

Panorama de la osteoporosis en pacientes con VIH

Overview of osteoporosis in HIV patients

María Elena Tello-Cajiao ¹, Sonia Dayana Riveros ¹, Alin Abreu-Lomba ^{1,2}

¹Especialización Medicina Interna,
Universidad Libre, Cali, Colombia

²Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

Recibido: 26 marzo 2023

Aceptado: 27 junio 2023

Correspondencia: María Elena Tello-Cajiao-
Correo: malenatello.315@gmail.com

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana, Osteoporosis, Densidad ósea, Agentes antirretrovirales, Vitamina D

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Bone Density, Osteoporosis, Anti-Retroviral Agents, Vitamin D.

Citación: Tello-Cajiao ME, Riveros SD, Abreu-Lombana A. Panorama de la osteoporosis en pacientes con VIH. *ijEPH*. 2023; 6(1): e-10288. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.1.10288.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Resumen

Introducción: La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un problema importante de salud pública. La terapia antirretroviral ha mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes; en consecuencia, la cronicidad de la infección ha conllevado a diversas complicaciones como las alteraciones del metabolismo mineral óseo.

Objetivo: resumir los principales factores que afectan la salud ósea en el paciente con VIH y que llevan al aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas en esa población.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de los principales factores que alteran el metabolismo mineral óseo en pacientes con VIH.

Resultados: el metabolismo mineral óseo en el paciente con VIH se afecta por factores tradicionales modificables, como la deficiencia de vitamina D y no modificables como la edad. Sin embargo, la presencia del virus, la respuesta inflamatoria inmune del huésped y la terapia retroviral también pueden disminuir la densidad mineral ósea.

Conclusión: la identificación e intervención precoz de los factores que afectan a la salud ósea en pacientes infectados por el VIH es imprescindible para reducir el riesgo de osteoporosis y fracturas.

Abstract

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection is an important public health problem. Antiretroviral therapy has significantly improved patient survival; as a consequence, the chronicity of the infection has led to several complications, including alterations in bone mineral metabolism.

Objective: Summarize the main factors that affect bone health in HIV patients and result in an increased risk of osteoporosis and fracture in this population.

Methods: A narrative review of the main factors that alter bone mineral metabolism in HIV patients was performed.

Results: Bone mineral metabolism in the HIV patient is affected by traditional modifiable factors such as vitamin D deficiency and non-modifiable factors such as age. However, the presence of the virus, the host immune inflammatory response and retroviral therapy may also decrease bone mineral density.

Conclusion: Early identification and intervention of factors affecting bone health in HIV-infected patients is imperative to reduce the risk of osteoporosis and fractures.

Introducción

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un importante problema de salud pública (1). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cerca de 38 millones de personas viven con la infección en la actualidad, con un acumulado de 650 mil personas fallecidas por condiciones asociadas a la infección a 2021 (2). Las estrategias globales enfocadas a poner fin a la epidemia para el 2030 se basan en lograr que el 95% de las personas infectadas cuenten con diagnóstico, el 95% de ellas tengan acceso a la terapia antirretroviral (TARV) y que el 95% consiga control de la infección (1). En ese sentido, el avance de la TARV combinada ha mejorado considerablemente la supervivencia de las personas seropositivas, disminuyendo la aparición de infecciones oportunistas y logrando una expectativa de vida cercana a la población general (1). En Colombia, la incidencia de VIH a 2021 fue de 33,5 personas infectadas por cada 100 mil habitantes, de las cuales se estima el 64% tuvo acceso a TARV (3).

