

Disminución de la masa ósea en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

José Manuel Olmos y Jesús González-Macías

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

La supervivencia y calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) ha 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 consecuencias a largo plazo entre las que se encuentra la osteoporosis. La prevalencia de esta enfermedad está aumentada en los pacientes con infección por el VIH-1 y, a pesar de que hasta el momento no parece que las fracturas osteoporóticas representen un problema relevante en ellos, cabe la posibilidad de que en un próximo futuro, al aumentar su edad, lo haga también la incidencia de éstas, lo que sin duda repercutirá en la calidad de vida de estas personas. 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. VIH-1. Epidemiología.

Bone mineral loss in patients with human immunodeficiency virus infection

Life expectancy and quality of life among patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) has dramatically improved with the advent of highly active antiretroviral therapy. Nonetheless, with the transformation of HIV infection into a chronic disease, a series of long-term consequences have been observed, among them osteoporosis. The prevalence of this condition is increasing among individuals with HIV infection. Although an epidemic of fragility fractures has not been described in these patients, an increase in the incidence of such fractures is anticipated as the HIV population ages, and this will undoubtedly have an impact on their quality of life. The numerous factors that favor the

development of osteoporosis in these patients are related to the infection, itself, and the treatment received.

Key words: Osteoporosis. Osteopenia. HIV-1. Epidemiology.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto que se caracteriza por una pérdida de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del hueso, lo que conlleva una menor resistencia ósea y el consiguiente aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de las fracturas¹. Hasta hace unos años se tendía a reservar el diagnóstico de osteoporosis para aquellas situaciones en las que ya estaban presentes las fracturas. 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 multifactorial, a cuyo desarrollo contribuyen numerosos factores genéticos (herencia poligénica) y ambientales. Como suele ocurrir en este tipo de enfermedades, cada uno de los factores 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: activación linfocitaria, liberación de citoquinas que actúan estimulando la resorción ósea, incluido el ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B (RANKL), hipogonadismo,

Correspondencia: Dr. J.M. Olmos.
Departamento de Medicina Interna.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.
Correo electrónico: miromj@humv.es

Manuscrito recibido el 25-9-2006; aceptado el 5-1-2007.

déficit de vitamina D, malnutrición, menor actividad física, etc. Otras guardan relación con el tratamiento que reciben estos pacientes: corticosteroides, antirretrovirales, etc.⁵⁻¹⁰. En los apartados siguientes se revisa la información de la que se dispone 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. Hernández Quero et al¹¹ comprobaron que la masa ósea era normal en 16 pacientes seropositivos. Tampoco se apreciaron cambios significativos de la masa ósea en los 22 pacientes evaluados por Serrano et al¹². Finalmente, Paton et al¹³ describieron la existencia de una ligera disminución (en torno al 3%) en la DMO de la columna lumbar en 45 pacientes VIH-1 positivos, aunque no se observaron cambios en la DMO de la cadera y de la DMO corporal total. Además, estos autores¹³ pudieron estudiar la evolución de la masa ósea durante algo más de un año en casi la mitad de estos pacientes, observando un discreto descenso del 1,6% en la DMO del cuerpo total.

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 como en la cadera, y la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es también 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 fármacos inhibidores de la proteasa (tabla 2)¹⁴⁻²⁹. Podríamos, no obstante, señalar que la prevalencia de osteopenia en estos pacientes se encontraría entre el 25 y el 70%, mientras que la de osteoporosis estaría entre el 5 y el 20%. En las personas sanas de la misma edad, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis se sitúa en torno al 25 y el 5%, respectivamente⁴⁰.

La osteoporosis es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres. Sin embargo, no hemos dispuesto de estudios reali-

TABLA 1. Factores de riesgo de osteoporosis

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

TABLA 2. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con infección por el VIH

Autores	Nº	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 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 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
Ozcarar 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.

zados entre la población femenina con infección por VIH-1 hasta hace pocos años³⁰⁻³⁵. En ellos se ha comprobado que, al igual que sucedía con los varones, las mujeres con infección por el VIH-1 presentan menor masa ósea que las sanas. Estos resultados se han observado tanto en las mujeres premenopáusicas³⁰⁻³³, como en las perimenopáusicas³⁴ o en las posmenopáusicas³⁵.

