

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LA OSTEOPOROSIS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH.

MAYO 2016

GRUPO DE EXPERTOS DE GESIDA.

AUTORES DEL DOCUMENTO (por orden alfabético)

COORDINADORES

VICENTE ESTRADA

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid.

EUGENIA NEGREDO

Servicio de Medicina Interna.

Fundación de la Lluita contra el Sida. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol,

Badalona, Barcelona.

REDACTORES

PERE DOMINGO

Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Hospitales Universitarios Arnau de Vilanova y Santa María, Lleida.

FÉLIX GUTIÉRREZ

Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández, Alicante.

M. JOSÉ GALINDO

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas

Hospital Clínico, Valencia

HERNANDO KNOBEL

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas

Hospital del Mar, Barcelona

FERNANDO LOZANO

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla

ESTEBAN MARTÍNEZ

Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

MAR MASÍÁ

Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández, Alicante.

ROSA POLO

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Abreviaturas

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ATV: Atazanavir

COBI: Cobicistat

d4T: Estavudina:

DEXA: *Dual energy X-ray absorptiometry*

DMO: Densidad mineral ósea

DRV: Darunavir

EFV: Efavirenz

EVG: Elvitegravir

FTC: Emtricitabina

IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal

IP/r: Inhibidores de la proteasa/ritonavir

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos

LPV: Lopinavir

M-CSF: Factor estimulante de las colonias macrofágicas

RANK: Receptor activador para el factor nuclear kB

RANKL: Ligando del receptor activador para el factor nuclear kB

TAF: Tenofovir alafenamida

TDF: Tenofovir disoproxil fumarato

TNF: factor de necrosis tumoral

UDI: Uso de drogas por vía intravenosa

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

t-score: número de desviaciones estándar (DE) de la densidad mineral ósea de un individuo en comparación con una población de referencia normal

z-score: número de DE de la densidad mineral ósea de un individuo en relación a una población de su mismo sexo, raza y edad

INDICE

1. Introducción
2. Bases patogénicas de la osteoporosis en la infección por el VIH
 - 2.1. Sinopsis de la fisiopatología de la osteoporosis
 - 2.2. Factores de riesgo tradicionales para la osteoporosis
 - 2.3. Efectos del VIH y la inflamación asociada
 - 2.4. Efectos del tratamiento antirretroviral
3. Cribaje y diagnóstico
 - 3.1. Evaluación clínica
 - 3.1.1. Factores de riesgo de fracturas óseas por fragilidad
 - 3.1.2. Escala de FRAX
 - 3.1.3. Densitometría ósea mediante DEXA
 - 3.2. Recomendaciones prácticas para despistaje de pacientes infectados por VIH con alto riesgo de fracturas óseas por fragilidad
- 4.- Manejo clínico
 - 4.1.- Indicaciones de tratamiento para la osteoporosis
 - 4.1.1.- Intervenciones farmacológicas
 - 4.1.2.- Medidas no farmacológicas
 - 4.2- Tratamiento antirretroviral
 - 4.2.1.- Consideraciones antes de iniciar el tratamiento
 - 4.2.2.- Cambios de tratamiento antirretroviral
5. Recomendaciones sobre el manejo de la osteoporosis en la infección por VIH
6. Referencias bibliográficas

1. Introducción

La esperanza de vida de las personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha aumentado de manera significativa, y esto ha hecho que la osteoporosis se haya convertido en una comorbilidad emergente. El envejecimiento de los pacientes contribuirá sin duda a que este problema clínico sea aún más frecuente en un futuro próximo de lo que es hoy.

La osteoporosis en los pacientes con infección VIH es el producto final de dos factores etiológicos: además de los factores de riesgo tradicionales que pueden afectar a la población general, existen otros relacionados directa o indirectamente con la infección por el VIH que pueden contribuir a este riesgo, incluyendo el tratamiento antirretroviral .

Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto de manera contundente que los pacientes con el VIH presentan un incremento del riesgo de padecer osteoporosis o menor densidad mineral ósea (DMO), unas tres veces más que en los sujetos control (1). Este riesgo es superior en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral cuando se compara con pacientes que aún no lo han recibido (2) o en aquellos en los que se suspende (3). La pérdida de DMO está relacionada con el tiempo en tratamiento, siendo especialmente acusada en las semanas posteriores al inicio de la terapia antirretroviral, estabilizándose posteriormente. Esto podría indicar una influencia inicialmente negativa de la recuperación inmunológica tras el inicio del tratamiento y reflejar más tarde el efecto beneficioso del mismo a largo plazo en la salud general, y en particular sobre el peso corporal.

La reducción de la DMO es uno de los factores más importantes que justifica las fracturas óseas. En pacientes infectados por el VIH los estudios epidemiológicos

también han descrito un incremento en el número de fracturas óseas en comparación con sujetos no infectados de las mismas características (4).

Existen aún numerosos interrogantes por responder sobre la mejor estrategia de detección de la osteoporosis en esta población, sobre cuál es el efecto real de los fármacos y los factores de riesgo tradicionales y sobre su manejo. La predicción de las fracturas con los algoritmos usados en población general, como el índice FRAX, aún no están validados en población con el VIH, con lo que las indicaciones de tratamiento específico aún no están completamente establecidas.

Este documento recoge el estado del conocimiento sobre la osteoporosis en pacientes con infección por el VIH a fecha de 2016; ha sido elaborado por clínicos expertos en VIH con interés en la osteoporosis. Las recomendaciones se han extraído del texto del documento y reflejan la posición de los expertos que han contribuido a su redacción, y posee el aval de GESIDA y del PNS.

2. Bases patogénicas de la osteoporosis en la infección por el VIH

2.1. Sinopsis de la fisiopatología de la osteoporosis

El hueso está sometido a un proceso permanente de formación y resorción, que se denomina remodelado. Éste es efectuado por la unidad básica de remodelación, que está constituida por tres tipos celulares, cada uno de los cuales tiene una función: osteoblastos (formación), osteoclastos (resorción) y osteocitos (regulación celular). Los osteoclastos expresan el activador para el receptor nuclear kB (RANK), merced al cual son activados al unirse a su ligando, RANKL, expresado mayoritariamente en la superficie de los osteoblastos. Las citoquinas (IL-1, IL-6, TNF- α) incrementan la

activación de los osteoclastos mientras que el TGF- β (*transforming growth factor β*) favorece la apoptosis de los mismos. Los biomarcadores de formación son: fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y pro-péptido del colágeno tipo 1; los principales biomarcadores de resorción son las deoxipiridinolinas y los telopéptidos (C y N-terminal) de los puentes de colágeno.

En circunstancias normales el remodelado óseo se mantiene en estado de equilibrio, pero puede alterarse por disminución de la formación o por incremento de la resorción. Las causas más frecuentes de ambos eventos se comentan en el siguiente apartado. Sea como fuere, el predominio de la resorción conduce a un balance negativo del remodelado, disminución de la DMO, deterioro de la micro-arquitectura del hueso y debilitamiento de la resistencia de éste (fragilidad), que conlleva a un mayor riesgo de fracturas.

