

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“ALTERACIONES DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN INFECCIÓN DE VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA CON EL USO DE INHIBIDORES DE PROTEASA”**

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

M.C. ANABELN TREJO SEGURA

DIRECTOR DE TESIS

E. EN M.I. ANDRÉS DOMÍNGUEZ BORGUA

ASESORA DE TESIS

E. EN M.I. MARÍA BEATRIZ PÉREZ OLGUIN

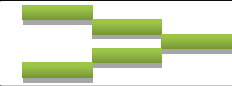
REVISORES DE TESIS

E. EN M.I. ALFREDO CABRAL CASAS

E. EN M. I. ALFREDO VALENZUELA PLATA

E. EN M.I. LIGIA DEL SOCORRO GARCÍA CÁCERES

M. EN S. P. HÉCTOR OCAÑA SERVÍN



En todo proyecto se involucra la participación de varias personas para que se logre llevar a cabo y en esta tesis no fue la excepción. Haciendo énfasis a lo anterior no hubiera podido realizar este trabajo sin la participación de las siguientes personas:

M.C. María Teresa Ortega Espinosa, directora del hospital Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, le debo mi más profundo agradecimiento, pues dentro de todos los no que recibí, usted creyó en mi proyecto y fue la primera en dar un sí, por tanto este proyecto se pudo iniciar.

E. R. Efrén García Domínguez, jefe del departamento de imagenología del hospital Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, gracias por continuar ofreciendo el monosílabo sí a mi proyecto, lo que permitió la conclusión del mismo.

M.C. Edgar Adolfo Parrales Orozco, subdirector médico del hospital Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, gracias porque cuando la Dra. Ortega se encontraba ocupada, siempre encontraba una solución.

E.M.I. Andrés Domínguez Borgua, jefe división médica del hospital Regional Tlalnepantla gracias por todo su apoyo en estos cuatro años y sus enseñanzas más allá del ámbito médico.

A todo el equipo médico, residentes, médicos de pregrado y enfermería de los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva, en donde no solo encontré a maestros, sino a maravillosos seres humanos, buenos amigos(as), compañeros para toda la vida.

Por último y no por ello menos importantes a mis padres, dos seres humanos que me han dado y otorgado lo necesario para ser lo que soy y alcanzar las metas que he logrado, les debo todo, mil gracias y los amaré por siempre.

INDICE

TITULO	1
RESUMEN	2
MARCO TEORICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACION	21
HIPOTESIS	22
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	23
MATERIAL Y METODOS	24
ASPECTOS ETICOS	27
PROCEDIMIENTO	28
ANALISIS DE DATOS	30
RESULTADOS	31
DISCUSION	45
CONCLUSIONES	50
ANEXO I	52
ANEXO II	54
ANEXO III	55
BIBLIOGRAFIA	56

**“ALTERACIONES DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA
EN INFECCION DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA CON EL USO DE INHIBIDORES DE
PROTEASA”**



RESUMEN

Introducción: La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha incrementado la expectativa de vida de los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, lo que ha permitido la aparición de enfermedades relacionadas con la edad y complicaciones por el uso de TARGA. Dentro de estas patologías, nos enfocaremos en las alteraciones de la densidad mineral ósea. La incidencia de osteopenia-osteoporosis va en incremento y se presupone un incremento en las fracturas por estrés en los próximos decenios.

Una alta incidencia de osteopenia/osteoporosis se ha asociado con el uso de inhibidores de proteasa (IP). Esto último continúa en controversia.

Objetivo: Definir la correlación entre disminución de la densidad mineral ósea con el uso de inhibidores de proteasa en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Material y Método: Durante el periodo del 1 de Noviembre 2011 al 31 de Octubre del 2012 se incluyeron a los pacientes de la clínica de VIH del Hospital de Concentración Satélite para la realización de densitometría ósea axial. Dentro de las características basales se registró a los pacientes con uso de IP, cuantificación de niveles de CD4 y carga viral, las diferencias entre variables se realizó un análisis de X² cuadrada con un valor de $p < 0.05$. Se eliminaron del estudio a las pacientes postmenopausicas y aquellos que tuvieron tratamiento previo con calcio, calcitriol, vitamina D y moduladores selectivos de estrógenos.

Resultados: Se evaluó a un total de 95 pacientes, de los cuales 60 usan IP y 35 pacientes que no usan IP, se obtuvo una incidencia mayor de osteopenia 55% de los pacientes con uso de IP contra 25.7% sin uso de IP. Se encontró que 47 pacientes presentan carga viral indetectable y 13 pacientes en fracaso terapéutico. Dentro de la cuantificación de CD4 se encontró que 45 pacientes presentan niveles por arriba de $300\mu/L$ y 15 pacientes con niveles por debajo de $300\mu/L$.

Conclusión: Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de IP y la presencia de osteopenia/osteoporosis. Se descartó la existencia de correlación entre osteopenia/osteoporosis y el nivel de CD4 y de carga viral.



ABSTRACT

Background: The introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART) has increased the expectancy of life of the HIV-infected patients, this has allowed the presence of illness related with age and HAART complications. Talking about those pathologies, we focus in the alterations of bone mineral density. The incidence of osteopenia-osteoporosis is going increase and we assume an increasing in frequency of stress fractures en the next decades.

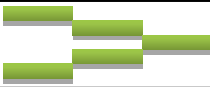
A high incidence of osteopenia/osteoporosis has been associated with the use of protease inhibitor (PI), this still in controversy.

Objective: Define the correlation between decrease in bone mineral density (BMD) and use of PI in HIV-infected patients

Material and Method: In the period of time November first of 2011 to October 31th of 2012, we included all the patients of VIH's clinic from Satélite Concentration Hospital and made a dual X-ray absorptiometry (DXA) to determine the BMD. In the basal characteristics we registry the patients with use of PI, CD4 levels and viral load, Differences between variables were analysed using the X2 test. Significance was set at $p < 0.05$. The patients postmenopausal women were eliminated and the patients with previous treatment of calcium, calcitriol, vitamin D and selective estrogen modulators.

Results: We evaluated a total of 95 patients, which 60 use PI and 35 don't use PI, we got an elevated incidence of osteopenia 55% of the patients with PI versus 25.7% without PI. We found that 47 patients had undetectable viral load and 13 patients in treatment failure. In the cuantification of CD4 we got 45 patients with CD4 $> 300 \mu/L$ and 15 patients with CD4 $< 300 \mu/L$.

Conclusion: We found a statistically significant relationship between the use of PI and the presence of osteopenia/osteoporosis. Ruled out the existence of correlation between osteopenia/osteoporosis and levels of CD4 and viral load.



MARCO TEORICO

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el tratamiento de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha significado en los pacientes un incremento en la expectativa de vida ⁽¹⁾. Sin embargo el riesgo de mortalidad en pacientes infectados de VIH aumenta de 3 a 15 veces mayor que la población general. Por primera vez los pacientes con VIH están expuestos a las enfermedades relacionadas con la edad; por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus. La prevalencia de estas enfermedades se ve incrementada en estos pacientes por las alteraciones originadas en el sistema inmune. La progresión de las enfermedades también se ve aumentada en estos pacientes debido a la coinfección con virus de hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC) y ciertos estilos de vida como el tabaquismo y alcoholismo ⁽¹⁾.

Además de lo anterior el aumento en la expectativa de vida y por tanto el uso prolongado de los antirretrovirales ha permitido conocer sus efectos adversos a largo plazo. En este trabajo de investigación me enfoque a una de estas comorbilidades en particular, las alteraciones en tejido óseo.

Aún no hay una epidemia como tal, de fracturas por fragilidad, sin embargo en los estudios que se han realizado se encuentra que el nivel de osteopenia-osteoporosis, se encuentra en incremento, por ello a pesar de la relativa juventud actual de los pacientes infectados por el VIH es válido suponer que en los próximos decenios existirá un incremento en la presencia de fracturas osteoporóticas ⁽²⁾.

Antes de la introducción de la terapia TARGA no hay registro de las alteraciones óseas. A partir del estudio publicado en 1997 ⁽³⁾, efectuado en 45 pacientes con infección por VIH comparado con un número similar de casos y seguimiento a 15 meses, hubo una reducción de la densidad mineral ósea en la columna lumbar de un 3%, también se señaló la presencia de niveles bajos de osteocalcina en comparación con la población no infectada por VIH, lo que sugería una menor formación ósea.

Existe controversia con las cuestiones demográficas, de los estudios realizados en la actualidad, sin embargo es una realidad que la prevalencia de la pérdida de la masa ósea en pacientes con infección por VIH está en aumento ⁽⁴⁾. Es importante señalar el porcentaje de osteopenia y osteoporosis encontrado en los estudios más relevantes hasta ahora: Carr y cols.⁽⁵⁾ reportaron osteopenia 20% y osteoporosis 3% es conveniente señalar que es un estudio realizado sólo en varones. Moorea y cols. ⁽⁶⁾, incluyen mujeres y encontraron osteopenia en 57% y osteoporosis en un solo paciente. En otro estudio de sólo mujeres hay disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con otros estudios sobre poblaciones infectadas por VIH, las autoras lo atribuyeron al elevado número de mujeres de raza negra incluidas en el estudio ⁽⁷⁾. Lo que queda claro es que la prevalencia de la disminución de densidad mineral ósea esta incrementada en pacientes con infección por el VIH, y que se debe buscar más implicar otros factores como la edad, sexo, raza, etc. Hay dos grupos más vulnerables que la población general con mayor disminución de la DMO, los niños y las mujeres posmenopáusicas; en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas ⁽⁷⁾, la prevalencia de osteoporosis en la columna lumbar fue del 42% en las infectadas por el VIH y del 23% en las inmunocompetentes.

Se conocen en la actualidad factores de riesgo para desarrollo de osteoporosis como es el bajo peso e hipogonadismo que son comunes en pacientes con VIH+. El VIH tiene efectos directos sobre la actividad osteoclástica y osteoblástica (8), además ciertas citocinas como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que están elevados en infecciones por VIH aumentan la actividad osteoclástica al inducir al receptor activado del factor nuclear ligando κ B (RANKL), primera citocina responsable de la diferenciación de osteoclastos y resorción ósea.

Dentro de los posibles mecanismos para explicar la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes postmenopáusicas es la presencia de citocinas proresortivas séricas como el TNF- α y marcadores de resorción ósea como N-telopéptido tipo I de colágeno (NTx) y C-telopéptido tipo I de colágeno (CTx) (8). También hay mayor evidencia de presencia de células similares a osteoclastos estimulados por RANKL y factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) que sugiere que los precursores están aumentados en número y sensibilidad en mujeres postmenopáusicas.

Hablando de la etiología, se ha documentado in vitro, de la infección directa a los osteoblastos por el VIH y el aislamiento del virus en huesos de autopsias. El estudio que más ha aclarado la importancia de la TARGA en la DMO ha sido el 903 (9), que incluyó a 600 pacientes tratados durante 144 semanas con tenofovir/lamivudina/efavirenz o con estavudina/lamivudina/efavirenz ha sido el más amplio y se encontró una prevalencia basal de osteopenia en el primer grupo (tenofovir) del 23% y el 28% en el segundo (estavudina), lo que demuestra que la propia infección por el VIH y la TARGA tienen un papel importante en la osteopenia-osteoporosis de los pacientes VIH positivos.

En el estudio de Tebas y cols. (10) y el de Carr y cols. (5), señalaron la presencia de una relación entre el descenso de la DMO y el uso de inhibidores de la proteasa, sin embargo, esta asociación fue refutada en un estudio longitudinal en el que se incluyó a 183 pacientes y no se encontró cambios en los tratados con nelfinavir y la puntuación Z media aumentó 0.31 por año en los pacientes que tomaron indinavir. Publicaciones posteriores descartaron definitivamente la asociación de inhibidores de proteasa y descenso de la DMO.

La exposición continua a los inhibidores de la transcriptasa inversa resultó en un estudio (11), ser predictor independiente de disminución de DMO. Los análogos de la timidina, especialmente la estavudina y en menor medida, la zidovudina están asociados al desarrollo de alteraciones metabólicas, fundamentalmente anomalías en la distribución de la grasa corporal y en la patogenia de la reducción de la masa ósea. En el estudio 903 (8) al final del seguimiento, la DMO de la columna lumbar disminuyó un 2.2% en el grupo de tenofovir frente al 1% en el de estavudina. El descenso de la DMO tras el comienzo del TARGA tiende a estabilizarse con el tiempo y su significado clínico es aún incierto.

