

REVISIÓN / Review

VIH Y SALUD ÓSEA

Melina Gisele Ramirez Labonia*, María Celeste Balonga, Evangelina Giacoia

Hospital Nacional Dr. Prof. Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina

Resumen

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral, el pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han cambiado de manera radical, por lo cual en la actualidad se evidencia un aumento en el riesgo de padecer enfermedades no relacionadas con el VIH como, por ejemplo, la osteoporosis.

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) se observa en el 40-90% de las personas infectadas por el VIH, con una prevalencia de osteopenia y osteoporosis del 52 y 15%, respectivamente. Esta población de pacientes tiene un mayor riesgo de fracturas (60%) en comparación con personas no infectadas y un riesgo de fracturas vertebrales 2,3 veces mayor que en la población general. El tenofovir fumarato se asoció con un aumento de pérdida renal de fósforo e hiperparatiroidismo secundario. El efavirenz y los inhibidores de proteasas (IP) afectan el metabolismo de la vitamina D; actúan a nivel enzimático aumentando la expresión de la enzima CYP24 que lleva a producción de vitamina D inactiva.

El FRAX es una herramienta sencilla y accesible, por lo que su uso está recomendado en pacientes con VIH. Además de las medidas higiénico-dietéticas, actividad física, calcio y vitamina D, el uso de bifosfonatos está indicado

en el tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes.

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana, densidad mineral ósea, osteoporosis, fracturas vertebrales, tenofovir, bifosfonatos.

Abstract

HIV AND BONE HEALTH

With the advent of antiretroviral therapy, the prognosis and survival of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) have radically changed, which is why there is now evidence of an increased risk of suffering from diseases not related to HIV such as osteoporosis.

The decrease in bone mineral density (BMD) is observed in 40-90% of people infected with HIV, with a prevalence of osteopenia and osteoporosis of 52 and 15%, respectively. This patient population has a 60% higher risk of fractures compared to uninfected people and a risk of vertebral fractures 2.3 times higher than in the general population.

Tenofovir fumarate administration is associated with increased renal phosphorus loss and secondary hyperparathyroidism. Efavirenz and protease inhibitors (IP) affect the metabolism of vitamin D, they act at the enzymatic level by increasing the expression of the CYP24 enzyme that leads to the production of inactive vitamin D.

* E-mail: melinaramirezlabonia@gmail.com



The FRAX is a simple and accessible tool, so its use is recommended in patients with HIV and in addition to dietary hygiene measures, physical activity, calcium, and vitamin D, the use of bisphosphonates is indicated in the

treatment of osteoporosis in these patients.

Key words: Human immunodeficiency virus, bone mineral density, osteoporosis, vertebral fractures, tenofovir, bisphosphonates.

Introducción

El primer registro del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida) fue reportado en los Estados Unidos en 1981. En 1983 y 1984, respectivamente, científicos franceses y estadounidenses confirmaron que el agente causante del sida era un retrovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹ Con el advenimiento de la terapia antirretroviral (TARV) el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes han cambiado de manera radical.^{2,3}

El desarrollo de terapias combinadas ha sido clave para asegurar la prolongación de

la vida, hasta el punto de que la enfermedad del VIH, en casi todos los países desarrollados hoy en día, puede considerarse una condición crónica manejable.⁴

Existen diversos grupos de antirretrovirales: aquellos dirigidos contra la transcriptasa reversa viral, los inhibidores de proteasa y los inhibidores de la integrasa¹ (Tabla 1). El 2 de julio de 2020 la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó rucobya (fostemsavir), un nuevo tipo de medicamento antirretroviral para adultos que se convirtió en el primer fármaco de la familia de los inhibidores del acoplamiento.⁵

Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	Protease inhibitor	Entry inhibitor
Zidovudine	Nevirapine	Saquinavir	Maraviroc
Didanosine	Delavirdine	Ritonavir	
Zalcitabine	Efavirenz	Indinavir	Integrase inhibitor
Stavudine	Etravirine	Nelfinavir	Raltegravir
Lamivudine		Atazanavir	
Abacavir		Fosamprenavir	Combinations
Tenofovir		Tipranavir	Six available, combining two or three drugs
Emtricitabine		Darunavir	Fusion inhibitor
			Enfuvirtide (T-20)

Entry and fusion inhibitors prevent HIV-1 infection of cells; integrase inhibitor prevents integration of provirus into cellular chromosome.

Tomado de Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research - progress and perspectives. *BMC Med.* 2008;6:31. Published 2008 Oct 31.

Los tratamientos han mejorado a lo largo del tiempo, no solo por la eficacia de los medicamentos, sino también porque los compuestos desarrollados en los últimos años para tratar la enfermedad del VIH, presentan mucha menor toxicidad que los utilizados inicialmente durante las décadas de 1980 y 1990. Además, la simplicidad de la dosificación se ha vuelto una herramienta de gran ayuda para estos pacientes.²

En la década de 1980 transcurrían apenas dos años desde el inicio de los síntomas hasta la muerte en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. A finales de 1990, la morbimortalidad comenzó a disminuir significativamente debido al advenimiento del tratamiento antirretroviral (TARV), lo que trajo apareada una mayor supervivencia de los pacientes con VIH, dando lugar a que en la actualidad presenten un aumento del riesgo relativo de padecer otras enfermedades no relacionadas directamente con la infección.