Con la infección surgen diversas complicaciones a lo largo del ciclo vital del paciente, dentro de las que se cuentan las alteraciones del metabolismo mineral óseo (4,5). En ese respecto, ya se han estudiado los diferentes factores que impactan la salud ósea en el paciente con VIH. En esta revisión se comentarán los más relevantes.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre los factores que afectan la densidad mineral ósea en el paciente con diagnóstico de VIH, entre enero de 2000 y diciembre de 2022. La revisión se llevó a cabo en tres momentos: a) búsqueda del material documental, b) clasificación y selección de los artículos más relevantes a juicio de los autores, c) análisis y síntesis de la información. Un resumen de los resultados fue presentado en el primer simposio regional de Endocrinología “Nuevos saberes en endocrinología desde la perspectiva del residente”, realizado por la

Universidad Libre y la Clínica Imbanaco el 9 de diciembre de 2022 en Cali-Colombia.

Densidad mineral ósea e infección por VIH

La Densidad Mineral Ósea (DMO) se encuentra expuesta a cambios naturales a través del ciclo vital. Durante la infancia y la adolescencia se presenta una fase de crecimiento rápido en la que el depósito de minerales y la construcción de hueso es mayor que la tasa de resorción. Los determinantes del crecimiento óseo están mediados por señales hormonales, factores genéticos y ambientales. La masa ósea aumenta incluso después de que el crecimiento en altura se detiene, de manera que entre los 25 a 30 años alcanza su pico máximo. Después de los 35 años, se pierde entre el 0.3 a 0.5% de la densidad ósea anualmente, acentuándose en las mujeres tras la menopausia (4,5)

Varios son los factores modificables y no modificables que pueden agredir la salud ósea en el paciente con VIH (Figura 1). Los más prevalentes son la deficiencia de Vitamina D observada hasta en el 87.6% de los pacientes infectados y el tabaquismo en el 51.9%. Otros como el sedentarismo, la malnutrición, el abuso de drogas y alcohol, también potencian el declive de la DMO (4,6-8).

Diversos estudios han mostrado la alta prevalencia de osteoporosis y fracturas en la población con VIH. En el metaanálisis de Brown et al., se incluyeron 884 pacientes seropositivos provenientes de 20 estudios en su mayoría observacionales. Se encontró una reducción de la DMO en 67% de los pacientes, con una prevalencia de osteoporosis de hasta 15% en personas menores de 50 años (9,10). Los pacientes con VIH tienen al menos dos veces más probabilidad de presentar fracturas por fragilidad, siendo este riesgo mayor en las mujeres, los mayores de 47 años, los pacientes con bajos niveles de vitamina D, conteo de CD4+ menor de 200 células/mm³, coinfección por Virus de Hepatitis C (VHC), comorbilidad con diabetes mellitus y abuso de sustancias psicoactivas (5,10-12). La interacción de estos elementos con las alteraciones del sistema inmune dadas por el virus, potencian el

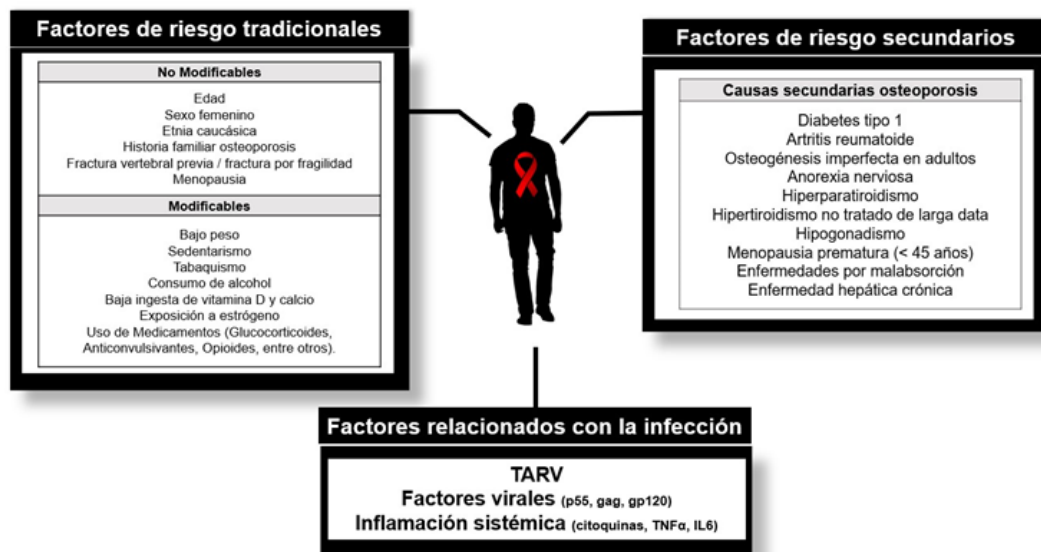


Figura 1. Factores que alteran la densidad mineral ósea en el paciente con VIH (adaptado de referencias (4,6,9))