Existen otros factores relacionados con la disminución de la DMO en pacientes infectados por el VIH(12), como son los fármacos antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de la timidina, tenofovir; el déficit de vitamina D, acidosis láctica, tiempo de evolución de la infección, gravedad de la enfermedad del VIH, las alteraciones de la distribución de la grasa corporal, el bajo peso, tabaquismo, uso de drogas intravenosas, sexo, hipogonadismo, uso prolongado de esteroides, menopausia, edad. Como se ha visto, varios de estos factores aún están en tela de

juicio y tal vez otros factores no relacionados con la infección por el VIH o su tratamiento tengan mayor relevancia, por lo que hablar de patogenia es un tema no esclarecido.

Se habla desde la participación de la infección de los osteoblastos por el propio VIH ⁽¹³⁾ hasta alteraciones en el eje hormona protiroidea/vitamina D/ calcio, pasando por la resistencia a la hormona de crecimiento, la disminución de los valores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, anomalías del ácido láctico y activación de citocinas.

Se sabe que los marcadores de remoción ósea en pacientes con VIH se relacionaban de manera directa con la actividad del factor de necrosis tumoral alfa que en los pacientes infectados por el VIH se encuentran elevados ⁽¹⁴⁾. Después se afirmó que éste último, junto con la IL-6 son potentes estimuladores de la actividad osteoclástica y que pueden producir incremento de la resorción ósea. Lo único claro es que aún queda mucho por averiguar y determinar con relación a la patogenia de este problema.

El uso de inhibidores de proteasa (IP) se ha asociado con mayor incidencia de osteopenia y necrosis vascular, se han publicado estudios en donde se señala que el TARGA resultó ser un factor predictor independiente de la desmineralización ósea y el uso de IP predijo un descenso de la DMO de -1.9%. Aunque estudio prospectivos en pacientes con TARGA no han demostrado que los IP se relacionan con osteopenia u osteoporosis. ⁽¹⁵⁾

En cuanto al efecto que los IP ejercen sobre la DMO, la información es escasa. Se ha demostrado un incremento de la diferenciación osteoclástica ⁽¹³⁾ en mujeres que recibían pautas con ritonavir, en comparación con mujeres naïve o que recibían otras

pautas de TARGA. También se ha demostrado además de una disminución en la DMO, un incremento en los valores de marcadores del turnover óseo (osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y N-telopéptido) en pacientes con ritonavir, además el efecto inhibitor de la actividad enzimática del citocromo p450 podría favorecer el desarrollo de osteoporosis mediante el metabolismo hormonal exógeno ⁽¹⁶⁾. El efecto de los IP sobre la producción de vitamina D podría ser otro mecanismo por el que estos fármacos influyen en el metabolismo óseo.

En un estudio realizado por Hansen y cols ⁽¹⁷⁾ en donde se aleatorizaron dos grupos de pacientes con reciente diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo para toma de dos regímenes de tratamiento uno con zidovudina/lamivudina + efavirenz (INNTI) y el otro grupo con lopinavir/ritonavir + efavirenz(IP) con seguimiento a 144 semanas y estudiaron las alteraciones en DMO de columna lumbar y cuello fémur encontraron que la disminución de los niveles de CD4 se asocia con disminución de la DMO en cadera y columna, mismo datos que se correlaciona con lo encontrado por Brown y cols ⁽¹⁸⁾. También encontraron que la DMO tuvo un mayor descenso en las primeras 24 semanas para posteriormente estabilizarse, lo que sugiere que se debe a la infección activa del VIH y que una vez iniciado el tratamiento se suprime la reproducción viral, que podría explicar la estabilidad posterior; todo esto fue independiente del tipo de régimen de TARGA usado. Concluyendo en este estudio que no encontraron asociación de los IP con disminución de la DMO.

En un estudio aleatorizado Francés (n=71) de tres diferentes clases estrategias de tratamiento encontraron una disminución mayor en DMO de columna lumbar en dos de los grupos en tratamiento con IP pero no encontraron diferencias en la DMO de

cadera ⁽¹⁹⁾. Con todo lo anterior expuesto es importante comentar que hasta el momento no existe una asociación franca entre el uso de IP y el descenso de la DMO por lo que es necesario realizar más estudios con respecto a la TARGA para determinar los fármacos más implicados en esta complicación.

La exposición continua a los inhibidores de la transcriptasa inversa resultó en un estudio, ser predictor independiente de disminución de DMO. Los análogos de la timidina, especialmente la estavudina y en menor medida, la zidovudina están asociados al desarrollo de alteraciones metabólicas, fundamentalmente anomalías en la distribución de la grasa corporal y en la patogenia de la reducción de la masa ósea ⁽¹¹⁾.

En el estudio 903 ⁽⁹⁾ al final del seguimiento, la DMO de la columna lumbar disminuyó un 2.2% en el grupo de tenofovir frente al 1% en el de estavudina. El descenso de la DMO tras el comienzo del TARGA tiende a estabilizarse con el tiempo y su significado clínico es aún incierto.

El papel de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) tiene varias implicaciones, ya que suele formar parte de otras pautas de TARGA. El tenofovir tiene una mención aparte, pues ha sido el fármaco más implicado en las alteraciones óseas, como se describe en el estudio 903 ⁽⁹⁾ ya mencionado anteriormente y el mayor descenso de la DMO en la columna del 2.2% en los pacientes con tenofovir frente a una 1.0% en los pacientes con estavudina. Esto puede sugerir que el tenofovir tiene un efecto más importante sobre el hueso que otros antirretrovirales. En un estudio realizado en pacientes con uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (tenofovir) se observó daño severo en el metabolismo óseo acompañado de hipofosfatemia e incremento del fosforo urinario.

La hipofosfatemia es común en pacientes con infección por VIH y se supone es de causa multifactorial, interesantemente Badiou y colaboradores⁽²⁰⁾ reportaron una pérdida urinaria de fosfato en pacientes con infección por VIH. El túbulo proximal se ha sugerido que ocupa un papel como reservorio de la infección viral y esto aunado a la toxicidad tubular originada por los inhibidores de proteasa podría explicar la pérdida urinaria de fosfato y una de las tantas explicaciones a las alteraciones del metabolismo óseo⁽²¹⁾.

Otro rubro importante de mencionar es la asociación entre osteopenia y varios tipos de enfermedades hepáticas que se han descrito desde hace más de medio siglo. Se ha introducido el término de osteodistrofia hepática se refiere principalmente a osteomalacia y osteoporosis en presencia de enfermedad hepática crónica; se ha encontrado una asociación más frecuente de cirrosis (virus de hepatitis C en 50%, virus hepatitis B 10%, hepatopatía alcohólica 30% y enfermedad autoinmune) con osteoporosis ⁽²²⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos no están bien comprendidos, afecta principalmente el hueso trabecular y se caracteriza por densidad mineral ósea disminuida, pobre función de los osteoblastos, aumento de la actividad de las células osteoclasticas y niveles bajos de osteocalcina, sin embargo, la osteoporosis está relacionada directamente con la severidad y progresión de la enfermedad hepática: mala nutrición, deficiencia de calcio y niveles de 25 hidroxivitamina D y 1,25 dihidroxivitamina D, pobre masa muscular y bajo índice de masa corporal, inactividad, hipogonadismo y otras alteraciones hormonales, uso de medicamentos como esteroides ⁽²²⁾.

En un estudio realizado por Joe George y col ⁽²³⁾, en 2009 se encontró disminución de la

DMO en 68% de pacientes con cirrosis analizados, divididos por etiología y se halló en grupo de VHB prevalencia del 72%, en VHC de 100% y en el de alcohol 56.7%. La afectación fue mayor y más severa en el hueso trabecular (columna lumbar).

No se tiene criterios densitométricos específicos para el diagnóstico de osteodistrofia hepática, no se han reportado diferencias en la prevalencia de osteoporosis y fracturas según la clasificación Child Pugh.

En un estudio realizado por Carey y cols. (24) en pacientes con enfermedad hepática terminal por VHC con o sin alcoholismo encontraron que la mayoría de los pacientes presentaban osteopenia u osteoporosis antes de ser sometidos a trasplante hepático, sin embargo después del trasplante se acelera el proceso de desmineralización por el uso de inmunosupresores de manera prolongada. La prevalencia de fracturas en pacientes con hepatopatías crónicas varía de 7 a 35%.

Dentro de otras patologías que han mostrado relación con la presencia de osteopenia es el control metabólico con hemoglobina glicada (HbA1c), pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) con descontrol glicémico tienen afección de hueso cortical u trabecular (25). Los mecanismos fisiopatológicos no están bien dilucidados pero se cree la presencia de un estado de “hipoparatiroidismo funcional” en pacientes con DM1 así como la presencia de alteraciones en la paratohormona (PTH) que se manifiesta con inhabilidad de la misma para responder a hipocalcemia y es indirectamente detectada por un incremento en la resorción tubular y aumento en los niveles de fósforo sérico comparado con la población no diabética. Mientras se observa una disminución significativa del fósforo sérico, se cree que un control glicémico podría contribuir a la corrección de los niveles de PTH.

La presencia de complicaciones microvasculares incrementa el riesgo de osteopenia en DM1 y la microalbuminuria se ha reportado como un indicador de osteopenia en hombre. En el estudio de Campos Pastor y col. (25) se observo que pacientes con DM1 y retinopatía, que tenían niveles altos de hemoglobina glicada presentaban una asociación con la disminución de la DMO. Además de que el índice de masa corporal incrementaba significativamente después de intensificarse el tratamiento con insulina y se correlacionaba con la DMO en columna lumbar. Se concluye en dicho estudio que la duración de la enfermedad, estado nutricional, control metabólico y presencia de retinopatía son los principales factores implicados en la progresión de la osteopenia en diabéticos.

Otra de las enfermedades crónicas vinculadas con la osteopenia es la enfermedad renal. Con la disminución de la masa renal, el metabolito activo de la vitamina D, 1,25(OH)2D no se produce normalmente. Los niveles de 1,25(OH)2D esta reducido, esto causa hipocalcemia y defectos en la mineralización ósea (26). La hipocalcemia estimula hiperparatiroidismo secundario, que se intensifica en estadios crónicos, transformándose en hiperparatiroidismo terciario. Como consecuencia de la disminución de filtración glomerular, hay retención de fósforo, esto combinado con un intercambio alto de calcio por fósforo sérico, origina que se precipite el calcio en tejidos blandos y órganos (calcificación metastasica) y disminución de densidad ósea principalmente en hueso trabecular como columna, brazo, fémur proximal (26).

La utilización del TARGA ha incrementado la supervivencia, prolongando el tiempo de convivencia con el VIH; estos dos factores unidos a otros, han incrementado la prevalencia de osteopenia u osteoporosis. El algoritmo que se sugiere seguir en el

tratamiento de esta complicación es realizar un cribado entre los pacientes con infección por VIH entre los que tienen alto y bajo riesgo de desarrollar osteopenia-osteoporosis (27), los que tiene alto riesgo, iniciar medidas higiénico-dietéticas y realizar una densitometria ósea, de salir normal mantener en vigilancia, si hay osteopenia-osteoporosis extremar las medidas higiénico-dietéticas; si con esto no hay mejoría realizar otra densitometria ósea a los 12 meses, si hay empeoramiento iniciar terapia con alendronato, calcio y vitamina D (28).

En estudios se ha demostrado que la suspensión de la TARGA produce incremento en la DMO lumbar, sin embargo, esto no es una terapia recomendable, pues la de la terapia antirretroviral condiciona otro tipo de complicaciones más severas (18).

Revisar el estilo de vida, el consumo de tóxicos y la ingesta de calcio en la dieta es obligado en los pacientes que cumplen criterios de osteopenia-osteoporosis. Se debe incorporar el ejercicio en los casos de sedentarismo como mínimo tres veces por semana durante unos 30 a 45 minutos, abandonar el hábito tabáquico y reducir el consumo de alcohol.

En un estudio realizado por Wei-Chun Li (29) y colaboradores se observo que la actividad física en pacientes con osteopenia, mejora el dolor, incrementa la movilidad y da mayor vitalidad, se menciona que después de dos años de un programa de ejercicio se relaciona con disminución del riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis.

La exposición al humo de tabaco se ha observado que reduce la vida media en más del 50% de las células B (B220+ CD43-) en la médula ósea y disminuye los linfocitos B T1 en transición a nivel del bazo, necesarios para mantener el metabolismo óseo (30).