Entre 2004 y 2007, el número de adultos mayores de 50 años con infección por el VIH creció a razón de un 14% anual. Los datos muestran que, en los países desarrollados, la

población portadora del virus se ha incrementado y su promedio de vida crece a medida que pasa el tiempo.⁶ Esto se debe a la mejoría inmunológica derivada de la eficacia del TARV actual y de que, a medida que transcurren los años, se observa un mayor contagio de individuos de mediana edad o mayor.⁶

Como se mencionó anteriormente, en la actualidad se evidencia un aumento en el riesgo de padecer enfermedades no relacionadas con el VIH, las cuales incluyen distintos tipos de neoplasias (carcinomas anales, orales, de cabeza y cuello, hepáticos, de pulmón y testiculares), enfermedades pulmonares, hemorragias intracraneales, enfermedades cardiovasculares y osteoporosis⁶ (Tabla 2).

Las proteínas de la cápside viral, así como el estado inflamatorio del paciente, contribuirían a la fisiopatogenia de la enfermedad ósea. El tratamiento antiviral se asoció a una pérdida del 2 al 6% de la DMO en cadera y columna, sobre todo durante los dos primeros años de tratamiento,⁷ y existen determinados fármacos antirretrovirales que provocan un mayor efecto deletéreo sobre el hueso.⁸

Tabla 2. Causas de mortalidad no relacionada con el VIH en individuos seropositivos.³⁰

Enfermedad concomitante	Proporción de muertes debidas a esta enfermedad concomitante
Enfermedad cardiovascular	22%
Cáncer no relacionado con el VIH	12%
Enfermedad hepática	22%
Otra	44%

Tomado de Braithwaite RS, et al. Estimating the proportion of patients infected with VIH who will die of comorbid disease. *The American Journal of Medicine*, 2005; 118.



La disminución de la densidad mineral ósea se observa en el 40 al 90% de las personas infectadas por el VIH,⁸ con una prevalencia de osteopenia y osteoporosis del 52% y 15%, respectivamente.⁹ Esta población de pacientes tiene un mayor riesgo de fracturas (60%) en comparación con personas no infectadas¹⁰ y un riesgo de fracturas vertebrales 2,3 veces mayor que en la población general.¹¹ Ciertos factores como genética, etnia, sexo y edad influyen en el riesgo de fracturas de estos pacientes.¹²

VIH Y OSTEOPOROSIS

Virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH es un virus envuelto con glucoproteínas en su superficie,¹³ que son las responsables del ingreso del virus en la célula. El principal receptor de la célula para el virus es la molécula CD4; sus correceptores (miembros de una familia de receptores de citoquinas) determinan que el VIH pueda infectar diferencialmente los linfocitos T, los macrófagos o ambos.¹⁴

La entrada del virus en el citoplasma inicia el desmontaje del núcleo viral que, en este momento de la infección, es sensible a mecanismos antivirales celulares intrínsecos.^{15,16} El VIH sin recubrimiento transcribe su ARN genómico en el citoplasma en una copia de ADN (un provirus), que luego se transporta al núcleo para su integración en los cromosomas del huésped. Son varias las proteínas virales y celulares que participan en estos procesos¹⁷ (Figura 1).

Acción del VIH sobre el hueso

El hueso es uno de los tantos tejidos afectados por la infección viral y su tratamiento. Aunque la etiología de los cambios óseos sigue siendo desconocida, algunos estudios prospectivos y transversales demuestran que los pacientes infectados por el VIH tienen una DMO más baja y un mayor riesgo de fracturas en comparación con la población general.⁷

La etiología de la afección ósea es multifactorial y se ve influenciada por la TARV, el propio virus, la disfunción inmunitaria asociada, y los factores de riesgo para osteoporosis tradicionales.¹² La pérdida de la DMO es mayor durante los primeros 2 años de TARV, con una disminución del 2 al 6%.¹⁸