riesgo de fractura. Como reportaron Gupta et al. (13), a menores conteos de CD4+ mayor fue la deficiencia de vitamina D, la osteopenia y la osteoporosis.

El efecto del VIH sobre el metabolismo óseo se relaciona con diferentes mecanismos patogénicos mediados principalmente por proteínas virales reguladoras, auxiliares y estructurales que, en conjunto, actúan como un potente estímulo de osteoclastogénesis, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y autofagia (9,14). Estos cambios alteran el eje RANK-RANKL-Osteoprotegerina (OPG). En primer lugar, la disfunción de linfocitos B y T conlleva a una baja producción de OPG, lo que disminuye el número y actividad de osteoblastos. Por otro lado, el microambiente proinflamatorio aumenta la expresión del receptor RANK y su ligando, induciendo la diferenciación de osteoclastos, promoviendo la desmineralización y la resorción ósea (14-16). En la Tabla 1 se resumen los principales cambios en el metabolismo óseo inducido por las proteínas virales.

Osteoporosis y Terapia Antirretroviral

El inicio de la TARV también impacta la salud ósea independiente de la infección por el virus (14). Como se observó en la subcohorte del estudio START (2015), la DMO sufre una disminución de entre 2 a 6% a nivel de la cadera y columna lumbar los primeros dos años de tratamiento, para luego estabilizarse (17,18). Este hecho parece relacionarse con la reconstitución inmunitaria que aumenta los marcadores de recambio óseo y el efecto tóxico de algunos grupos farmacológicos sobre el hueso (9,13,18).

El Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), un retroviral perteneciente a la familia de Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Inversa (NRTIs) es el medicamento que ha mostrado mayor impacto negativo en la DMO. Su efecto se encuentra mediado por toxicidad mitocondrial que conlleva a acidosis láctica, destrucción de la hidroxiapatita, hiperfosfatemia secundaria a disfunción tubular y osteodistrofia renal (19,20).

Tabla 1. Efecto de las proteínas virales del VIH sobre el metabolismo óseo (14)

Proteína viral	Función	Efecto en el metabolismo óseo
Tat	Involucrada en la transcripción reversa del genoma viral.	Disminución del número de MSC en medula ósea. Favorece la diferenciación de MSC a adipocitos, no osteoblastos. Aumento temprano en la actividad de NF-κB y la secreción de citocinas/quimiocinas. Estimula la osteoclastogénesis Mejora la diferenciación de monocitos a osteoclastos Mejora la actividad de osteoclastos
Nef	Múltiples funciones durante el ciclo de replicación viral.	Disminución del número de MSC en medula ósea. Senescencia temprana de osteoblastos. Mayor estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Inhibición temprana de la autofagia.
Rev	Síntesis de proteínas virales mayores	Aumenta la diferenciación de monocitos a osteoclastos. Aumenta la función de los osteoclastos. Aumenta las especies reactivas de oxígeno.
Vpr	Importación nuclear del complejo de pre-integración.	Mejora actividad osteoclástica. Aumenta la expresión de RANKL en células mononucleares periféricas.
p55-gag	Proteína estructural	Reducción de los depósitos de calcio. Reducción de la actividad de fosfatasa alcalina, niveles de BMP-2, RANKL y factor de transcripción pro-osteogénico 2 (RUNX 2) en los osteoblastos. Disminución de la osteogénesis.
gp120	Proteína estructural	Reducción de los depósitos de calcio. Reducción de la actividad de fosfatasa alcalina, niveles de BMP-2, RANKL y factor de transcripción pro-osteogénico 2 (RUNX2) en los osteoblastos. Aumento del factor de transcripción pro-adipogénico y la actividad del receptor de peroxisomas γ (PPARγ). Inducción de la apoptosis de osteoblastos in vitro por regulación al alza del TNF-α.