En los pacientes con infección por el VIH la etiopatogenia de la osteoporosis es multifactorial pues, además de los factores dependientes del hospedador, intervienen otros relacionados con la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral (1-3).

2.2. Factores de riesgo tradicionales para la osteoporosis

Muchos de los factores tradicionales de la población general se han asociado también a baja DMO en personas con infección por el VIH. De ellos, los que se han relacionado de forma más consistente en los estudios epidemiológicos son la edad avanzada y el bajo índice de masa corporal (IMC) o bajo peso (5-8), aunque otros factores sociodemográficos, antropométricos, relacionados con el estilo de vida y con alteraciones hormonales también se han descrito en estos pacientes (5-11) (Tabla 1). El sexo masculino se ha asociado también en algunos estudios, lo que probablemente se

deba a que la mayoría de las mujeres incluidas eran de raza negra y pre-menopáusicas, ambos factores protectores de osteoporosis. Se ha descrito una mayor prevalencia de osteoporosis y fracturas en personas coinfectadas por el virus de la hepatitis C (7), en los que tanto el efecto del virus como la gravedad de la hepatopatía subyacente podrían estar implicados. También se ha encontrado en estos pacientes una prevalencia elevada de trastornos asociados a osteoporosis secundaria, como enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo (12).

1. Tabla 1. Factores clínicos de riesgo de fractura por fragilidad según el riesgo asociado

Riesgo alto (RR ≥2)	Riesgo moderado (1>RR<2)
<ul style="list-style-type: none"> • IMC (peso/altura²) <20 Kg/m² o peso inferior a unos 40 Kg • Pérdida de peso (>10% respecto al peso habitual de joven o adulto, o pérdida de peso en los últimos años) • Inactividad física (reposo en cama prolongado) 	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de tabaco (fumador activo) • Consumir >3 unidades de alcohol/día (una unidad representa 8-10 gr de alcohol) • Menor exposición solar (baja o nula) • Menopausia precoz (<45 años)

<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de fractura por fragilidad previa (cadera y vertebra) • Antecedente familiar de fractura de cadera (padre y/o madre) • Anorexia nerviosa • Tratamiento farmacológico; prestar especial atención ante fármacos como: Corticoides orales (durante >3 meses, con dosis diarias de ≥ 5mg de prednisolona o dosis equivalentes de otros corticoides) Anticonvulsivantes Inhibidores de la aromatasa Inhibidores de la bomba de protones Inhibidores de recaptación de serotonina Glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) Antiretrovirales (tenofovir difumarato, inhibidores de proteasa) • Anemia perniciosa • Hiperparatiroidismo primario • Diabetes mellitus 1 • Caídas (>2) en el último año 	<ul style="list-style-type: none"> • Menopausia iatrogénica (ooforectomía bilateral, radioterapia, citostáticos o bloqueo hormonal) • Hipertiroidismo • Artritis reumatoide • Sedentarismo
---	--

¹ Adaptada de: Grupo de trabajo de la Actualización 2014 de la Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AQuAS.

2.3. Efectos del VIH y la inflamación asociada

Existen factores específicos ligados a la infección por el VIH que tienen un efecto negativo sobre el metabolismo óseo, ya que inducen un predominio de la resorción ósea y, por tanto, alteran el equilibrio del remodelado. Numerosas evidencias experimentales sugieren que la infección por el VIH *per se* y/o el estado pro-inflamatorio asociado con ella pueden favorecer la pérdida de DMO (Tabla 2). La información clínica disponible sobre la contribución del VIH a la desmineralización ósea está basada fundamentalmente en estudios transversales, la mayoría de un tamaño muestral limitado.

Diversos estudios *in vitro* han puesto de manifiesto la influencia de las proteínas del VIH sobre la actividad de los osteoblastos y osteoclastos. La gp120 y la Vpr estimulan la actividad osteoclástica a través de la activación de la expresión del RANKL a nivel de la superficie de las células mononucleares periféricas (13). RANKL se encuentra también en osteoblastos y linfocitos T y promueve la activación de los osteoclastos. La gp120 y p55-gag estimulan la apoptosis de los osteoblastos (14-15), existiendo evidencias de que p55-gag es además capaz de inhibir la transformación de las células mesenquimatosas en osteoblastos funcionantes (15).

La inflamación sistémica que acompaña a la infección por el VIH tiene también un impacto relevante sobre el metabolismo óseo. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que TNF- α estimula la diferenciación y actividad de los osteoclastos e induce apoptosis de los osteoblastos a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. Se ha encontrado una correlación entre el ARN del VIH y las concentraciones de TNF- α , y entre éste y diversos biomarcadores de resorción ósea. Del mismo modo, IL-6 induce *in vitro* la expresión de RANKL en células sinoviales y favorece la resorción ósea (16). La

infección por el VIH de los macrófagos induce un aumento de la producción y secreción de factor estimulante de las colonias macrofágicas (M-CSF), una citoquina que estimula la diferenciación de los osteoclastos (5).

Existen datos clínicos, fundamentalmente procedentes de estudios transversales, que apoyan también la existencia de un remodelado óseo aumentado en pacientes con infección por el VIH sin experiencia a los antirretrovirales. Se ha encontrado una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral en comparación con sujetos sanos, aunque en la mayoría de los estudios, debido a su insuficiente tamaño muestral, no se pudo ajustar por factores tradicionales de riesgo (5). En un sub-estudio sobre DMO del ensayo START, que incluyó 424 pacientes *naive* con un número elevado de linfocitos CD4+ y una edad media de 34 años, se detectó una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis (35,1% y 1,9%, respectivamente), que se asociaron no sólo con factores de riesgo tradicionales, sino también con la duración de la infección por el VIH (6). En un estudio longitudinal de la cohorte HIV-UPBEAT, que incluyó 474 sujetos infectados y no infectados por el VIH, la infección por el VIH y la duración de la misma se asociaron con un descenso de la DMO en un análisis ajustado por los factores tradicionales (9). La asociación de osteopenia con biomarcadores de inflamación y activación inmune en estos pacientes también ha sido observada en estudios transversales. En uno de ellos, con 78 pacientes, en su mayoría virológicamente suprimidos, la DMO baja se asoció con activación inmune medida por HLADR+CD4+/CD8+ en un análisis ajustado por factores demográficos y relacionados con el VIH (17). En 331 pacientes en los que se examinaron diversos biomarcadores de remodelado óseo antes del comienzo del tratamiento antirretroviral, el análisis ajustado por factores tradicionales reveló que la

baja DMO se asocia con niveles bajos de osteoprotegerina y elevados de adiponectina, una citoquina que se ha relacionado con incremento del remodelado óseo (18). Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar la asociación de baja DMO con biomarcadores inflamatorios y de activación inmune después de ajustar por factores tradicionales ligados con el hueso (19).

Tabla 2. Posibles efectos de la infección por el VIH en el compartimento óseo.