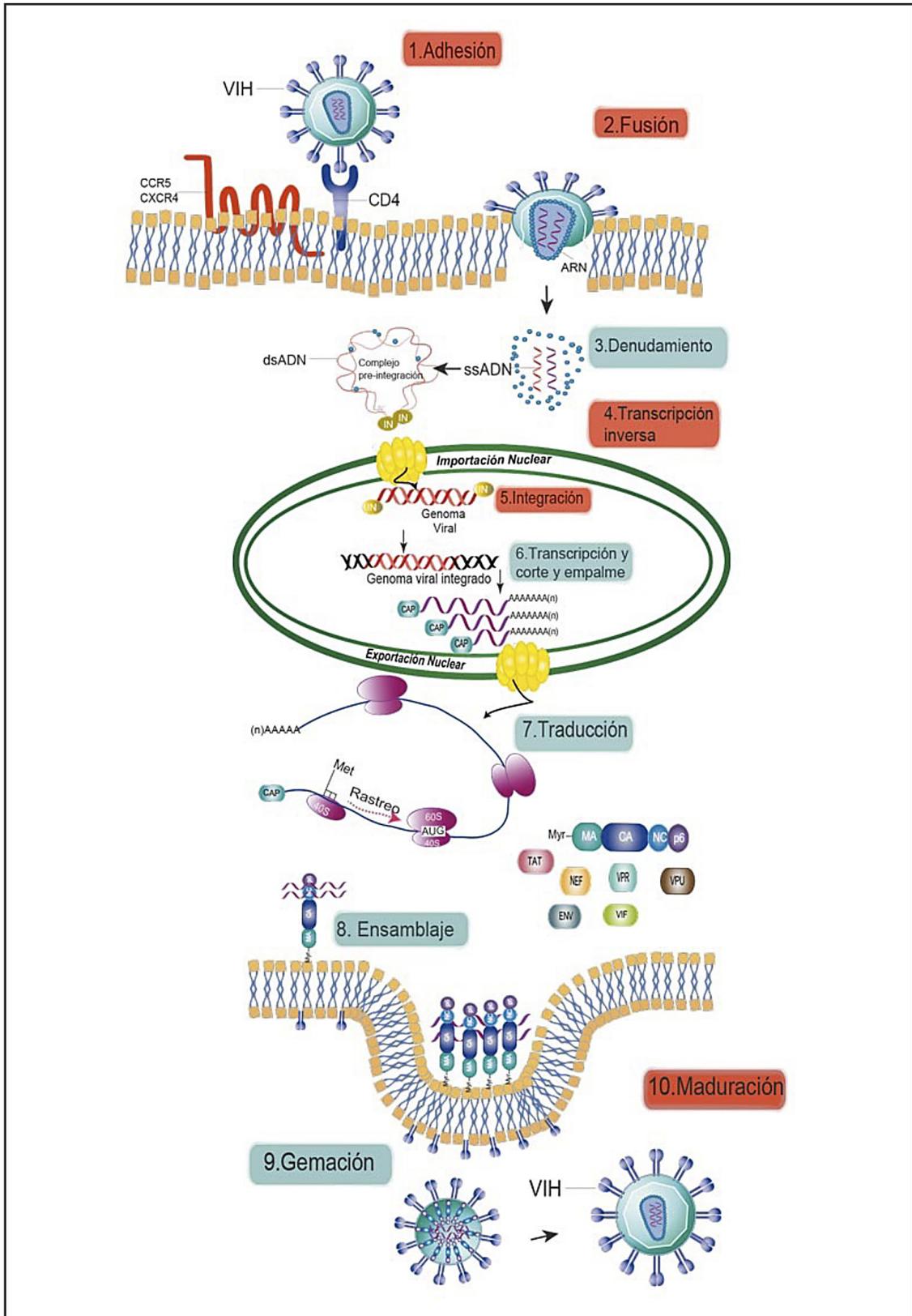
Se ha reportado, en diferentes estudios, un aumento en el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con infección por el VIH, como por ejemplo el metanálisis realizado por Ilha y cols. que demostró una prevalencia de fracturas vertebrales del 11,1% en pacientes con VIH y un riesgo de fracturas vertebrales 2,3 veces mayor que en la población general.¹¹

En otro metanálisis realizado por Brown y cols. en 2006 se estimó que la prevalencia de osteoporosis en individuos infectados por el VIH fue tres veces mayor en comparación con los controles no infectados, mientras que 2 de cada 3 pacientes con VIH presentaron osteopenia con 3,7 veces más probabilidad de desarrollar osteoporosis.⁸ Paccou y cols., en 2009, concluyeron que existe una prevalencia del 15% de osteoporosis y del 52% de osteopenia en pacientes con VIH.⁹

En los últimos años se demostró que los sistemas inmunitario y esquelético están interrelacionados y, en consecuencia, las distintas alteraciones en el sistema inmunitario afectan de manera sustancial al metabolismo óseo.¹⁹⁻²¹

Se han descrito cambios en la estructura del hueso trabecular y cortical en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, así como en hombres jóvenes y de mediana edad.^{22,23} Algunos investigadores encontraron una disminución en el número y densidad de trabéculas óseas en tibia²² y otros hallaron menor índice de resistencia del tejido.²⁴ En un estudio más exhaustivo, Yin y cols., en 2014, evaluaron la resistencia ósea en hombres jóvenes con VIH mediante el análisis de elementos finitos y reportaron un 14-17% de disminución de rigidez ósea.²³

Figura 1. ARN genómico de VIH: rutas alternativas para terapias alternativas. Pereira-Montecinos CM. y col. Revista Virología del Cono Sur.