Otro grupo de pacientes con infección por el VIH-1 que potencialmente tiene un alto riesgo de desarrollar baja masa ósea 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 sufridas posteriormente. Durante la infancia y adolescencia es cuando se desarrolla la masa ósea, por lo que la posible repercusión de la infección por el VIH-1 en el esqueleto podría ser aún mayor que en los adultos³⁶. O'Brien et al³⁷ comprobaron que la DMO estaba claramente reducida en niñas con infección por el VIH-1 y edades comprendidas entre los 6 y los 15 años. De hecho, los valores medios de la Z (número de DE en relación con las personas de la misma edad) estaba por debajo de $-2,7$ ³⁷. Mora et al³⁸, estudiaron la DMO de la CL en 32 niños y niñas de unos 12 años de edad con infección por el VIH-1, observando una disminución del 8% en relación con el grupo control. Por último, Rojo et al³⁹ han publicado recientemente un trabajo realizado con 50 niños y niñas españoles seropositivos, de alrededor de 10 años, en el que señalan que hasta el 40% de los mismos presentaban una disminución de la masa ósea ($Z < -1$).

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 causa. En su desarrollo intervienen fundamentalmente dos 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 DE que descienda la masa ósea se multiplica por 2 el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica). 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 disponemos de estudios suficientemente amplios y con un adecuado seguimiento que nos permitan afirmarlo de forma definitiva. El más extenso es un estudio retrospectivo realizado en 55 clínicas de EE.UU.⁴⁴ que englobó a más de 8.000 pacientes, en su mayoría varones, entre los que se identificaron 55 pacientes con fracturas traumáticas (fundamentalmente vertebrales). Los datos de las fracturas se recogieron a través de 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, alcanzar la menopausia, aumente también la incidencia de fracturas osteoporóticas, lo que sin duda repercutiría en su calidad de vida⁶⁻¹⁰.

Mecanismos patogénicos

El esqueleto está sometido a un proceso continuo de renovación que 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, que son posteriormente sustituidas por tejido nuevo formado por los osteoblastos. Las referidas unidades se conocen con el nombre de unidades de remodelación ósea (BRU, *bone remodeling units*), y están integradas por osteoclastos, osteoblastos, junto con las células derivadas de éstos (osteocitos) y otras células accesorias de significado incierto⁴⁵. 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 30-40 años se aprecia un ligero balance negativo en cada unidad (la destrucción supera a la formación), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea que acontece con la edad (0,5-1% anual). Esta pérdida se ve intensificada en dos situaciones: la primera, cuando se acentúa el balance negativo (como ocurre, por ejemplo, cuando se administran corticoides); la segunda, cuando aumenta el número de BRU (puesto que la puesta en marcha de cada una de ellas supone la pérdida de hueso que determina el balance negativo), lo que se suele describir como aumento del recambio o *turnover* óseo. Ambas circunstancias (acentuación del balance negativo y aumento del número de BRU) 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 VIH 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 estudio^{21*} llevado a cabo tan sólo con 7 pacientes que tenían una baja densidad ósea y seguían tratamiento antirretroviral, los resultados fueron más heterogéneos.

También se puede valorar el recambio óseo de forma indirecta, mediante la determinación de una serie de sustancias en la sangre o en la orina cuya concentración o actividad reflejan la formación o resorción óseas. Se conocen como "marcadores del recambio o de la remodelación óseas" y, o bien son sintetizadas por los osteoblastos (isoenzima de la fosfatasa alcalina [FAO], osteocalcina [BGP], péptidos carboxi y aminoterminales del procólágeno tipo 1 [PICP y PINP]) y por los osteoclastos (fosfatasa ácida resistente al tartrato, FART), o bien son liberadas desde la matriz ósea durante el proceso de resorción (hidroxiprolina, telopeptido

carboxiterminal del colágeno tipo 1 con puentes de piridinolina [ICTP], piridinolina [Pyr] y deoxipiridinolina [Dpyr], telopéptido aminoterminal de colágeno tipo 1 con puentes de piridinolina [NTX], telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 [β -CrossLaps; CTX]). Los primeros (FAO, BGP, PICP y PINP) constituyen los marcadores de formación y los demás, los marcadores de resorción ósea⁴⁸.

Existen numerosos trabajos que han valorado el comportamiento de los marcadores de la remodelación en los pacientes con infección por el VIH-1. En ellos se observa que, en general, los marcadores de formación (FAO, BGP y PICP) se encuentran disminuidos, mientras que los de resorción están aumentados (ICTP, Dpyr, NTX y CTX)^{11,12,21-29,31,34,36,37,49,50}. 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 suponer un aumento del número de BRU, y la disminución de los marcadores de formación con relación al aumento de los de resorción, una acentuación del balance 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.

