ósea, más frágil será el hueso (en líneas generales se acepta que por cada desviación estándar que descienda la masa ósea, el riesgo de padecer una fractura osteoporótica se multiplica por 2). Sin embargo, a pesar de que se han comunicado algunos casos de fracturas osteoporóticas en enfermos seropositivos⁴¹⁻⁴³, no parece que la prevalencia e incidencia de fracturas esté aumentada en esta población^{6,9,10}. No obstante, hay que tener presente que todavía no se dispone de estudios suficientemente amplios y con un adecuado seguimiento que permitan afirmarlo de forma definitiva. El más extenso es un estudio retrospectivo realizado en 55 clínicas de Estados Unidos⁴⁴ que englobó a más de 8.000 pacientes, en su mayoría varones, entre los que se identificaron 55 pacientes con fracturas atraumáticas (fundamentalmente vertebrales). Los datos de las fracturas se recogieron por la codificación de las historias clínicas y preguntando a los médicos encargados de la atención de los pacientes, por lo que la prevalencia real podría ser bastante mayor⁴⁴. En cualquier caso, conviene recordar que los pacientes con infección por el VIH-1 son todavía relativamente jóvenes, por lo que cabe la posibilidad de que en un futuro, al aumentar la edad de estas personas –y en el caso de las mujeres al alcanzar la menopausia– aumente también la incidencia de fracturas osteoporóticas, lo que sin duda repercutiría sobre su calidad de vida⁶⁻¹⁰.

PATOGENIA

Durante el período de crecimiento, el esqueleto experimenta una serie de cambios que conducen a un aumento progresivo del grosor y de la longitud de los huesos (modelación ósea). Además, una vez finalizado el desarrollo, el esqueleto no permanece inerte, sino que se sigue renovando, aunque sin

cambiar apreciablemente de forma ni de tamaño. Este proceso continuo de renovación se conoce con el nombre de “remodelación ósea”, y se lleva a cabo mediante la destrucción por los osteoclastos de pequeñas unidades microscópicas de tejido, dispersas por el esqueleto, denominadas unidades de remodelación ósea (URO), que posteriormente son sustituidas por tejido nuevo formado por los osteoblastos⁴⁵. A este respecto, debe recordarse que son los trastornos del fenómeno de la remodelación los que están en la base de las distintas osteopatías metabólicas, incluida la osteoporosis⁴⁶. A partir de los 40 años de edad hay un pequeño balance negativo en cada unidad (la destrucción supera a la formación), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea que se produce con la edad (0,5-1% anual). Esta pérdida se ve intensificada en 2 situaciones. La primera, cuando se acentúa el equilibrio negativo (como ocurre, p. ej., cuando se administran corticoides). La segunda, cuando aumenta el número de URO (puesto que la puesta en marcha de cada una de ellas supone la pérdida de hueso que determina el equilibrio negativo), lo que se suele describir como aumento del recambio o *turnover* óseo. Ambas circunstancias (acentuación del balance negativo y aumento del número de URO) parecen darse en los pacientes con infección por el VIH-1, lo que favorecería la pérdida de hueso en estos pacientes.

El recambio óseo puede medirse de forma directa mediante histomorfometría a partir de la biopsia ósea⁴⁷. Se trata de un proceso cruento y tedioso, por lo que se ha utilizado en muy pocas ocasiones en los pacientes con infección por el VIH-1. De hecho, el único trabajo consistente publicado hasta la fecha es el realizado en Barcelona por Serrano et al¹² en 22 pacientes seropositivos no tratados que presentaban una DMO normal. No se observaron trastornos en la mineralización en estos enfermos y, curiosamente, tanto los parámetros de formación como de resorción estaban disminuidos, y guardaban relación con el número de linfocitos CD4. En un segundo estudio³¹, llevado a cabo tan sólo en 7 pacientes que tenían una baja ósea baja y seguían tratamiento antirretroviral, los resultados fueron más heterogéneos.