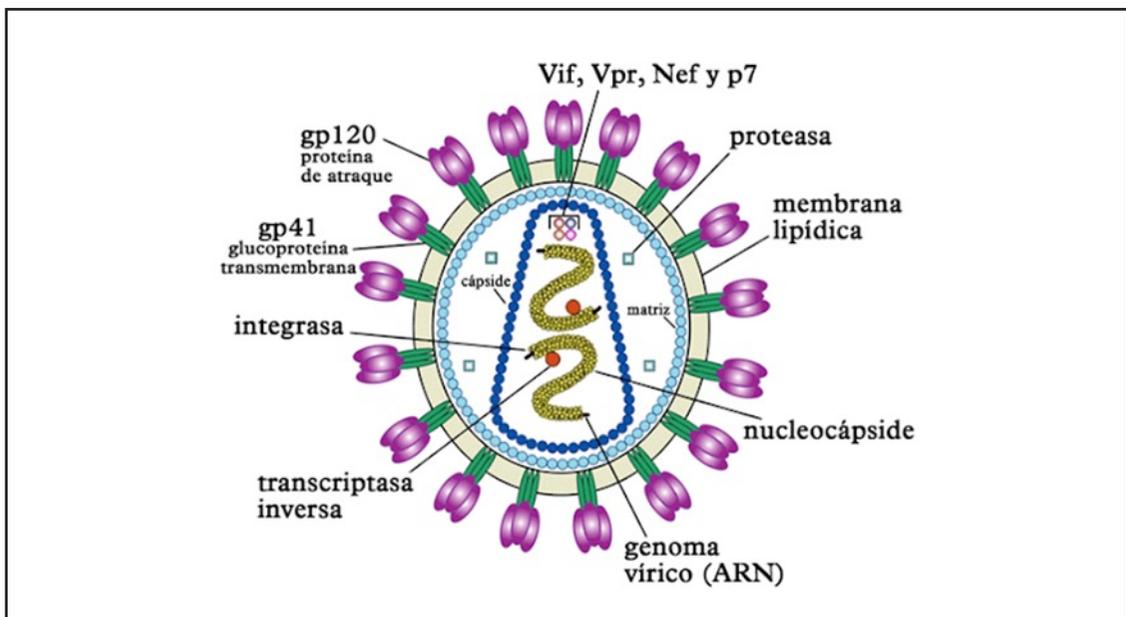
Se recurrió en 2001 a un modelo animal, una rata transgénica infectada por el VIH que expresa un provirus con deleciones de las proteínas virales *gag* y *pol* que le permite desarrollar numerosas anomalías inmunológicas y metabólicas similares a las presentes en el sida en el ser humano, y se observó que la pérdida ósea en ese modelo animal fue una consecuencia de la resorción ósea impulsada por un aumento en el número de precursores de osteoclastos y amplificada por una elevada relación Rank Ligando (RANKL)/osteoprotegerina (OPG).^{25,26}

Se cree que el propio virus genera toxicidad ósea. Algunas proteínas virales impresionarían tener una interacción negativa con el metabolismo mineral óseo. Entre ellas, las proteínas virales gp120, Tat, Nef, Rev y Vpr (Figura 2) han mostrado producir algunos efectos adversos sobre el hueso en estudios experimentales. La proteína gp120 parece estimular la apoptosis de los osteoblastos; también disminuiría la actividad de la fosfatasa

alcalina (FAL), reduciría la mineralización ósea e interferiría con la expresión del factor de transcripción 2 (RUN-2). Tat y Nef disminuirían el número de células osteoprogenitoras con diferenciación a osteoblastos, en la medula ósea. Vpr aumentaría la expresión de RANKL en monocitos de sangre periférica, mientras que Tat y Rev desviarían la diferenciación de estos monocitos a osteoclastos.²⁷⁻³²

Por otro lado, el estado proinflamatorio crónico que presentan estos pacientes activa citoquinas inflamatorias y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que deriva en un estímulo para la producción de RANKL y el subsecuente aumento de la resorción ósea. Algunos autores sugieren que la desregulación de células B presente en estos individuos contribuiría a la pérdida de hueso, postulando un desequilibrio entre la expresión de RANKL y osteoprotegerina; este desequilibrio, que ocurre durante el síndrome de reconstitución inmune, contribuiría a la pérdida de masa ósea poco después de iniciado el TARV.^{19,20}

Figura 2. Proteínas del VIH.



Tomada de <https://www.wikiwand.com/es/Retroviridae>.

En los últimos años se demostró que los sistemas inmunitario y esquelético están interrelacionados y, en consecuencia, las distintas alteraciones en el primero afectan de manera sustancial al metabolismo óseo.²¹ Los precursores de osteoclastos no solo derivan de las células monocíticas, sino que los linfocitos activados también secretan citoquinas estimulantes de osteoclastos, incluyendo el RANKL, TNF- α y linfocitos T activados secretores de factor osteoclastogénico (SOFAT).³³ Por otro lado, la producción de OPG por parte de las células B se sustenta aún más por interacciones con células T, en parte a través de la coestimulación del ligando CD40 (CD40L)^{34,35} y, en consecuencia, modelos animales con déficit de células B, células T, CD40 y CD40L muestran una pérdida ósea grave y una producción significativamente disminuida tanto de OPG total como de células B.³⁵

Influencia del TARV sobre la masa ósea

Aunque la baja DMO ha sido reconocida en pacientes con VIH/SIDA durante más de una década, la gran cantidad de factores de riesgo independientes relacionados con la enfermedad, el estilo de vida y las complejas combinaciones de TARV utilizadas en la práctica clínica han generado una considerable confusión en cuanto a las causas exactas que generan daño en el hueso. Aun cuando la pérdida ósea en pacientes VIH probablemente se deba a la infección del VIH y a la progresión de la enfermedad, paradójicamente se cree que también puede estar influenciada por el TARV.³⁶