	Osteoclastos	Osteoblastos
Proteínas del VIH		
Gp 120	Estimula la actividad de los osteoclastos a través de RANKL	Estimula la apoptosis de los osteoblastos
Vpr	Estimula la actividad de los osteoclastos a través de RANKL	
P55-gag		Estimula la apoptosis de los osteoblastos Inhibe la diferenciación de las células mesenquimatosas hacia osteoblastos
Marcadores inflamatorios		
TNF- α	Estimula la diferenciación y actividad de los osteoclastos	Induce la apoptosis de los osteoblastos
RANKL	Estimula la diferenciación y actividad de los osteoclastos	
IL-6	Estimula la actividad de los osteoclastos a través de RANKL	
M-CSF	Estimula la diferenciación de los osteoclastos	
Osteoprotegerina*	Inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos	

Modificado de Guetiérrez (5).

*Sus niveles están descendidos en relación con la infección por el VIH.

RANKL, ligando del receptor activador para el factor nuclear kB; TNF, factor de necrosis tumoral; IL, interleuquina; M-CSF, factor estimulante de las colonias macrofágicas.

2.4. Efectos del tratamiento antirretroviral

El efecto del tratamiento antirretroviral puede ser inespecífico, provocado por cualquier régimen, o relacionados solo con determinados antirretrovirales o familias de ellos.

Destaca la pérdida de DMO inducida por el inicio del tratamiento, la cual es más intensa (descenso del 2-6% de la DMO) tras el primer año para disminuir luego paulatinamente hasta estabilizarse (20). Este efecto es independiente del régimen utilizado pues, como han demostrado numerosos ensayos clínicos aleatorizados (21-29), ocurre con cualquier combinación de antirretrovirales. Sendos sub-análisis del estudio SMART revelaron que la administración continuada de tratamiento se asocia con una pérdida de DMO mientras que su interrupción va seguida de una recuperación de dicha pérdida (3), un aumento de las concentraciones plasmáticas de RANKL y una disminución de los biomarcadores de resorción ósea (30). Este efecto es paradójico, pues lo lógico sería que el inicio de la terapia se asociase con una ganancia y no con una pérdida de DMO ya que éste disminuye la activación inmune y la inflamación sistémica causadas por el VIH. El rápido aumento de las concentraciones de biomarcadores de remodelado óseo que ocurre tras el inicio del tratamiento sugiere que éste acelera dicho proceso, especialmente la resorción. No obstante, se desconoce el mecanismo que conlleva a este estado catabólico, aunque una hipótesis atribuye este papel a la reconstitución inmune inducida por el tratamiento antirretroviral. La constatación en un estudio longitudinal de una estrecha correlación entre la cinética precoz de recuperación de linfocitos CD4+ y las concentraciones plasmáticas de telopéptido C, RANKL y TNF- α , apoya dicha hipótesis (31).

Aunque todos los antirretrovirales pueden inducir pérdida de DMO, la magnitud de ésta varía considerablemente de unos a otros, lo que sugiere que algunos de ellos ejercen un efecto específico sobre el metabolismo óseo. Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el ARV cuya asociación con la desmineralización ósea ha sido demostrada de forma más consistente. En diversos ensayos clínicos aleatorizados, en los que se comparó TDF con abacavir (ABC) o estavudina (d4T) como parte del régimen inicial del tratamiento, se observó que los regímenes que incluían TDF se asociaban con caídas de DMO significativamente superiores que las de los antirretrovirales comparadores (21,25,26). En pacientes previamente tratados y con supresión de la replicación vírica, otro ensayo clínico aleatorizado mostró que el cambio desde dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN) cualesquiera a TDF/emtricitabina (FTC) se acompañó de un descenso significativo de DMO, el cual no se produjo tras el cambio a ABC/lamivudina (3TC), y que la incidencia de osteopenia y osteoporosis fue mayor en los pacientes cambiados a TDF/FTC (32). Por otro lado, la sustitución de TDF por raltegravir (RAL) (33) o el cambio a monoterapia con inhibidores de la proteasa (IP)/ritonavir (r) desde un régimen triple conteniendo TDF (34) se asoció con una ganancia de DMO y un descenso de los biomarcadores de remodelado óseo. En un amplio estudio de cohorte se observó una asociación entre el uso de TDF y un mayor riesgo de fracturas (35). Todos estos resultados sugieren que el efecto negativo de TDF sobre el hueso es más acusado que el de otros antirretrovirales. Es probable que la disminución de la reabsorción tubular de fosfato provocada por TDF, que a su vez origina un incremento del remodelado óseo y osteomalacia, desempeñe un papel relevante en la pérdida de DMO.

Recientemente se ha desarrollado tenofovir alafenamida (TAF), un pro-fármaco de tenofovir que alcanza concentraciones intracelulares muy superiores a las de TDF mientras que las plasmáticas, que son las que más se relacionan con la toxicidad renal y ósea, son mucho más bajas que las de éste. Dos ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego en pacientes *naive*, han mostrado que la reducción de DMO relacionada con TAF es significativamente menor que la inducida por TDF, ambos coformulados con elvitegravir (EVG)/cobicistat (COBI) (36). Asimismo, en otro ensayo clínico en pacientes pre-tratados con EVG/COBI/FTC/TDF, la sustitución de TDF por TAF se siguió de una mejoría estadísticamente significativa de la DMO (37).

Los IPs pueden inhibir el metabolismo de la vitamina D a través del CYP450 así como actuar directamente sobre la actividad de la unidad celular de remodelación, reduciendo la DMO. Sin embargo, los ensayos clínicos que han comparado los IP con otros antirretrovirales han mostrado resultados contradictorios a este respecto. Así, uno de ellos constató una reducción significativamente mayor de DMO en los pacientes aleatorizados a IP/r que en los tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos (ITINN) (23) y, de forma similar, el estudio ACTG A5224s reveló una mayor pérdida de DMO en los pacientes *naive* tratados con atazanavir (ATV)/r que en los que recibieron efavirenz (EFV) (26). En ambos estudios el uso de IP/r se relacionó con una pérdida de DMO en la columna lumbar pero no en la cadera (23,26), desconociéndose una explicación para este hallazgo. Sin embargo, en el estudio ACTG A5260s, la pérdida de DMO asociada con atazanavir/r (ATV/r) y darunavir (DRV)/r fue significativamente superior que la de RAL tanto en la columna lumbar como en la cadera (29). En un estudio de cohorte longitudinal, el uso acumulado y actual de IP/r constituyeron factores de riesgo independientes para el

desarrollo de osteopenia y para la progresión de la misma (38), y en otro se asoció con un aumento del riesgo de fracturas (35). En lo que respecta a la comparación de IP/r entre sí, en un estudio la pérdida de DMO fue mayor con lopinavir (LPV)/r que con ATV/r (28) y en otro la de ATV/r y DRV/r resultaron similares (29).