También se puede valorar el *turnover* óseo de forma indirecta, mediante la determinación de una serie de sustancias en la sangre o en la orina conocidas con el nombre de marcadores bioquímicos de

Tabla 3>

Marcadores bioquímicos de la remodelación ósea

Marcador	Abreviatura
Formación	
Fosfatasa alcalina ósea	FAO
Osteocalcina	OC
Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I	PICP
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I	PINP
Resorción	
Piridinolina y desoxipiridinolina	Pyr y Dpyr
Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I con puentes de piridinolina	ICTP
Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I con puentes de piridinolina	NTX
Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno tipo I	CTX

la remodelación, cuya concentración o actividad reflejan la formación o resorción óseas (tabla 3). Existen numerosos trabajos que han valorado el comportamiento de los marcadores de la remode-

lación en los pacientes con infección por el VIH-1. En ellos se observa que, en general, los marcadores de formación se encuentran disminuidos, mientras que los de resorción están aumentados^{11,12,21-29,31,34,36,37,48,49}. Además, en la mayoría de los estudios se observa que estos trastornos se hacen más evidentes conforme avanza la gravedad de la infección^{12,24,25,29,36,38,50}.

El aumento de los marcadores de resorción suele traducir un aumento del número de URO, y la disminución de los marcadores de formación en relación con el aumento de los de resorción, una acentuación del equilibrio negativo. Ambos hechos podrían desempeñar un importante papel en la patogenia de la pérdida de masa ósea que presentan estos enfermos. Las causas que determinan la aparición de estos defectos pueden ser numerosas y guardan relación con la propia enfermedad o con el tratamiento que reciben estos pacientes (fig. 1).

Influencia de la infección por el VIH-1

No parece que el VIH-1 sea capaz de actuar directamente sobre las células óseas⁵¹⁻⁵³. Sin embargo, el



Figura 1>

Factores que pueden contribuir a disminuir la densidad mineral ósea en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). GH: hormona de crecimiento; RANKL: ligando del receptor activador del receptor del factor nuclear KB.

VIH-1 puede influir indirectamente sobre el proceso de la remodelación mediante diversos mecanismos. El aumento en la resorción ósea que presentan los pacientes con infección por el VIH-1 podría guardar relación con el aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias. La activación linfocitaria provocada por la infección del VIH-1 determina la liberación de algunas citocinas, como la interleucina (IL) 1, la IL-6 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que aumentan la actividad osteoclásica⁵⁴. Los pacientes con enfermedad avanzada presentan valores más elevados de TNF- α ⁵⁵⁻⁵⁷, y en algunos estudios se ha comprobado que los marcadores de resorción se correlacionan con los valores del TNF- α ⁵⁸⁻⁶⁰.

Además del efecto sobre la secreción de citocinas, el VIH-1 estimula la liberación de RANKL (receptor-activador del factor nuclear KB [NFKB]). Desde hace unos años se sabe que en la formación de los osteoclastos intervienen células inmaduras de estirpe osteoblástica, las cuales poseen en su membrana una proteína (RANKL, o ligando del RANK) capaz de unirse a un receptor de la familia del TNF (RANK) presente en los preosteoclastos y osteoclas-

tos, células B y T⁵⁸⁻⁵⁹. Una vez unido a su receptor, el RANKL estimula la diferenciación y la fusión de las células precursoras de los osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida al inhibir la apoptosis. Junto al M-CSF (factor estimulador de las colonias de macrófagos), citocina que también es producida por los osteoblastos y que se une al receptor c-fms presente en los precursores de los osteoclastos, el RANKL es la señal más poderosa en la inducción de la cascada de acontecimientos intracelulares involucrados en la osteoclastogénesis.

Por otra parte, las mismas células inmaduras de estirpe osteoblástica que expresan en su superficie el RANKL, producen y segregan una proteína denominada osteoprotegerina (OPG), con afinidad por éste. Se trata también de una proteína de la familia de los receptores del TNF (TNFR) que carece de dominio transmembrana y, por ello, es secretada al exterior. La unión de la OPG al RANKL impide su acceso al RANK, y por tanto la diferenciación y la activación osteoclástica. Este sistema desempeña por tanto un papel fundamental en la regulación del proceso de la remodelación ósea (fig. 2)⁵⁸⁻⁵⁹. Pero además, los linfocitos T activados también ex-