Diversos tratamientos antirretrovirales repercutirán de distinta manera sobre el hueso. Se ha descrito que los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) y los inhibidores de proteasas (IP) generan afectación de la masa ósea. Incluso con fármacos de la misma familia, el efecto sobre el hueso podría variar. Actualmente la única asociación reportada entre TARV y fracturas es con INTR e IP.³⁶

Entre los INTR, el fumarato de tenofovir se asoció con un aumento de pérdida renal de fósforo e hiperparatiroidismo secundario. El efavirenz y los IP afectan el metabolismo de la vitamina D, actúan a nivel enzimático aumentando la expresión de la enzima CYP24 que lleva a producción de vitamina D inactiva e inhiben la acción de la enzima 25-hidroxilasa y la 1-alfa hidroxilasa, respectivamente.^{37,38}

El inicio del TARV se asocia con un incremento en los marcadores de formación y resorción ósea (por ejemplo, fosfatasa alcalina ósea [FAL ósea], propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I [P1NP] y *crosslaps*) con un pico que se produciría a las 48 semanas luego de iniciado el tratamiento, disminuyendo o estabilizándose luego de ese período. En estudios prospectivos, este incremento se asoció con una disminución de la DMO y este aumento de los marcadores resultó mayor con los INTR.^{37,38}

Duvivier y cols., en un ensayo clínico aleatorizado en el que los pacientes recibieron un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleosídico (NNRTI) asociado a un inhibidor de la proteasa o dos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídico (INTI) asociados a un inhibidor de la proteasa o una combinación de un NNRTI con dos NRTI, luego de 48 semanas de tratamiento, revelaron una disminución significativa combinada general (promedio de todos los grupos de tratamiento) de la DMO de -4,1% en la columna lumbar y -2,8% en la cadera.³⁹

Van Vonderen y cols. informaron una mayor pérdida ósea en pacientes tratados con los inhibidores de la proteasa lopinavir y ritonavir.⁴⁰

En un estudio de cohorte observacional realizado en Japón se concluyó que, en aquellos pacientes portadores de VIH tratados con tenofovir durante 5 años o más, se incrementó el riesgo de fracturas óseas en hombres jóvenes, además de lo observado en mujeres mayores posmenopáusicas.⁴¹



En un estudio publicado en 2018 se cultivaron células MC3T3-E1, una línea celular osteoblástica de ratón, en un medio de diferenciación de osteoblastos en presencia y en ausencia de diferentes inhibidores de proteasa (ritonavir, lopinavir, darunavir o atazanavir), y se analizó la actividad de la FAL y la expresión del factor de transcripción 2 relacionado con Runt (Runx2). La actividad de la FAL en las células MC3T3-E1 cultivadas con ritonavir se redujo significativamente en comparación con la de las células en el reactivo inductor de osteoblastos, lo que indicó que ritonavir inhibió la diferenciación de osteoblastos. Por el contrario, la actividad de la enzima no se redujo en las células cultivadas con los otros IP. Además, el ritonavir inhibió la expresión de Runx2, un regulador clave de la diferenciación de osteoblastos en el período temprano.⁴²

Los pacientes infectados por el VIH suelen presentar niveles más bajos de testosterona, y la frecuencia de hipogonadismo se encuentra incrementada en esta población. Además, se observó un aumento de prevalencia de déficit de vitamina D comparada con la población general, posiblemente debido al uso de efavirenz, IP, anticonvulsivantes, enfermedad renal o hepática.⁴³ Otros factores, como la presencia de inflamación crónica, el síndrome de reconstitución inmunitaria, la coinfección con el virus de la hepatitis C, el bajo número de linfocitos T CD4 o el estadio sida, incrementan esta pérdida de tejido óseo. La coinfección VIH/hepatitis C duplica el riesgo de fracturas comparada con la infección única por el VIH.⁴⁴

Evaluación ósea en el paciente con VIH

La puntuación (*score*) de FRAX no está validada para la población VIH; un estudio reciente sugiere que subestima el riesgo de fracturas en hombres con infección por el VIH de más de 50 años.⁴⁵ A pesar de estas limitaciones, es una herramienta sencilla y accesible, por lo que su uso está recomendado en pacientes con VIH por la mayoría de expertos, aunque se sugiere que la infección sea considerada como una

causa de osteoporosis secundaria para optimizar el cálculo.⁴⁶

La medición de DMO con técnica de absorciometría dual de rayos X (DXA) es la herramienta considerada de referencia (*gold standard*) para el estudio de la osteoporosis. El diagnóstico de osteoporosis puede realizarse en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad igual a 50 años o mayor, con un T-score menor de -2,5 en columna lumbar, fémur total o cuello femoral. También en algunas circunstancias se puede utilizar la medición del tercio medio del radio. En la clasificación se considera el T-score como el número de desvíos estándar por encima o por debajo de la media de DMO normal de la población adulta joven del mismo sexo, estudiada por DXA central; el estándar de referencia para calcular ese T-score es la mujer blanca de entre 20 y 29 años según la base de datos NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) de población caucásica estadounidense⁴⁷ (Tabla 3). En pacientes varones por debajo de los 50 años, mujeres premenopáusicas y en niños, no deben aplicarse las categorías de la OMS.⁴⁸ Se recomienda utilizar una categoría basada en el Z-score, que considera que un Z-score por debajo de -2 es una DMO baja para el sexo y la edad cronológica.