Entre los ITINN, EFV incrementa el catabolismo hepático de la 25-dihidroxi-vitamina D3 mediante la inducción del CYP450. En los ensayos clínicos que han comparado su efecto sobre la DMO con el de otros antirretrovirales se han reportado pérdidas de DMO similares a la de LPV/r (24,27) y superiores (pero solo en la columna lumbar) a las de ATV/r (26). Los datos disponibles de los demás ITINN sugieren la ausencia de un efecto específico sobre la mineralización ósea. Los inhibidores de la integrasa tampoco parecen tener ningún efecto específico, como indican los resultados referentes a DMO y biomarcadores de remodelado óseo de diversos ensayos clínicos en pacientes *naive* (29,39) y pretratados (33,36,37).

3. Cribado y diagnóstico

3.1. Evaluación clínica

El objetivo debe ser la detección de los pacientes infectados por VIH con alto riesgo de fractura ósea por fragilidad. La fractura por fragilidad es característica de la osteoporosis y se define como aquella que ocurre tras un mínimo traumatismo o tras una caída desde la propia altura. Las más frecuentes son las fracturas vertebrales, de cadera, y del tercio distal de radio y del húmero, y se excluyen las fracturas de tobillo, cráneo y macizo facial.

3.1.1. Factores de riesgo de fracturas óseas por fragilidad

La evaluación clínica debe iniciarse con la identificación de ciertos factores relacionados con un incremento del riesgo de fracturas óseas por fragilidad (5-12,40,41) (Tabla 1). Estos factores son predictivos de fracturas óseas, independiente del valor de la DMO; como ejemplo, la edad, con el mismo valor de t-score, el riesgo de fractura aumenta con la edad.

Otro dato clínico sencillo que puede orientar sobre la existencia de una masa ósea reducida, y por tanto con un mayor riesgo de fracturas óseas, es la presencia de disminuciones significativas en la talla del paciente a lo largo del tiempo o la existencia de cifosis dorsal. En estos pacientes podría estar indicada la radiografía convencional lateral de columna dorsal o lumbar para identificar fracturas asintomáticas (42).

En el paciente con infección por el VIH deberían añadirse factores específicos como son la propia infección y el estado pro inflamatorio secundario a la misma, el recuento bajo de linfocitos CD4, la co-infección por el virus de hepatitis C, así como el inicio del tratamiento antirretroviral en general y, en concreto, el uso de TDF e IP (21,23,25,26,29,32,43).

3.1.2. Escala de FRAX

El acceso limitado a la DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) ha motivado el desarrollo de escalas para estimar el riesgo de osteoporosis y de fractura. De ellas, la que ha tenido mayor difusión es la escala FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>). Sin embargo, tiene algunas limitaciones, ya que no incluye algunos factores de riesgo potentes como la frecuencia de caídas y no permite considerar la cuantificación de algunas variables importantes,

como el número de fracturas o la dosis de glucocorticoides. Además, existen datos que podrían indicar que el cálculo subestima el riesgo de fractura para la población española (44). Esta escala no está validada para la población VIH y 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, FRAX es una herramienta sencilla y accesible, por lo que su uso está recomendado en pacientes infectados por el VIH por la mayoría de expertos, aunque se sugiere que la infección por el VIH sea considerada como una causa de osteoporosis secundaria para optimizar el cálculo del FRAX. En general, se considera que el riesgo de fractura es alto cuando es superior al 3% para fractura de cadera y del 10% para fractura mayor (vértebra, antebrazo, húmero, cadera)(46).

3.1.3. Densitometría ósea mediante DEXA

La densitometría ósea mediante DEXA es el procedimiento estándar para la evaluación de la DMO. Es un procedimiento no invasivo y rápido, asociado a una dosis ínfima de radiación y que ofrece una información detallada sobre la DMO en diferentes localizaciones. De forma estandarizada, las localizaciones habituales para realizar la densitometría ósea son el cuello del fémur (lado derecho) y la columna lumbar.

La DMO se expresa en gramos de mineral por unidad de superficie (cm^2). La DMO no se suele utilizar de forma directa, sino que se usan las escalas Z y T. La escala Z se refiere al número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo, y suelen utilizarse en personas con menos de 50 años. La escala T se refiere al número de desviaciones estándar con respecto al

valor medio de la DMO de la población de 20 a 39 años del mismo sexo, y se suele utilizar en personas con 50 años o más.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (47) estableció varias categorías de riesgo de fracturas óseas sobre la base de criterios epidemiológicos que tienen en cuenta los valores de la escala T y la presencia de fracturas (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 la edad cronológica y obliga a descartar la existencia de una causa secundaria de osteoporosis.

Tabla 3. Clasificación diagnóstica de la OMS según la medición de la densidad mineral ósea (DMO) obtenida mediante la densitometría ósea (DEXA)

Clasificación	Valor de la DMO expresado como escala T
Normal	Escala T mayor a -1
Osteopenia	Escala T entre -1 y -2.5
Osteoporosis	Escala T inferior a -2.5
Osteoporosis establecida	Presencia de fractura por fragilidad

La DEXA tiene limitaciones puesto que valora solo uno de los aspectos de la osteoporosis, la DMO, pero no informa sobre su microarquitectura ni sobre la calidad ósea, lo cual condiciona que la técnica no permita diferenciar osteoporosis y osteomalacia. Por otro lado, aunque la DMO es el principal determinante del riesgo de fracturas, existen otros factores de riesgo de fracturas no asociados a la DMO y esto

hace que la medición de la DMO con la DEXA tenga una sensibilidad baja para predecir fracturas. Aunque se utilizan criterios densitométricos para el diagnóstico de osteoporosis, el objetivo inicial de la definición de la OMS era que se emplearan estos criterios con fines epidemiológicos. Por otra parte, existen problemas logísticos de disponibilidad, requiere personal entrenado para su realización, existe variabilidad de resultados y el seguimiento no puede realizarse con diferentes densitómetros.

3.2. Recomendaciones prácticas para el cribado de pacientes con infección por el VIH y alto riesgo de fracturas óseas por fragilidad

Las diferentes guías de práctica clínica en población general no siguen estrategias homogéneas a la hora de valorar el riesgo de presentar fracturas de fragilidad. Aunque se recomienda el uso de la medida de la DMO mediante DEXA, existe variabilidad en la indicación, no coincidiendo ni en el número, ni en el tipo de factores de riesgo a considerar para realizarla (49).

En los últimos 3 años se han publicado recomendaciones prácticas para despistaje de pacientes infectados por VIH con alto riesgo de fracturas óseas por fragilidad de ámbito español (50) europeo (51) e internacional (52). En general, todas ellas coinciden en recomendar: una evaluación de la presencia de factores de riesgo de baja masa ósea y/o fractura en todos los pacientes con el VIH adultos; y la medida de DMO mediante DEXA en mujeres postmenopáusicas y varones a partir de los 50 años, y en personas no incluidas en estos supuestos que tengan un alto riesgo de fractura. Un comité nacional de expertos ha elaborado una guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad para población general española (41). La indicación de DEXA ha sido más selectiva, se consideró indicada en: mujeres

con edad ≥ 65 años, varones con edad ≥ 75 años y que además presenten un riesgo medio-alto de fractura por fragilidad.