MSC: Mesenchymal Stem Cells, NF-κB: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand, BMP-2: Bone Morphogenic Protein-2, RUNX2: Runt-related transcription factor 2, PPARγ: Peroxisome Proliferator-activated receptor γ, TNF-α: Tumor Necrosis Factor Alpha

Por su parte, el Inhibidor No Nucleósido de Transcriptasa Inversa (NNRTIs) Efavirenz, actúa como inductor de las enzimas CYP2B6 y CYP3A, cuya expresión está regulada por la Vitamina D; sin embargo, la CYP3A cataliza la 4-hidroxilación de la 25 (OH)D3, por tanto, la inducción de esta enzima agota la cadena de producción de vitamina D y conlleva a su déficit (21). El uso de Inhibidores de Proteasa como Ritonavir (RTV) también han mostrado efectos in-vitro sobre la DMO, pero este hallazgo no ha sido concluyente en los estudios clínicos (22,23).

Según la cuenta de alto costo, en Colombia, el 58.1% de los esquemas de tratamiento tienen Tenofovir, el 56.3% Efavirenz y el 36.6% Ritonavir. Además, 45,2% de los pacientes son tratados con la combinación Tenofovir, Emtricitabina y Efavirenz (3). Dado lo anterior y el impacto que tiene la TARV sobre la salud ósea, se han venido sumando esfuerzos en investigación para desarrollar esquemas “Bone-friendly antiretroviral therapy” como alternativa efectiva contra el virus, pero con menor impacto sobre el metabolismo mineral óseo. Fármacos NRTIs como Tenofovir Alafenamida Fumarato (TAF), inhibidores de Integrasa como Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir o Inhibidores del CCR5 como Maraviroc, son importantes avances en hacia esa dirección (24).

Conclusión

El metabolismo mineral óseo en el paciente con VIH se ve afectado por factores tradicionales modificables y no modificables, además, por la presencia del virus, la respuesta inflamatoria inmune del huésped y la terapia retroviral. Las recomendaciones actuales para la evaluación y manejo de la enfermedad ósea solo se basan en la edad como requisito de tamización (mayores de 40 años), y en instrumentos como el FRAX (The Fracture Risk Assessment Tool) que tienen bajo rendimiento para predecir el riesgo de fractura en personas con VIH, las cuales en su mayoría, son población joven (25,26). Por lo tanto, las intervenciones deben estar encaminadas al abordaje temprano de factores de riesgo modificables, control de otras enfermedades crónicas, tamización y suplencia de vitamina D cuando sea necesario, desaconsejar el tabaquismo, entre otros. El uso de esquemas antirretrovirales amigables con la salud ósea y de medicamentos antirresortivos deben ser parte de las opciones de manejo e indudablemente, la investigación en el desarrollo de formas de prevenir y tratar las alteraciones de la densidad mineral ósea en el paciente con VIH.

Referencias

1. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013; 8: e81355. Doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0081355.
2. World Health Organization. The Global Health Observatory: HIV; 2022. Accessed: May 29 2023. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>.
3. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH en Colombia 2022. Bogotá: Cuenta de Alto Costo (CAC); 2023.

