



Universidad
de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (D420)

**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PREDICTIVA
DE FRACTURAS ÓSEAS NO TRAUMÁTICAS
EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH**

Tesis Doctoral presentada por
PILAR VIZCARRA

Directores:

DR. SANTIAGO MORENO GUILLÉN

DR. JOSÉ LUIS CASADO OSORIO

Alcalá de Henares, 2023

A mi mamá, por ser mi ejemplo a seguir;

*A Mat, mi compañero de aventuras, por darme confianza, cariño y
fuerzas durante el camino;*

*A mi hermano, Agus, Úrsu y Austri por mantenerme cerca y
compartir nuestra vida;*

*A toda mi familia, por enseñarme a ser feliz, por ser mi estructura
y apoyarme incondicionalmente en mis proyectos.*

“Las hipótesis, en la ciencia como en la vida, son siempre peligrosas”

Albert Camus, La Peste

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar a mi mentor, Pepe Casado, por compartir su conocimiento y experiencia y trabajar a la par. Por mantener el foco en los pacientes. Por abrir el camino de la investigación y dejarme andar. Estas líneas injustas no llegan a expresar todo mi agradecimiento hacia ti.

A Santi Moreno, por su ejemplo y humanidad. Gracias por darme oportunidades y herramientas cada vez que las necesitaba. A todos mis compañeros del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal, por acogerme y compartir las mejores enseñanzas y consejos.

A mis raíces en el Hospital San Martín de La Plata; a Gloria, quien encendió mi interés en el cuidado de las personas con VIH. A mis amigas, que hacen más divertido el día a día y más corta la distancia. A Julio González Montaner y Silvia Guillemi, por hacerme parte de su equipo y confiar en mí.

A todos los que colaboraron en este proyecto. A la Red de Investigación en SIDA, por el esfuerzo en generar y recopilar datos de calidad y cederlos para apoyar el avance de la investigación en el VIH. A sus coordinadoras, por acompañar el proceso y hacerlo más fácil. A Alfonso Muriel por su aporte y su paciencia con el análisis estadístico. A nuestros pacientes, por enseñarnos cada día.

Gracias a todos por ayudarme a llegar hasta acá.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	17
RESUMEN	19
ABSTRACT	21
I. INTRODUCCIÓN.....	23
1. GENERALIDADES SOBRE EL VIH.....	25
1.1. Origen y ciclo biológico.....	25
1.2. Situación epidemiológica	26
1.3. Historia natural	27
1.4. Diagnóstico	29
1.5. Tratamiento antirretroviral	29
1.6. Eventos no SIDA	30
2. ENFERMEDAD ÓSEA EN LAS PERSONAS CON VIH.....	30
2.1. Generalidades	30
2.2. Epidemiología	32
2.2.1. Epidemiología en la población general	32
2.2.2. Epidemiología en la población con VIH	33
2.3. Fisiopatogenia	33
2.4. Factores de riesgo	35
2.4.1. Factores de riesgo tradicionales.....	36
2.4.2. Factores de riesgo específicos de la población con VIH.....	36
3. ¿CÓMO PREDECIR EL RIESGO DE FRACTURAS?.....	37
3.1. Particularidades de la predicción de fracturas en la población con VIH.....	38
4. ALCANCES DE LA TESIS	39
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
1. HIPÓTESIS.....	43
2. OBJETIVOS.....	43

2.1. Objetivo general	43
2.2. Objetivos específicos	43
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
1. DISEÑO	47
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	47
2.1. Descripción de la cohorte prospectiva de pacientes adultos con infección por VIH del Hospital Universitario Ramón y Cajal	47
2.2. Descripción de la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA.....	48
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	48
4. VARIABLES Y DEFINICIONES	49
4.1. Variables dependientes.....	49
4.2. Variables independientes.....	50
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52
5.1. Validación de las herramientas FRAX y QFracture en la CoRIS.....	52
5.2. Derivación del modelo predictivo de fracturas por fragilidad en las PVV "FRESIA".....	53
5.3. Validación del modelo FRESIA en la CoRIS.....	54
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	55
IV. RESULTADOS.....	57
1. RESULTADOS DE: "Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection"	59
2. RESULTADOS DE: "Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV"	61
3. RESULTADOS DE: "Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV"	67
4. RESULTADOS DE: "Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools" ..	73
5. RESULTADOS DE: "A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model"	81
V. DISCUSIÓN	91
1. Distribución de la densidad mineral ósea en la población con VIH.....	93

2. Discordancia de la masa ósea en cadera y columna en la población con VIH.....	94
3. Utilidad del FRAX en la selección de candidatos para la evaluación con DXA.....	96
4. Validación de FRAX y QFracture en la población con VIH.....	98
5. Derivación y validación del modelo FRESIA en la población con VIH.....	99
6. Limitaciones de los estudios que componen esta Tesis.....	101
VI. CONCLUSIONES.....	103
VII. DECLARACIÓN.....	107
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	111
IX. ANEXOS: PUBLICACIONES.....	125
Anexo 1.....	129
Anexo 2.....	133
Anexo 3.....	141
Anexo 4.....	151
Anexo 5.....	162

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> Manifestaciones y estadios clínicos de la infección por VIH.	28
<i>Tabla 2.</i> Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la columna lumbar y cuello femoral en hombres según la edad.	59
<i>Tabla 3.</i> Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la columna lumbar y cuello femoral en mujeres según la edad.	60
<i>Tabla 4.</i> Características de la población global y de los pacientes con discordancia, según el lugar de menor DMO.	62
<i>Tabla 5.</i> Factores asociados con la discordancia en las categorías de T-score. Análisis de regresión logística multivariante.	66
<i>Tabla 6.</i> Características basales de los 217 pacientes incluidos.	69
<i>Tabla 7.</i> Características basales de los individuos incluidos frente a los excluidos por falta de datos.	74
<i>Tabla 8.</i> Características basales de la población según la presencia de fracturas por fragilidad. ..	76
<i>Tabla 9.</i> Tasa de incidencia de fracturas por fragilidad estratificada por edad y sexo.	76
<i>Tabla 10.</i> Tasa de incidencia de fracturas por fragilidad según sitio de fractura y edad.	77
<i>Tabla 11.</i> Discriminación de fracturas por FRAX y QFracture utilizando los umbrales recomendados y los puntos de corte del decil superior de riesgo para cada herramienta.	78
<i>Tabla 12.</i> Calibración de las herramientas FRAX y QFracture en relación con las tasas de fractura por fragilidad observadas a 10 años, globalmente y por quintil de riesgo predicho.	79
<i>Tabla 13.</i> Calibración de la herramienta FRAX en relación con las tasas de fractura por fragilidad observadas a 10 años utilizando los umbrales de evaluación recomendados en personas con VIH.	81
<i>Tabla 14.</i> Características basales de la población según la presencia de fracturas por fragilidad. ..	82
<i>Tabla 15.</i> Tratamiento de los datos faltantes.	83
<i>Tabla 16.</i> Variables asociadas con la incidencia de la primera fractura por fragilidad en la cohorte CoRIS. Análisis de regresión univariante con riesgos competitivos e imputación múltiple.	84
<i>Tabla 17.</i> Modelo de predicción de las primeras fracturas por fragilidad en la cohorte CoRIS.	85
<i>Tabla 18.</i> Calibración de FRESIA a 5 años para las fracturas por fragilidad en la cohorte de derivación – CoRIS, 2004 – 2020.	87

<i>Tabla 19.</i> Calibración de FRESIA y FRAX a diez años para las fracturas por fragilidad en la cohorte de derivación - CoRIS, 2004 – 2020.	87
<i>Tabla 20.</i> Calibración temporal de FRESIA para las fracturas por fragilidad a cinco y diez años - CoRIS, 2004 – 2020.	88
<i>Tabla 21.</i> Reclasificación de la predicción de fracturas por fragilidad a diez años por FRESIA en comparación con FRAX, por categoría de riesgo.	90

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Ciclo biológico del VIH.	26
<i>Figura 2.</i> Distribución de la densidad mineral ósea en unidades de desviación estándar, en mujeres jóvenes y sanas.	31
<i>Figura 3.</i> Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida.	34
<i>Figura 4.</i> Principales factores hormonales que regulan el remodelado óseo.	35
<i>Figura 5.</i> Definiciones de discordancia en las categorías de DMO.	50
<i>Figura 6.</i> Densidad mineral ósea en cuello femoral en la cohorte estadounidense NHANES,105 en la cohorte multicéntrica española Díaz-Curiel y cols.103 y en la cohorte de pacientes con VIH del Hospital Universitario Ramón y Cajal en función del sexo.	61
<i>Figura 7.</i> Prevalencia de osteoporosis según el T-score en toda la cohorte y según la edad.	63
<i>Figura 8.</i> Prevalencia de concordancia de la DMO según el T-score (barras rojas), discordancia basada en una menor densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL, barras azules) y discordancia debida a una menor densidad mineral ósea en el cuello femoral (DMO-CF, barras amarillas), global y por edad.....	64
<i>Figura 9.</i> Prevalencia de baja DMO según el Z-score en ambas localizaciones, solo en la columna lumbar y solo en el cuello femoral, en toda la cohorte y según la edad.....	64
<i>Figura 10.</i> Prevalencia de concordancia según el Z-score, discordancia basada en una menor densidad mineral ósea en la columna lumbar y discordancia debida a una menor densidad mineral ósea en el cuello femoral, global y por edad.	65
<i>Figura 11.</i> Riesgo estimado de fractura mediante la herramienta FRAX en un subgrupo de 208 individuos con datos completos sobre factores de riesgo de enfermedad ósea.	67
<i>Figura 12.</i> Probabilidad de fractura a diez años según la localización y edad.	70
<i>Figura 13.</i> Probabilidad de fractura a diez años según localización y sexo.....	71
<i>Figura 14.</i> Probabilidad de fractura a diez años según la presencia de factores secundarios de osteoporosis.	72
<i>Figura 15.</i> Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la evolución de la DMO (delta DMO) y el puntaje de FRAX con DMO para el riesgo de fractura de cadera.	73
<i>Figura 16.</i> Curvas de Kaplan-Meier para las probabilidades mantenerse libre de fracturas por fragilidad en personas con VIH, por sexo.	78
<i>Figura 17.</i> Calibración de las herramientas FRAX y QFracture en relación con las tasas de fractura por fragilidad observadas a 10 años, por edad.	80

<i>Figura 18.</i> Área bajo la curva ROC para los modelos FRESIA y FRAX en la cohorte de derivación - CoRIS, 2004 – 2020.	85
<i>Figura 19.</i> Calibración global de los modelos FRESIA y FRAX para las fracturas por fragilidad en la cohorte de derivación - CoRIS, 2004 – 2020.	86
<i>Figura 20.</i> Calibración global de FRESIA para las fracturas por fragilidad en la cohorte con datos completos.	88
<i>Figura 21.</i> Reclasificación de la predicción de fracturas por fragilidad a diez años por FRESIA en comparación con FRAX.	89
<i>Figura 22.</i> (A) Umbral de intervención dependiente de la edad propuesto para FRESIA. (B) Proporción de individuos por edad en la cohorte de derivación y en la cohorte de casos completa por debajo y encima del umbral de intervención propuesto dependiente de la edad.	90