Tabla 3. Clasificación de osteoporosis según el Comité de Expertos de la OMS según T-score.

Normal	hasta - 1,0
Osteopenia:	< 1,0 hasta - 2,5
Osteoporosis:	< - 2,5
Osteoporosis grave:	< - 2,5 más la presencia de fractura

Tomado de WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Genève: WHO; 1994. p 261.

Debido a que la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es elevada en pacientes con esta infección viral, y el riesgo de fracturas es mayor que en la población general, el Grupo de estudio del SIDA (GeSIDA) en un Consenso del año 2016 recomienda la realización de densitometría ósea mediante DXA para medir DMO en:⁴⁶

- o Hombres de 40 años o más y mujeres premenopáusicas de 40 años o más en los cuales la evaluación del riesgo de fracturas mediante FRAX estime un riesgo de fractura elevado (superior a un 3% en cadera o de fractura mayor superior al 10% en vértebra, antebrazo, húmero y cadera).

- o Adultos de cualquier edad con factores de riesgo mayores para presentar fractura por fragilidad (uso de glucocorticoides, historia de fractura de fragilidad, elevado riesgo de caídas).

- o Mujeres posmenopáusicas.

- o Hombres de 50 años o más.

La prevalencia de hipovitaminosis D es elevada tanto en la población con VIH como en la población general. Sin embargo, debido al costo de la determinación, resulta controvertido el cribado universal de los pacientes con infección por el VIH. En general, existe consenso acerca de que, en pacientes con baja DMO o alteraciones tubulares, se deberían determinar los niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D y eventualmente de parathormona (PTH) con vistas a la suplementación terapéutica.⁴⁶

Terapia farmacológica en el paciente con VIH y osteoporosis

La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con VIH oscila entre el 60 y el 88%, por lo que constituye una causa de osteoporosis secundaria en un elevado porcentaje de ellos.⁴⁹

No existen estudios que hayan evaluado la eficacia de las medidas generales y de cambios en el estilo de vida sobre la masa ósea y/o el riesgo de fractura específicamente

en pacientes con VIH; sin embargo, la alta prevalencia de baja masa ósea justifica la prevención con dosis adecuadas de calcio y vitamina D.⁴⁹ En cuanto a la pauta necesaria para el tratamiento del déficit de vitamina D, la *European AIDS Clinical Society* (EACS) recomienda administrar entre 800 y 2000 UI/día, con el objeto de alcanzar niveles de 25OH vitamina D superiores a 20 ng/mL y mantener concentraciones normales de PTH. Otros autores proponen adoptar los criterios de la *Endocrine Society* y suplementar según los niveles de vitamina D. Los pacientes tratados con efavirenz pueden requerir una dosis de suplementación más alta (2000 UI/día).⁴⁹

Además de las medidas higiénico-dietéticas, la actividad física, el calcio y la vitamina D, el tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes se ha basado principalmente el uso de bifosfonatos.

Según un metanálisis de Clay y cols., el alendronato debería considerarse para el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis en estos pacientes, según los datos de seguridad y eficacia disponibles de cuatro ensayos controlados aleatorizados que evaluaron su utilidad.⁵⁰

Sin embargo, el uso oral de bifosfonatos en el contexto de la infección por VIH puede estar limitado por los efectos secundarios gastrointestinales y por el número elevado de medicamentos que, en muchas ocasiones, reciben estos pacientes. Como alternativa, se ha demostrado que el tratamiento anual con ácido zoledrónico es bien tolerado y aumenta significativamente la DMO en individuos portadores del VIH con osteoporosis.^{51,52}

En un ensayo reciente, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 27 hombres infectados con VIH y 3 mujeres con osteopenia y osteoporosis fueron tratados con una dosis única intravenosa de 5 mg de zoledronato durante 12 meses, y se concluyó que el T-score de la DMO aumentó significativamente a los 6 y 12 meses en la columna lumbar y a los 12 meses en la cadera, mien-



tras que los marcadores de resorción ósea disminuyeron significativamente en comparación con los controles con placebo.⁵² Este estudio confirmó que el ácido zoledrónico fue bien tolerado, presentó pocos efectos secundarios y fue compatible con el uso simultáneo del TARV.⁵²

Conclusión

La mayor expectativa de vida que presentan hoy en día los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana expone a esta población a otras enfermedades que, con el paso de los años, han contribuido a un aumento de su morbimortalidad.

La osteoporosis, enfermedad metabólica del hueso causante de grandes trastornos en la esfera biopsicosocial de los pacientes, lleva a un aumento de la fragilidad del tejido óseo y un incremento en el riesgo de fracturas, y, una vez establecida, generará un importante deterioro en la calidad de vida y un elevado costo tanto a nivel de la salud pública como privada.

El virus del VIH se asocia directamente a la generación de daño sobre el tejido óseo, afectando tanto el hueso cortical como el trabecular. Sus proteínas de membrana, así como el estatus de inflamación crónica que presentan estos pacientes, participan de un desequilibrio negativo entre la formación y la

resorción ósea. La disminución de células B y T, característica del estado de inmunosupresión, se asocia a una grave pérdida de hueso, lo que demuestra una estrecha relación entre el sistema inmunitario y el esqueleto.