También se ha observado que defectos genéticos en las células B producen una disminución alrededor del 50% en los niveles de osteoprotegerina (OPG) en la médula ósea. La OPG es un receptor soluble que sirve de señuelo para activar al RANKL y que juega un papel crítico en el mantenimiento de la masa ósea postnatal mediante una regulación negativa de las células osteoclasticas que regulan la resorción ósea, lo que explicaría porque uno pacientes tienen una mayor susceptibilidad al tabaquismo, sin embargo sigue siendo una teoría.

En el caso del consumo de alcohol, Saville en 1965 y Oppenheim en 1977 hicieron observaciones sobre la fragilidad ósea y la alta incidencia de fracturas en pacientes alcohólicos. El etanol disminuye la formación de hueso a dosis dependiente por efecto directo tóxico de la función osteoblástica, hay afección de los niveles de paratohormona, vitamina D, testosterona, IGF-1 y cortisol; así como alteración de citocinas como TNF alfa e IL-6, de la regulación del sistema OPG/RANKL, hay aumento de producción IL-6 que activa la osteoclastogénesis y junto con mala alimentación, deficiencia de proteínas contribuye a la pérdida de masa ósea ⁽³¹⁾.

En el estudio realizado por Alviza-Negrín ⁽³¹⁾ en donde se deseaba ver el efecto de la abstinencia sobre la densidad mineral ósea, se observó un incremento de la osteocalcina y vitamina D, esta última relacionada por la alteración en la secreción biliar producida por el alcohol que disminuye su absorción, lo que provoca incremento leve de telopéptido sérico que se refleja no solo con un incremento de la densidad mineral ósea sino aumentando la mineralización.

Un dato interesante es el mencionado en el estudio de Yin J, y cols ⁽³²⁾ que el consumo de vino tinto (una copa al día) tiene efecto protector sobre la densidad mineral ósea en

hombres, pero hay una asociación negativa con el consumo de licores; además sugiere un efecto benéfico el consumo de dosis bajas de cerveza sobre la densidad mineral ósea en mujeres. Sin embargo se ha reportado que el consumo mayor de dos bebidas de alcohol al día en hombres tiene una relación directa con la disminución de la DMO.

La nutrición es uno de los aspectos más importante y modificables para mantener una salud ósea y prevenir la osteoporosis. El rol del calcio y la vitamina D en incrementar la DMO está bien establecido. Existen varios estudios que muestran dietas altas en frutas y vegetales tiene un efecto positivo en mantener la DMO normal y que los nutrientes y vitaminas, como la vitamina K, C, fósforo, potasio, magnesio, proteínas y sodio son importantes para mantener una salud ósea óptima (33).

La vitamina A término genérico usado para incluir a grupo dietario de grasas solubles, las más importantes son el retinol y provitamina A (beta carotenos) es requerida para el crecimiento (33). Su déficit altera la actividad osteoclástica y osteoblástica lo cual es reversible si se dan suplementos de vitamina A. Por el otro lado se ha mencionado que el exceso de retinol se asocia a mayor índice de fractura osteoporóticas. Hasta el momento los estudios al respecto son inconsistentes.

También se ha encontrado que la deficiencia de vitamina B6 produce un aumento de homocisteína la cual se le ha adjudicado un efecto estimulante de la actividad osteoclástica y relacionado con mayor incidencia de osteoporosis.

El ácido ascórbico (vitamina C), vitamina esencial que los humanos somos incapaces de sintetizar, es requerida para la hidroxilación de lisina y prolina, que son necesarios para la formación de redes triples de colágena estables para mantener una salud ósea adecuada. Hay una asociación compleja entre vitamina C y densidad ósea que se

relaciona con otros factores como el tabaquismo, niveles de estrógenos, ingesta de calcio y vitamina E sobre todo en pacientes menopáusicas (30).

La vitamina E con propiedades antioxidantes se ha involucrado en la disminución de los radicales libres causantes de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos que alteran la resorción ósea observado en estudios in vitro.

La vitamina K originalmente identificada como factor esencial en los factores de coagulación. También se le ha encontrado otras funciones, sobre todo en la proteína ósea G1a sintetizada por los osteoblastos y relacionada en disminuir la pérdida de hueso como efecto anti-edad (33).

En la alimentación se recomienda un consumo rico en calcio, que incluya 1400-1500 mg de calcio y 400-1000 U de vitamina D al día para asegurar una densidad ósea óptima en estos casos. Por ello se sugiere los productos lácteos, vegetales verdes, legumbres, pescados enlatados y frutos secos entre otros alimentos que son fuente rica en calcio (28). Y los alimentos que se deben evitar son la fibra dietética pues en excesiva cantidad disminuye la absorción intestinal de calcio. Las grasas saturadas forman jabones insolubles con el calcio y pueden producir pérdidas de calcio y vitamina D por las heces. El ácido fítico y el ácido oxálico ya que junto con el calcio forma oxalato cálcico que es insoluble, dentro de los alimentos que lo contienen son las espinacas, acelgas, ruibardo, escarola, col, berros, cacahuates, cacao, chocolate, te, entre otros.

También la forma de cocinar los alimentos interviene, pues los alimentos cocidos al vapor o hervidos pierden mayor cantidad de calcio (20%) que frito (2%).

En la terapia farmacológica tenemos al ácido alendrónico o alendronato, es un

bifosfonato nitrogenado ⁽³⁴⁾ que se une a la superficie del hueso e inhibe la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos. Ha demostrado incrementar de forma sustancial la masa ósea en mujeres posmenopáusicas, en varones con osteoporosis primaria y en la osteoporosis inducida por corticoides ⁽³⁴⁾. En relación con la infección por el VIH los resultados son comparables, pese a que los estudios al respecto son escasos.

En un estudio realizado por Mondy y cols. ⁽²⁸⁾, evaluaron la eficacia, la seguridad y la dolencia del alendronato mediante un ensayo prospectivo aleatorizado de 48 semanas de duración. Se incluyó a 31 pacientes con infección por el VIH, en tratamiento antirretroviral y con criterios de osteopenia y osteoporosis, los pacientes fueron aleatorizados a recibir alendronato, calcio y vitamina D o únicamente calcio y vitamina D. Después de un año de seguimiento se concluyó que hubo un aumento del 5.2% de la DMO de la columna lumbar en el grupo tratado con alendronato en comparación con el incremento del 1.3% del grupo que solo recibió calcio y vitamina D. Así como un descenso significativo de los marcadores de reabsorción ósea durante el seguimiento, esperable teniendo en cuenta el efecto inhibitor de la reabsorción ósea del alendronato.

No existe experiencia con otros fármacos, también indicados para el tratamiento de la osteoporosis en la población general, en los pacientes con infección crónica por VIH. Como el raloxifeno, un modular selectivo del receptor de estrógeno utilizado en mujeres postmenopáusicas. El tratamiento con testosterona en varones eugonadales con caquexia podría aumentar la DMO aunque la indicación para su uso es en casos de hipogonadismo.

ANTEAMIENTO DEL PROBLEMA AGRADECIMIENTOS

La pérdida de masa ósea en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana es una de las alteraciones más tardíamente estudiadas hasta la actualidad, debido a que se dio mayor importancia a otras alteraciones como las metabólicas y cardiovasculares. Sin embargo, ha cobrado una mayor relevancia debido a que después de iniciada la era de la terapia antirretroviral altamente activa la sobrevivencia de los pacientes con infección por el VIH ha ido incrementando y por tanto se han presentado este tipo de complicaciones.

En diversos estudios se confirma cada día la elevada prevalencia de osteoporosis-osteopenia, principalmente en niños y mujeres posmenopáusicas, es considerada una alarma ante la futura epidemia de fracturas por fragilidad. No obstante, a que se ha identificado que el virus por sí mismo condiciona esta pérdida mineral ósea, también se ha mencionado que las alteraciones en los hábitos higiénico-dietéticos y la misma terapia antirretroviral dentro de otros factores, condicionan pérdida de la masa ósea; esto último condicionado por el tiempo de uso de la terapia antirretroviral altamente activa. Se ha observado en los diferentes estudios clínicos, que ciertas familias de antirretrovirales presentan mayor afectación de la densidad mineral ósea como los inhibidores de proteasa, aunque aún no está del todo claro el mecanismo exacto ni la asociación.

Pese a que es una de las complicaciones que ha cobrado importancia en los últimos años, en nuestra población de derechohabientes con infección por VIH no se ha realizado ningún estudio al respecto y tampoco se ha dado seguimiento y muy

probablemente haya una alta incidencia de osteopenia-osteoporosis.

Es importante señalar que la gran mayoría de nuestra población está siendo manejada con inhibidores de proteasa por lo que me parece que ya no sólo es interesante sino ético la evaluación de dicha población. Se descartarán a las pacientes postmenopáusicas pues es bien conocido que con la disminución de estrógenos existe mayor alteración en la masa ósea. Se realizarán densitometrias óseas de columna lumbosacra y articulación coxofemoral para valorar de esta forma la pérdida de densidad ósea, registrar la incidencia de los casos nuevos de osteoporosis y hacer una correlación con el uso de inhibidores de proteasa, los niveles de CD4 y carga viral; así como registrar la prevalencia asociada a género, edad, tiempo de evolución de la infección por VIH y los hábitos higiénico-dietéticos: el alcoholismo, tabaquismo y sedentarismo.

Por lo anterior es importante la realización de un estudio en nuestra población, para demostrar la existencia o no de alteraciones en la densidad ósea y dar un tratamiento preventivo, así como corregir los factores modificables con el objeto de evitar la presencia de fracturas que incrementen el costo del tratamiento de estos pacientes para los diversos tipos de servicios de salud públicos a futuro.

Por lo anterior me planteé la siguiente interrogante:

¿Existirán alteraciones de la densidad ósea en infección por VIH con el uso de inhibidores de proteasa?



JUSTIFICACION

La enfermedad ósea ocurre con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH. En el meta análisis realizado por Brown y Quagash encontraron que la reducción de la densidad mineral ósea y osteoporosis esta incrementado tres veces más que la población no infectada (18).

En un estudio realizado en pacientes con uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (tenofovir) se observo daño severo en el metabolismo óseo acompañado de hipofosfatemia e incremento del fosforo urinario.

La hipofosfatemia es común en pacientes con infección por VIH y se supone es de causa multifactorial, interesantemente Badiou y colaboradores (20) reportaron una pérdida urinaria de fosfato en pacientes con infección por VIH. El túbulo proximal se ha sugerido que ocupa un papel como reservorio de la infección viral y esto aunado a la toxicidad tubular originada por los inhibidores de proteasa podría explicar la pérdida urinaria de fosfato y una de las tantas explicaciones a las alteraciones del metabolismo óseo (21).

Los inhibidores de proteasa también se han visto involucrados en la presencia de alteraciones de la densidad mineral ósea, aunque aún no está bien establecida dicha relación y los mecanismos mediante los cuales se producen. Por todo lo anterior se han involucrado diversos factores en la presencia de osteopenia y/o osteoporosis, por ello es importante la realización de dicho estudio para reafirmar o rechazar relaciones y poder establecer medida preventivas que eviten a la larga disminución en la calidad de vida de los pacientes y mayores costos de salud para las instituciones públicas.



HIPOTESIS

HIPOTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana tratados con inhibidores de proteasa presentan disminución en la densidad mineral ósea.

HIPOTESIS NULA

Los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana tratados con inhibidores de proteasa no presentan alteraciones en la densidad mineral ósea.

HIPOTESIS ALTERNA

Los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana tratados a base de inhibidores de proteasa presentan aumento en la densidad mineral ósea.



OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL

- Registrar la correlación entre disminución de la densidad mineral ósea con el uso de inhibidores de proteasa en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Registrar la incidencia de osteoporosis y osteopenia en la población con infección por VIH en Hospital de Concentración Satélite.
- b) Identificar la relación entre osteoporosis y osteopenia con niveles de CD4
- c) Determinar la relación entre osteoporosis y osteopenia con niveles de carga viral.



MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, prospectivo, transversal

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por virus de inmunodeficiencia humana y/o SIDA que acudan a la clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite durante el periodo de duración del estudio.
2. Pacientes con VIH o SIDA que se encuentren con tratamiento a base de TARGA sin importar el tiempo del diagnóstico.
3. Hombres y mujeres mayores de 18 años que hayan firmado consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujeres postmenopáusicas.
2. Pacientes que hayan tenido tratamiento previo con calcio, vitamina D, calcitriol o moduladores selectivos de estrógenos.
3. Pacientes que no estén bajo tratamiento TARGA

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que no se realicen la densitometría ósea, retiros voluntarios sin completar el periodo del estudio.
2. Defunciones de pacientes durante la realización del estudio.
3. Pacientes que se pierda el seguimiento.