ABREVIATURAS

- AR, artritis reumatoide
- ARN, ácido ribonucleico
- AUC, área bajo la curva ROC
- BHIVA, Asociación Británica del VIH
- CDC, Centre for Disease Control
- CEIC, Comité Ético de Investigación Clínica
- CF, cuello femoral
- CL, columna lumbar
- CoRIS, Cohorte de la Red de Investigación en SIDA
- CSF-1, factor estimulante de colonias 1
- DE, desviación estándar
- DMO, densidad mineral ósea
- DXA, absorciometría dual de rayos X
- EACS, European AIDS Clinical Society
- EE, error estándar
- ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERC, enfermedad renal crónica
- FRAX, Fracture Risk Assessment Tool
- GeSIDA, Grupo de Estudio del SIDA
- HR, hazard ratio
- IC, interval de confianza
- IDU, usuarios de drogas inyectables
- IGF-1, factor insulinosímil 1
- IMC, índice de masa corporal
- INI, inhibidores de la integrasa
- IPp, inhibidores de la proteasa potenciados
- ISCD, Sociedad Internacional de Densitometría Clínica
- ITIANN, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

- ITIAN, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa
- LES, lupus eritematoso sistémico
- NA, no aplica
- NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey
- O/E, cociente de probabilidad observada vs esperada
- OH, hidroxilo
- OMS, la Organización Mundial de la Salud
- OPG, osteoprotegerina
- PTH, parathormona
- PVV, personas con VIH
- RANKL, receptor del factor nuclear kappa b
- RIC, rango intercuartílico
- sHR, cocientes de subriesgos
- SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- TAF, tenofovir alafenamida
- TAR, tratamiento antirretroviral
- TDF, tenofovir disoproxil fumarato
- TFG_e, tasa de filtración glomerular estimada
- TGF- β , factor de crecimiento transformante beta
- TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa
- TSH, hormona estimulante del tiroides
- VHB, virus de la hepatitis B
- VHC, virus de la hepatitis C
- VIH, virus de la inmunodeficiencia humana
- VPN, valor predictivo negativo
- VPP, valor predictivo positivo

RESUMEN

A medida que las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVV) envejecen, su atención sanitaria se centra cada vez más en mejorar su calidad de vida a largo plazo y prevenir las complicaciones crónicas asociadas a su enfermedad. Entre ellas, destaca el elevado riesgo de baja masa ósea, osteoporosis y fracturas por fragilidad, que pueden dar lugar a hospitalizaciones, reducción de la calidad de vida, mayores costes y muerte. Además, las PVV pueden sufrir fracturas por fragilidad a una edad más temprana que la población general, lo que agrava aún más el impacto individual y social de estos resultados. La identificación precoz de individuos con osteoporosis y alto riesgo de fracturas es crucial para la toma de decisiones clínicas.

Los artículos que componen esta Tesis Doctoral describen una menor densidad mineral ósea (DMO) en las PVV comparado con la población general para todas las categorías de edad, con una prevalencia osteoporosis mayor al 20%. El 44% de las PVV presentó discordancia en la categoría de T-score en diferentes localizaciones anatómicas, predominando una menor DMO en la columna lumbar que en la cadera. El sexo masculino (odds ratio, OR 3,533; intervalo de confianza, IC 95% 1,587-11,10) y la duración de la infección por VIH (OR 1,008; IC 95% 1,001-1,016 por mes) y del tratamiento antirretroviral (OR 1,007; IC 95% 1,001-1,016 por mes) se asociaron independientemente con una menor DMO en la columna.

Los umbrales de FRAX recomendados por las guías actuales demostraron no ser útiles para detectar la baja DMO en las PVV, para definir la elegibilidad para realizar una densitometría, ni para predecir la pérdida ósea durante el seguimiento, limitando el acceso a intervenciones preventivas. Además, las herramientas FRAX y Qfracture subestimaron el riesgo de fracturas, con tasas de fracturas observadas entre 1,67 y 11,23 veces superiores a las tasas estimadas.

Teniendo cuenta estas limitaciones, se presenta el desarrollo del modelo FRESIA, derivado de una cohorte multicéntrica de PVV. FRESIA predijo con exactitud el riesgo de fracturas por fragilidad a cinco y diez años, con un área bajo la curva de 0,768 (IC 95% 0,722-0,814), y tasas de fracturas estimadas similares a las observadas. Además, el modelo demostró una mejor discriminación y calibración que la herramienta FRAX, mejorando la clasificación de más del 35% de los individuos con fracturas por fragilidad.

En conclusión, dada las particularidades de la enfermedad ósea en las PVV, las herramientas predictivas actuales resultan deficientes en la estimación del riesgo de fracturas. El modelo FRESIA proporciona una forma más precisa de predecir el riesgo de fractura por fragilidad y mejorar la estratificación de las PVV, lo que lo convierte en una herramienta valiosa en la práctica clínica.

ABSTRACT

As people living with the human immunodeficiency virus (PWH) age, the focus of their healthcare shifts towards improving their long-term quality of life and preventing the chronic complications associated with their disease. Osteoporosis and fragility fractures pose significant risks for this population, leading to hospitalization, reduced quality of life, increased costs, and even mortality. Moreover, PWH may experience these fractures at a younger age, exacerbating the personal and societal impact of these outcomes. Therefore, early identification of individuals with osteoporosis and a high risk of fractures is crucial for informed clinical decision-making.

The articles included in this thesis have demonstrated a consistent pattern of lower bone mineral density (BMD) in PWH compared to the general population across all age groups, with a prevalence of osteoporosis exceeding 20%. Additionally, a significant proportion of PWH exhibited discordance in the T-score category across different anatomical sites, with lower BMD predominantly observed in the lumbar spine rather than the hip. Several factors, such as male gender, duration of HIV infection, and antiretroviral treatment, were independently associated with lower BMD at the spine.

Current guidelines recommend the use of FRAX tool for screening of bone disease, which have limited utility in detecting low BMD in PWH and predicting bone loss over time. This limitation hinders access to preventive interventions. Furthermore, both the FRAX and Qfracture tools underestimated fracture risk, with observed fracture rates significantly exceeding the estimated rates.

To overcome these limitations, the FRESIA model was developed based on a cohort of PWH. The model accurately predicted the five- and ten-year risk of fragility fractures, with estimated fracture rates similar to those observed. Notably, FRESIA exhibited better discrimination and calibration compared to the FRAX tool and improved the classification of over 35% of individuals with fragility fractures.

In conclusion, the findings from this thesis address the particulars of bone disease and fracture risk estimation in PWH. The FRESIA model provides a more accurate and effective way to predict fragility fracture risk and improve classification, making it a valuable tool for clinicians in the management of PWH.

I. INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES SOBRE EL VIH

1.1. Origen y ciclo biológico

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus del género *lentivirus*. La pandemia mundial es causada por dos *lentivirus* genéticamente diversos, el VIH-1 y el VIH-2, que se introdujeron a través de múltiples transmisiones entre especies de virus de la inmunodeficiencia simia desde primates no humanos a humanos. El origen del VIH-1 se ha documentado en la zona de Kinshasa en la actual República Democrática del Congo alrededor de 1920, desde donde se propagó a otras zonas del África subsahariana, África occidental, Europa y el resto del mundo.¹ No fue hasta 1983 en que fue aislado por primera vez y asociado al síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) descrito en los años previos.² Distintas transmisiones virales zoonóticas dieron lugar a los grupos del VIH-1 M (Major), O (Outlier), N (nonM, non-O) y el más reciente grupo P. Aproximadamente el 90% de las infecciones por VIH-1 se clasifican como grupo M, el cual se subdivide en nueve subtipos (A-D, F-H, J, K) con distribución geográfica característica.³ En Europa predomina el subtipo B.

Los viriones del VIH son partículas esféricas de un tamaño de 100 nm de diámetro. Su estructura está compuesta de una envoltura lipoproteica y una nucleocápside central.⁴ En su interior se encuentra el genoma viral, constituido por dos moléculas de ARN de cadena simple capaz de integrarse en el genoma celular, y las enzimas necesarias para permitir la replicación viral: el complejo transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa.⁵

La principal diana del VIH son los linfocitos T CD4 activados (Figura 1). Otras células con receptores CD4 también se infectan, incluidos los linfocitos T CD4 en reposo, los monocitos y macrófagos, y las células dendríticas. La entrada en la célula se produce a través de interacciones entre el virus, los receptores CD4 y los correceptores de quimiocinas, CCR5 o CXCR4, provocando un cambio conformacional que permite la fusión e internalización de la nucleocápside viral en el citosol de la célula huésped.⁶ Una vez allí, la enzima transcriptasa inversa produce la retro transcripción del ARN viral a ADN, el cual es transportado al núcleo e integrado en el genoma celular mediante la acción de la integrasa constituyendo la forma proviral del VIH-1. Tras la integración del genoma viral, éste puede permanecer latente o transcribirse y traducirse a proteínas virales que serán procesadas por la proteasa viral y finalmente ensambladas para formar partículas virales maduras o viriones.⁵

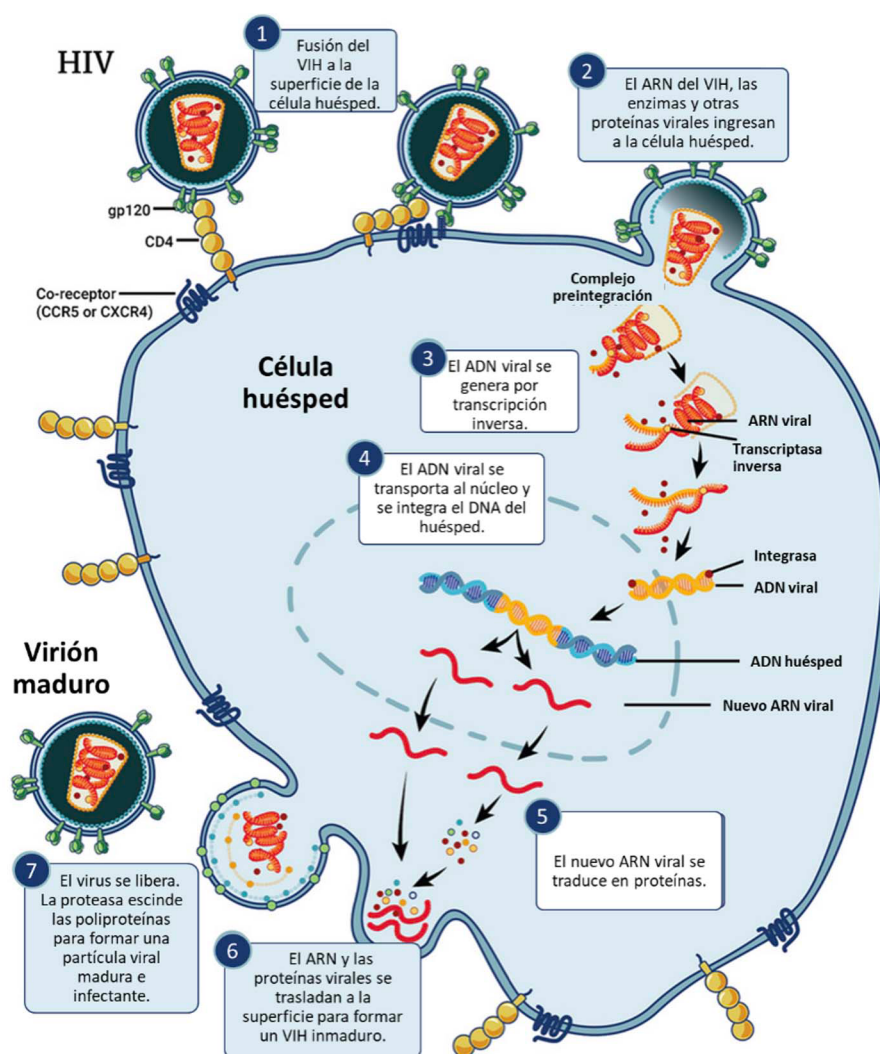


Figura 1. Ciclo biológico del VIH (Traducido de <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>, acceso 22/03/2023).