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis es elevada en pacientes con infección por el VIH y el riesgo de fracturas es mayor que en población general (53). Por ello, el panel no se muestra tan estricto y recomienda la realización de DEXA en: 1) varones con edad ≥ 40 años y mujeres premenopáusicas ≥ 40 años en los cuales la evaluación del riesgo de fracturas mediante FRAX estime un riesgo de fractura elevado (superior a un 3% en cadera y/o de fractura mayor superior al 10% a los 10 años; 2) 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); 3) mujeres post menopáusicas; 4) varones con edad ≥ 50 años.

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

Aunque existen marcadores biológicos de remodelado óseo que pueden ofrecer en algunos casos una información dinámica del estado de salud ósea, no se usan para la evaluación clínica del riesgo de fracturas óseas, sino para la evaluación de la respuesta al tratamiento anti reabsortivo (54).

Respecto a la periodicidad de las densitometrías, en general la frecuencia de realización debe ser tanto mayor cuanto menor sea la DMO medida previamente. En pacientes con infección por el VIH, la información es escasa (55). Se recomienda realizar una DEXA de control al cabo de 10 años si la DMO es normal o está ligeramente reducida ($t < -1.5$ DE), al cabo de 5 años si existe osteopenia moderada (t-score entre -1.50 y -1.99 DE), y al cabo de 1-2 años si $t\text{-score} < -2.50$ DE.

4.- Manejo clínico

4.1.- Indicaciones de tratamiento para la osteoporosis

El manejo de la pérdida de DMO cumple dos condiciones inherentes a su propia fisiopatología: por un lado, se trata como en población general, de un proceso multifactorial y por otro, los datos obtenidos de las intervenciones terapéuticas, farmacológicas o no, a menudo proceden de datos de la población general o de mujeres postmenopáusicas que se extrapolan a la población con infección por VIH.

La pérdida de la masa mineral ósea y sus consecuencias en forma de fracturas son procesos multifactoriales, tal y como se desprende de los factores etiológicos implicados. Por tanto, el manejo de esta situación debe tener en cuenta la corrección de todos aquellos factores modificables que pueden tener influencia sobre la masa ósea y tras la corrección de los mismos, o de forma simultánea, valorar la necesidad de una intervención farmacológica.

4.1.1.- Intervenciones farmacológicas

Con respecto al tratamiento de la disminución de DMO conviene hacer dos precisiones fundamentales. El objetivo último del tratamiento de la osteoporosis es la disminución del riesgo de fractura. Sin embargo, existen escasos estudios sobre el tratamiento de la osteoporosis en que la variable final del análisis sea el número y tipo de fracturas, aceptándose los cambios en la DMO como un marcador subrogado de dicho riesgo. No obstante, sabemos que la DMO para un individuo determinado explica tan sólo el 50% del riesgo de fractura, dependiendo el 50% restante de variables independientes de la DMO, como pueden ser el tipo de caída, el uso de fármacos que comprometan la agilidad del sujeto, la masa muscular y el grosor del tejido adiposo en el punto de impacto entre otros. Existen múltiples causas secundarias de pérdida de DMO en pacientes con infección por el VIH y antes de plantearse el tratamiento farmacológico debe excluirse de forma fehaciente que se trate de una osteoporosis secundaria, en cuyo caso se procederá a su tratamiento específico.

El tratamiento farmacológico de la pérdida de DMO debe plantearse en hombres con edad ≥ 50 años y en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral o de cadera, así como, en los mismos colectivos, si tienen osteoporosis densitométrica (t-score lumbar o de cadera $< -2,5$), o un t-score de entre -1 y $-2,5$ y un índice FRAX $> 10\%$ para fracturas osteoporóticas mayores o $> 3\%$ para fractura de cadera. Algunos expertos consideran el punto de corte de FRAX $> 20\%$ para riesgo de fractura osteoporótica (52), lo que pone de manifiesto que dichos puntos de corte pueden ser variables dependiendo de cada país en función de múltiples factores, incluyendo coste y disponibilidad de fármacos, medios diagnósticos disponibles y los costes del tratamiento de las fracturas.

4.1.1.1.- Calcio y vitamina D

No se dispone de ensayos clínicos randomizados extensos sobre el beneficio de la suplementación con calcio y vitamina D en pacientes con infección por VIH. Además, el beneficio de dichos suplementos en la prevención de fracturas se halla limitado por la variabilidad entre los diversos estudios, tanto en cuanto a las dosis administradas como en cuanto a las características de la población analizada. Un ensayo clínico randomizado, un estudio transversal y un reciente meta-análisis sugieren que dicha suplementación comporta un cierto beneficio en términos de conservación de la masa ósea.

A la espera de ulteriores estudios, se recomienda en los pacientes con infección por el VIH, una ingesta de calcio de 1000-1500 mg al día y de 800-1000 unidades al día de vitamina D (52). Debe favorecerse la ingesta de calcio con la dieta, restringiendo el uso de suplementos a aquellos pacientes en que no se consiga la ingesta recomendada.

4.1.1.2. Bifosfonatos

Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea. Su administración es la estrategia más frecuente de la osteoporosis en pacientes con infección por el VIH (50,52,56). Las evidencias actualmente disponibles, incluyendo un meta-análisis reciente, sugieren el uso de alendronato semanal o zolendronato anual. Ambos se han asociado a incrementos significativos de la DMO hasta la semana 48, junto a un perfil de tolerancia aceptable (50,52,56).

El uso continuado (>3-5 años) de estos fármacos se ha asociado con complicaciones graves, aunque infrecuentes, incluyendo la osteonecrosis mandibular y las fracturas atípicas femorales subtrocantéreas (57,58). Por el contrario, existen datos de la población general que sugieren que la prolongación del tratamiento más allá de 5 años en los pacientes con mayor riesgo puede suponer un beneficio sobre la reducción del número de fracturas (59). Por ello se recomienda revisar la indicación de dichos fármacos más allá de su uso durante 3-5 años y reevaluar el balance riesgo-beneficio. Tras una interrupción de 2-3 años de los bifosfonatos, no existen guías para el reinicio del tratamiento, aunque suelen aplicarse las mismas directrices que en las mujeres post-menopáusicas; es decir, no reiniciar el tratamiento si la DMO permanece estable y plantearse el reinicio si el t-score cae por debajo de $-2,5$ o si se añaden o aparecen nuevos factores de riesgo de fractura.

4.1.1.3. Otros fármacos

Otras modalidades de tratamiento de la osteoporosis que se han demostrado efectivas para mejorar la DMO y reducir el riesgo de fractura en mujeres post-menopáusicas, pero en las que existe nula o experiencia anecdótica en pacientes con infección por el VIH son la calcitonina, los estrógenos, el raloxifeno, el denosumab y el teriparatide. Están en fase de investigación para el tratamiento de la osteoporosis los inhibidores de la catepsina K y agentes anti-esclerostina (56). También hay datos de mejoría de la DMO con la administración de estatinas, en concreto de rosuvastatina, aunque no se puede recomendar su administración con este objetivo (60).