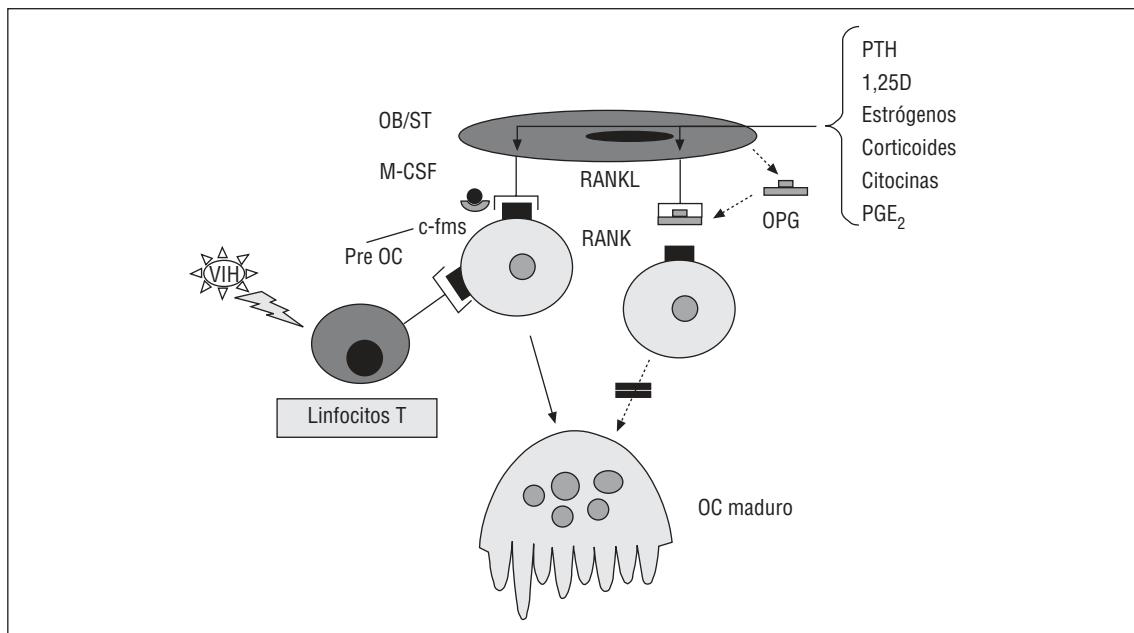


Figura 2>

Sistema RANK/RANKL/OPG. c-fms: receptor del M-CSF; M-CSF: factor estimulador de las colonias de macrófagos; OB/ST: preosteoblastos y células del estroma medular; OC: osteoclasto; OPG: osteoprotegerina; PGE₂: prostaglandina E2; Pre OC: preosteoclastos; PTH: hormona paratiroides; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; 1,25D: calcitriol.

presan el RANKL, por lo que cabe la posibilidad de que este mecanismo desempeñe un importante papel en la pérdida de masa ósea que padecen los pacientes con infección por el VIH-1. En algunos estudios se ha comprobado que los pacientes seropositivos presentan un incremento en la concentración sérica de RANKL y OPG^{9,32,60}, y Fakruddin et al⁶¹ demostraron que al incubar las células T de personas sanas con la proteína gp120 del VIH-1 aumentaba la secreción *in vitro* de RANKL. En este mismo trabajo se observó que tanto el RANKL como la proteína gp120 favorecían la diferenciación osteoclástica de las células mononucleares de sangre periférica procedentes de donantes sanos y de algunas líneas celulares monocitarias murinas⁶¹.

Además de los efectos sobre las células óseas y accesorias que hemos comentado, la infección por el VIH-1 puede también ejercer un efecto indirecto sobre algunos de los factores que regulan el proceso de la remodelación ósea^{45,46,54}. Al margen de la inactividad física que con relativa frecuencia presentan estos enfermos, y que lógicamente puede colaborar en el desarrollo de osteoporosis⁶², la infección por el VIH-1 se acompaña de una serie de trastornos en algunas de las hormonas que regulan este proceso, como ocurre por ejemplo con las hormonas sexuales⁶³. Hasta el 20-30% de estos pacientes presentan hipogonadismo^{63,64}. Se ha señalado que el 70% de los varones infectados por el VIH-1 refieren disminución de la libido y el 30% impotencia⁶⁵, mientras que en las mujeres la edad de la menopausia se acorta en unos 5 años⁶⁶. Además, en las mujeres seropositivas la DMO guarda una relación directa con los valores de estrógenos e inversa con el tiempo transcurrido desde la menopausia^{31,35,64}.