1.2. Situación epidemiológica

En la actualidad, 38,4 millones de personas viven con el VIH en todo el mundo, pero menos de 29 millones tiene acceso al tratamiento antirretroviral (TAR), produciéndose unas 680.000 de muertes a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA cada año. Según las últimas estimaciones a nivel mundial, 1,5 millones de personas se infectaron de VIH en el 2021.⁷

En España, se estima que hay unas 150.000 personas viviendo con VIH (PVV), lo que representa una prevalencia de VIH del 0,32%. Se estima que un 87% de las PVV conoce su diagnóstico y un 97% de las personas diagnosticadas reciben tratamiento antirretroviral.⁸ Según la Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH del 2022, la media de edad de la población infectada fue de 49 años, y más de la mitad eran mayores de 50 años.⁹ En el 2021 se notificaron 2.786 nuevos diagnósticos de VIH en España, el 86,1% de ellos eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años. Desafortunadamente, casi el 50% de los nuevos diagnósticos fueron tardíos, en personas con recuentos de linfocitos T CD4 menores a 350 células/mm³.¹⁰

Las principales vías de transmisión del VIH son la sexual no protegida, la relacionada con el uso de drogas parenterales y la perinatal. Esta última representaba el 13-40% de las infecciones antes de disponer de TAR de alta eficacia en países de bajos recursos. Actualmente, la transmisión heterosexual es la principal vía de transmisión (80%) en estas regiones. En España y otros países de altos recursos, el uso de drogas parenterales supuso un mecanismo de transmisión importante a principios de la pandemia, mientras que en la actualidad el sexo entre hombres representa más de la mitad de las nuevas infecciones.¹⁰

1.3. Historia natural

La transmisión del VIH a través de las membranas mucosas generalmente se establece mediante virus que tienen propiedades fenotípicas únicas, incluyendo el uso de correceptores CCR5 y la interacción potenciada con células dendríticas que funcionan como agentes de diseminación del virus en la fase aguda de la infección, y como reservorios del VIH en fases crónicas.⁶ La primoinfección es seguida de un rápido aumento de la replicación del VIH y la carga viral con diseminación en los tejidos linfoides. Paralelamente, la infección de los linfocitos CD4 provoca su activación y una inducción sorprendente de citocinas y quimiocinas inflamatorias, con un descenso marcado de los CD4 durante el cual suele presentarse el síndrome retroviral agudo e incluso pueden manifestarse infecciones oportunistas.¹¹

En la medida en que avanza la respuesta inmune inicial, se producen anticuerpos no neutralizantes y linfocitos T CD4 y CD8 específicos frente al VIH consiguiendo una disminución temporal del ARN del VIH en sangre, denominado *set point* viral.⁶ El valor de *set point* determina la velocidad de progresión de la enfermedad en ausencia de TAR.¹² Si bien la mayoría de los pacientes con menos de 1.000 copias/mL de ARN del VIH generalmente no progresan a SIDA incluso a los 12 años de la infección primaria, más del 80% de los pacientes pueden desarrollar SIDA a los 2 años de la infección si la carga viral permanece en niveles por encima de 100.000 copias/mL.¹³

El control del VIH en este estadio intermedio permite la recuperación parcial de los CD4 haciendo que los pacientes se mantengan asintomáticos. Sin embargo, sin tratamiento, se produce el agotamiento inmune que, lejos de eliminar al virus, selecciona la aparición de mutaciones en epítomos clave, lo que a menudo conduce a una evasión o escape inmune.¹⁴ Así, se alcanza una nueva pérdida del control viral y descenso progresivo de linfocitos CD4 reflejado clínicamente como síntomas constitucionales y, más tarde, enfermedades definitorias de SIDA y muerte (Tabla 1).¹⁵

Primoinfección	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomático • Síndrome retroviral agudo
Estadio intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomático • Síntomas constitucionales, como fiebre (>38,5°C) o diarrea de más de 1 mes de duración • Linfadenopatía persistente no explicada • Leucoplasia oral vellosa • Candidiasis vulvovaginal persistente o resistente • Enfermedad inflamatoria pélvica • Displasia cervical moderada o grave/carcinoma cervical in situ • Púrpura trombocitopénica idiopática • Angiomatosis bacilar • Neuropatía periférica • Herpes zóster que afecta a 2 o más episodios o a 1 o más dermatomas
	<p>Infecciones bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía recurrente • Sepsis por <i>Salmonella</i> recurrente • <i>Mycobacterium avium complex</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i>, diseminado o extrapulmonar • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de cualquier localización, pulmonar, diseminada o extrapulmonar • Otras micobacteriosis, diseminadas o extrapulmonar <p>Infecciones micóticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> • Candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar • Criptococosis, extrapulmonar • Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar <p>Infecciones virales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinitis por citomegalovirus
Estadio avanzado:	
Enfermedades marcadoras de SIDA	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por citomegalovirus (otras localizaciones excepto hígado, bazo o ganglios) • Herpes simple: úlceras crónicas (>1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis o esofagitis • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Síndrome de emaciación atribuido al VIH • Encefalopatía atribuida al VIH <p>Infecciones parasitarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis cerebral • Criptosporidiosis intestinal crónica (>1 mes de duración) • Isosporiasis intestinal crónica (>1 mes de duración) <p>Neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer invasivo de cuello uterino • Sarcoma de Kaposi • Linfoma de Burkitt • Linfoma inmunoblástico • Linfoma primario del sistema nervioso central

Tabla 1. Manifestaciones y estadios clínicos de la infección por VIH.

1.4. Diagnóstico

Conociendo la brecha entre las PVV que conocen su diagnóstico y aquellas aún no diagnosticadas, resulta evidente que deben continuarse los esfuerzos para mejorar la capacidad de diagnóstico. Para las personas que desconocen su estado de infección, acceder a las pruebas diagnósticas es el primer paso para mantener su salud y prevenir la transmisión del VIH.¹⁶

Las guías del Ministerio de Sanidad de España recomiendan realizar el cribado de la infección por VIH con técnicas de ELISA de cuarta generación, que incluyen la determinación simultánea de anticuerpos (anti-VIH-1 y anti-VIH-2) y de antígeno p24 del VIH-1.¹⁷ Estas técnicas presentan una excelente sensibilidad (99-100%) y reducen a 2-4 semanas el tiempo entre la adquisición de la infección y la detección de un resultado positivo al VIH respecto a las técnicas de tercera generación, que solo detectan anticuerpos.^{18,19} Los resultados positivos son confirmados con técnicas que diferencien anticuerpos frente al VIH-1 y VIH-2 tales como el Western Blot y el Inmunoblot Recombinante.¹⁷

En el año 2017, los CDC de Estados Unidos actualizaron el algoritmo diagnóstico del VIH para incluir situaciones particulares. En personas con pruebas de cribado negativas, si existe la posibilidad de una infección muy temprana, se recomienda realizar una prueba de detección de ácido nucleico del VIH-1, o solicitar una nueva muestra y repetir el algoritmo según las guías previas. Las pruebas de detección de ácido nucleico del VIH-1 también deben ser utilizadas en caso de discordancia entre los resultados de pruebas de cribado positivas y pruebas confirmatorias negativas o indeterminadas.²⁰

1.5. Tratamiento antirretroviral

Desde finales de la década de los 90 se han desarrollado seis familias de fármacos antirretrovirales, incluyendo más de 40 fármacos y combinaciones, que permitieron suprimir la replicación viral transformando la infección por VIH en una enfermedad crónica. Los objetivos del TAR son conseguir la máxima y más duradera supresión de la carga viral plasmática, restablecer y preservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a la replicación del VIH-1 y su efecto sobre otras comorbilidades, aumentar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH-1.²¹

Basados en los resultados de grandes ensayos clínicos aleatorizados, las guías del Grupo de estudio del SIDA (GeSIDA), recomiendan iniciar el TAR en todas las PVV, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos T CD4. Como excepción podrían considerarse los controladores de élite, que son aquellas PVV que mantienen carga viral indetectable de forma mantenida sin TAR.^{22,23} Los regímenes de TAR preferentes combinan dos o tres fármacos incluyendo un inhibidor de la integrasa (INI) de segunda generación (bictegravir o dolutegravir). Solo una pauta de dos fármacos es de uso preferente para el inicio del TAR (dolutegravir/lamivudina) mientras que las otras combinaciones incluyen dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN) junto al INI.²¹ Con estas combinaciones, se alcanza una carga viral plasmática indetectable en más del 85% de los pacientes a las 48 semanas del inicio del tratamiento.²⁴

Los regímenes actuales recomendados son menos tóxicos, más efectivos y simples que los fármacos utilizados al inicio de la pandemia. La supervivencia de una proporción importante de pacientes expuestos a los regímenes más antiguos, que han acumulado años de toxicidades y virus inadecuadamente suprimido hace que, actualmente, se superpongan perfiles de pacientes con características sociodemográficas y clínicas heterogéneas.

1.6. Eventos no SIDA

Con el acceso al TAR en fases tempranas de la infección por VIH, la esperanza de vida de las PVV ha aumentado, reduciéndose la brecha con la población general.^{25,26} Sin embargo, las PVV presentan fenotipos de envejecimiento prematuro que se manifiestan por una incidencia cada vez mayor de complicaciones metabólicas relacionadas con el tratamiento y la edad, como la fragilidad, disfunción neurocognitiva, dislipemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedad ósea y fracturas relacionadas, conocidas en forma general como *eventos no SIDA*.^{27,28}

2. ENFERMEDAD ÓSEA EN LAS PERSONAS CON VIH

2.1. Generalidades

La osteopenia y la osteoporosis constituyen un conjunto de alteraciones esqueléticas metabólicas caracterizadas por la presencia de baja densidad mineral ósea (DMO) y deterioro en la microarquitectura ósea, con un consecuente incremento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a las fracturas.²⁹ El resultado clínico de estas alteraciones son las fracturas por fragilidad: fracturas óseas que se producen por traumatismos de baja energía y que, de otro modo, no darían lugar a una fractura, como una caída desde la propia altura.³⁰ Las fracturas por fragilidad más frecuentes son aquellas que afectan a las caderas, vértebras, antebrazos y húmero proximal.³¹

Con motivo de unificar la estimación de la frecuencia de la enfermedad ósea a nivel mundial y de proveer un criterio para la práctica clínica, en el año 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció criterios diagnósticos basados en la medición de la DMO en comparación con la masa ósea pico alcanzada por una mujer caucásica sana (Figura 2).³² Así, se define osteoporosis como un T-score igual o inferior a -2,5 desviaciones estándar (DE), osteopenia como una DMO entre -1 y -2,5 DE, y baja DMO como un valor de DMO igual o inferior a -1 DE en la columna lumbar, cuello femoral o cadera medida por absorciometría dual de rayos X (DXA).^{33,34} Por su parte, el Z-score se obtiene a partir de mediciones de la DMO ajustadas por edad y sexo y expresa la diferencia entre la DMO de un individuo y la media esperada en su grupo de edad y sexo. Como tal, se utiliza principalmente para evaluar a niños, adolescentes y adultos menores de 50 años, definiéndose un Z-score igual o inferior a -2,0 DE como equivalente de baja masa ósea.³⁵