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizarán densitometrias óseas de columna lumbosacra y articulación coxofemoral a la población que asista a la clínica de VIH del hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

- a) Variable independiente: medición de la densidad mineral ósea.

Densitometría ósea	Medición de la cantidad mineral ósea de columna lumbosacra y articulación coxofemoral	Normal T= >1DE Osteopenia T=>-1 - <-2.5 DE Osteoporosis T= >-2.5 DE	Cuantitativa continua	Razón
---------------------------	--	--	------------------------------	--------------

- b) Variables dependientes: son las expuesta en el siguiente cuadro

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Inhibidores de proteasa	Antirretroviral que inhibe proteasa del virus RNA para evitar su replicación	Usa No usa	Cualitativa dicotómica	Nominal
Carga viral	Cuantificación del número de copias del virus	Indetectable: <40cop/ml Detectable: >40cop/ml	Cualitativa Dicotómica	Nominal
CD4	Cuantificación del número de linfocitos CD4	Bajo: 0 a 300 Medio: 301 a 500 Alto: 501 a 1000 Muy alto >1000	Cuantitativa continua	Razón

DEFINICION OPERACIONAL

Se realizara densitometría ósea de columna lumbosacra y articulación coxofemoral.

Con el equipo DEXA, marca Linar, modelo Prodigy Advance

UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que sean derechohabientes al ISSEMyM y formen parte de la clínica de VIH del hospital de Concentración Satélite, durante el periodo de realización del estudio que es del 1 de Noviembre 2011 al 31 de Octubre del 2012.

ÁREA DE TRABAJO

Clínica de Virus de Inmunodeficiencia Humana (consultorio médico)

Servicio Medicina Interna

Hospital Concentración ISSEMyM Satélite

INSTRUMENTO DE TRABAJO

1. Archivos de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.
2. Densitometrías óseas axiales con equipo DEXA, marca Linar, modelo Prodigy advance.
3. Programa estadístico "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) version 20, SPSS Inc, Chicago III
4. Computadora portátil marca DELL, modelo inspiron mini 10

PERIODO DE TIEMPO

A partir del 1 de Noviembre 2011 al 31 de Octubre 2012

ASPECTOS ETICOS

Los parámetros éticos se encuadran en las disposiciones de la Ley General de Salud, Artículo 100 sobre Investigación para la Salud y, de manera particular con el Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” CAPÍTULO I Disposiciones Comunes, Artículo 13 y 14. – “En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, prevaleció el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.” Debido a que esta investigación se consideró sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 se solicitó autorización al Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite presentando únicamente carta de Consentimiento Informado del paciente, en virtud de que se trato de un estudio que no se desvió de la atención o cuidados rutinarios de la práctica médica en el Servicio de Medicina Interna y de la clínica de VIH. Se mantuvo la confidencialidad de las pacientes de acuerdo a la NOM-168SSA1-1998, del expediente clínico. Numeral 5.6.



PROCEDIMIENTO

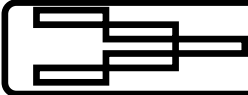
Una vez que se aprobó el protocolo y se registro en la Jefatura de Enseñanza del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida sin importar el estadio de acuerdo con los criterios de selección, que se atendieron en la clínica de VIH y el servicio de Medicina Interna durante el período del estudio.

Al momento de ingresar a la clínica de VIH y al servicio de Medicina Interna, de cada paciente se realizó su historia clínica y se registró su edad, género, diagnóstico principal, comorbilidades, tiempo de evolución con el diagnóstico, tratamiento antirretroviral altamente activo actual, índice tabáquico, gramos de consumo de alcohol, sedentarismo, cantidad de CD4 y carga viral más reciente.

Se obtuvo la información de la historia clínica de la población de pacientes de la clínica de VIH aplicando los mismos criterios de selección y que fueron atendidos por el mismo equipo médico, en la clínica de VIH y el servicio de Medicina Interna del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, durante el lapso comprendido entre Noviembre 2011 a Octubre 2012, pero en quienes no se administró terapia adyuvante alguna, principalmente mediante calcio, vitamina D, calcitriol ni moduladores selectivos del receptor de estrógeno.

La información correspondiente se asentó en el formato específico para la recolección de datos (Anexo I). Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica. Posterior al procesamiento estadístico de los datos, se elaboró un informe,

mismo que se revisó y discutió con el médico especialista en Medicina Interna Andrés Domínguez Borgúa y la médica especialista en Medicina Interna y encargada de la clínica de VIH María Beatriz Pérez Olguín y se seleccionó el material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registraron conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procedió a la redacción del informe técnico definitivo.



ANÁLISIS DE DATOS

La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describió en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar, o mediana. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó visualmente con graficas de barras.

Las diferencias entre los grupos se evaluó mediante la prueba de chi cuadrada para las variables continuas y análisis univariado para determinar el efecto de cada variable (CD4 y carga viral) sobre la densidad mineral ósea.

En todos los casos se considerará un valor $p < 0.05$ como indicativo de significancia estadística y la totalidad del análisis se realizará utilizando el programa estadístico “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 20, SPSS Inc, Chicago Ill.



RESULTADOS

Características Basales

Del total de la población de la clínica de VIH del Hospital de Concentración Satélite (123 pacientes) se excluyeron a 7 pacientes que no cumplían criterios de inclusión, por ser mujeres postmenopáusicas, quedando un total de 116 pacientes, de estos se eliminaron a 21 pacientes que no se realizaron densitometría ósea por razones personales. Quedando finalmente 95 pacientes que fueron incluidos en el protocolo de estudio.

En la Tabla I se muestran las determinaciones basales que se reportaron de la población.

Tabla I
Características demográficas de la población de la Clínica de VIH
Características Basales

Característica	N (%)
Género	Hombre 92 (96.8) Mujer 3 (3.1)
Uso de inhibidores de proteasa	Usa 60 (63.1) No usa 35 (36.8)
CD4	0-300 μ /L= 28 (29.4) 301-500 μ /L= 30 (31.5) 501-1000 μ /L= 33 (34.7) >1000 μ /L= 4 (4.2)
Carga viral	<40 copias/ml 73 (76.8) >40 copias/ml 22 (23.1)

Alcoholismo**	No consume 24 (25.2) Leve 14 (14.7) Moderado 12 (12.6) Severo 45 (47.3)
Índice Tabáquico**	No consume 50 (52.6) Leve 40 (42.1) Moderado 4 (4.21) Severo 1 (1.05)
Sedentarismo**	Positivo 56 (58.9) Negativo 39 (41.05)
Comorbilidades**	Presentes 23 (24.2) Ausentes 72 (75.8)
Tiempo del diagnóstico**	5 meses – 22 años (6.2 ± 4.46)*
Edad años	22-70 (40.2 ± 9.5)*

*Rango ($\bar{x} \pm DE$)

**Variables definidas en anexo III

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

Características Basales de la Población que usa Inhibidores de Proteasa

La población de la clínica de VIH del Hospital de Concentración Satélite bajo TARGA que incluye uso de inhibidores de proteasa son 60 pacientes, de los cuales se expone adelante una tabla donde se muestran las características basales que se encontraron.

Tabla II
Características Demográficas del grupo de estudio

Característica	N (%)
Género	Hombre 55 (91.7) Mujer 5 (8.3)
CD4	0-300 μ /L= 15 (25) 301-500 μ /L= 19 (31.7) 501-1000 μ /L= 24 (40) >1000 μ /L= 2 (3.3)

Carga viral	<40 copias/ml 47 (78.3) >40 copias/ml 13 (21.7)
Alcoholismo**	No consume 16 (26.7) Leve 7 (11.7) Moderado 7 (11.7) Severo 30 (50)
Índice Tabáquico**	No consume 31 (51.7) Leve 26 (43.3) Moderado 2 (3.3) Severo 1 (1.7)
Sedentarismo**	Positivo 37 (61.7) Negativo 23 (38.3)
Comorbilidades**	Presentes 11 (18.3) Ausentes 49 (81.7)
Edad (años)	25-65 (41.01 ± 9.1)*
Tiempo del diagnóstico	6 meses – 22 años (6.5 ± 4.5)*

*Rango ($\bar{x} \pm DE$)

**Variables definidas en anexo III

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

Relación entre densitometria ósea y uso de inhibidores de proteasa

De los 95 pacientes incluidos; osteopenia se observó en 42 pacientes: 33 (78.6%) usan inhibidores de proteasa (IP) y 9 (21.4%) no usan IP.

Con osteoporosis 13 pacientes: 7 (53.8%) usan IP y 6 (46.2%) no usan IP.

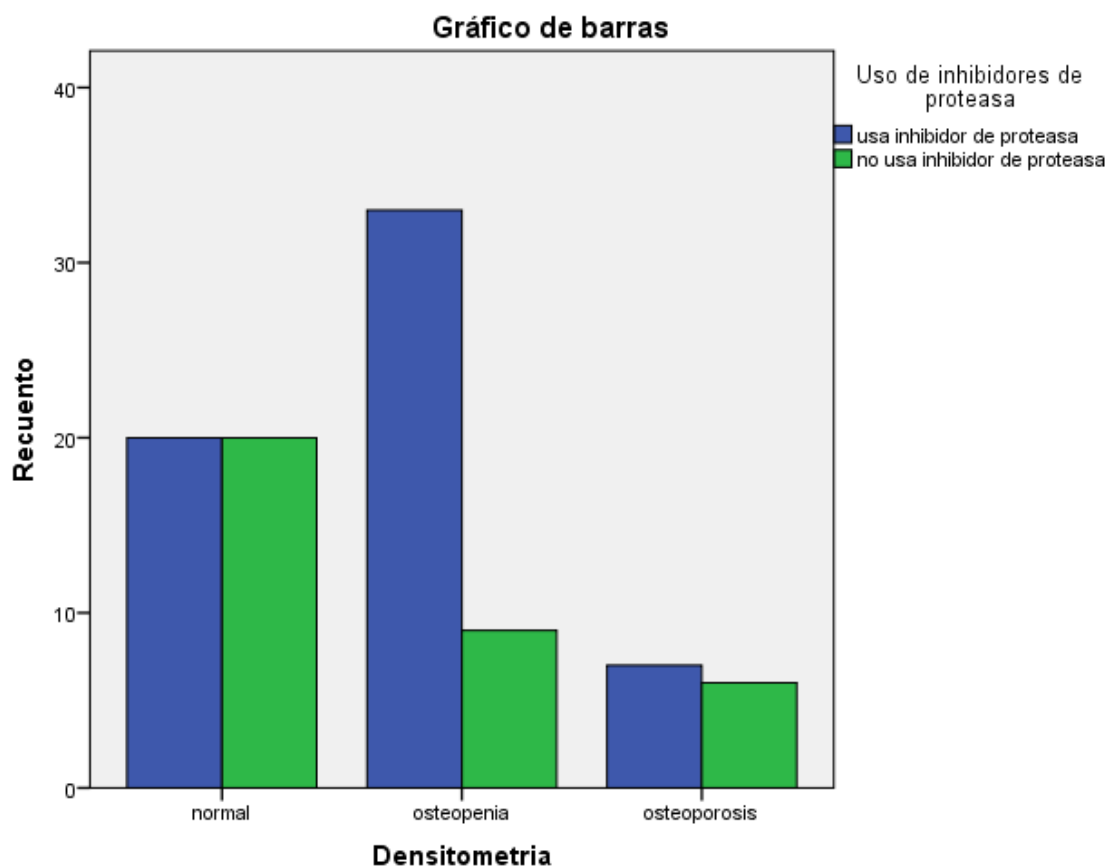
Los 40 pacientes restantes; 20 con densitometria normal (50%) usan IP y 20 (50%) no usan IP. La correlación de las variables (alteraciones en la densitometria ósea y uso de inhibidores de proteasa) tuvo significancia estadística ($p=0.021$).