También se han descrito trastornos en la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y de las hormonas suprarrenales^{31,65,67-70}.

Por otra parte, con frecuencia se observan alteraciones en el metabolismo de las denominadas hormonas calciotropas, fundamentalmente de la vitamina D^{5,8,9,71-73}. Los pacientes con infección por el VIH-1 presentan concentraciones reducidas del metabolito activo de esta hormona, el 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol^{5,24,74}. Sin embargo, las concentraciones de 25OHD y de la proteína transportadora (DBP) suelen ser normales, lo que habría a favor de la

existencia de una inhibición de la α 1-hidroxilación, que se ha puesto en relación con un aumento en las concentraciones de fosfato, de TNF- α o a la existencia de una resistencia parcial a la acción de la hormona paratiroides (PTH)^{24,55,75,76}. Además, el TNF- α disminuye el número de receptores del calcitriol en las células osteoblásticas, lo que podría contribuir a reducir el efecto biológico de la vitamina D en estos pacientes⁷⁷.

También son posibles otros efectos. La malnutrición, frecuente en estos pacientes, es un conocido factor de riesgo de osteoporosis³. Se ha comprobado que la DMO está especialmente reducida en los pacientes con síndrome de emaciación^{31,50}. Además, en diversos trabajos se ha observado que la DMO guarda relación con la masa magra y con el peso de los pacientes, tanto el que tenían en el momento de realizarse la densitometría como con el más bajo que tuvieron a lo largo de su evolución^{16,25,29,34,35,49,70}. También conviene recordar que otros factores clásicos de riesgo de osteoporosis –consumo de tabaco y alcohol o algunas enfermedades, como las hepatopatías crónicas– son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH-1 que en la población general¹⁰.

Finalmente, como es bien conocido, en nuestro medio la mayoría de los pacientes seropositivos son o han sido usuarios de drogas por vía parenteral. Hace más de 10 años que se describió la existencia de una disminución en la masa ósea en los heroinómanos VIH-1 negativos⁷⁸. Por otra parte, se ha descrito la existencia de un aumento en la incidencia de fracturas entre ancianas que recibieron tratamiento analgésico con opiáceos durante 5 años⁴⁴. Finalmente, en el estudio de Arnsten et al³⁴, realizado en casi 500 mujeres que en su inmensa mayoría consumían o habían consumido drogas (cocaína, crack y heroína) y la mitad de las cuales eran VIH-1 positivas, se observó que el consumo de opiáceos se asociaba a una menor masa ósea tanto en la columna como en la CD.

Las causas que pueden contribuir a deteriorar la masa ósea en los heroinómanos son varias⁷⁹. El uso de heroína se ha asociado a una mayor frecuencia de hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal de origen central, así como a una menor respuesta en la secreción de GH^{80,81}. Pero además, la heroína podría actuar directamente sobre los osteoblastos. Rico et al⁸² describieron en 1990 la

existencia de una disminución en las concentraciones de osteocalcina en heroinómanas embarazadas, y otros autores⁸³ observaron que la adición de opiáceos frenaba *in vitro* la proliferación osteoblástica. Por otra parte, nuestro grupo describió la presencia de los 3 tipos de receptores opiáceos (mu, delta y kappa) en células osteoblásticas humanas, comprobando que, al añadir concentraciones elevadas de morfina o de un agonista delta (DAMGO), se producía una inhibición en la síntesis de osteocalcina que revertía al incubar las células con naloxona⁸⁴.