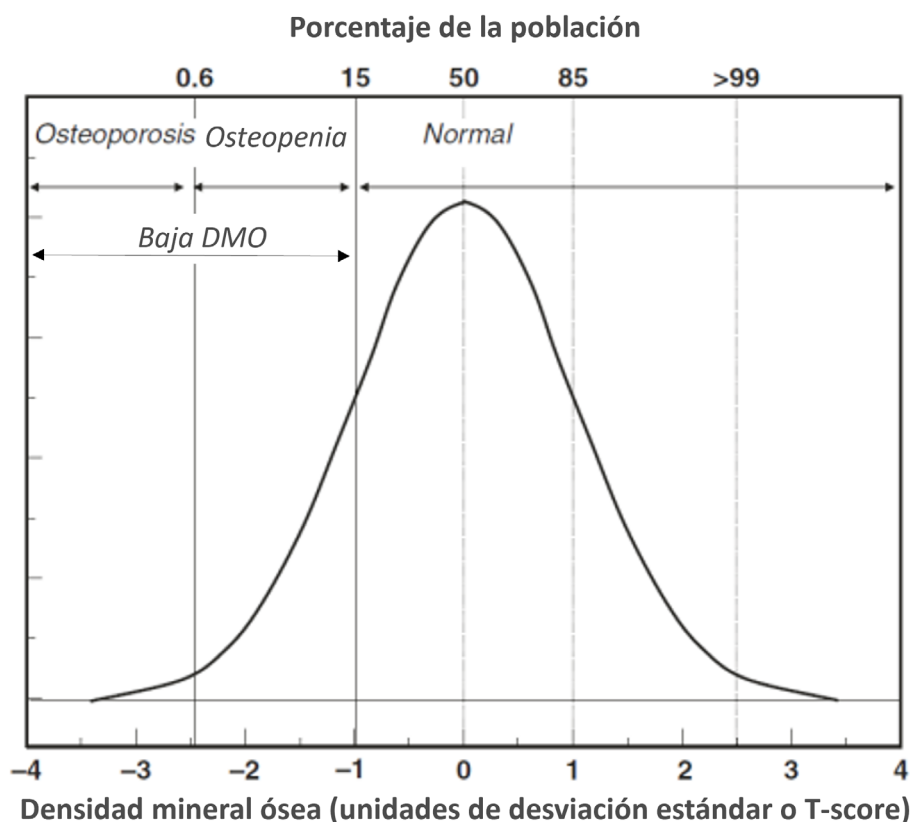


Figura 2. Distribución de la densidad mineral ósea en unidades de desviación estándar, en mujeres jóvenes y sanas. Se muestran los valores umbral de osteopenia (baja masa ósea) y osteoporosis. Figura modificada de Ferrari & Roux, 2019.³⁵

Aunque la DMO en diferentes localizaciones esqueléticas está correlacionada, la DMO absoluta puede diferir entre la columna lumbar y la cadera dando lugar a diferentes categorías de masa ósea en el mismo individuo, lo que se conoce como discordancia de DMO.^{36,37} Los factores de riesgo de osteoporosis pueden afectar de forma diferente al hueso trabecular y cortical que componen cada localización debido a sus características metabólicas particulares dando lugar a este fenómeno.^{38,39} Varios estudios han demostrado que la discordancia de la DMO puede dificultar el diagnóstico de osteoporosis y aumentar el riesgo de fracturas, afectando la toma de decisiones clínicas en la población general.^{36,40}

La utilidad de la DMO como un indicador clínico de osteoporosis es limitada ya que existen otros numerosos factores de riesgo que contribuyen al riesgo de fracturas. Además, la mayoría de las fracturas por fragilidad ocurren en personas con DMO por encima de los valores considerados como osteoporosis.³³ La calidad ósea, más allá de la DMO, contribuye a la resistencia ósea. Este concepto implica la microarquitectura del hueso trabecular, la porosidad y grosor del hueso cortical, el daño microscópico acumulado, la calidad del colágeno y el tamaño de los cristales minerales depositados.⁴¹ Algunos de estos aspectos pueden ser medidos mediante DXA (score de hueso trabecular) o de manera independiente (ecografía cuantitativa del calcáneo, tomografía computada cuantitativa).⁴² Aunque estas técnicas podrían tener algunas ventajas en la valoración del riesgo de fractura, se necesitan más estudios para recomendar su uso en la práctica clínica.⁴³

La osteoporosis secundaria se refiere a la osteoporosis causada por determinadas patologías o medicamentos que pueden provocar pérdida de masa y calidad ósea, afectar directa o indirectamente al remodelado óseo o interferir en el alcance del pico de masa ósea en individuos más jóvenes, aumentando el riesgo de fracturas.⁴² El tratamiento de la osteoporosis secundaria suele ser más complejo que el de la osteoporosis primaria (senil y postmenopáusica), ya que depende de la enfermedad subyacente.

La infección por el VIH constituye una de estas condiciones médicas asociadas a osteopenia, osteoporosis y fracturas por fragilidad. El estudio de sus características y su predicción a largo plazo constituyen el tema de esta tesis.

2.2. Epidemiología

2.2.1. Epidemiología en la población general

La osteoporosis es una de las principales enfermedades no comunicables y la enfermedad ósea más frecuente, afectando a una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres a nivel mundial.^{44,45} Con el envejecimiento de la población y los cambios en el estilo de vida, la incidencia de baja masa ósea, osteoporosis y fracturas ha aumentado y se espera que lo siga haciendo en el futuro. En el año 2000, se estimó una incidencia de 9 millones de fracturas por fragilidad mundialmente, de las cuales la mitad ocurrieron en Europa y América.³⁴ Debido a su frecuencia y consecuencias, la osteoporosis se considera una preocupación de salud pública.

Se calcula que en la Unión Europea aproximadamente el 6% de los hombres y el 21% de las mujeres entre los 50 y los 84 años tienen osteoporosis, afectando a 27,6 millones de personas.³¹ En España, la prevalencia de osteoporosis alcanza al 1,5% de los hombres y el 5,9% de las mujeres de entre 51 y 70 años y en el 2,6% de los hombres y el 22,1% de las mujeres de más de 70 años.⁴⁶

En la mayoría de las poblaciones la incidencia de fracturas aumenta exponencialmente con la edad, con una mayor frecuencia en las mujeres. El European Vertebral Osteoporosis Study halló una incidencia global estandarizada de 10,7 cada 1.000 personas-año en mujeres y 5,7 cada 1.000 personas-año en hombres.⁴⁷ En España, la incidencia de fracturas de cadera fue de $6,9 \pm 0,4$ cada 1.000 habitantes-año, con una clara dominancia en el sexo femenino (74%) y una edad media de $80,7 \pm 8,4$ años.⁴⁸

La osteoporosis también posee un impacto personal y económico considerable. Las fracturas por fragilidad tienen importantes repercusiones en la calidad de vida, ya que causan dolor, discapacidad, pérdida de independencia, mayor riesgo de nuevas fracturas, morbilidad e incluso mortalidad a los pacientes afectados. En Europa, el número estimado de muertes relacionadas con fracturas fue de 43.000 en 2010.³⁴ Llamativamente, la discapacidad debida a la osteoporosis es mayor que la causada por los cánceres (con la excepción del cáncer de pulmón) y es comparable o mayor que la que se pierde por diversas enfermedades crónicas no transmisibles, como la artritis reumatoide, el asma y las cardiopatías relacionadas con la hipertensión.⁴⁹ Para el año 2025 se estima un aumento de la incidencia de fracturas del 40% y un aumento de los costes del 30%.⁴³

2.2.2. Epidemiología en la población con VIH

La enfermedad ósea es frecuente en las PVV. Diferentes estudios en España han observado una prevalencia de osteopenia y osteoporosis del 47-59% y 10-23%, respectivamente.^{50,51} Desde los años 2000, se reportado la mayor tasa de fracturas en la población con VIH en comparación con la población general. Un amplio estudio transversal de más de 8.000 PVV en los EE.UU. identificó una prevalencia de fracturas por fragilidad un 62% mayor que una población seronegativa,⁵² y un metaanálisis de estudios de cohortes y estudios de casos-control observó un riesgo de fracturas 2,2 veces (intervalo de confianza, IC 95%, 1,3-3,7) mayor en las PVV respecto a los controles VIH negativos.⁵³

En España, la razón de incidencia de fracturas óseas en PVV versus personas no infectadas en una cohorte de Barcelona fue de 4,7 (2,4 -9,5; $p < 0,001$) para fractura de cadera y 1,8 (1,2 -2,5; $p = 0,002$) para fractura osteoporótica mayor tras ajustar por edad y sexo.⁵⁰ En un estudio corte-transversal, nuestro equipo observó que el 20% de los pacientes con VIH asintomáticos presentaban fracturas vertebrales detectadas por radiología convencional.⁵⁴

Como sucede con otros eventos no SIDA, las tasas de fracturas aumentan desproporcionadamente con la edad. Gonciulea *et al.* observaron un aumento en la incidencia de cualquier fractura y de fracturas por fragilidad a partir de los 50 en las PVV del Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), una década antes que en las personas no infectadas, sugiriendo que el inicio del cribado de la patología ósea debería adelantarse en esta población.⁵⁵

Por otra parte, la enfermedad ósea en las PVV representa una considerable carga económica para el sistema sanitario. Un estudio en Dinamarca evaluó el gasto generado por las comorbilidades asociadas al VIH encontrando un exceso de costo por fracturas osteoporóticas de €0,5 millones en un año,⁵⁶ por lo que su reconocimiento precoz y su prevención podría tener un impacto significativo en los costos en Salud.

2.3. Fisiopatogenia

El esqueleto humano adulto se compone de hueso cortical y trabecular, cuyas proporciones varían según la localización del esqueleto. En las vértebras predomina el hueso trabecular, mientras que los huesos largos contienen fundamentalmente hueso cortical.³³

El resultado neto de masa y calidad ósea varía durante la vida: tras finalizar el crecimiento, el pico de masa ósea se alcanza alrededor de los 25 años en ambos sexos. A partir de entonces, en los hombres se produce un descenso gradual hasta la vejez, mientras que en las mujeres se produce una meseta seguida de un período acelerado de pérdida ósea durante los años que siguen a la menopausia (Figura 3).³⁴

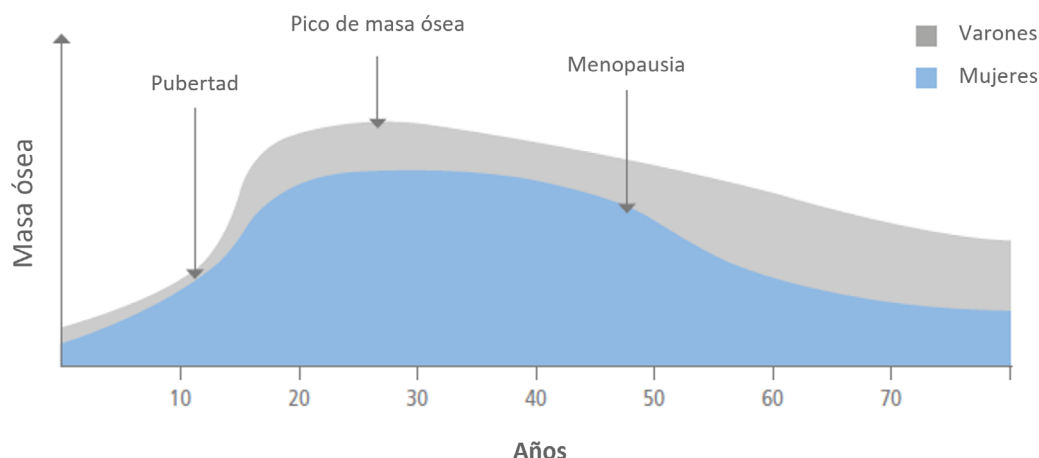


Figura 3. Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida. Traducido de Cooper C. et al, 2019.³⁴

Fisiológicamente, el sistema esquelético experimenta un proceso ordenado y acoplado de remodelación que mantiene la salud ósea.⁵⁷ El proceso se produce en lugares concretos denominados unidades de remodelación ósea multicelular, donde se reclutan osteoclastos para que reabsorban el hueso mineralizado, pasando luego a una fase de apoptosis y reclutamiento de osteoblastos que, finalmente, forman la matriz ósea que será mineralizada.³³ Cuando este equilibrio se desacopla y se inclina hacia una reabsorción excesiva, se tiende hacia la fragilidad ósea con la consecuente susceptibilidad a las fracturas.