Ver Tabla III y Gráfica I

Tabla III de contingencia Densitometria * Uso de inhibidores de proteasa

			Uso de inhibidores de proteasa		Total
			usa inhibidor de proteasa	no usa inhibidor de proteasa	
Densitometria	Normal	No. Pacientes	20	20	40
		% dentro de Densitometria	50.0%	50.0%	100.0%
	Osteopenia	No. Pacientes	33	9	42
		% dentro de Densitometria	78.6%	21.4%	100.0%
	Osteoporosis	No. Pacientes	7	6	13
		% dentro de Densitometria	53.8%	46.2%	100.0%
Total	No. Pacientes	60	35	95	
	% dentro de Densitometria	63.2%	36.8%	100.0%	

Gráfica I relación densitometria y uso de inhibidores proteasa



*Recuento corresponde al número absoluto de pacientes

Fuente: Tabla III

Relación densitometría y cuantificación de linfocitos CD4

Se realizó una correlación entre el valor obtenido en la densitometría ósea y la cuantificación de linfocitos CD4 en la población de pacientes (60) con uso de inhibidores de proteasa y se observó que de los 33 pacientes con osteopenia: 17 (51.5%) pacientes tenían una cuantificación de CD4 entre 501 y 1000 μ/L , 9 (27.3%) pacientes con niveles entre 301-500 μ/L , 6 (18.2%) pacientes tienen niveles por debajo de 300 μ/L y 1 (3%) con niveles $>1000 \mu/L$.

De los 7 pacientes con osteoporosis: 4 (57.1%) pacientes mostraron una cuantificación de linfocitos CD4 entre 301 y 500 μ/L , 2 (28.6%) con niveles entre 501-1000 μ/L y sólo 1 (14.3%) paciente, con cuantificación menor a 300 μ/L . En 20 pacientes la densitometría fue normal.

La correlación entre variables (alteraciones densidad mineral ósea y niveles de CD4) no tuvo significancia estadística ($p=0.29$)

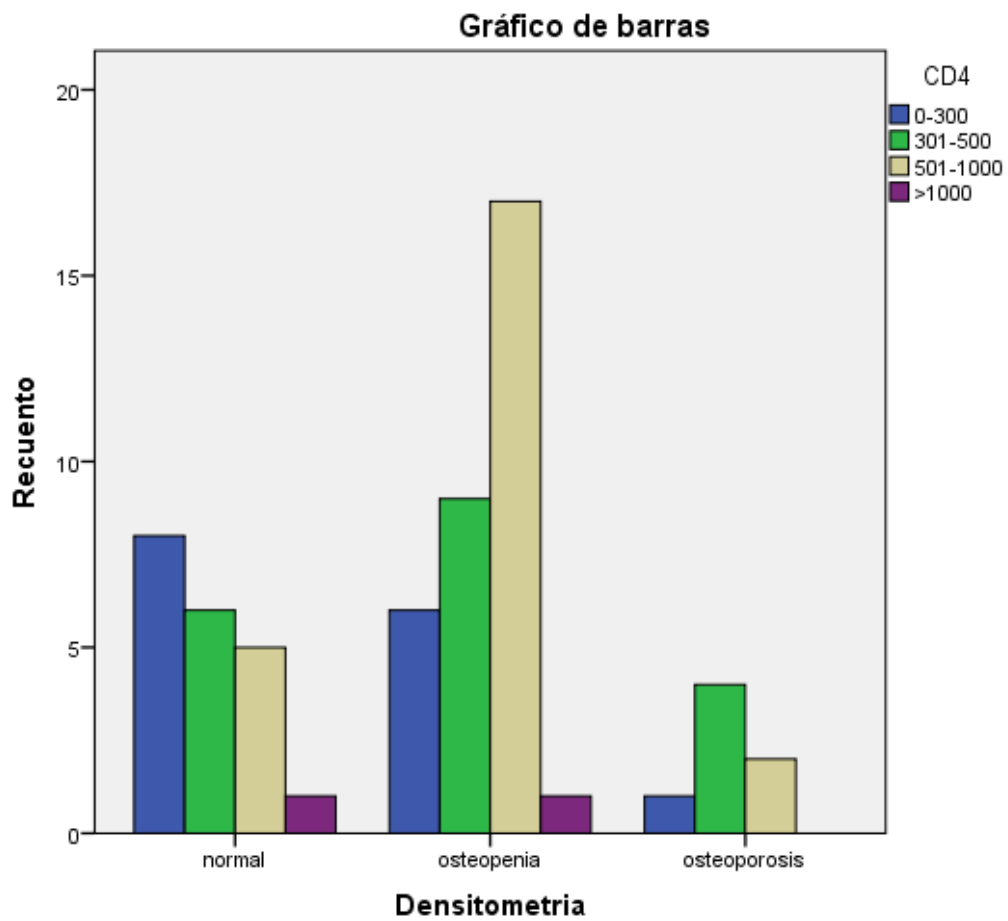
Ver Tabla IV y gráfica II, III y IV

Tabla IV de contingencia Densitometría * cuantificación linfocitos CD4

Densitometría		CD4				Total
		0-300	301-500	501-1000	>1000	
Normal	No. pacientes	8	6	5	1	20
	% dentro de Densitometría	40.0%	30.0%	25.0%	5.0%	100.0%
Osteopenia	No. pacientes	6	9	17	1	33
	% dentro de Densitometría	18.2%	27.3%	51.5%	3.0%	100.0%
Osteoporosis	No. pacientes	1	4	2	0	7
	% dentro de Densitometría	14.3%	57.1%	28.6%	0.0%	100.0%
Total	No. pacientes	15	19	24	2	60
	% dentro de Densitometría	25.0%	31.7%	40.0%	3.3%	100.0%

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

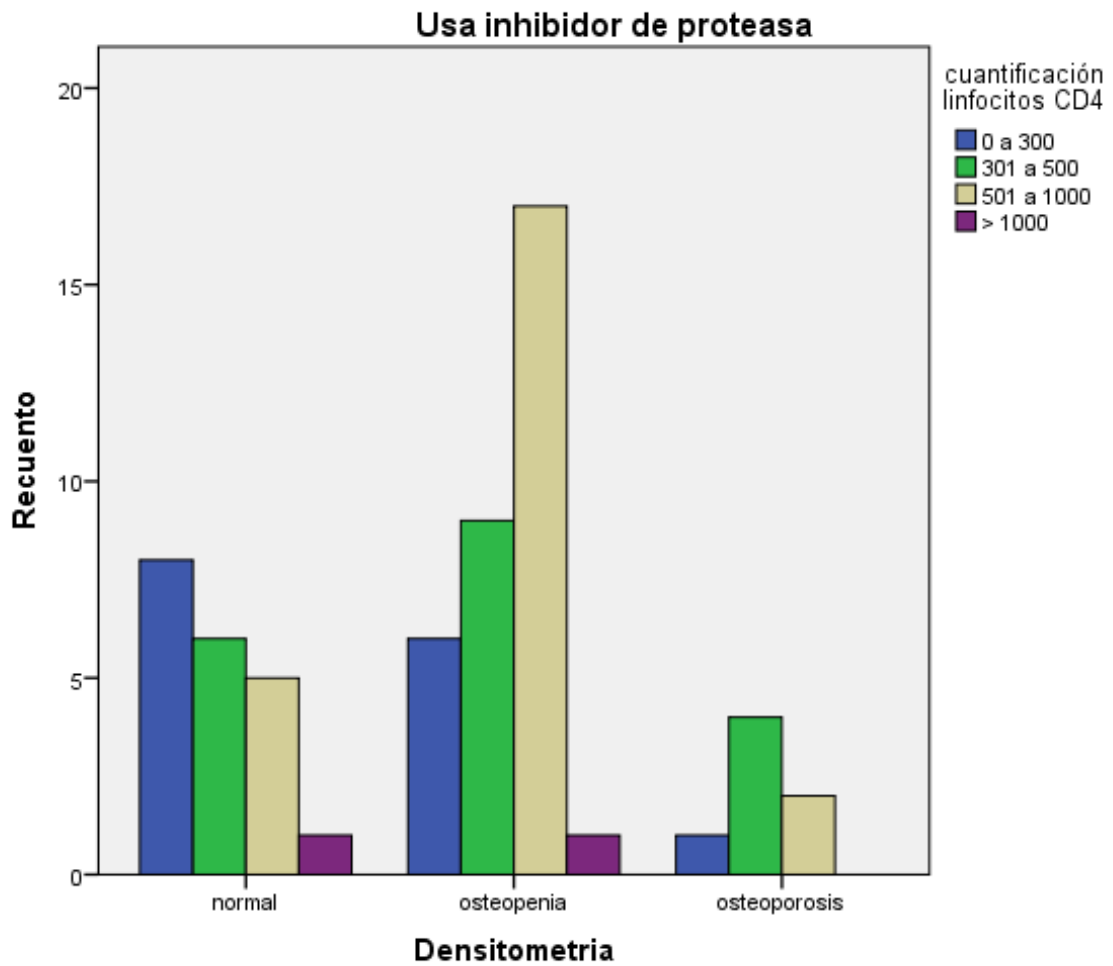
Gráfica II Relación densitometría y cuantificación de linfocitos CD4



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

*Recuento corresponde al número absoluto de pacientes.

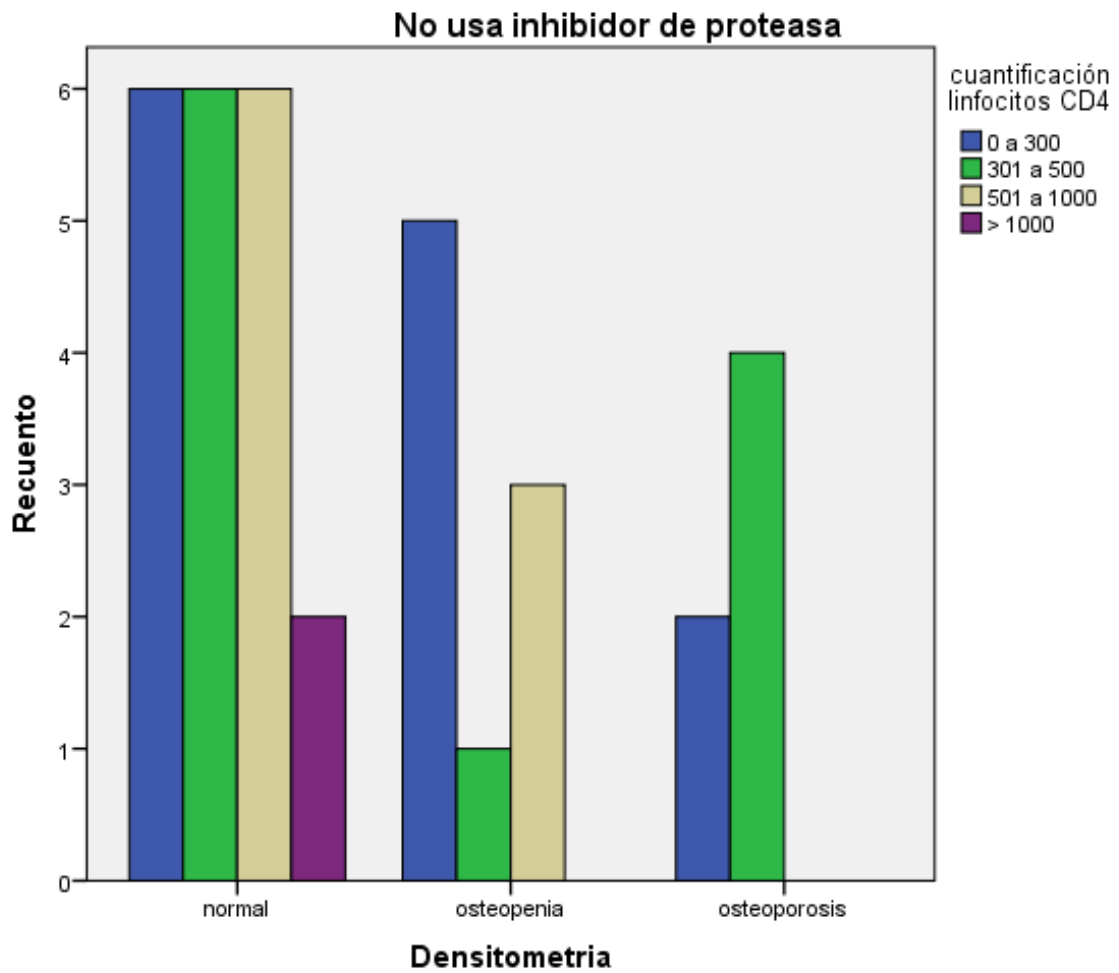
Gráfica III Relación densitometría, cuantificación CD4 y uso de IP



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

*Recuento corresponde al número absoluto de pacientes.

Gráfica IV Relación densitometría ósea, cuantificación CD4 y no uso de IP



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

*Recuento corresponde al número absoluto de pacientes.

Relación densitometría ósea y Carga viral

Dentro de la correlación entre resultado de la densitometría ósea y la carga viral se encontró que de los 33 pacientes con osteopenia: 28 (84.8%) pacientes tenían carga viral indetectable y 5 (15.2%) se encuentran en fracaso terapéutico.