Influencia del tratamiento

El tratamiento que reciben estos pacientes también puede contribuir a la pérdida de hueso^{5,8,9,10}. Ya hemos comentado que, en los primeros estudios, antes de la introducción del TARGA, no se observaron grandes alteraciones en la DMO en los pacientes con infección por el VIH-1¹¹⁻¹³. Ello planteó la posibilidad de que los nuevos esquemas terapéuticos fueran perjudiciales para el esqueleto. Carr et al¹⁷ observaron la existencia de una relación entre la presencia de osteopenia y lactacidemia que, para estos autores, podría ser secundaria a la toxicidad mitocondrial producida por los análogos de los nucleósidos. Tebas et al¹⁴ señalaron que los pacientes que recibían tratamiento con IP tenían una menor masa ósea que los que no recibían estos fármacos. Otros autores describieron resultados similares, así como una mayor alteración en los marcadores de la remodelación ósea en los pacientes tratados con IP^{16,23,24}. También se ha señalado que los pacientes que desarrollan lipodistrofia presentan una pérdida de hueso mayor que los que no desarrollan esta complicación, probablemente debido a la mayor infiltración grasa de la médula ósea^{38,70}. Sin embargo, estos hallazgos no se pudieron confirmar en posteriores estudios^{15,18,20,25,26,29,32,34,35,39}, en los que además se señaló que la disminución de la masa ósea observada en los pacientes seropositivos guardaba fundamentalmente relación con los clásicos factores de riesgo de osteoporosis, como el peso, el índice de masa corporal, los antecedentes de tratamiento esteroideo o la presencia de hipogonadismo. Finalmente, tampoco se han observado cambios significativos en la evolución de la masa ósea en pacientes tratados con antirretrovirales^{21,23,27}.

Por otra parte, los estudios diseñados para valorar la respuesta *in vitro* de las células frente a los distintos antirretrovirales han aportado resultados poco homogéneos e incluso contradictorios^{61,85,86}. Por lo tanto, no está suficientemente aclarado el posible mecanismo de acción ni los efectos de los distintos antirretrovirales sobre el metabolismo óseo. Cabe incluso la posibilidad de que los posibles efectos adversos de estos fármacos se vean compensados por los efectos beneficiosos relacionados con la mejoría inmunológica que provocan en los pacientes con infección por el VIH-1^{21,87}. De hecho, en algunos estudios se ha señalado la existencia de una relación entre la pérdida de hueso y la gravedad de la infección, valorada a través de la clasificación de los Centers for Disease Control estadounidenses, del número de linfocitos CD4 o de la carga viral^{12,29,34}. En definitiva, a pesar de que en algún estudio se planteó la posibilidad de que el TARGA –y más concretamente los fármacos del grupo de los IP– pudiera potenciar la pérdida de masa ósea, en el momento actual parece aceptarse que el tratamiento antirretroviral no resulta especialmente perjudicial para el esqueleto⁹.

Por último, además de los antirretrovirales, los pacientes con infección por el VIH-1 pueden recibir otros fármacos para el tratamiento de procesos asociados que pueden ser perjudiciales para el hueso^{7,8,10}. Es bien sabido que el tratamiento prolongado con corticoides es una de las causas más frecuente de osteoporosis secundaria en nuestro medio^{3,46,88}. Pero además, estos pacientes reciben en ocasiones otros compuestos, como los fármacos anticonvulsionantes, los antineoplásicos o la pentamidina, que pueden favorecer también la pérdida de masa ósea^{3,10,46,89}.

CONDUCTA ANTE LA SOSPECHA DE OSTEOPOROSIS

El reconocimiento de la osteoporosis como una de las secuelas tardías que puede aparecer en los pacientes con infección por el VIH-1 obliga a plantearse el diagnóstico precoz de esta enfermedad, con objeto de adoptar las oportunas medidas preventivas y terapéuticas. Por ello, parece razonable realizar una detallada historia clínica a los pacientes con infección por el VIH-1 que incluya los clásicos factores de riesgo de osteoporosis, prestando especial atención al tratamiento recibido (corticoides