Influencia de la infección por el VIH-1

No parece que el VIH-1 sea capaz de actuar directamente sobre las células óseas. Hace ya algunos años, Mellert et al⁵¹ señalaron que el VIH-1 podría infectar algunas líneas celulares de estirpe osteoblástica, como las TE-85 y las SaOS, aunque en posteriores estudios no se confirmaron estos hallazgos⁵². En definitiva, no se ha demostrado fehacientemente que el VIH-1 sea capaz de infectar a los osteoblastos y osteoclastos maduros, y tampoco se ha podido demostrar que el VIH-1 ejerza un efecto directo sobre la diferenciación o actividad de las células óseas^{5,53}.

Sin embargo, el VIH-1 puede influir indirectamente sobre el proceso de la remodelación a través de 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 citoquinas proinflamatorias. La activación linfocitaria causada por la infección del VIH-1 determina la liberación de algunas citoquinas, como la IL-1, IL-6 o factor de la necrosis tumoral alfa (TNF- α) que aumentan la actividad osteoclástica⁵⁴. Los pacientes con enfermedad avanzada presentan mayores concentraciones de TNF- α ⁵⁵⁻⁵⁷, y en algunos estudios se ha comprobado que los marcadores de resorción se correlacionan con los niveles del mismo^{25,49}.

Además del efecto sobre la secreción de citoquinas, el VIH-1 estimula la liberación de RANKL. 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 presente en los preosteoclastos y osteoclastos (RANK, receptor activador del factor nuclear κ -B)^{58,59}. Dicha unión determina la puesta en marcha en estas células de fenómenos de diferenciación y activación, así como de inhibición de la

apoptosis. Por otra parte, las mismas células inmaduras de estirpe osteoblástica que expresan en su superficie el RANKL, producen y segregan una proteína soluble denominada "osteoprotegerina" (OPG), con afinidad por el propio RANKL. La unión de la OPG al RANKL impide el acceso del mismo al RANK y, por tanto, la diferenciación y la activación osteoclástica. Este sistema desempeña un papel fundamental en la regulación del proceso de la remodelación ósea (fig. 1)^{58,59}. Pero, además, los linfocitos T activados también expresan 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 también puede 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 las concentraciones 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^{65,67-69}. La secreción de GH está disminuida en los pacientes con lipodistrofia⁷⁰, mientras que en los pacientes con síndrome de emaciación se ha señalado la existencia de una resistencia a la acción de la GH³¹.

Por otra parte, con frecuencia se observan alteraciones en el metabolismo de las denominadas hormonas calcitropas, fundamentalmente de la vitamina D^{5,8,9,71-73}. Los pacientes con infección por el VIH 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 hablaría a favor de la existencia de una inhibición de la α ₁-hidroxilación, que se ha puesto en relación con un aumento de las concentraciones de fosfato, de TNF- α o a la existencia de una resistencia parcial a la acción de la 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.