De los 7 pacientes con osteoporosis: 4 (57.1%) pacientes muestran carga viral indetectable y 3 (42.9%) pacientes se encuentran en fracaso terapéutico.

De los 20 pacientes con densitometría normal: 15 (75%) se encuentran con carga viral indetectable y 5 (25%) en fracaso terapéutico.

La correlación entre variables (densitometría y carga viral) no mostro significancia estadística ($p=0.24$).

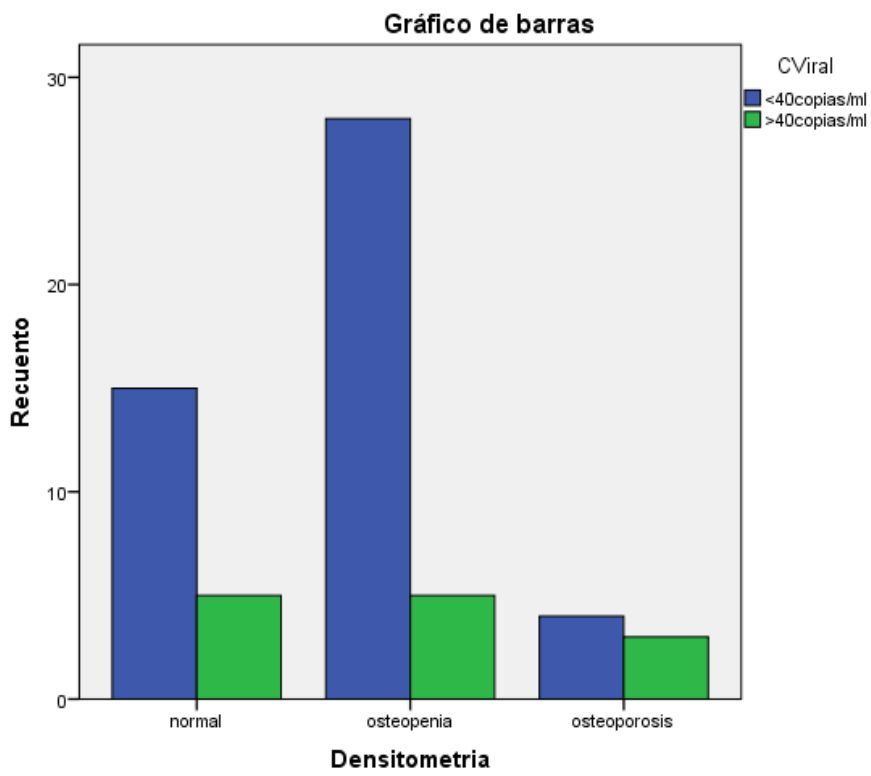
Ver Tabla V y Gráfica V, VI y VII

Tabla V de contingencia Densitometría * Carga Viral

Densitometría		Carga Viral		Total
		<40 cop/ml	>40 cop/ml	
normal	No. pacientes	15	5	20
	% dentro de Densitometría	75.0%	25.0%	100.0%
osteopenia	No. pacientes	28	5	33
	% dentro de Densitometría	84.8%	15.2%	100.0%
osteoporosis	No. pacientes	4	3	7
	% dentro de Densitometría	57.1%	42.9%	100.0%
Total	No. pacientes	47	13	60
	% dentro de Densitometría	78.3%	21.7%	100.0%

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

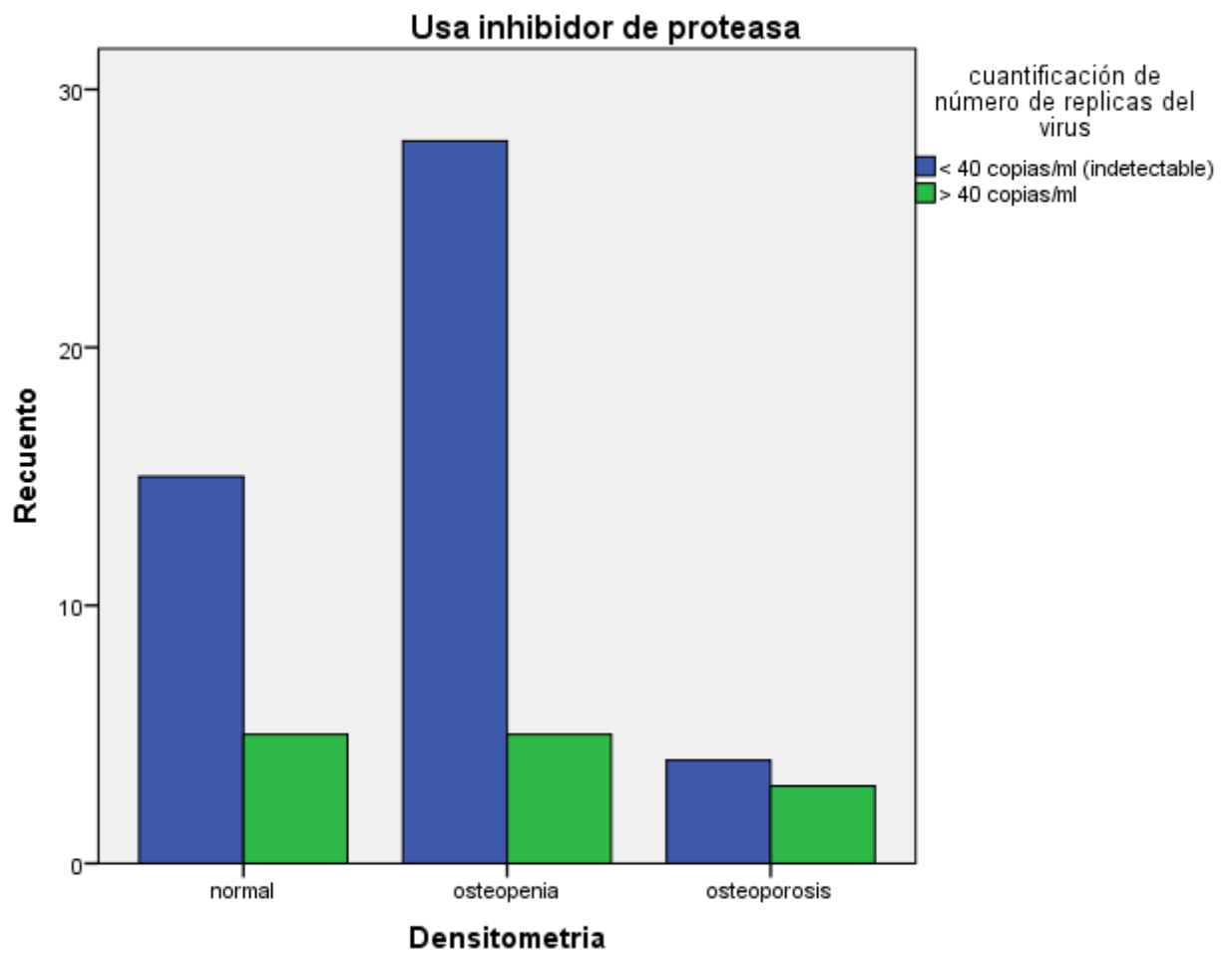
Gráfica V Relación entre densitometría ósea y Carga Viral



Fuente: cédula de recolección de datos. Anexo I

*Recuento corresponde al número absoluto de pacientes

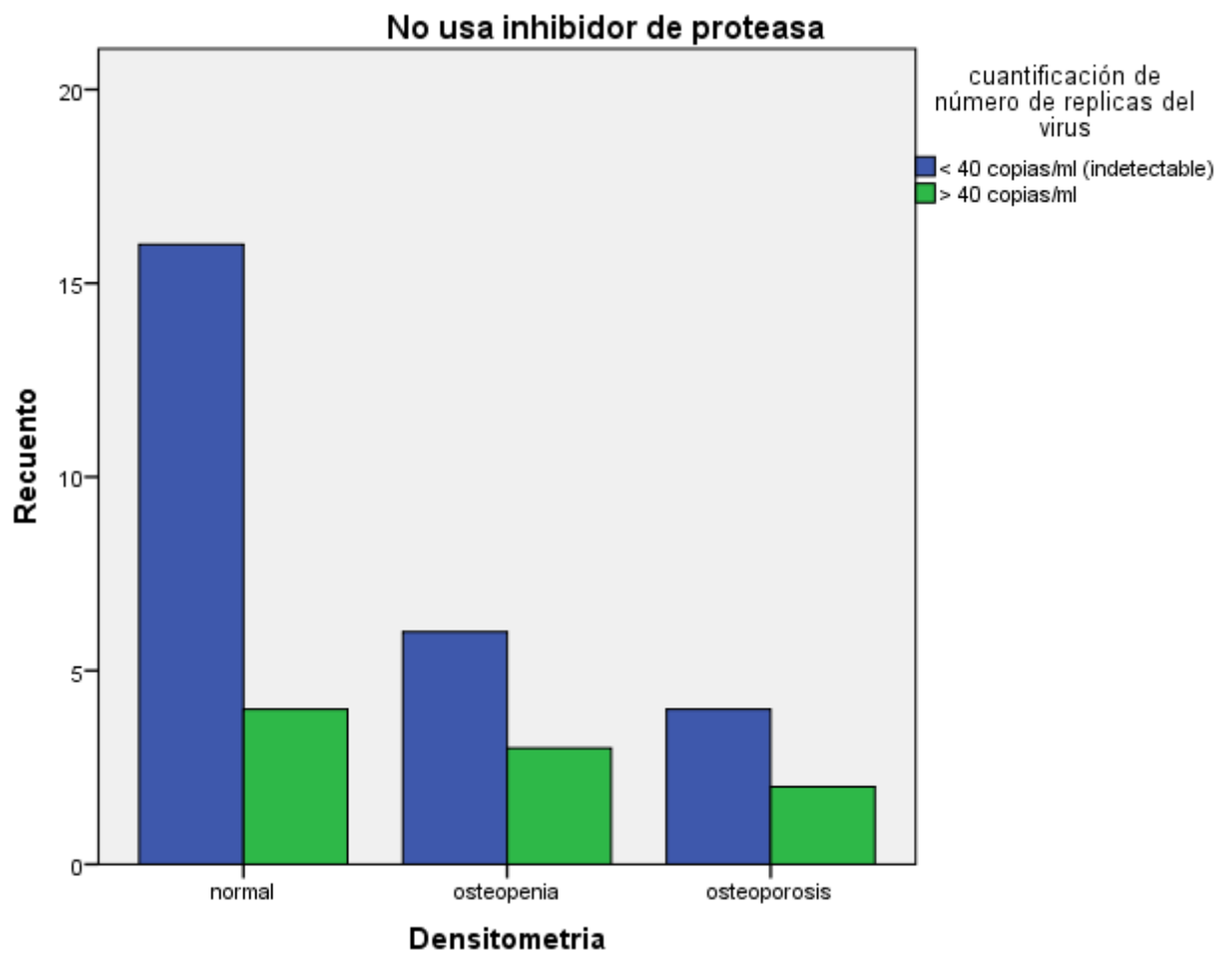
Gráfica VI Relación densitometría ósea, carga viral y uso de IP