4.1.2.- Medidas no farmacológicas

La información generada en población general y en pacientes con infección por el VIH sugiere que el sedentarismo, el consumo de tabaco y alcohol, y la ingesta insuficiente de calcio y vitamina D, son factores de riesgo para el desarrollo de osteopenia/osteoporosis (61-64)

No se han publicado estudios aleatorizados que hayan evaluado la eficacia de los cambios en el estilo de vida y en la dieta sobre la masa ósea y/o el riesgo de fractura en pacientes con el VIH. La información generada en población general sobre los posibles efectos beneficiosos de estas medidas y la ausencia de efectos adversos explica que sean ampliamente recomendadas por los expertos en pacientes con el VIH, particularmente en mujeres postmenopáusicas, hombres con ≥ 50 años y en todos los pacientes con disminución de la masa ósea y/o riesgo elevado de fracturas (65)

4.1.2.1.-Estilo de vida

El ejercicio físico ha demostrado tener un efecto beneficioso sobre la masa ósea en mujeres posmenopáusicas (61), por lo que suele recomendarse también en pacientes con el VIH. La frecuencia e intensidad del ejercicio a realizar no ha sido determinada. Generalmente se recomienda realizar ejercicio físico durante 30 minutos todos los días o al menos tres días a la semana y, siempre que sea posible, realizar también ejercicios de fortalecimiento muscular. Se recomienda también el cese del consumo de tabaco y limitar la ingesta de alcohol (62-64).

4.1.2.2.-Dieta

Se recomienda una ingesta diaria suficiente de calcio (1.000-1.500 mg/día) y vitamina D (800-2.000 UI/día) en los pacientes con el VIH, suplementando la dieta cuando no se consiga un aporte adecuado con la ingesta. Las necesidades de calcio deben suplirse preferentemente con un consumo diario suficiente de leche y derivados lácteos (p.ej dos vasos de leche, dos yogures y 50 g. de queso), ya que su absorción es mejor que el administrado en forma de suplementos al no depender del pH gástrico, y es posible que su efecto sobre la masa ósea sea mayor (65). Los alimentos con mayor contenido en calcio son los quesos de las variedades gruyere, emmenthal, roquefort, bola y el manchego fresco, pero existen otros alimentos ricos en calcio, como las sardinas en aceite, las legumbres y los frutos secos. Si la ingesta de calcio es insuficiente, debe administrarse calcio suplementario (65-68). En este caso debe tenerse en cuenta que el umbral de absorción de calcio elemental se limita al 50% del total del calcio ingerido y este umbral se satura a dosis superiores a 500 mg por toma. El escaso contenido en vitamina D de los alimentos hace necesaria la suplementación en muchos pacientes. Se recomienda administrar vitamina D suplementaria en pacientes con insuficiencia de vitamina D (25 OH vitamina D < 20 ng/ml) o deficiencia (<10 ng/mL), particularmente si se asocia con hiperparatiroidismo compensatorio.

4.2- Tratamiento antirretroviral

Se ha asociado a los análogos de timidina o a los IP y sobre todo el TDF con un mayor riesgo de osteopenia. Pero además, en general, se observa un descenso en la DMO durante los primeros meses tras el inicio del tratamiento antirretroviral, siendo

éste mayor si contiene TDF (69). Este hecho se interpreta en el contexto de la reconstitución inmune que se produce al inicio de tratamiento, y que influye en la respuesta inflamatoria dando lugar a un descenso de la producción de hueso (9,24,70). Estos datos se ven apoyados por los datos del estudio SMART, en el que los pacientes que mantienen el tratamiento, presentan un descenso más importante de la DMO y un mayor número de fracturas que aquellos que lo toman de forma intermitente (3).

El impacto del TDF en el descenso de DMO ya se observó en el estudio GS 903 (21), y posteriormente en distintos estudios de cambio a TDF/FTC desde otra pareja de análogos como el STEAL (71) o el PREPARE (72), o de inicio de tratamiento como el subestudio metabólico del 5202, donde además la pérdida de DMO es mayor cuando el paciente está tomando ATV/r frente a EFV. Además en el estudio NEAT en el que se explora la estrategia de inicio de tratamiento libre de análogos, aquellos pacientes que no los toman presentan menor pérdida de DMO (73).

Por estos motivos es importante evaluar los pacientes que van a iniciar tratamiento, para buscar la mejor opción y revisar periódicamente a aquellos pacientes que puedan desarrollar alteraciones de DMO para detectarlas precozmente si se producen y tomar la decisión más adecuada (52).

4.2. 1- Consideraciones antes de iniciar el tratamiento

En un momento en el que se preconiza el tratamiento antirretroviral universal, es fundamental valorar a los pacientes antes de iniciarlo, para identificar los factores de riesgo de desarrollar alteraciones de la DMO. Éstos son los mismos que en población no infectada e incluyen: edad, sexo, raza, IMC, mal estado nutricional,

hipogonadismo o alteraciones hormonales, proceso inflamatorio crónico por cualquier motivo (hepatopatía crónica por virus de hepatitis C), hábito tabáquico, acidosis metabólica crónica, déficit de vitamina D, estilo de vida sedentario. Estos aspectos preceden en muchas ocasiones a la infección por el VIH. A ellos se añade el tratamiento con metadona, consumo de drogas o la toma de fármacos como corticoides, entre otros (52).

Una vez evaluados y en función de los hallazgos, ya se pueden recomendar por un lado las medidas higiénico-dietéticas adecuadas, y por otro elegir también el tratamiento antirretroviral más adecuado desde el punto de vista de toxicidad ósea. En un paciente con osteoporosis o riesgo de fractura importante se debería evitar pautar TDF y tratamientos basados en IP (52,74).

4.2.2.- Cambios de tratamiento antirretroviral

Uno de los motivos de cambio del tratamiento antirretroviral en un paciente con carga viral suprimida es la aparición o la prevención de distintas toxicidades, siendo la osteopenia/osteoporosis una de ellas (74).

Existe evidencia de que aquellos pacientes que presentan osteoporosis u osteomalacia y están en tratamiento con TDF mejoran tras sustitución del mismo por otros fármacos, aunque antes de decidir el cambio hay que descartar otras causas secundarias, por ejemplo hipovitaminosis D. Disponemos datos de ensayos clínicos en los que se sustituye TDF por ABC o por RAL con mejoría no solo de la DMO sino de los marcadores de recambio óseo. También disponemos de datos en los que pacientes que están con carga vira suprimida en tratamiento con TDF/FTV y ATV/r, sin

mutaciones de resistencia pero con osteopenia/osteoporosis, cambian a ABC/3TC/ATV mejorando la DMO (74).

TAF es una nueva formulación de tenofovir que en lugar de difumarato usa como sal alafenamida, con su misma eficacia pero con menores efectos adversos a nivel renal y óseo (75). Existen datos de un ensayo clínico reciente en los que se objetiva que el cambio de TDF/FTC/COBI/EVG, TDF/FTC/EFV o TDF/FTC+ATV/r a TAF/FTC/COBI/EVG es seguro virológicamente en pacientes que conservan sensibilidad a todos los componentes del régimen y se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de función renal, incluso en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada (76).