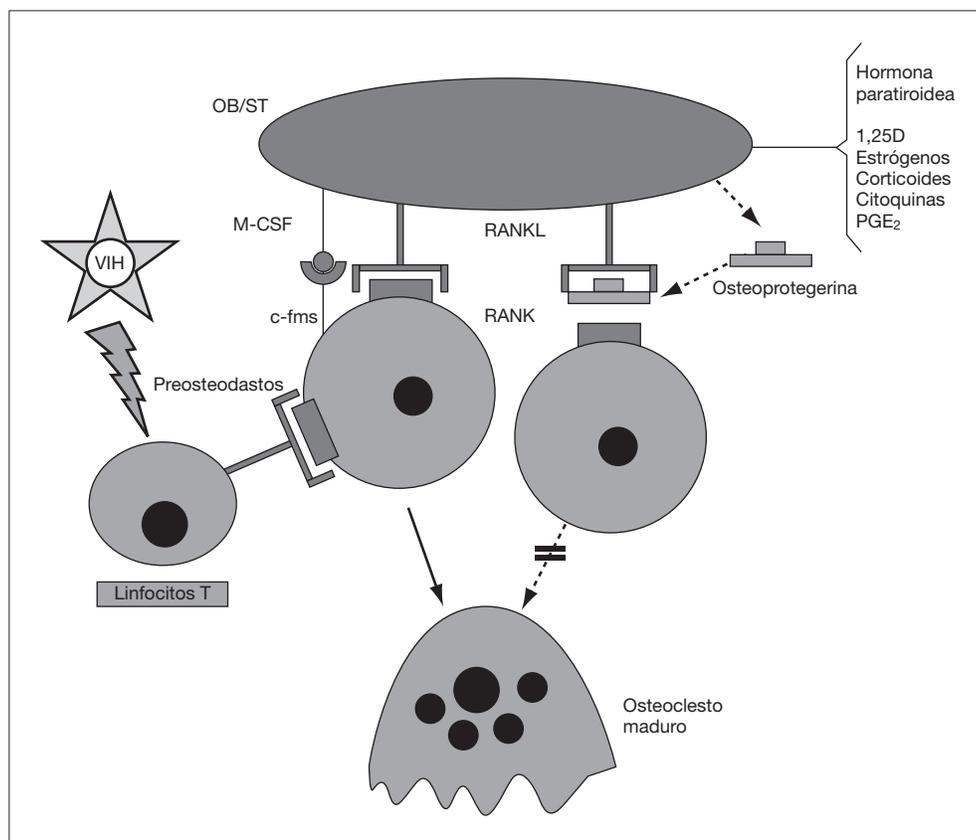


Figura 1. El sistema RANK/RANKL/OPG. 1,25D: calcitriol; c-fms: receptor del CSF-M; M-CSF: factor estimulador de las colonias de macrófagos; OB/ST: preosteoblastos y células del estroma medular; PGE₂: prostaglandina E₂; RANK: Receptor activador del receptor del factor nuclear κ -B; RANKL: ligando del RANK.

Influencia de otros factores relacionados con la infección por el VIH-1

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 de los factores clásicos de riesgo de osteoporosis, como el 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 país 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. El trastorno era especialmente intenso en la columna lumbar, donde la reducción de la masa ósea alcanzó el 11%. Por otra parte, Ensrud et al⁴⁴ han descrito la existencia de un aumento del 40% en la incidencia de fracturas entre las más de 8.000 ancianas que recibieron tratamiento analgésico con opiáceos durante 5 años. Finalmente, en el estudio de Arnsten et al³⁴, realizado en 495 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 opiá-

ceos se asociaba a una menor masa ósea tanto en columna como en cadera.

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 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 tres 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^{5,8-10}. 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 pro-

ducida por los análogos de los nucleósidos. Tebas et al¹⁴ señalaron que los pacientes que recibían tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) tenían 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 inhibidores de proteasas^{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. Así, Bruera et al²², comprobaron que la prevalencia de osteoporosis y osteopenia era similar en los pacientes seropositivos con independencia de que estuvieran o no en tratamiento con análogos de los nucleósidos o inhibidores de la proteasa. A conclusiones parecidas llegaron otros autores^{15,18,20,25,26,29,32,34,35,39}, quienes señalaron además, 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 y la presencia de hipogonadismo. Finalmente, también se han llevado a cabo algunos estudios dirigidos a valorar la evolución de la masa ósea en pacientes que iniciaban tratamiento con antirretrovirales. En el realizado por Mondy et al²¹ en 128 pacientes seropositivos, la DMO en columna lumbar aumentó discretamente a las 48 y 72 semanas de iniciarse el tratamiento, tanto en los que recibían inhibidores de la transcriptasa inversa como en los que siguieron tratamiento con inhibidores de proteasas. En España, Fernández-Rivera et al²³ no observaron cambios en la masa ósea en 72 pacientes tratados durante un año. Por último, en el estudio Gilead 903 ya comentado²⁷, la DMO experimentó tan sólo un discreto descenso a lo largo de los 3 años de seguimiento, aunque fue algo mayor en los pacientes tratados con tenofovir (2%) que en los que recibieron estavudina (1%).