Fuente: cédula de recolección de datos. Anexo I

*Recuento corresponde al número absoluto de pacientes

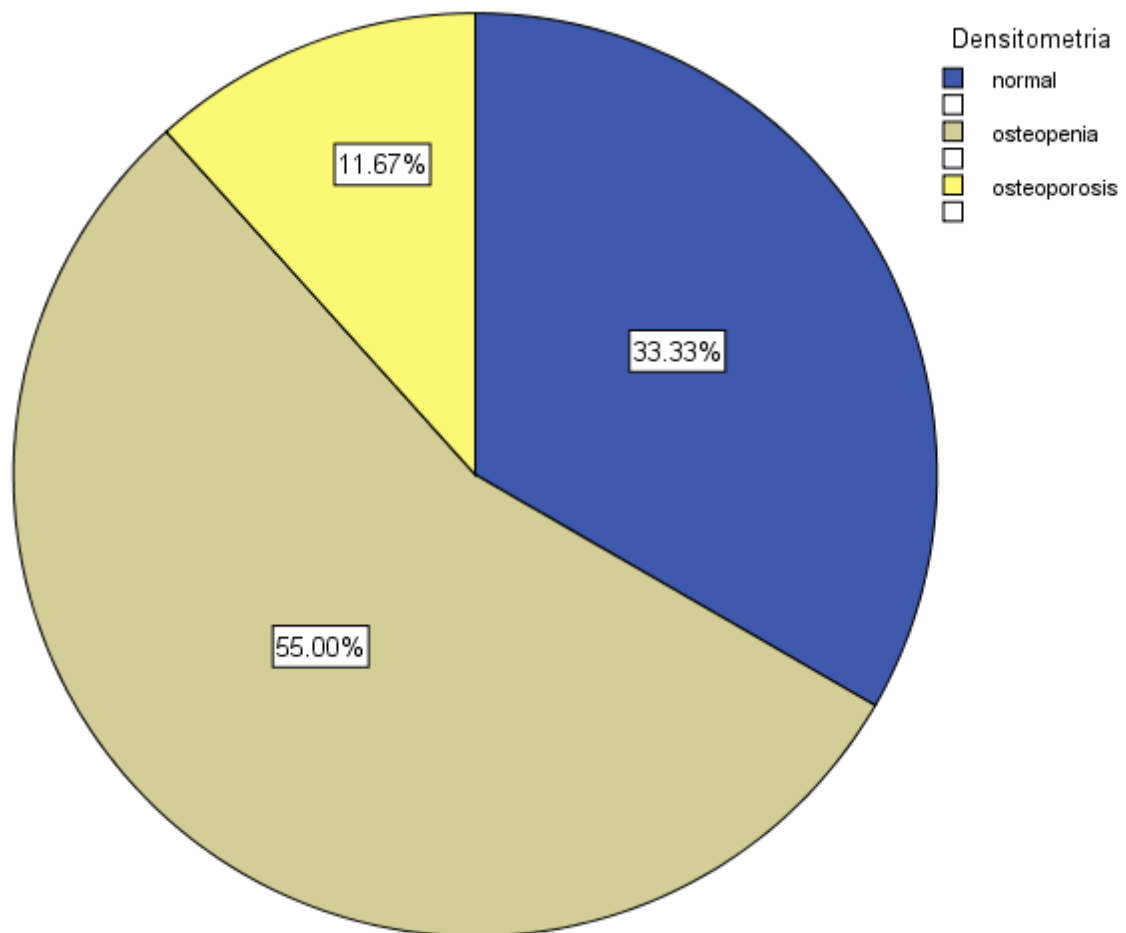
Gráfica VII Relación densitometría ósea, carga viral y no uso de IP



Fuente: cédula de recolección de datos. Anexo I

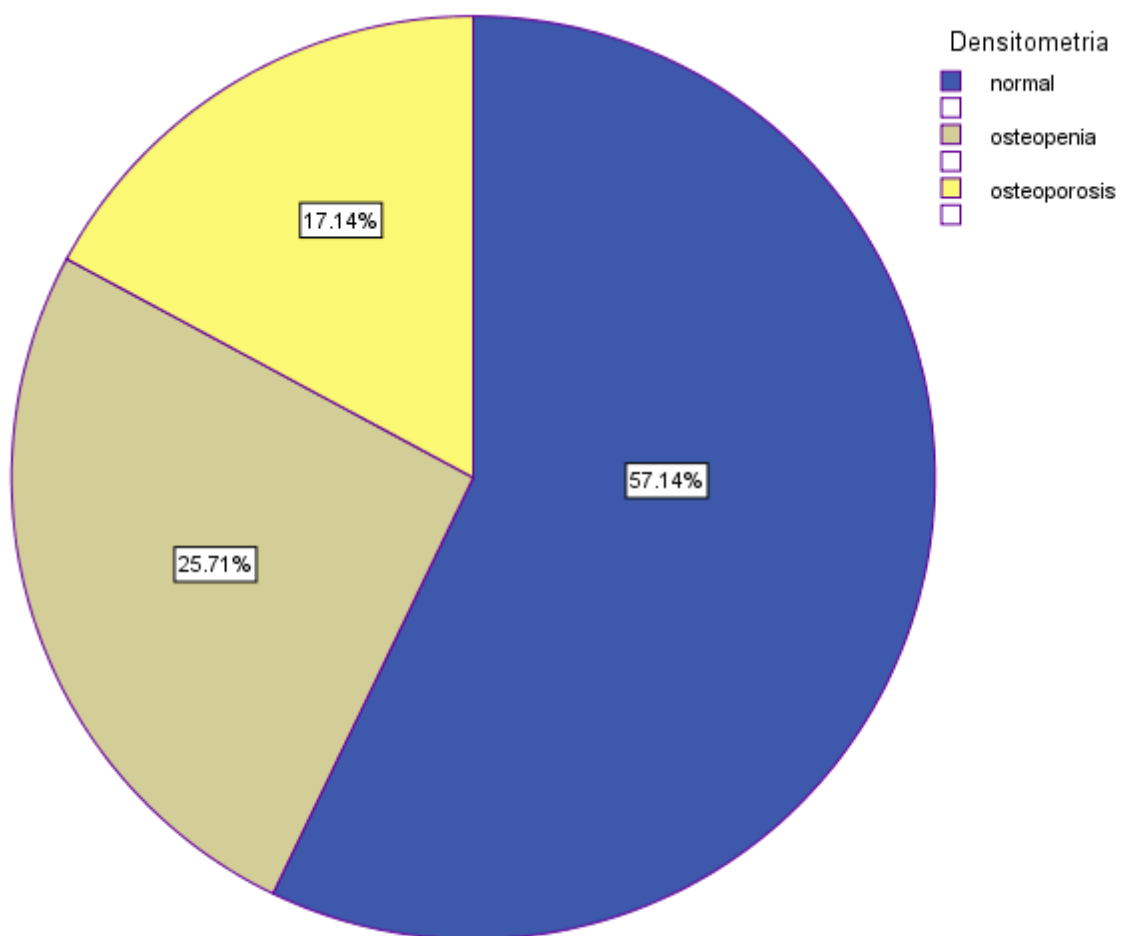
*Recuento corresponde al número absoluto de pacientes

Gráfica VIII Incidencia de osteopenia y osteoporosis en población con infección por VIH y uso de IP



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I

Gráfica IX Incidencia de osteopenia y osteoporosis en la población con infección por VIH sin uso de IP



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I



DISCUSION

Con la introducción de la terapia antirretroviral la infección y el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) cambio por completo su panorama, aumentando la expectativa de vida y por tanto evidenciándose complicaciones por la terapéutica, la cronicidad de la patología y aparición de otras enfermedades crónicas. Antes de la introducción de la terapia TARGA no hay registro de las alteraciones óseas. A partir del estudio publicado en 1997 ⁽³⁾, efectuado en 45 pacientes con infección por VIH comparado con un número similar de casos y seguimiento a 15 meses, hubo una reducción de la densidad mineral ósea en la columna lumbar de un 3%.

Carr y cols.⁽⁵⁾ reportaron osteopenia 20% y osteoporosis 3% es conveniente señalar que es un estudio realizado sólo en varones. Moorea y cols. ⁽⁶⁾, incluyen mujeres y encontraron osteopenia en 57% y osteoporosis en un solo paciente.

En este estudio con una población total de 95 pacientes se determino una incidencia de osteopenia en 42 (44.2%) pacientes y osteoporosis en 13 (13.6%) de la población total de pacientes con infección de VIH del Hospital de Concentración Satélite.

En la población con uso de inhibidores de proteasa (60 pacientes) se reporta una incidencia de osteopenia: 33 (55%) pacientes y 7 (11.6%) pacientes. En la población sin uso de inhibidores de proteasa (35 pacientes) se reportó una incidencia de osteopenia: 9 (25.7%) pacientes y osteoporosis 6 (17.1%) pacientes.

Se observo que la edad promedio de la población fue de 41 años, lo que representa a un sector de la población joven con un mínimo de 20 años de expectativa de vida, y

que puede presentar complicaciones por una osteopenia u osteoporosis no tratada.

Hubo un marcado predominio del género masculino con esto tal vez se explique porque la ocupación de los pacientes derechohabientes al instituto son profesores, policías, servidores públicos de los diversos municipios de la entidad y la preferencia sexual homosexuales (83%).

El VIH tiene efectos directos sobre la actividad osteoclástica y osteoblástica (8), y se ha observado mayor afección con niveles de CD4 bajos y carga viral alta, una vez iniciada la terapia antirretroviral con disminución de la carga viral y estabilización de los niveles de linfocitos CD4 había recuperación de los niveles de densidad mineral ósea.

Hansen y cols (17) aleatorizaron dos grupos de pacientes con reciente diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo para toma de dos regímenes de tratamiento uno con zidovudina/lamivudina + efavirenz (INNTI) y el otro grupo con lopinavir/ritonavir + efavirenz(IP) con seguimiento a 144 semanas y estudiaron las alteraciones en DMO de columna lumbar y cuello fémur encontraron que la disminución de los niveles de CD4 se asocia con disminución de la DMO en cadera y columna, mismo datos que se correlaciona con lo encontrado por Brown y cols. (18). También encontraron que la DMO tuvo un mayor descenso en las primeras 24 semanas para posteriormente estabilizarse, lo que sugiere que se debe a la infección activa del VIH y que una vez iniciado el tratamiento se suprime la reproducción viral, que podría explicar la estabilidad posterior; todo esto fue independiente del tipo de régimen de TARGA usado. Concluyendo en ese estudio que no encontraron asociación de los IP con disminución de la DMO.

En nuestro estudio en la población de pacientes con VIH y uso de inhibidores de

proteasa no se observó una asociación entre los niveles de CD4 y la carga viral con los pacientes que presentaron alteraciones en la densidad mineral ósea. Esto se puede explicar porque el total de la población estaban con tratamiento antirretroviral previo a la realización de la densitometría; el 78% con carga viral indetectable y el 74% con cuantificación de linfocitos CD4 por arriba de 300 μ /L, lo que indica que la mayoría de los pacientes se encuentran con adecuado control terapéutico.

Lo que no se debe olvidar es la presencia de otros factores implicados en la patogenia de las alteraciones de la densidad mineral ósea como son el tabaquismo que mostro 26 (43.3%) pacientes con un consumo leve (Índice tabáquico <5 cajetillas/año), de estos pacientes: 19 (73%) presentó osteopenia y 4 (15.3%) osteoporosis.

El alcoholismo registró consumo intenso en el 50% de la población lo que significa que hay un consumo mayor de 50gr/día en hombre y 30gr/día en mujeres, el total de la población con dicho consumo eran hombres. Dentro de esa población se encontró 7 (43.7%) pacientes con osteopenia y 2 (12.5%) pacientes con osteoporosis.

En un estudio realizado por Wei-Chun Li ⁽²⁹⁾ y colaboradores se observó que la actividad física en pacientes con osteopenia, mejora el dolor, incrementa la movilidad y da mayor vitalidad, se menciona que después de dos años de un programa de ejercicio se relaciona con disminución del riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis. En la población del estudio se observó un 61.7% de pacientes con sedentarismo, de los cuales 17 (45.9%) presentaron osteopenia y 6 (16.2%) osteoporosis.

Y en las comorbilidades que se relacionan con alteraciones de la densidad mineral ósea

(infección por VHC, VHB, Diabetes Mellitus, insuficiencia hepática y neoplasias) sólo 11 (18%) pacientes presentaban dichas enfermedades y de éstos 5 (45.4%) presentaron osteopenia y 2 (18.1%) osteoporosis.

En cuanto al efecto que los IP ejercen sobre la DMO, recordemos que la información es no concluyente y escasa. Fakruddin et al, demostraron un incremento de la diferenciación osteoclástica en mujeres que recibían pautas con ritonavir. También se ha demostrado además de una disminución en la DMO, un incremento en los valores de marcadores del turnover óseo (osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y N-telopéptido) en pacientes con ritonavir, además el efecto inhibitor de la actividad enzimática del citocromo p450 podría favorecer el desarrollo de osteoporosis mediante el metabolismo hormonal exógeno, así como un efecto sobre la producción de vitamina D, todo esto afectando la densidad mineral ósea. Pero en diversos estudios ya expuestos previamente se establece una dificultad para manifestar una asociación directa de los IP sobre la densidad mineral ósea pues hay estudios que lo confirman y otros que lo rechazan.

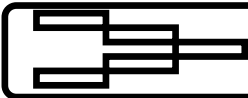
Sin embargo en este trabajo se encontró que si existe asociación entre el uso de inhibidores de proteasa y la presencia de alteraciones en la densidad mineral ósea. 78.6% de los pacientes que presentaron osteopenia usan IP y 53.8% de paciente que usan IP presentaron osteoporosis. Aunque no podemos deslindar la repercusión de otras causas en estos resultados son muy notorios los resultados.