Además, se dispone de datos limitados con terapias libres de ITIAN o biterapias con 3TC pero sin TDF con buenos resultados de eficacia y menor toxicidad ósea (52,74,77).

En pacientes con riesgo alto de fractura se recomienda sustituir el TDF por ABC o RAL, pasar a régimen con TAF y los IP por otra alternativa, (52,74).

La evidencia disponible y las recomendaciones actuales de las guías de GESIDA/PNS sobre tratamiento antirretroviral aparecen reflejadas en la tabla 4 (74).

Tabla 4: Recomendaciones de cambio de tratamiento antirretroviral por alteraciones del metabolismo óseo (adaptado de guías de GESIDA 2016)

TAR actual	Motivo del cambio	Necesidad de cambio	TAR nuevo	Recomendación
TDF	Osteopenia/osteoporosis, si se demuestra una implicación directa de TDF y se corrigen otros factores causales	Variable, dependiendo de la magnitud de la pérdida de densidad mineral ósea y de la existencia o no de otros factores causales	ABC o TAF	A-II
TDF/FTC/COBI/EVG	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón		TAF/FTC/COBI/EVG	A-I
TDF/FTC+ATV/r	Hiperbilirrubinemia, disminución del FGe, disfunción tubular, osteopenia/osteoporosis		ABC/3TC+ATV ¹	B-I
TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r	Disminución del nº pastillas, evitar efectos de TDF sobre hueso y riñón		TAF/FTC/COBI/EVG	A-I
TDF/FTC + IP/r	Osteopenia/osteoporosis		RAL + IP/r ± 3TC	A-II

¹Solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y ATV.

Se han incluido cambios para los que al menos existe un ensayo clínico pertinente y existe análisis sobre el efecto adverso particular.

La recomendación es fuerte si existe al menos un ensayo clínico de calidad que avale una mejoría de balance riesgo/beneficio tras el cambio

El cambio desde un pauta con dos ITIAN más un IP potenciado a dos ITIAN más un ITINN, RAL o EVG/COBI solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y la del tercer fármaco acompañante.

5. Recomendaciones sobre el manejo de la osteoporosis en la infección por VIH

1. La infección por el VIH *per se* y el estado inflamatorio asociado favorecen la pérdida de DMO.
2. La etiopatogenia de la osteoporosis en pacientes con infección por el VIH es multifactorial: influyen tanto factores propios del paciente, como los relacionados con la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral.
3. Los factores de riesgo relacionados de forma más consistente con osteoporosis en pacientes con el VIH son la edad avanzada y el bajo IMC.
4. El fármaco antirretroviral más relacionado con osteoporosis es TDF, particularmente al inicio del tratamiento.
5. Los IP se han asociado en algunos estudios con una mayor pérdida de DMO que los inhibidores de la integrasa y los ITINAN, pero su papel etiológico en la génesis de osteoporosis es controvertido.
6. Para la prevención de la osteoporosis se aconseja realizar ejercicio físico durante 30 minutos todos los días o al menos tres días a la semana y ejercicios de fortalecimiento muscular.
7. Se recomienda el abandono del tabaco y limitar el consumo de alcohol.
8. Se aconseja una ingesta de calcio de 1000-1500 mg al día, en la dieta, restringiendo el uso de suplementos sólo en los pacientes en que no se consiga la ingesta recomendada.
9. Se recomienda la ingesta de 800-1000 U/d de vitamina D, y administrar vitamina D suplementaria en pacientes con insuficiencia (25-OH vitamina D

< 20 ng/ml) o deficiencia (<10 ng/mL), particularmente si se asocia con hiperparatiroidismo compensatorio.

10. La DEXA es el procedimiento estándar en la evaluación de la DMO.

11. Se recomienda realizar una DEXA en pacientes con infección VIH si se cumplen las siguientes condiciones:

- a. Presencia de factores de riesgo mayores de presentar fracturas (uso prolongado de glucocorticoides; historia de fracturas óseas por fragilidad; elevado riesgo de caídas)
- b. Mujeres postmenopáusicas o varones con hipogonadismo confirmado.
- c. Varones con edad \geq 50 años,
- d. Si en la evaluación mediante el algoritmo FRAX-España el paciente presenta un riesgo a 10 años de fractura de cadera $> 3\%$ y/o $>10\%$ de fractura osteoporótica mayor.

12. Se recomienda repetir la DEXA en pacientes sin osteoporosis con la siguiente secuencia:

- a. Si el valor de la DMO es normal o está ligeramente reducido (t-score en cualquier localización $\leq -1,5$ DE: repetir en 10 años.
- b. Si se observa osteopenia moderada (t- score entre -1.50 y -1.99 DE): a los 5 años.
- c. Si hay DMO osteopenia avanzada (t-score entre -2.00 y -2.49 DE): cada 1-2 años.

13. En pacientes con osteoporosis la monitorización de la DMO debe hacerse en el primer año tras la intervención realizada, y cada 2-3 años posteriormente.
14. Se recomienda evaluar el riesgo fracturas mediante el algoritmo FRAX-España en pacientes con osteoporosis, considerando a ésta como secundaria a la infección por el VIH.
15. Los bifosfonatos son los fármacos con mayor experiencia documentada para el tratamiento de la osteoporosis, en concreto alendronato semanal o zolendronato anual.
16. Se recomienda tratar a:
 - a. Hombres \geq 50 años o mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral o de cadera.
 - b. Hombres \geq 50 años o mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica (T-score $<$ -2.5), o con T-score de entre -1 y -2.5 y un índice FRAX $>$ 10% para fracturas osteoporóticas mayores o $>$ 3% para fractura de cadera.
17. En un paciente con osteoporosis o riesgo de fractura importante se debería evitar el TDF.
18. En pacientes con osteoporosis alto riesgo de fractura en tratamiento con TDF se recomienda sustituir éste por ABC, TAF o RAL.

Referencias

1. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165-74.
2. 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(13):1917-23.
3. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*. 2009;23(12):1519-29.
4. Shiao S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27(12):1949-57.
5. Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev* 2011; 13:109-118.
6. Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JI, White D, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015; 16 (Suppl 1):137-144.
7. Dong HV, Cortes YI, Shiao S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28: 2119–2131.
8. Dave JA, Cohen K, Micklesfield LK, Maartens G, Levitt NS. Antiretroviral therapy, especially efavirenz, is associated with low bone mineral density in HIV-Infected South Africans. *PLoS One* 2015; 10:e0144286.
9. Cotter AG, Sabin CA, Simelane S, Macken A, Kavanagh E, Brady JJ, et al. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. *AIDS* 2014; 28:2051-2056.