Los osteoclastos son células diferenciadas desde las células precursoras hematopoyéticas y se activan para producir la resorción ósea a través del ligando del receptor del factor nuclear kappa b (RANKL) y el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1). Para contrarrestar su diferenciación y activación, los osteoblastos producen la osteoprotegerina (OPG), la cual se une al RANKL, evitando su unión al osteoclasto. Por otro lado, la diferenciación de los osteoblastos desde las células mesenquimáticas precursoras y la formación ósea son estimuladas por el factor insulinosímil 1 (IGF-1) e inhibidas por la esclerostina producida por los osteocitos.^{35,57}

Numerosos factores influyen sobre los osteoblastos y osteoclastos. Dentro de los principales, hormonas como los estrógenos y la parathormona (PTH) y el estímulo biomecánico son necesarios para el mantenimiento del esqueleto.³⁵ Asimismo, las células del sistema inmune innato y adaptativo liberan múltiples mediadores pro-osteoclastogénicos, tales como el RANKL, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas 1, 6 y 17, y pro-osteogénicos, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la interleucina 10, que influyen en la función de las células óseas. Recíprocamente, diferentes tipos de células óseas afectan a la actividad de las células inmunitarias, y sus interacciones forman un microambiente óseo complejo (Figura 4).⁵⁷ Esto explica que las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide o la infección por VIH, se caractericen por una pérdida ósea acelerada.³⁵

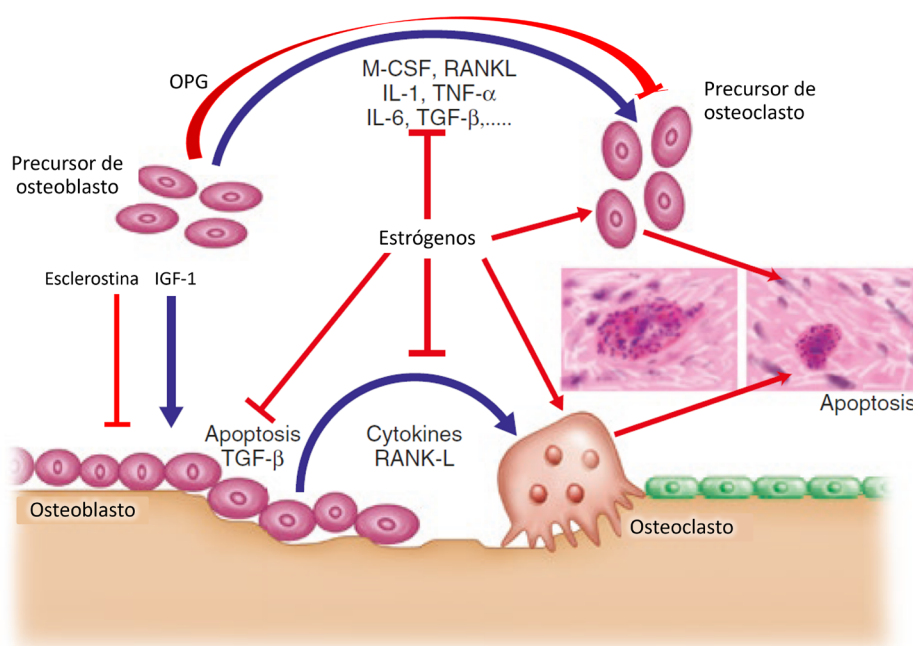


Figura 4. Principales factores hormonales que regulan el remodelado óseo. Modificado de Ferrari & Roux, 2019.³⁵

2.4. Factores de riesgo

Se conocen diversos factores que afectan la susceptibilidad de una persona a padecer baja masa ósea, osteoporosis y fracturas por fragilidad. Algunos son no modificables, como la edad o el sexo, la historia personal o familiar de fracturas, el grupo étnico o la edad de la menopausia. Otros como la desnutrición, los trastornos de la alimentación, el bajo índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el alcoholismo, el déficit de vitamina D, el ejercicio insuficiente y las caídas pueden ser modificados.³⁴

Además, ciertos fármacos como los glucocorticoides y los inhibidores de la aromatasa o enfermedades como la enfermedad renal crónica, la diabetes, enfermedades inflamatorias crónicas, la demencia y el hipogonadismo se han asociado significativamente con la osteoporosis y las fracturas por fragilidad, y son consideradas como causas de osteoporosis secundaria.^{42,58} Particularmente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha asociado a un mayor riesgo de fractura tanto en la población general como en las PVV.^{59,60} Existen varios factores que podrían explicar la pérdida de calidad ósea y la mayor frecuencia de fracturas asociada a esa patología, tales como la obstrucción grave del flujo aéreo, la oxigenoterapia y las exacerbaciones que precisan glucocorticoides orales.⁶¹ Asimismo, se ha descrito un estado inflamatorio sistémico persistente en las personas con EPOC que contribuye al desarrollo de enfermedades óseas, potenciando las consecuencias de la inmunoadactivación crónica característica de las PVV.⁶²

En las PVV la fisiopatología de la enfermedad ósea es compleja, ya que en ella intervienen tanto factores de riesgo comunes a la población general como factores propios de la infección por VIH y su tratamiento.

2.4.1. Factores de riesgo tradicionales

Los factores clásicamente asociados a baja DMO y fracturas, como las fracturas previas, las caídas, un IMC bajo, el abuso de alcohol y el tabaquismo, suelen estar presentes en las PVV.⁶³ Además, gracias a los progresos del TAR, la esperanza de vida de las PVV ha aumentado. En la última década, el porcentaje de PVV con más de 50 años en España ha alcanzado el 50%, y estudios en contextos similares estiman que alcance el 70% en el año 2030.⁶⁴ La edad es uno de los mayores predisponentes para el desarrollo de enfermedad ósea, por lo que se espera que su incidencia continúe en aumento en las PVV.

Algunos factores de riesgo de baja masa ósea, como el déficit de vitamina D y la diabetes mellitus, son más frecuentes en las PVV.⁵³ El riesgo de desarrollar diabetes mellitus en las PVV es 1,4 veces mayor que en la población general.⁶⁵ Los hombres que viven con el VIH suelen tener niveles séricos de testosterona reducidos,⁶⁶ y las mujeres con VIH presentan la menopausia a edades más tempranas que las mujeres no infectadas.⁶⁷ Otros factores se han asociado al riesgo de fracturas en las PVV como la coinfección por el VHC, la insuficiencia renal y la EPOC.^{59,68}

2.4.2. Factores de riesgo específicos de la población con VIH

El recuento de CD4 bajo se ha asociado consistentemente con un incremento en el riesgo de osteoporosis y fracturas. Las personas con recuentos de linfocitos T CD4 nadir menores de 200 células/ μ L o historia de SIDA presentan mayores tasas de fracturas que aquellas con niveles por encima de ese umbral.⁶⁹ Incluso, un estudio encontró que los hombres con VIH con recuentos de CD4 < 500 células/ μ L tenían una DMO en la columna lumbar inferior a la de aquellos con recuentos de CD4 \geq 500 células/ μ L, antes y después de ajustar por factores de confusión.⁷⁰

La pérdida ósea se acelera en pacientes con una carga viral elevada, lo que sugiere un efecto directo de la actividad del virus y la inflamación sistémica sobre el metabolismo óseo. Las PVV presentan una activación inmune persistente que conlleva a un estado de inflamación crónica, incluso tras haber alcanzado la supresión virológica. Sucintamente, esta se manifiesta como una expansión y agotamiento de los linfocitos T CD4 y CD8, reducción de los linfocitos B y activación monocitaria con la consecuente disfunción de la barrera inmune intestinal, traslocación del microbioma y niveles séricos elevados de lipopolisacárido que perpetúan el estado inflamatorio.⁷¹

Como he comentado previamente, las citocinas proinflamatorias son potentes estímulos de la resorción ósea osteoclástica a través de la regulación de la expresión de RANK y RANKL, o la disminución de la expresión de OPG. Las PVV tienen un incremento de los niveles circulantes de interleucina 6 e interleucina 17,^{72,73} y un desbalance en la relación de RANKL:OPG respecto a las personas no infectadas.⁷⁴ Además, los niveles basales de interleucina 6 se han asociado de forma independiente con la progresión hacia la osteopenia o la osteoporosis en pacientes naïve de TAR.⁷⁵

Paradójicamente, numerosos ensayos clínicos han observado sistemáticamente una pérdida de entre el 2% y el 6% de la DMO coincidiendo con el inicio del TAR. Este efecto parece alcanzar su punto máximo en la semana 48 de tratamiento, con una posterior estabilización o incluso una pequeña pero incompleta recuperación.⁷⁶ Este efecto se produce independientemente del régimen de anti-

rretroviral utilizado, incluso con los regímenes más modernos,⁷⁷ lo que sugiere, al menos en parte, un proceso mediado por cambios en la carga viral o la reconstitución inmune que acompañan al inicio del TAR que potencialmente favorecen el reclutamiento de osteoclastos y/o la desregulación de los osteoblastos.⁷⁸

Aún así, ciertos fármacos antirretrovirales se han asociado a efectos tóxicos sobre el metabolismo óseo, potenciando el desarrollo de enfermedad ósea en las PVV. Esto se ha demostrado especialmente para el tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Un meta-análisis mostró que las PVV en TAR estable sólo continuaban perdiendo DMO si mantenían un régimen con TDF.⁷⁹ Además, el uso de TDF se ha asociado a incrementos de los biomarcadores óseos en comparación con otros regímenes y a un aumento del riesgo de fracturas cuando la exposición a TDF era igual o mayor a 5 años.⁸⁰⁻⁸² Aunque multifactorial, el principal mecanismo involucrado en la toxicidad ósea del TDF parece ser la osteomalacia hipofosfatémica que se produce como consecuencia de la fosfaturia inducida por la disfunción tubular renal asociada al TDF.⁸³ Además, estudios *in vitro* sugieren que el TDF puede alterar la expresión génica tanto a nivel osteoclastos y osteoblastos, favoreciendo la resorción ósea.⁸³

El inicio de una terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa potenciados también se ha asociado a una mayor pérdida de DMO en comparación con la terapia antirretroviral con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la integrasa.^{84,85} Este efecto se observa principalmente en regímenes que combinan inhibidores de la proteasa potenciados con TDF, sugiriendo que el potenciador podría aumentar los niveles y la toxicidad del TDF.