Lo adecuado sería la realización a futuro de estudios con pacientes naïve e iniciar la terapéutica con IP, como se ha realizado en otros estudios, pero con pacientes sin la presencia de variables que tengan repercusión directa y bien establecida sobre la

densidad mineral ósea como serían el tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, etc.

En un estudio realizado por Hansen y cols ⁽¹⁷⁾ en donde se aleatorizaron dos grupos de pacientes con reciente diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo para toma de dos regímenes de tratamiento uno con zidovudina/lamivudina + efavirenz (INNTI) y el otro grupo con lopinavir/ritonavir + efavirenz(IP) con seguimiento a 144 semanas y estudiaron las alteraciones en DMO de columna lumbar y cuello fémur encontraron que la disminución de los niveles de CD4 se asocia con disminución de la DMO en cadera y columna, mismo datos que se correlaciona con lo encontrado por Brown y cols ⁽¹⁸⁾. También encontraron que la DMO tuvo un mayor descenso en las primeras 24 semanas para posteriormente estabilizarse, lo que sugiere que se debe a la infección activa del VIH y que una vez iniciado el tratamiento se suprime la reproducción viral, que podría explicar la estabilidad posterior.

En este estudio lo interesante fue lo observado en 15 pacientes que presentan menos de año y medio de evolución con la infección por VIH, una incidencia de 80% de osteopenia y 20% osteoporosis a pesar de que la mayoría se encuentra con carga viral indetectable al momento del estudio y niveles de CD4 estables por arriba de 300 μ /L; Se esperaría que como se observa en el estudio de Hansen la DMO se estabilizara una vez que la TARGA mostrara su efecto pues disminuye la actividad viral y sus efectos sobre los osteoclastos, sin embargo esto no se observo en los 15 pacientes mencionados



CONCLUSIONES

- ✚ En este estudio realizado en pacientes de la Clínica de VIH del Hospital Concentración Satélite se estable una relación estadísticamente significativa entre osteopenia-osteoporosis y uso de inhibidores de proteasa.
- ✚ La incidencia de osteopenia-osteoporosis en la población de pacientes con infección por VIH del Hospital Concentración Satélite es alta en el grupo de pacientes con uso de inhibidores de proteasa 55% para osteopenia y 11% para osteoporosis.
- ✚ La incidencia de osteopenia-osteoporosis en la población de pacientes sin uso de Inhibidores de proteasa fue significativamente baja en comparación con el grupo que si usa IP.
- ✚ No se observa una relación entre osteopenia-osteoporosis y carga viral.
- ✚ No hay relación entre osteopenia-osteoporosis y cuantificación de linfocitos CD4.
- ✚ La mayoría de los pacientes se encuentra con carga viral indetectable y con niveles de CD4 por arriba de 300 μ /L.
- ✚ La población de pacientes de la Clínica de VIH del Hospital Concentración Satélite es joven con promedio de edad 40 años y predominio masculino.

- ✚ En esta población la mayoría de los pacientes no fuma, pero un porcentaje importante presenta un tabaquismo leve con consumo menor de 5 cajetillas al año.
- ✚ La prevalencia de consumo de alcohol en esta población es alta con un consumo mayor de 50gr al día, que se clasifica en severa y todos los pacientes con dicha ingesta son hombres.
- ✚ El porcentaje de sedentarismo en esta población es del 61%
- ✚ En la población de la Clínica de VIH del Hospital Concentración Satélite el promedio de tiempo de diagnóstico con la infección es de 6.2 años.



ANEXO I

Nombre del paciente _____ Edad _____ años Clave
ISSEMyM: _____

Género: F M

Comorbilidades:

Nefropatía crónica: Si No

Infección VHB: Si No

Infección VHC: Si No

Diabetes Mellitus tipo 1 Si No

Neoplasias: Si No

¿Cuál? _____

Tiempo diagnóstico: _____ años _____ meses

Índice Tabáquico: Leve Moderado Severo

Alcoholismo: Leve Moderado Severo No consume

Carga viral: Indetectable Detectable _____ cop/ml

CD4: >1000 500 -1000 μ /L 301-500 μ /L 0 - 300 μ /L

Sedentarismo: Positivo Negativo

Uso de inhibidores de proteasa: Usa No usa

Tratamiento antirretroviral actual: _____

Tratamiento de comorbilidades: _____

Densitometría ósea axial: Normal T= >1DE
Osteopenia T=>-1 - <-2.5 DE
Osteoporosis T= >-2.5 DE



ANEXO II

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y
MUNICIPIOS
COORDINACION DE SERVICIOS DE SALUD



Lugar: Naucalpan, Estado de México

Fecha:

Nombre del paciente:

Clave:

En plena capacidad de mis facultades como paciente y bajo protesta de decir verdad, declaro que me ha sido informado sobre el protocolo de estudio y entiendo el diagnóstico presuncional del estado de salud que presento siendo este: osteopenia ()
osteoporosis () y que con fecha: acepto participar en el protocolo.

Asimismo comprendo las posibles complicaciones que se pueden presentar de no recibir tratamiento o de no consumirlo de la forma que se me explico como son: evolucionar hasta la osteoporosis o presentar fracturas óseas por estrés y los posibles beneficios esperados como evitar que continúe la pérdida de masa ósea y evitar las fracturas óseas. Siendo el pronóstico reservado a evolución.

Declaro igualmente que me fueron explicados a mi entera satisfacción y entiendo la gravedad del padecimiento, el tratamiento, los procedimientos a realizar, las alternativas terapéuticas, los riesgos médicos y los beneficios a corto, mediano y largo plazo, las posibles complicaciones, así como el pronóstico esperado.

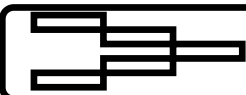
Sé y entiendo que durante los actos o procedimientos, el proyecto puede cambiar según lo crean necesarios los médicos responsables del mismo, los acepto y autorizó, consiento de forma libre y espontánea y sin ningún tipo de presión para que las médico: Dra. María Beatriz Perez Olguin Médico de Base con especialidad en Medicina Interna, Dra. Anabelen Trejo Segura Residente de Medicina Interna, para que realice el protocolo de estudio en la unidad médica Hospital Concentración Satélite.

Además autorizo que mi caso sea utilizado con fines de investigación, estadístico y en cualquier nivel de aprendizaje médico, bajo las normas bioéticas establecidas. De igual manera sé y comprendo que, por escrito, en cualquier momento puedo revocar el consentimiento que ahora otorgo.

AUTORIZA: NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL PACIENTE

FIRMA MEDICO: DRA MARIA BEATRIZ PEREZ OLGUIN MEDICO DE BASE

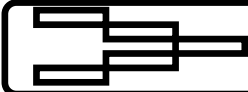
FIRMA MEDICO: DRA ANABELN TREJO SEGURA RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA



ANEXO III

Tabla de características basales de la población a estudiar

Característica	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento que se recolectaron los datos del estudio	Años cumplidos
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Hombre Mujer
Alcoholismo	Consumo excesivo de alcohol que pone en riesgo para padecer enfermedades expresado en gramos de alcohol	No consume ≤ 10 gr/d, Consumo leve <7.5 gr/d mujeres y <15 gr/d hombres, Consumo moderado 7.5 a 30gr/d mujeres y 15 a 50gr/d hombre y consumo intenso >30 gr/d mujeres y >50 gr/d hombres
Índice tabáquico	Cantidad de paquetes consumidos año Fórmula=(cigarrillos día)(años fumando)/20	Leve: 5 paquetes año Moderado: 5 a 15 paquetes año Severo: >15 paquetes año
Comorbilidades	Entidades patológicas crónicas obtenidas por la historia clínica	Diabetes Mellitus Enfermedad renal Insuficiencia hepática por VHC o VHB Neoplasias
Sedentarismo	Carencia de actividad física fuerte como el deporte, que pone al organismo humano en situación vulnerable para padecer diverso tipo de enfermedades	Realización de nula actividad física
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el Western Blot positivo hasta el momento que se recolectan los datos	Años y meses con el diagnóstico



BIBLIOGRAFIA

- 1) Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. *J Antimicrob Chemother*, 2007;60: 461-463
- 2) Gutiérrez Rodero F, Padilla Urrea S. Alteraciones del metabolismo óseo y necrosis avascular: ¿Un problema más para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana? *Med Clin (Barc)*.2002;119:103-108
- 3) Paton NIJ, Macallan DC, Griffin GE, et al. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int*. 1997;61:30-2
- 4) Buskila D, Gladman D, musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Rev. Infect. Dis*. 1990;12:223-235
- 5) Carr A, Miller J, Eisman JA, et al. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS*.2001;15:703-709
- 6) Moorea AL, Vashistb A, Sabina CA, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS*.2001;15:1731-1733
- 7) Jeal W, Barradell LB, McTavish D. Alendronate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 1997;53:415-434

- 8) Yin M, Modarresi R, Shane E, Santiago F. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy with ritonavir on induction of osteoclast-like cells in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2011;22: 1459-1468
- 9) Gallant JE, Stazewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3 year randomized trial. 903 Study Group. *JAMA.* 2004;292:191-201
- 10) Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone and mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14:63-67
- 11) Brown TT, Quaqish R. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a metaanalysis (abstract 87). 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and lipodistrophy in HIV. Dublin;2005:13-16
- 12) Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42:108-114
- 13) Meller W, Kleinschmidt A, Schmidt J, et al. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS.* 1990;4:527-535
- 14) García Aparicio AM, Muñoz Fernández S, González J, et al. Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol.* 2005,6:1-3
- 15) Bruera D, Luna Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17:1917-1923

- 16) Mondy K, Yarashesky K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in HIV-infected individuals. Clin Infect Dis. 2003;36:482-490
- 17) Hansen AB, Obel N, Nielsen H, Pedersen C y Gerstoft J. Bone mineral density changes in protease inhibitor-sparing vs nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy: data from a randomized trial. British HIV Association. 2011;12:157-165
- 18) Brown TT, Quagash RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS. 2006;20: 2165-2174
- 19) Duvivier C, Kolta S, Assoumou L y cols. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naïve patients. AIDS. 2009; 27: 817-824
- 20) Badiou S, De Boever CM, Terrier N, Baillat V. Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults?. J Infect, 2006;52: 335-338
- 21) CLN Woodward, AM Hall, IG Williams, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. British HIV Association. 2009;10:482-487
- 22) García H, Córdoba N, Marín J, Restrepo J. Osteoporosis en pacientes con hepatopatías crónicas: una complicación tardía poco conocida. A Colombiana gastrol. 2011. 292-303

- 23) George J, Ganesh H, Acharya S, Bandgar T. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.*2009; 15(28): 3516-22
- 24) Carey E, Balan V, Kremers W, Hay E. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: nor just a cholestatic problem. *Liver Transpl.*2003;9: 1166-1173
- 25) Campos Pastor M, López-Ibarra P, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo M. Intensive Insulin Therapy and Bone Mineral Density in type 1 Diabetes Mellitus: A prospective study. *Osteoporos Int.* 2000, 11: 455-459
- 26) Adams E. Dialysis Bone Disease. *Seminars in Dialysis.* 2000, 15(4): 277-289
- 27) Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343:604-610
- 28) Mondy K, Powderly WG, Claxton SA et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:426-431
- 29) Wei-Chun Li, Yi-Chan Chen, Rong-Sen Yan, Jau-Yih Tsauo. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation.* 2009, 23: 888-896pp
- Guaraldi G, Orland G, Madeddu G, et al. Alendronate reduces bone turnover in HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *HIV Clin Trials.* 2004;5:269-277

- 30) Fusby J, Kassmeier M, Palmer V, Perry G, cols. Cigarette smoke-induced effects on bone marrow B-cell subsets and CD4+:CD8+ T-cell ratios are reversed by smoking cessation: Influence of bone mass on immune cell response to and recovery from smoke exposure. *Inhalation toxicology*.2010;22(9): 785-796
- 31) Alviza-Negrín J, González E, Santolaria F, García- Valdecasas E, et al. Osteopenia in alcoholics: Effect of alcohol abstinence. *Alcohol & Alcoholism*. 2009, 44(5): 468-475
- 32) Yin J, Winzenberg T, Quinn S. Beverage-specific alcohol intake and bone loss in older men and women: a longitudinal study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011, 65: 526-532
- 33) Ahmadiéh H, Arabi A. Vitamins and bone health: beyond calcium and vitamin D. *Nutrition Reviews*.2011;69(10): 584-598
- 34) Guaraldi G, Orland G, Madeddu G, et al. Alendronate reduces bone turnover in HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *HIV Clin Trials*. 2004;5:269-277