des, TARGA, etc.) y a la evolución de la enfermedad. Además de las pruebas analíticas rutinarias debe realizarse una densitometría ósea siempre que existan datos de hipogonadismo, tratamiento esteroideo crónico o antecedentes de fracturas osteoporóticas^{8,9}. Se debe insistir en las medidas generales recomendadas al conjunto de la población: ejercicio físico, ingesta adecuada de calcio y de vitamina D, y corregir los factores de riesgo (alcohol, tabaco, deficiencias nutricionales)³. En los pacientes diagnosticados de osteoporosis que presenten hipogonadismo podría estar indicado el tratamiento hormonal sustitutivo. En los demás casos pueden utilizarse los bisfosfonatos^{1,6,8,9,10}. Estos fármacos son bien tolerados, pueden administrarse de forma intermitente (semanal, mensual), no parecen interaccionar con los antirretrovirales, y han demostrado su utilidad en la prevención y en el tratamiento de la osteoporosis⁹⁰. No obstante, conviene señalar que no existe todavía experiencia suficiente sobre el tratamiento farmacológico de la osteoporosis en los pacientes con infección por el VIH-1. Así, algunos autores han señalado un descenso en los marcadores de resorción tras la administración de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento en pacientes con infección por el VIH-1⁹¹. Otros han comprobado que el tratamiento con testosterona es capaz de mejorar la densidad mineral ósea en varones eugonadales con síndrome de emaciación⁵⁰. También existen algunos trabajos, en general con un escaso número de pacientes, en los que se ha observado que el tratamiento con alendronato semanal junto con calcio y vitamina D consigue mejorar la masa ósea en la CL y en la CD⁹²⁻⁹⁴. Además, se está a la espera de conocer los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en un amplio número de pacientes seropositivos tratados con alendronato (Adult AIDS Clinical Trials Group 5163)⁹, lo que sin duda aportará nuevas evidencias acerca de la posible eficacia del tratamiento antiosteoporótico en estos pacientes.

Bibliografía

- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Ginebra, Suiza: WHO, Technical report series; 1994.
- González-Macías J, Hernández JL, Olmos JM. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures. *Advances in Osteoporotic Fracture Management*. 2005;4:2-10.
- Segura F, González-García J. El futuro en la prevención y tratamiento de la infección por el VIH. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23 Supl 2:1-2.
- Kühne CA, Heufelder AE, Hofbauer LC. Bone and mineral metabolism in human immunodeficiency virus infection. *J Bone Miner Res*. 2001;16:2-9.
- Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:S101-5.
- Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37:S91-5.
- Annapoorna N, Venkateswara Rao G, Reddy NS, Ramababu P, Samabasiva Rao KRS. An increased risk of osteoporosis during acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Med Sci*. 2004;1:152-64.
- Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42:108-14.
- Gutierrez F, Padilla S. Alteraciones del metabolismo óseo y necrosis ósea avascular: ¿un problema más para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana? *Med Clin (Barc)*. 2002;119:103-8.
- Hernández Quero J, Ortega N, Muñoz Torres M, Martínez MA, Higuera JM. Alterations in bone turnover in HIV-positive patients. *Infection*. 1993;21:220-2.
- Serrano S, Mariño ML, Soriano JC, Rubies Prat J, Aubia J, Coll J, et al. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone*. 1995;16:185-91.
- Paton NJ, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int*. 1997;61:30-2.
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisirivat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:F63-7.
- Nolan D, Upton R, McKinnon E, John M, James I, Adler B, et al. Stable or increased bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS*. 2001;15:1275-80.
- McDermot AY, Shevitz A, Knox T, Roubenof R, Kehayias J, Gorbach S. Effects of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:679-86.
- Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:703-9.
- Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogués X, Díez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS*. 2001;15:807-8.
- Moore A, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Magde S, Phillips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS*. 2001;15:1731-3.
- Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, Lespessailles E, Ballouche N, Arsac P, et al. Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus. A case control study. *Joint Bone Spine*. 2002;69:482-5.
- Mondy K, Yarashesky K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2003;36:482-90.
- Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:1917-23.
- Fernández-Rivera J, García MD, Lozano F, Macías J, García-García JA, Mira JA, et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2003;4:337-46.