3. ¿CÓMO PREDECIR EL RIESGO DE FRACTURAS?

La evaluación del riesgo de fracturas debe tener en cuenta el origen multifactorial de la enfermedad ósea. La DMO debe ser uno de los factores considerados, pero hay muchos otros factores esqueléticos y no esqueléticos que determinan la resistencia ósea y, por tanto, el riesgo de fractura. Todos ellos pueden completar la información obtenida de la DXA o utilizarse para evaluar el riesgo de fractura sin los resultados de la DMO.⁸⁶ El conocimiento de esto condujo al desarrollo de herramientas de predicción de fracturas, que cada vez están más presentes en la práctica clínica, ya que, a pesar de sus limitaciones, todas ellas consiguen mejores resultados en comparación con el uso de un único factor de riesgo.

De las numerosas herramientas desarrolladas para predecir el riesgo de fracturas, la más utilizada es la escala FRAX, desarrollada por la Universidad de Sheffield y accesible en internet. Ésta incorpora factores de riesgo clínicos (edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de glucocorticoides, artritis reumatoide y osteoporosis secundaria), con o sin la medición de la DMO del cuello femoral y el score de hueso trabecular.⁸⁷ En la población general mayor a 40 años, la herramienta FRAX estima el riesgo de fracturas a 10 años e identifica a los individuos con osteoporosis medida por DXA.⁸⁶ FRAX es la única calculadora de riesgo que se ha calibrado en función de las tasas de

fractura y mortalidad de cada país y que ha demostrado identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de los tratamientos disponibles.

En la población general, FRAX está pensado para ayudar a los médicos a tomar decisiones de diagnóstico y tratamiento. Algunas guías recomiendan el uso de FRAX antes de la medición de la DMO (por ejemplo, en el Reino Unido y Europa) y otras recomiendan la medición de la DMO en primer lugar (por ejemplo, en EE.UU.), dependiendo de si se dispone de un equipo de DXA.⁸⁸⁻⁹⁰ En España, el panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología ha considerado la utilización del FRAX sin DMO como evaluación inicial del riesgo de fractura. Cuando el riesgo de fractura osteoporótica mayor calculado en el FRAX español, sin DMO, sea $\geq 5\%$ se aconseja realizar una DXA. Por lo tanto, se aboga por no realizar DXA en los pacientes de bajo riesgo.⁴³

La herramienta QFracture se basa en datos recogidos libremente de forma rutinaria por miles de médicos de atención primaria en el Reino Unido. Se diseñó para incluir factores de riesgo de fractura adicionales a los incluidos en la herramienta FRAX tales como la historia de caídas, enfermedad cardiovascular, asma, uso de terapia de reemplazo hormonal y uso de antidepresivos tricíclicos. Esta escala es aplicable a personas más jóvenes (mayores de 30 años) y mide el riesgo de fractura a 1-10 años.^{91,92} QFracture es una de las herramientas recomendadas para la estimación del riesgo de fracturas en el Reino Unido.⁹⁰ Fuera de allí, solo ha sido validada en Israel.⁹³

3.1. Particularidades de la predicción de fracturas en la población con VIH

La capacidad de la DMO para predecir fracturas en las PVV parece ser similar a la de la población general. En un estudio de la cohorte del HIV Outpatient Study (HOPS), el riesgo de fracturas en las PVV con osteoporosis en cualquier sitio (cadera o columna lumbar) según criterios densitométricos fue 2,5 veces superior que en aquellos con DMO superior a dichos criterios (cociente de riesgo 2,4, IC 95% 2,02 a 8,01).⁹⁴

Las guías de GeSIDA y la European AIDS Clinical Society (EACS) recomiendan aplicar la herramienta FRAX para estimar el riesgo de fractura y seleccionar candidatos para la evaluación de la DMO.^{95,96} Sin embargo, estudios realizados fuera de Europa sugieren que el FRAX subestima la enfermedad ósea en las PVV.⁹⁷⁻⁹⁹ Además, la herramienta sólo contempla una minoría de las causas de osteoporosis secundaria conocidas (diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo de larga data no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura, desnutrición crónica o malabsorción y hepatopatía crónica) y las considera como un factor único para el cálculo del riesgo de fractura.⁸⁶

El Veterans Aging Virtual Cohort Study (VACS-VC) evaluó una simplificación de la herramienta FRAX en 24.451 hombres seropositivos mayores de 50 años, en la que no se incluyeron los antecedentes familiares de fractura de cadera ni la DMO. A pesar de que el rendimiento de FRAX mejoró cuando la infección por VIH se consideró como una causa de osteoporosis secundaria, las probabilidades observadas excedieron significativamente a las esperadas.⁹⁸ Similares resultados se encontra-

ron en un análisis del Women's Interagency HIV Study en 1.148 mujeres mayores de 40 años.⁹⁷(-Yang2018) La Asociación Británica del VIH (BHIVA) también incluye la herramienta QFracture en la estimación del riesgo de fracturas en las PVV.¹⁰⁰ Sin embargo, no hay estudios que valoren su utilidad en esta población.

Existen controversias con relación a la edad a la que debe iniciarse la evaluación del riesgo de fractura en las PVV, ya que el 58% de las fracturas en una cohorte se produjeron en pacientes menores de 50 años; sin embargo, la tasa global de fracturas fue baja (0,53 por 100 personas-año).¹⁰¹ Por lo tanto, las recomendaciones actuales difieren en la edad para iniciar el cribado de osteoporosis y del riesgo de fracturas en las PVV, siendo a partir de los 40 años según las guías europeas y a partir de los 50 años según las guías británicas.^{96,100}

Estratégicamente, la aplicación de un programa de cribado de patología ósea extrapolado de la población general y no ajustado a las PVV podría estar ligado a déficits en la atención. Por un lado, al perder la oportunidad de identificar a las personas con alto riesgo de fracturas, que podrían beneficiarse de estrategias terapéuticas y preventivas tales como la adecuación del TAR, la suplementación con vitamina D o el uso de fármacos antirresortivos con el fin de evitar el desarrollo de fracturas a largo plazo. Por otro lado, al aplicar técnicas diagnósticas innecesarias, costosas y de disponibilidad limitada en las personas de bajo riesgo.

La integración de múltiples factores clínicos y analíticos que aportan información independiente sobre el riesgo de fractura mejora la sensibilidad de los modelos predictivos,¹⁰² principalmente en presencia de comorbilidades complejas.⁹¹ En el caso de las PVV, ciertos factores no contemplados en las escalas de FRAX o QFracture y no reflejados en la DMO se han asociados con la incidencia de fracturas, y su consideración en el desarrollo de nuevos modelos podría mejorar su capacidad predictiva.

4. ALCANCES DE LA TESIS

Esta Tesis Doctoral presenta una investigación clínica en la que se han abordado diferentes aspectos de la relación entre la enfermedad ósea y la infección por el VIH teniendo en cuenta el potencial impacto del tratamiento antirretroviral y las comorbilidades en su interacción. Esto incluye el estudio de la distribución poblacional de la DMO en las PVV, la prevalencia de osteoporosis y discordancia de la DMO, y el rol de las causas secundarias de osteoporosis en su manifestación. Asimismo, se ha enfocado en evaluar la utilidad de las estrategias actuales de predicción del riesgo de fracturas por fragilidad en la población que vive con VIH, culminando con el desarrollo de un nuevo modelo predictivo, el cual espero sea utilizado para estratificar a nuestros pacientes y optimizar su manejo clínico.

A continuación de esta introducción, el apartado II describe las hipótesis y objetivos de la Tesis. El apartado III describe la metodología, y el apartado IV los resultados de las cinco publicaciones que componen esta Tesis:

1. Vizcarra P, Gallego J, Sobrino C, Sifuentes WA, Vivancos MJ, Casado JL. **Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection.** Med Clin (Barc). 2021 Sep 10;157(5):234-237. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.062. Describe la distribución poblacional de la DMO y la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la cohorte de PVV en seguimiento en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, comparándola con los datos de la población general española y estadounidense.
2. Vizcarra P, Rosillo M, Del Rey JM, Moreno A, Vivancos MJ, Casado JL. **Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV.** J Bone Miner Metab. 2022 Nov;40(6):990-997. doi: 10.1007/s00774-022-01365-z. Describe las diferencias en la DMO según la localización esquelética (discordancia), y su impacto en el diagnóstico de osteoporosis y la estimación del riesgo de fracturas. Además, explora la asociación entre la discordancia y las causas secundarias de osteoporosis, incluyendo las específicas de las PVV.
3. Vizcarra P, Gallego J, Vivancos MJ, Sifuentes WA, Llop M, Casado JL. **Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV.** HIV Res Clin Pract. 2020 Apr-Jun;21(2-3):63-71. doi: 10.1080/25787489.2020.1794438. Describe la utilidad de la herramienta FRAX en la identificación de baja DMO y como guía en la realización de DXA en la población con VIH. Investiga el impacto de las causas secundarias de osteoporosis en la valoración del riesgo.
4. Vizcarra P, Moreno A, Vivancos MJ, García AM, González RP, Gutiérrez F, Mata DC, Galindo P, Calzado S, Casado JL. **Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools.** AIDS Patient Care STDS. 2023 Jan;37(1):11-21. doi: 10.1089/apc.2022.0183. Presenta el análisis de validación externa de dos escalas de predicción de fracturas desarrolladas para la población general en una cohorte nacional de PVV.
5. Vizcarra P, Moreno A, Vivancos MJ, Muriel García A, Ramirez Schacke M, González-García J, Curran A, Palacios R, Sánchez Guirao AJ, Reus Bañuls S, Moreno Guillén S, Casado JL; Spanish HIV Research Network (CoRIS). **A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model.** J Bone Miner Res. 2023 Aug 6. doi: 10.1002/jbmr.4894. Ante las limitaciones encontradas en la práctica clínica resaltadas por los manuscritos previos y bajo la luz de la evidencia actual, este estudio describe el desarrollo y validación interna de un modelo predictivo de fracturas específico para la población con VIH.

Los resultados de estos estudios son discutidos globalmente en el apartado V, seguido por las conclusiones de la Tesis en el apartado VI y la bibliografía en el apartado VII.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

- Las personas con VIH tienen menor densidad mineral ósea estratificada por edad que lo registrado en la población general.
- La infección por el VIH, el tratamiento antirretroviral y las comorbilidades afectan el metabolismo óseo y la prevalencia de osteoporosis en forma diferente según la localización anatómica analizada.
- Las herramientas utilizadas para la estimación del riesgo de fracturas no identifican la baja densidad mineral ósea en las personas con VIH ni sirven para identificar candidatos a densitometría al no reflejar las diversas causas secundarias de osteoporosis que afectan a esta población.
- Las herramientas actualmente utilizadas en la evaluación del riesgo de fracturas subestiman el riesgo de fracturas por fragilidad a largo plazo en la población con VIH.
- Un modelo predictivo que incluya factores de riesgo clásicos y específicos de las personas con VIH permitirá mejorar la estratificación del riesgo de fracturas por fragilidad en esta población.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Evaluar la densidad mineral ósea y sus características en las personas con VIH, así como los factores que influyen en la estimación del riesgo de fracturas por fragilidad.
- Desarrollar y validar un modelo predictivo que mejore la estratificación de riesgo en comparación con las herramientas actualmente disponibles.