Por su parte, el TARV genera disminución de la densidad mineral del hueso, y se observa con mayor frecuencia en aquellos pacientes tratados con fármacos como los inhibidores de proteasa y los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

Sin dudas, el buen control infectológico de estos pacientes, reflejado por carga viral indetectable y mayor número de CD4, es parte de la salud ósea en esta enfermedad.

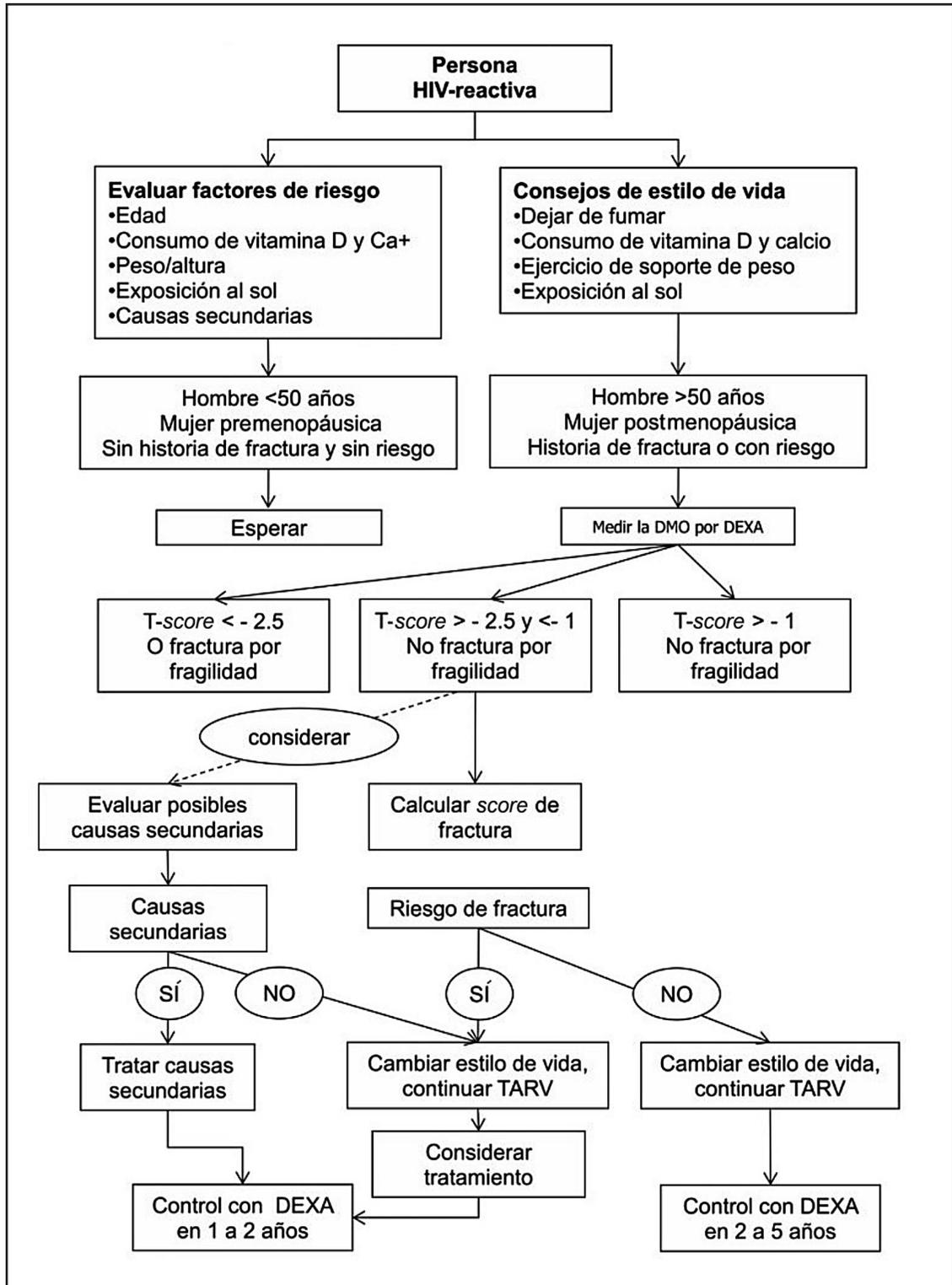
Con esta revisión se intenta alertar a los distintos especialistas sobre la importancia de considerar, prevenir, diagnosticar y derivar en forma oportuna a aquel que lo requiera, contribuyendo, tal como sucedió en su momento con la aparición del TARV, con una disminución de la morbimortalidad y una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: julio 2021

Aceptado: febrero 2022

Cuadro 1. Aproximación inicial al manejo de alteraciones óseas.²⁹



VI Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. 2016-2017. Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de SIDA y ETS. Noviembre de 2016. Cap. 11, pág. 105.