10. Biver E, Calmy A, Delhumeau C, Durosier C, Zawadzinski S, Rizzoli R. Microstructural alterations of trabecular and cortical bone in long-term HIV-infected elderly men on successful antiretroviral therapy. *AIDS* 2014; 28:2417-2427.
11. Mondy K, Yarasheski 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; 36:482-490.
12. Casado JL, Bañón S, Andrés R, Pérez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int* 2014; 25:1071-1079
13. 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; 278:48251.
14. Gibellini D, Borderi M, De Crignis E, Cicola R, Vescini F, Caudarella R, et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naïve HIV-1-positive men. *J Med Virol* 2007; 79:1446–1454.
15. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1521-1530.
16. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1635–1640.

17. Gazzola L, Bellistri GM, Tincati C, Ierardi V, Savoldi A, del Dole A, et al. Association between peripheral T-Lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients. *J Transl Med* 2013; 11:51.
18. Brown TT, Chen Y, Currier JS, Ribaldo HJ, Rothenberg J, Dubé MP, et al. Body composition, soluble markers of inflammation, and bone mineral density in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:323-330.
19. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, MaWhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:209-215.
20. Bolland, MJ, Wang TKM, Grey A, Gamble GD, Reid R. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2721–2731.
21. Gallant J, Staszewski S, Pozniak A, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191-201.
22. van Vonderen M, Lips P, van Agtmael M, Hassink EA, Brinkman K, Geerlings SE, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009; 23:1367-1376.
23. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009; 23:817-824.

24. Brown, TT, McComsey GA, King MS, Qaquish RB, Bernstein BM, Da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 51:554-561.
25. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, 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; 51:963-972.
26. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, 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; 203:1791-1801.
27. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH, and AIDS Clinical Trials Group. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013; 14:224-234.
28. Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, McGrath SJ, Kaplita S, Ward D. Changes in bone mineral density after 96 weeks of treatment with atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir plus tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naive patients with HIV-1 infection: the CASTLE Body Composition substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68:40–45.
29. Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaldo HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, 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; 212:1241–1249.

30. Hoy J, Grund B, Roediger M, Ensrud KE, Brar I, Colebunders R, et al. Interruption or deferral of antiretroviral therapy reduces markers of bone turnover compared with continuous therapy: The SMART Body Composition Substudy. *J Bone Min Res* 2013; 28:1264–1274.
31. Ofotokun I, Titanji K, Vunnava A, Roser-Page S, Vikulina T, Villinger F, et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 2016; 30:405-414.
32. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *AIDS* 2009; 49:1591–1601.
33. Bloch M, Tong WWY, Hoy J, Baker D, Lee FJ, Richardson R, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Med* 2014; 15:373-380.
34. Negredo E , Bonjoch A, Puig J, Echeverría P, Estany C, Santos JR, et al. Long-term changes in bone mineral density after switching to a protease inhibitor monotherapy in HIV infected subjects. *New Microbiologica* 2015; 38: 193-199.
35. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; 26:825–831.
36. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015; 385:2606-2615.

37. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:43-52.
38. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Pérez-Álvarez N, Rosales J, del Río L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010; 24:2827–2833.
39. Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, Pappa K. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir/ abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS* 2015; 29:2459–2464.
40. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al; National Osteoporosis Guideline Group. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75(4):392-6.
41. Grupo de trabajo de la Actualización 2014 de la Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AQuAS.
42. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2005; 16:403-410.

43. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 937–946
44. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX[®] tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: The first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:204
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. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 23–57.
47. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-1141.
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. Sanfélix-Genovés J, Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Baixauli C, Peiro S. Variabilidad en las recomendaciones para el abordaje clínico de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(1):15-22.
50. Martínez E, Jodar Gimeno E, Reyes García R, et al. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 250-258.

51. EACS. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 8, October 2015. Available at:

http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_rev-20151221.pdf

[Accessed 4 february 2016](#)

52. Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1242-51

53. Guerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Aviles FF, Castro AS, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2013; 28:1259-63.

54. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391–420.

55. Negrodo E, Bonjoch A, Gómez-Mateu M, et al. Time of progression to osteopenia/osteoporosis in chronically HIV-infected patients: screening DXA scan. *PLoS One*, 2012; 7: e46031.

56. Negrodo E, Warriner AH. Pharmacologic approaches to the prevention and management of low bone mineral density in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV/AIDS* 2016;11:351-7.

57. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on

bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Aust Endod J. 2009;35:119-30.

58. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. J Bone Miner Res. 2012;27:2544-50.

59. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006;296:2927–2938

60. Erdlanson KM, Jiang Y, Debanne SM, McComsey GA. Effects of randomized rosuvastatin compared with placebo on bone and body composition among HIV-infected adults. AIDS. 2015; 29: 175-182.

61. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;7. CD000333

62. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: Review of dose effects and mechanisms. Osteoporos Int. 2012;23:1–16.

63. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. Osteoporos Int. 2012;23:2081–92.

64. Law MR, Cheng R, Hackshaw AK, Allaway S, Hale AK. Cigarette smoking, sex hormones and bone density in women. Eur J Epidemiol 1997; 13:553–8.

65. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014. Available at: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/2610/upload/895.pdf>.

66. Napoli N, Thompson J, Civitelli R, Armamento-Villareal RC. Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1428–33
67. Li Vecchi V, Soresi M, Giannitrapani L, Mazzola G, La Sala S, Tramuto F, et al. Dairy calcium intake and lifestyle risk factors for bone loss in HIV-infected and uninfected Mediterranean subjects. *BMC Infect Dis* 2012; 12:192.
68. Leite LH, Sampaio AB. Dietary calcium, dairy food intake and metabolic abnormalities in HIV-infected individuals. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:535–43.
69. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and efavirenz vs Zidovudine, lamivudine and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006; 354:251-260.
70. Grant PM, Kitch D, McComsey GA, Tierney C, Ha B, Brown TT. Low CD4+ cell count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:1483-1488.
71. Martin A, Bloch M, Amin, Baker D, Cooper DA, Emery S, J et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96 week trial. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1591-1601.
72. Cotter AG, Vroenenraets SM, Brady JJ, Wit FW, Fux CA, Furrer H, et al. Impact of switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone metabolism in virologically suppressed HIV-1 infected patients: a substudy of the PREPARE study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2013; 98:1659-1666
73. Bernardino J, Buno A, Arribas JR et al. Bone turnover on DRV/r+either RAL or TDF/FTC as first-line ART:NEAT 001/ANRS 143. Program and abstracts of the 2015 CROI; February 23-26 2015; Seattle, Washington. Abstract 766.

74. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2016). En: [www. Gesida-seimc.org](http://www.Gesida-seimc.org).
75. Mills T, Andrade Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R, et al. Switching from a tenofovir disoproxil fumarate-based regimen to a tenofovir alafenamide-based regimen: Data in virologically suppressed adults through 48 weeks of treatment. 8th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19-22, 2015. Vancouver. Abstract TUAB0102.
76. Gupta S, Pozniak A, Arribas J, Post FA, Bloch M, Gathe J, et al. Subjects with renal impairment switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide have improved renal and bone safety through 48 weeks. IAS 2015. 8th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19-22, 2015. Vancouver. Abstract TUAB0103.
77. Mondi A, Fabbiani M, Ciccarello N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70:1843-1849.