2.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la densidad mineral ósea y la prevalencia de baja masa ósea estratificada por edad y sexo en la cohorte de PVV del Hospital Universitario Ramón y Cajal, y compararla con registros nacionales e internacionales de la población general.
2. Evaluar la discordancia de la densidad mineral ósea según la localización (cadera o columna lumbar) y explorar los factores asociados en la cohorte de PVV del Hospital Universitario Ramón y Cajal.
3. Evaluar la utilidad de la herramienta FRAX en la identificación de la baja densidad mineral ósea y en la selección de candidatos a densitometría en la cohorte de PVV del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

4. Evaluar la validez (discriminación y calibración) de las herramientas FRAX y QFracture para predecir las fracturas por fragilidad en la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA.
5. Derivar y validar un modelo predictivo de fracturas por fragilidad a 5 y 10 años en la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA incorporando variables relacionadas con el VIH además de los factores clásicamente asociados a la osteoporosis.
6. Comparar la utilidad del modelo desarrollado con la herramienta FRAX para predecir la ocurrencia de fracturas por fragilidad durante el seguimiento en la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

El estudio *“Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection”* se diseñó como un estudio observacional de corte transversal que recoge la DMO y datos demográficos de los pacientes adultos con infección por VIH en seguimiento en el Hospital Universitario Ramón y Cajal que fueron sometidos consecutivamente a una DXA durante 2015-2017. Se compararon los valores de DMO con los observados en dos cohortes de referencia de la población general: 1) cohorte española publicada por Díaz-Curiel *et al.*, compuesta por 2.442 personas de ambos sexos de 20-80 años de edad, y 2) cohorte estadounidense de la «National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES), compuesta por 11.636 personas de ambos sexos de 8 a más de 80 años de edad.¹⁰³⁻¹⁰⁶

Los artículos *“Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV”* y *“Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV”* forman parte de un estudio observacional prospectivo basado en la cohorte de pacientes adultos con infección por VIH del Hospital Universitario Ramón y Cajal. El primero tiene como marco temporal el período comprendido entre los años 2012-2020 y el segundo entre 2011-2017.

Los artículos *“Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools”* y *“A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model”* son estudios observacionales basados en la cohorte prospectiva de pacientes adultos con VIH de la Red de Investigación en SIDA. El seguimiento de cada paciente se realizó desde la fecha de la inclusión en la CoRIS hasta la primera de las siguientes situaciones: pérdida de seguimiento, muerte, o 30 de noviembre de 2020.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.1. Descripción de la cohorte prospectiva de pacientes adultos con infección por VIH del Hospital Universitario Ramón y Cajal

El Hospital Universitario Ramón y Cajal es responsable del área sanitaria 4 de Madrid. Esta área atiende aproximadamente 500.000 personas. La sección de VIH Hospital Universitario Ramón y Cajal se fundó en el año 1986 y desde entonces ha prestado atención multidisciplinar y tratamiento a más de 10.000 PVV. Actualmente está compuesta por 3.072 pacientes en seguimiento de los cuales se recogen datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y densitométricos.

Esta población fue sujeto de estudio para los artículos titulados *“Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection”*, *“Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV”* y *“Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV.”*

2.2. Descripción de la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA

La Cohorte de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS) es una cohorte abierta, prospectiva, y multicéntrica de pacientes mayores de 13 años con infección por el VIH confirmada, naïve de tratamiento antirretroviral, reclutados en 47 Unidades de Atención del VIH de 14 comunidades autónomas de España desde el año 2004 tras la firma del consentimiento informado. Los datos se organizan y estandarizan siguiendo el Protocolo de Intercambio de Datos de Cohortes del VIH (HICDEP) para la recopilación de datos y se someten a estrictos controles de calidad anuales internos.¹⁰⁷

La base de datos de la CoRIS recoge variables sociodemográficas, inmunológicas, microbiológicas, clínicas y de tratamiento, incluida la terapia antirretroviral. Dentro de los datos clínicos, recoge información de los eventos no SIDA, incluyendo eventos óseos. Se realiza un seguimiento periódico de los pacientes en cada centro de acuerdo con la práctica clínica habitual. En el momento del análisis de los estudios que componen esta Tesis, la CoRIS estaba formada por 17.671 PVV en seguimiento.

Esta población fue sujeto de estudio para los artículos titulados *“Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools”* y *“A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model.”*

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En el estudio *“Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection”*, se incluyeron todas las PVV tenían una evaluación de DXA durante 2015-2017.

En los estudios *“Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV”* y *“Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV”* se incluyeron todas las PVV que fueron sometidas consecutivamente a una DXA durante el período de cada estudio y que tenían datos completos de la DMO de la columna lumbar y cadera. Se excluyeron aquellas con alcoholismo, consumo activo de drogas, neoplasias o infecciones oportunistas activas, ingreso prolongado reciente, embarazo, o que hayan recibido en el último año fármacos que provoquen pérdida de DMO (corticoides, quimioterapia, terapia hormonal, anabolizantes) o terapia antiresortiva. Se permitió la suplementación crónica con Vitamina D.

En los estudios *“Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools”* y *“A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model”* se incluyeron todas las PVV de edad mayor o igual a 30 años en seguimiento en los 10 centros de la CoRIS que recogen eventos no SIDA. Para el primer estudio se excluyeron pacientes con datos incompletos para las variables necesarias para el cálculo del riesgo de fractura según las herramientas FRAX y QFracture.

4. VARIABLES Y DEFINICIONES

4.1. Variables dependientes

- Densidad mineral ósea: evaluada mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), utilizando un densitómetro Hologic® (Bedford, CA, EE. UU.). Todas las DXA fueron realizadas con el mismo densitómetro, por los mismos técnicos entrenados e interpretadas por el mismo médico. Se recogieron los resultados de la primera DXA realizada durante el seguimiento y de aquellos con una segunda DXA realizada al menos 2,5 años después de la primera.

Se registró la DMO media de la columna lumbar (L1-L4) y la cadera no dominante (a nivel del cuello femoral por corresponder con la medición de menor valor) en g/cm².¹⁰⁸ Se calculó el T-score y Z-score en función de las desviaciones estándar (DE) de la DMO de cada paciente respecto a la de la población de referencia de la cohorte NHANES III de 20-29 años de edad (T-score) y ajustada por edad y sexo (Z-score).¹⁰⁸ De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se definió como osteoporosis un T-score $\leq -2,5$ DE, osteopenia un T-score $> -2,5$ y $< -1,0$ DE, y DMO normal un T-score $> -1,0$ DE.³² Las categorías de osteopenia y osteoporosis fueron consideradas en conjunto como *baja DMO*. En los pacientes menores de 50 años y mujeres pre-menopáusicas también se consideró un T-score $\leq -1,0$ DE o un Z-score $\leq -2,0$ DE como equivalente de baja DMO.¹⁰⁸

El acuerdo en las categorías de DMO (normal, osteopenia u osteoporosis) en la columna lumbar (CL) y el cuello femoral (CF) se definió como concordancia de DMO. Por el contrario, la discordancia se definió como diferentes categorías de DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral. Además, se definió como discordancia mayor la categoría de osteoporosis en una localización frente a DMO normal en la otra localización, mientras que la discordancia menor se refirió a la presencia de osteoporosis frente a osteopenia, u osteopenia frente a DMO normal en diferentes localizaciones.¹⁰⁹ Para caracterizar mejor las diferencias entre la DMO del cuello femoral y la columna lumbar, el grupo discordante se subdividió según tuvieran *menor DMO-CL* o *menor DMO-CF* (Figura 5).

Discordancia en la DMO

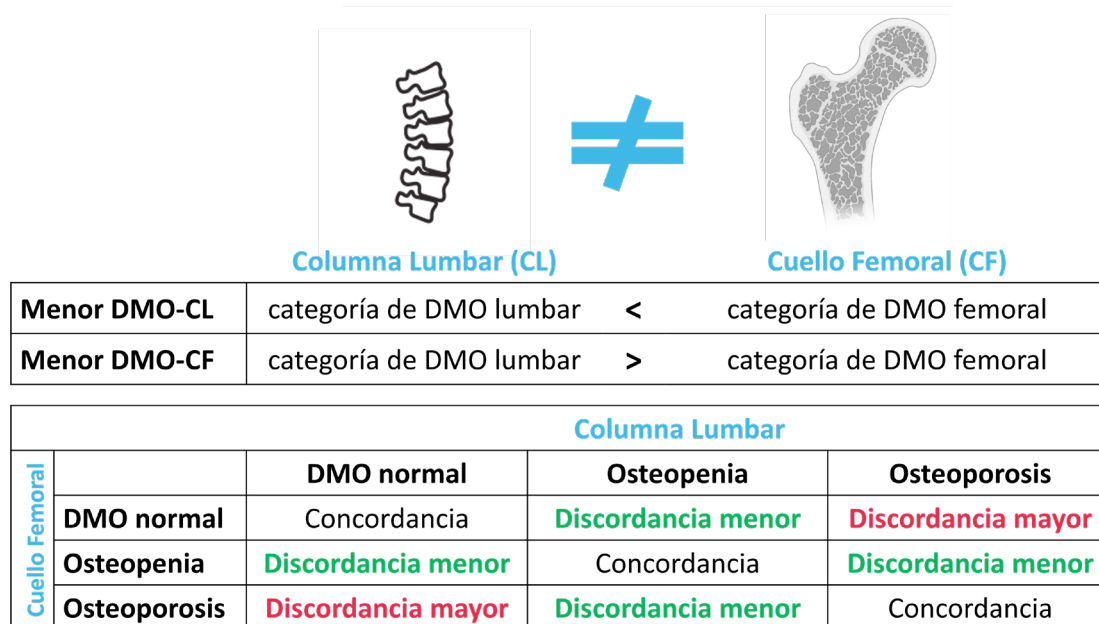


Figura 5. Definiciones de discordancia en las categorías de DMO.

- Fracturas óseas por fragilidad: Se definieron según el registro de la CoRIS como aquellas fracturas no traumáticas o que ocurren tras una caída casual y se producen en localizaciones típicamente asociadas a osteoporosis (cadera, columna, antebrazo/muñeca y húmero proximal).

4.2. Variables independientes

- Sociodemográficas: sexo, fecha de nacimiento, fecha de inclusión en la cohorte, lugar de origen, grupo étnico, consumo de alcohol (más de tres unidades o 30 gr al día), consumo de tabaco activo.
- Antropométricas (al momento de inclusión en la cohorte y el más cercano a la realización de la DXA): altura, peso, índice de masa corporal (IMC, peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros).
- Clínicas a la inclusión o durante el seguimiento: coinfección por VHC; coinfección por VHB; eventos renales (fracaso renal agudo, enfermedad renal crónica, tubulopatía o síndrome de Fanconi, nefrolitiasis sintomática, inicio de diálisis, trasplante renal); eventos cardiovasculares (coronario, cerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar primaria); eventos metabólicos (diabetes mellitus, acidosis láctica); o eventos hepáticos (insuficiencia/cirrosis hepática, ascitis, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, trasplante hepático); uso de glucocorticoides o fármacos inmunosupresores excluyendo fármacos antirrechazo (proxy de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide).
- Asociadas con la infección por el VIH: modo de adquisición del VIH, estadio CDC, tiempo desde el diagnóstico de VIH, recuento de linfocitos T CD4 + (nadir, al momento de la inclusión y anual-

mente), relación CD4/CD8 (al momento de la inclusión y anualmente), carga viral de ARN-VIH (al momento de la inclusión y semestralmente), fecha de inicio del primer régimen antirretroviral, fecha de inicio y suspensión de TDF, tenofovir alafenamida (TAF), inhibidores de la proteasa e ITIAN.