4. Kruger MJ, Nell TA. Bone mineral density in people living with HIV: a narrative review of the literature. *AIDS Res Ther*. 2017; 14: 35. Doi: 10.1186/S12981-017-0162-Y.
5. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3499-504. Doi: 10.1210/JC.2008-0828.
6. Finnerty F, Walker-Bone K, Tariq S. Osteoporosis in postmenopausal women living with HIV. *Maturitas* 2017;95:50-4. Doi: 10.1016/J.MATURITAS.2016.10.015.
7. Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Radaddi RM, Ardawi MSM. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures among healthy Saudi postmenopausal women: the CEOR Study. *Bone*. 2012; 50: 713-22. Doi: 10.1016/J.BONE.2011.11.024.
8. Atencio P, Cabello A, Conesa-Buendía FM, Pérez-Tanoira R, Prieto-Pérez L, Carrillo I, et al. Increased risk factors associated with lower BMD in antiretroviral-therapy-naïve HIV-infected adult male. *BMC Infect Dis*. 2021; 21: 1-8. Doi: 10.1186/S12879-021-06263-9/TABLES/4.
9. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int*. 2022; 110: 624. Doi: 10.1007/S00223-022-00946-4.
10. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006; 20: 2165-74. Doi: 10.1097/QAD.0B013E32801022EB.
11. Premaor MO, Compston JE. The Hidden Burden of Fractures in People Living With HIV. *JBM Plus*. 2018; 2: 247-56. Doi: 10.1002/JBM4.10055.
12. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 1061-8. Doi: 10.1093/CID/CIQ242.
13. Gupta P, Singh S, Mahto S, Sheoran A, Garga U, Lal A, et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density in treatment-naïve HIV-infected patients and its correlation with CD4 cell counts. *Tzu-Chi Medical J*. 2021; 33: 49. Doi: 10.4103/TCMJ.TCMJ_177_19.
14. Delpino MV, Quarleri J. Influence of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Bone Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 502. Doi: 10.3389/FENDO.2020.00502/BIBTEX.
15. van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JE, Stitz J. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(2):138. Doi: 10.3390/TOXINS14020138.

16. Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover - role of the immune system. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 518-32. Doi: 10.1038/NRENDO.2016.91.
17. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9):795-807. Doi: 10.1056/NEJMOA1506816.
18. Carr A, Grund B, Schwartz A V., Avihingsanon A, Badal-Faesen S, Bernadino JI, et al. The rate of bone loss slows after 1-2 years of initial antiretroviral therapy: final results of the Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START) bone mineral density substudy. *HIV Med.* 2020; 21: 64-70. Doi: 10.1111/HIV.12796.
19. Han WM, Wattanachanya L, Apornpong T, Jantrapakde J, Avihingsanon A, Kerr SJ, et al. Bone mineral density changes among people living with HIV who have started with TDF-containing regimen: A five-year prospective study. *PLoS One.* 2020; 15: e0230368. Doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0230368.
20. Woodward CLN, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med.* 2009; 10: 482-7. Doi: 10.1111/J.1468-1293.2009.00716.X.
21. Nylén H, Habtewold A, Makonnen E, Yimer G, Bertilsson L, Burhenne J, et al. Prevalence and risk factors for efavirenz-based antiretroviral treatment-Associated severe Vitamin D deficiency a prospective cohort study. *Medicine (United States).* 2016; 95 (34): e4631. Doi: 10.1097/MD.0000000000004631.
22. Wang MWH, Wei S, Faccio R, Takeshita S, Tebas P, Powderly WG, et al. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. *J Clin Invest.* 2004; 114: 206-13. Doi: 10.1172/JCI15797.
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: 817-24. Doi: 10.1097/QAD.0B013E328328F789.
24. Shiao S, Arpadi SM, Yin MT. Bone Update: Is It Still an Issue Without Tenofovir Disoproxil Fumarate? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020; 17: 1-5. Doi: 10.1007/S11904-019-00474-1/METRICS.
25. Buchacz K, Armon C, Palella FJ, Novak RM, Fuhrer J, Tedaldi E, et al. The HIV Outpatient Study-25 Years of HIV Patient Care and Epidemiologic Research. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(5): ofaa123. Doi: 10.1093/OFID/OFAA123.
26. 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. Doi: 10.1093/CID/CIV010.

©Universidad Libre 2023. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