Por otra parte, los estudios diseñados para valorar la respuesta *in vitro* frente a los distintos antirretrovirales han aportado resultados poco homogéneos e incluso contradictorios^{61,85,86}. Así, Jain et al⁸⁵ observaron que algunos inhibidores de la proteasa como el nelfinavir, indinavir, saquinavir y ritonavir, estimulaban la actividad osteoclástica, mientras que no lo hacían otros compuestos, como el lopinavir y el amprenavir. Por otro lado, entre todos estos fármacos, tan sólo el nelfinavir y el lopinavir fueron capaces de inhibir la actividad osteoblástica⁸⁵. En otro estudio⁶¹ se señaló que el ritonavir y el saquinavir, a diferencia del indinavir y el nelfinavir, favorecían la resorción ósea al bloquear la degradación proteasómica del TRAF6, factor de transcripción que interviene en la activación osteoclástica mediada por el RANK. Por el contrario, Wang et al⁸⁶ observaron que el ritonavir, pero no el indinavir, podría actuar bloqueando la osteoclastogénesis al inhibir el reclutamiento del TRAF6 y de otra proteína involucrada en la activación osteoclástica: el cSrc. 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 causan 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 CDC, del número de linfocitos CD4 o de la carga viral^{12,29,34}. Por tanto, a pesar de que en algún estudio se planteó la posibilidad de que el TARGA y más concretamente los fármacos del grupo de los inhibidores de la proteasa pudieran potenciar la pérdida de masa ósea, en el momento actual parece aceptarse que la terapia 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 país^{3,46,88}. Pero, además, estos pacientes reciben en ocasiones otros compuestos, como los fármacos anticonvulsivos, los antineoplásicos y la pentamidina, que pueden favorecer también la pérdida de masa ósea^{3,10,46,89}.

Actitud ante la sospecha de osteoporosis

El reconocimiento de la osteoporosis como una de las consecuencias tardías de la infección por el VIH-1 obliga a plantearse el diagnóstico precoz de dicha enfermedad en estas personas, con objeto de adoptar las oportunas medidas preventivas y terapéuticas. Por ello, parece razonable realizar una detallada historia clínica a los enfermos con infección por el VIH-1 que incluya los clásicos factores de riesgo de osteoporosis, prestando una especial atención al tratamiento recibido (corticoides, 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 vitamina D y corregir los factores de riesgo (alcohol, tabaco, deficiencias nutricionales)³. En los pacientes diagnosticados de osteoporosis que presenten hipogonadismo podrá estar indicada la terapia hormonal sustitutiva. En el resto de los casos pueden utilizarse los bisfosfonatos^{1,6,8-10}. Estos fármacos son bien tolerados, pueden administrarse de forma intermitente (semanal, mensual), no parecen interactuar con los antirretrovirales y han demostrado su utilidad en la prevención y 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 somatotrofina (GHRH) 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 consi-

gue mejorar la masa ósea en la columna lumbar y la cadera⁹²⁻⁹⁴. Además, se está a la espera de conocer los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo con 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

1. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza. 1994.
3. González-Macias J, Hernández JL, Olmos JM. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures. *Advances in osteoporotic fracture management*. 2005;4:2-10.
4. Segura F, González-García J. El futuro en la prevención y tratamiento de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Supl 2:1-4.
5. Kühne CA, Heufelder AE, Hofbauer LC. Bone and mineral metabolism in human immunodeficiency virus infection. *J Bone Miner Res*. 2001;16:2-9.
6. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:S101-S105.
7. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37:S91-S95.
8. 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.
9. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42:108-14.
10. 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.
11. Hernández-Quero J, Ortego N, Muñoz-Torres M, Martínez MA, Higuera JM. Alterations in bone turnover in HIV-positive patients. *Infection*. 1993;21:220-2.
12. 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.
13. 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.
14. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:F63-F67.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Mondy K, Yarasshesky K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2003;36:482-90.
22. 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.
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, Kehoe T, Dobs AS, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1200-6.
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;42:10021-3.
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, Brudney K, Becker C, Zadel JL, Manandahar M, et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16:1345-52.
36. Arpadi S, Horlick 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, Vignano 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 the 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 LJ, 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, Espevik 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, Bertolini 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, Mariño ML, Vilella R, et al. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. *AIDS.* 2001;23:2239-43.
 54. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;335:305-11.
 55. Aukrust P, Liabakk NB, Muller F, Lien E, Espevik 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, Delbecke 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- κ B 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 Medicine.* 2005;6:145-50.
 61. Fakrudin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon- γ /RANKL cross-talk. *J Biol Chem.* 2003;28:48251-8.
 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 lipodystrophy. *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, Bjernerth G, Rastad J, et al. Expression and function of a CD4-like molecule in parathyroid tissue. *Surgery.* 1996;120:985-92.
 74. Grinspoon 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 D β 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 D β 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-S136.
 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, Barralo 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 *in 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, Campostrini 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. Negro E, Martínez López E, Paredes R, Rosales J, Pérez Álvarez N, Holgado S, et al. Reversal of HIV1-associated osteoporosis with once-weekly alendronate. *AIDS.* 2005;19:343-5.