24. Madeddu G, Spanu A, Solinas P, Calia GM, Lovigu C, Chessa F, et al. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;48:39-48.
25. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res.* 2004;19:402-9.
26. Brown TT, Ruppe MD, Kassner R, Kumar P, Kehohe T, Dobs AS, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1200-6.
27. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. A 3-year randomised trial. *JAMA.* 2004;292:191-201.
28. Ozcakar L, Sain Guven G, Unal S, Akinci A. Osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients: comparative analysis by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int.* 2005;16:1363-7.
29. Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabo EV, Melzi S, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone.* 2006;38:893-7.
30. Yin MT, Glesby MJ. Low bone mineral density, HIV infection, and women: Fracture or fiction? *Clin Infect Dis.* 2006; 42:1021-3.
31. Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP, Grinspoon S. Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3533-9.
32. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS.* 2004;18:475-83.
33. Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J, et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infect.* 2003;46:221-7.
34. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santoro N, Schoenbaum EE. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1014-20.
35. Yin M, Dobkin J, Budney K, Becker C, Zadel JL, Manandhar M, et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16:1345-52.
36. Arpadi S, Hortsch M, Shane E. Metabolic bone disease in human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:21-3.
37. O'Brien KO, Razavi M, Henderson RA, Caballero B, Ellis KJ. Bone mineral content in girls perinatally infected with HIV. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:821-6.
38. Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Vigano S. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:24-8.
39. Rojo P, Ramos JT, García L, Ruano C, Sánchez JM, González MI, et al. Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antiretroviral de gran actividad. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:249-53.
40. Millar PD, Leonard MB. Clinical use of bone mass measurements in adults for the assessment and management of osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 150-61.
41. Stephens E, Das R, Magde S, Barter J, Johnson MA. Symptomatic osteoporosis in two young HIV-positive African women. *AIDS.* 1999;13:2605-6.
42. Guaraldi G, Ventura P, Albuzza M, Orlando G, Bedini A, Amorico G, et al. Pathological fractures in AIDS patients with osteopenia and osteoporosis induced by antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;15:137-41.
43. McComsey GE, Huang JS, Wooley IJ, Young B, Sax PE, Gerber M, et al. Fragility fractures in HIV-infected patients: need for better understanding of diagnosis and management. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2004;3:86-91.
44. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, Bowman PJ, Bauer DC, Schwartz A, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med.* 2003;163:949-57.
45. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodelling. En: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 46-57.
46. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-25.
47. Recker RR, Barger-Lux MJ. Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. En: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 213-9.
48. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:83-113.
49. Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, Lien E, Müller F, Espenvik T, et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodelling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:145-50.
50. Fairfield WP, Finkelstein JS, Klibanski A, Grinspoon SK. Osteopenia in eugonadal men with acquired immune deficiency syndrome wasting syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2020-6.
51. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J, Festl H, Emler S, Roth WK, et al. Infection of human fibroblast and osteoblast like cells with HIV-1. *AIDS.* 1990;4:527-35.
52. Toneguzzi S, Lisignoli G, Monaco MC, Pozzi C, Bertollini V, Belvedere O, et al. Osteoblastic cell lines are not susceptible to HIV-1 infection. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1995;71:275-9.
53. Nacher M, Serrano S, González A, Hernández A, Mariñoso ML, Vilella R, et al. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. *AIDS.* 2001;15:2239-43.
54. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodelling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;335:305-11.
55. Aukrust P, Liabakk NB, Müller F, Lien E, Espenvik T, Froland SS. Serum levels of tumor necrosis factor (TNF) α and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection: correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J Infect Dis.* 1994;169:420-4.
56. Matsuyama T, Kobayashi N, Yamamoto N. Cytokines and HIV infection: is AIDS a tumor necrosis disease? *AIDS.* 1991; 5:1405-17.
57. Hittinger G, Poggi C, Delbeke E, Profizi N, Lafeuillade A. Correlation between plasma levels of cytokines and HIV-1 RNA copy number in HIV-infected patients. *Infection.* 1998;26:100-3.
58. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001;142:5050-5.
59. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2355-63.
60. Seminari E, Castagna A, Soldarini A, Galli L, Fusetti G, Dorigatti F, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Med.* 2005; 6:145-50.
61. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-γ/RANKL cross-talk. *J Biol Chem.* 2003; 278:48251-8.

62. Erlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int.* 2002;13:688-700.
63. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 1988;84:611-6.
64. Hofbauer LC, Heufelder AE. Endocrine implications of human immunodeficiency virus infection. *Medicine.* 1995; 75:262-78.
65. Christeff N, Garakhanian S, Thobie N, Rozenbaum W, Nuñez EA. Evidence for changes in adrenal and testicular steroids during HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992; 5:841-6.
66. Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, Howard A, Floris-Moore M, Arsten JH, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1517-24.
67. Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Neubauer G, Gertner J, et al. Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lypodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:504-10.
68. González González JG, de la Garza Hernández NE, Garza Morán RA, Rivera Morales IM, Montes Villarreal J, Valenzuela Rendón J, et al. Prevalence of abnormal adrenocortical function in human immunodeficiency virus infection by low-dose cosyntropin test. *Int J STD AIDS.* 2001;12:804-10.
69. Wisniewski TL, Hilton CW, Morse EV, Svec F. The relationship of serum DHEA-S and cortisol levels to measures of immune function in human immunodeficiency virus-related illness. *Am J Med Sci.* 1993;305:79-83.
70. Huang JS, Rietschel P, Hadigan CM, Rosenthal DI, Grinspoon S. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. *AIDS.* 2001;15:975-82.
71. Lehmann R, Leuzinger R, Salomon F. Symptomatic hypoparathyroidism in acquired immunodeficiency syndrome. *Horm Res.* 1994;42:295-9.
72. Hellman P, Albert J, Gidlung M, Klareskog L, Rastad J, Akerstrom G, et al. Impaired parathyroid hormone release in human immunodeficiency virus infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1994;10:391-4.
73. Hellman P, Karlsson-Parra A, Klareskog L, Ridefeldt P, Bjemeröth G, Rastad J, et al. Expression and function of a CD4-like molecule in parathyroid tissue. *Surgery.* 1996; 120:985-92.
74. Grispoon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med.* 1992;327:1360-5.
75. Haug CJ, Muller F, Aukrust P, Froland SS. Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection. Correlation with degree of immunodeficiency and survival. *J Infect Dis.* 1994;169:889-93.
76. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Muller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: Association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3832-8.
77. Mayur N, Lewis S, Catherwood BD, Nanes MS. Tumor necrosis factor α decreases 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in osteoblastic ROS 17/2.8 cells. *J Bone Miner Res.* 1993;8:997-1003.
78. Pedrazzoni M, Vescovi PP, Maninetti L, Michelini M, Zaniboni G, Pioli G, et al. Effect of chronic heroin abuse on bone metabolism. *Acta Endocrinol.* 1993;129:42-5.
79. Daniell HW, Calif R. Opioid osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004;164:338.
80. Cushman P. Growth hormone in narcotic addiction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35:352-8.
81. Cooper OB, Brown TT, Dobs AS. Opiate drug use: a potential contributor to the endocrine and metabolic complications in human immunodeficiency virus disease. *Clin Infect Dis.* 2003;37:S132-6.
82. Rico H, Costales C, Cabranes JA, Escudero M. Coger osteocalcin levels in pregnant drug users and their newborns at the time of delivery. *Obstet Gynecol.* 1990;75:998-1000.
83. Elhassan AM, Lindaren JU, Hultenby K, Bergstrom J, Adam A. Methionine-enkephalin in bone and joint tissues. *J Bone Miner Res.* 1998;13:88-95.
84. Pérez Castrillón JL, Olmos JM, Gómez J, Barral A, Riancho JA, Perera L, et al. Expression of opioid receptors in osteoblast-like MG-63 cells, and effects of different opioid agonist on alkaline phosphatase and osteocalcin secretion by these cells. *Neuroendocrinology.* 2000;72:187-94.
85. Jain G, Lenhardt JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem.* 2002; 277:19247-50.
86. Wang MWH, Wei S, Faccio R, Takeshita S, Tebas P, Powderly WG, et al. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signalling. *J Clin Invest.* 2004;114:206-13.
87. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev.* 2005;208:207-27.
88. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003;32:135-57.
89. Olmos JM. Osteopatías metabólicas. En: Rodés J, Guardia J, editores. *Medicina Interna.* Barcelona: Masson; 2004. p. 2704-23.
90. Riancho JA. Bisfosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis. En: Riancho JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores; 2004. p. 183-6.
91. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Grinspoon S. Effects of growth hormone-releasing hormone on bone turnover in human immunodeficiency virus-infected men with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2154-60.
92. Guaraldi G, Orlando G, Madeddu OG, Vescini F, Ventura P, Camponotini S, et al. Alendronate reduces bone resorption in HIV-associated osteopenia/osteoporosis. *HIV Clin Trials.* 2004;5:269-77.
93. 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.
94. Negredo E, Martínez López E, Paredes R, Rosales J, Pérez Álvarez N, et al. Reversal of HIV-associated osteoporosis with once-weekly alendronate. *AIDS.* 2005;19:343-5.