Bibliografía

1. Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research - progress and perspectives. *BMC Med* 2008;6:31. Published 2008 Oct 31.
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
3. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2007;100(2):97-105.
4. Fundación Huésped. <https://www.huesped.org.ar/institucional/nuestra-historia/>.
5. US Food and Drug Administration.
6. Justice et al. HIV and aging time for a new paradigm. *Current HIV/AIDS. Reports* 2010;7(2) :69-76.
7. Premaor MO, et al. The Hidden Burden of Fractures in People Living with HIV. *JBMR Plus* 2018;2(5):247-58.
8. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20(17):2165-74. Epub 2006 Nov 2.
9. Paccou J, Viget N, Legroux-Gerot I, et al. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine*. 2009;76:637-41.
10. Shiao S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013; 27:1949-57.
11. Ilha TASH, Comin FV, Copes RM, Compston JE, Premaor MO. HIV and vertebral fractures: a systematic review and metanalysis. *Scient Rep* 8: 838.
12. Grant PM, Kitch D, McComsey GA, et al. Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1483-8.
13. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998;393:648-59.
14. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;272:1955-8.
15. Xie B, Invernizzi CF, Richard S, Wainberg MA: Arginine methylation of the human immunodeficiency virus type 1 Tat protein by PRMT6 negatively affects Tat interactions with both cyclin T1 and the Tat transactivation region. *J Virol* 2007;81:4226-34.
16. Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D: HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* 2003;9:1398-403.
17. Iordanskiy S, Berro R, Altieri M, Kashanchi F, Bukrinsky M. Intracytoplasmic maturation of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription complexes determines their capacity to integrate into chromatin. *Retrovirology* 2006; 3:4.
18. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203:1791-801.
19. Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV: a contemporary review. *Curr Opin Endocrinol, Diabetes, Obes* 2015;22(6):446-51. Epub 2015 Sep 29.
20. Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, Tangpricha V, McComsey GA. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naive HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study. *AIDS* 2014;28(12):1759-67. Epub 2014 May 30.
21. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen

- deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186-94.
22. Calmy A, Chevalley T, Delhumeau C, et al. Long-term HIV infection and antiretroviral therapy are associated with bone microstructure alterations in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(6):1843-52. Epub 2012 Nov 10
 23. Yin MT, Lund E, Shah J, et al. Lower peak bone mass and abnormal trabecular and cortical microarchitecture in young men infected with HIV early in life. *AIDS* 2014;28(3):345-53. Epub 2013 Sep 28.
 24. Guerri-Fernández R, Molina D, Villar-García J, et al. Brief report: HIV infection is associated with worse bone material properties, independently of bone mineral density. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(3):314-8. Epub 2016 Feb 26.
 25. Reid W, Sadowska M, Denaro F, et al. An HIV-1 transgenic rat that develops HIV-related pathology and immunologic dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:9271-6.
 26. Vikulina T, Fan X, Yamaguchi M, et al. Alterations in the immuno-skeletal interface drive bone destruction in HIV-1 transgenic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(31):13848-53.
 27. Gibellini D, Borderi M, De Crignis E, et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naive HIV-1-positive men. *J Med Virol* 2007;79(10):1446-54. Epub 2007 Aug 21.
 28. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(12):1521-30.
 29. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 2003;278(48):48251-8.
 30. Cotter AG, Mallon PW. The effects of untreated and treated HIV infection on bone disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9(1):17-26. Epub 2013 Nov 23.
 31. Beaupere C, García M, Larghero J, Feve B, Capeau J, Lagathu C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging Cell* 2015;14(4):534-46.
 32. Chew N, Tan E, Li L, Lim R. HIV-1 tat and rev upregulates osteoclast bone resorption. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19724.
 33. Rifas L, Weitzmann MN. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheum* 2009;60:3324-35.
 34. Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, et al. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol* 1998; 161:6113-21.
 35. Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood* 2007;109:3839-48.
 36. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-67. [PubMed: 10770534]
 37. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010;51(8):963-72. Epub 2010 Sep 11.
 38. Brown TT, Moser C, Currier JS, et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir,



- or raltegravir. *J Infect Dis* 2015;212(8):1241-9. Epub 2015 May 8.
39. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009;27:817-24.
40. Van Vonderen MG, Lips P, Van Agtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009;23:1367-76.
41. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, et al. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. *Drug Saf* 2018;41:843-8.
42. Wakabayashi Y, Yoshino Y, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Inhibition of osteoblast differentiation by ritonavir. *Biomed Rep* 2018;9(6):491-6.
43. Hileman CO, Overton ET, McComsey GA. Vitamin D and bone loss in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11(3):277-84. Epub 2016 Feb 19.
44. Dong HV, Cortes YI, Shiao S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and metaanalysis. *AIDS* 2014;28(14):2119-31. Epub 2014 Jul 1.
45. Yin MT, Skanderson M, Shiao S, et al. Fracture prediction with modified FRAX in older HIV+ and HIV- men. CROI 2015. February 23-26, 2015. Seattle, Washington. Abstract 141.
46. Grupo de expertos de GESIDA Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el HIV. Mayo de 2016. .
47. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.
48. International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. Updated 2015. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/official-positions/>. Accessed 12 February 2016.
49. Martínez E y col. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. Vol. 32, Núm. 4, pp. 250-8. Abril de 2014.
50. Clay PG, Voss LE, Williams C, Daume EC. Valid treatment options for osteoporosis and osteopenia in HIV-infected persons. *Ann Pharmacother* 2008; 42:670-9.
51. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1283-8.
52. Huang J, Meixner L, Fernández S, McCutchan JA. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS* 2009; 23:51-7.