- Analíticas (en todos los pacientes): enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular estimado <60 mL/min/1,73m² en dos determinaciones separadas).¹¹⁰

Además, en la cohorte del Hospital Universitario Ramón y Cajal se incluyeron las siguientes variables analíticas: hipertiroidismo (hormona estimulante del tiroides, TSH $< 0,5$ mU/L independientemente de la sintomatología), déficit de vitamina D (niveles séricos de 25-dihidroxitamina D < 20 ng/mL, determinados mediante inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes, Architect 25 OH vitamina D, Abbott Diagnostics, Alemania-), hiperparatiroidismo secundario (niveles séricos de hormona paratiroidea > 65 pg/mL en ausencia de calcemia > 11 mg/dL, determinados mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, Cobas e411, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania-). En los hombres se definió el hipogonadismo como unos niveles de testosterona < 300 ng/dL. Aunque no disponíamos de datos sobre el estado menopáusico, consideramos como tal a las mujeres de edad ≥ 51 años (la edad media de la menopausia en 25.808 mujeres españolas de la cohorte EPIC-España) como su marcador subrogado.¹¹¹

- Otras (sólo en la cohorte del Hospital Universitario Ramón y Cajal): historia personal o familiar de fracturas, diagnóstico referido de artritis reumatoide.
- Cálculo del riesgo de fracturas por la herramienta FRAX: Se basa en modelos individuales que integran factores de riesgo clínicos con o sin el valor de DMO del cuello femoral. El algoritmo de FRAX calcula la probabilidad a 10 años de fractura de cadera y otras fracturas osteoporóticas mayores. En coherencia con la evidencia actual y según las recomendaciones vigentes, con el propósito de optimizar la estimación de fracturas mediante FRAX la infección por VIH se consideró una causa de osteoporosis secundaria y, por lo tanto, se marcó como presente en todos los participantes.^{97,98}

Para los estudios basados en la cohorte del Hospital Universitario Ramón y Cajal, calculamos el puntaje de FRAX con la herramienta online calibrada para España (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>, consultado el 12 de octubre de 2019 y 25 de febrero de 2020). Dado el número de pacientes que integran la CoRIS y el hecho de que los desarrolladores de la herramienta FRAX no han publicado las ecuaciones para su estimación, calculamos el puntaje de FRAX a 10 años a partir de las tablas calibradas para España proporcionadas por el sitio oficial, estratificadas por sexo, edad, IMC y número de factores de riesgo clínicos, sin introducir la DMO (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts.aspx>, consultado el 16 de abril de 2022 y 20 de enero de 2023). Para garantizar los resultados del cálculo automático, validamos manualmente 50 casos en el sitio oficial de la calculadora.

- Cálculo del riesgo de fracturas por la herramienta QFracture: este algoritmo incluye factores de riesgo de fractura adicionales a los analizados en FRAX, y es aplicable desde los 30 años.

Incorporando múltiples factores de riesgo clínicos, mide el riesgo de fractura a 1-10 años. Para el estudio basado en la CoRIS, se calculó el riesgo de fractura a 10 años de cada participante a partir del algoritmo proporcionado por los desarrolladores (<https://qfracture.org/>, versión de 2012 consultado el 23 de abril de 2022). Para garantizar los resultados del cálculo automático, validamos manualmente 50 casos en el sitio oficial de la calculadora.

Los puntajes de FRAX y QFracture a 10 años se categorizaron según los siguientes puntos de corte: fractura osteoporótica mayor: <10%, 10-20% y >20%; fractura de cadera: <3% y >3%.^{96,100,112}

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon según corresponda los valores de media, rango, desviación estándar (DE), error estándar (EE), mediana y los rangos intercuartílicos (RIC) o las frecuencias relativas (%) y absolutas para todas las variables. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba T de Student o Wilcoxon–Mann–Whitney para las variables continuas y chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fischer para las variables categóricas, según correspondiera. La relación entre las variables continuas se estimó mediante coeficientes de correlación de Spearman. La presencia de baja DMO, osteopenia y osteoporosis al momento de la realización de cada DXA se utilizó para el cálculo de prevalencia.

Se aplicaron modelos multivariantes para evaluar los factores asociados a la discordancia de la DMO. Los factores de riesgo potenciales de discordancia se introdujeron en el análisis de regresión logística multivariante y se comunicaron las odds ratio (OR) resultantes con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las variables significativas en el análisis univariante, o aquellas con una asociación estrecha (p valor < 0,1), se incluyeron en el modelo, considerando la discordancia en la categoría de DMO como la variable dependiente. El modelo se repitió utilizando la menor DMO-CL y menor DMO-CF como variables dependientes. La edad, el sexo y el IMC se consideraron covariables constantes en todos los modelos.

5.1. Validación de las herramientas FRAX y QFracture en la CoRIS

Para evaluar la capacidad de cada herramienta para discriminar la aparición de fracturas por fragilidad durante el seguimiento se utilizó el área bajo la curva ROC (AUC). Se estratificó el riesgo de fractura según los puntos de corte antes comentados. También se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo considerando como puntos de cortes: 1) los valores recomendados por las recomendaciones actuales; y 2) el decil superior de la probabilidad de fractura predicha a 10 años tal como se ha realizado previamente en otros estudios de validación.^{93,113} Para evaluar la calibración de las herramientas en la CoRIS, se calculó la relación entre la tasa de fracturas observadas en la cohorte y las probabilidades medias predichas a 10 años para cada herramienta (probabilidad observada versus estimada, O/E). Se realizó el análisis en forma global y estratificado por quintiles de riesgo predicho, por edad y localización.

FRAX y QFracture proporcionan resultados diferentes: probabilidad de fractura a 10 años teniendo en cuenta el riesgo competitivo de la muerte para FRAX, y el riesgo acumulado de fractura a 1-10 años para QFracture. Por lo tanto, se estimó la tasa observada de fracturas por fragilidad en forma diferente para cada herramienta.^{86,92} Para FRAX, la tasa observada de fractura osteoporótica mayor a 10 años se derivó de la función de incidencia acumulada, considerando la muerte como un riesgo competitivo.¹¹⁴ Para QFracture, se estimaron las curvas de supervivencia mediante el modelo de Kaplan-Meier, reportándose la tasa de fractura por fragilidad observada a 10 años con IC 95%.⁹²

A continuación, se calcularon las probabilidades medias (\pm DE) de fractura predichas a 10 años por FRAX y QFracture para las fracturas osteoporóticas mayores y de cadera.

5.2. Derivación del modelo predictivo de fracturas por fragilidad en las PVV “FRESIA”

El modelo predictivo, denominado FRESIA, se derivó y validó de acuerdo con las metodología recomendada por las guías “Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis” (TRIPOD).¹¹⁵ El modelo se derivó de los datos de cada paciente al momento de la inclusión en la CoRIS y se presenta como la fórmula para estimar la probabilidad de presentar una primera fractura por fragilidad a 5 o 10 años, la cual está disponible como una calculadora en línea.

La ocurrencia de fracturas por fragilidad durante el período de seguimiento se utilizó para el cálculo de la incidencia con sus intervalos de confianza exactos (95%).

La selección de los 12 predictores candidatos de fracturas por fragilidad se basó en los resultados de estudios previos y en las variables que mostraron mayor asociación ($p < 0,05$) con el evento en el análisis univariante. El modelo multivariante inicial incluyó las variables de edad, sexo, consumo de alcohol (más de tres unidades al día), tabaquismo activo, peso, recuento de células CD4 nadir, uso de TDF, enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m² durante 3 meses o más), enfermedad hepática crónica (infección crónica por VHB o VHC, cirrosis o hipertensión portal), enfermedad cardiovascular, neoplasias malignas y EPOC en el momento de la inclusión en la cohorte.^{69,70,83,92} Para los datos faltantes sobre las variables consumo de alcohol, tabaquismo, peso, altura, recuentos de linfocitos T CD4 nadir y basales, tasa de filtrado glomerular y uso de TDF, se utilizó la imputación múltiple para generar cinco conjuntos de datos imputados.

El tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera fractura por fragilidad durante el seguimiento se modeló mediante la regresión de supervivencia de Fine & Gray, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de la muerte. Este ajuste se recomienda para el desarrollo de herramientas de predicción de fracturas, ya que los individuos de edad avanzada y aquellos con multimorbilidad tienen más probabilidades de morir antes de presentar un evento de fractura.^{116,117} La selección de predictores se realizó mediante un algoritmo manual hacia atrás en el que las variables con valores de $p \geq 0,05$ se excluyeron mediante un proceso iterativo. Los predictores continuos se integraron en el modelo como valores absolutos cuando proporcionaron una precisión predictiva similar a

las transformaciones cuadráticas o logarítmicas. Las estimaciones finales se agruparon a partir de los cinco conjuntos de datos imputados y se presentaron como cocientes de subriesgos (sHR) con intervalos de confianza del 95%.

5.3. Validación del modelo FRESIA en la CoRIS

El modelo FRESIA se validó de forma cruzada en cuatro muestras aleatorias del 25% de la cohorte seleccionadas en función del año de inclusión (entre 2004-2007, 2008-2011, 2012-2016 y 2016-2020). Se calculó el AUC para evaluar la discriminación del modelo.

Para evaluar la calibración del modelo, se representó gráficamente el riesgo observado frente al previsto utilizando la función de incidencia acumulada considerando el riesgo competitivo de la muerte.^{114,116} También se calculó el cociente entre el riesgo observado y el riesgo medio predicho de fracturas por fragilidad a los 5 y 10 años (cociente de probabilidad O/E). La calibración ideal corresponde a cocientes O/E cercanos a uno, por debajo de uno se entiende como sobreestimación, y por encima de uno como subestimación. Interpretamos que un riesgo predicho que caía dentro del intervalo de confianza de la tasa observada para el mismo período estaba adecuadamente calibrado. También calculamos el cociente O/E para cada quintil de riesgo predicho y categoría de edad. Además, la discriminación y la calibración se evaluaron utilizando el análisis de casos completos, incluyendo sólo a los participantes con datos completos sobre todos los predictores candidatos.¹¹⁸

A continuación, comparamos el rendimiento del modelo a los 10 años con el de la herramienta FRAX para las fracturas osteoporóticas mayores. También examinamos cómo el modelo FRESIA reclasificaba a los participantes en diferentes categorías de riesgo en comparación con FRAX. Para ambos modelos, clasificamos el riesgo de fractura previsto a diez años de cada individuo en una de las siguientes categorías: <10%, 10-20% y \geq 20% de riesgo de fractura a diez años.^{96,100} La relevancia clínica de cualquier diferencia en la predicción con el modelo FRESIA se evaluó mediante el índice de reclasificación neta, que puede interpretarse como la suma de las mejoras en la clasificación del riesgo de los individuos con y sin fracturas.¹¹⁹

Para mejorar la aplicabilidad clínica del modelo FRESIA, calculamos un umbral de intervención dependiente de la edad de acuerdo con las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.⁸⁸ Con este enfoque, se considera que los individuos con una fractura por fragilidad previa tienen un riesgo significativo de sufrir otra fractura, lo que justifica la intervención. Por lo tanto, el umbral de intervención puede establecerse en la probabilidad de fractura equivalente a la de los individuos de la misma edad con una fractura por fragilidad previa.⁸⁸ Como los datos de fracturas previas - fracturas ocurridas antes de la inclusión en la cohorte - en la CoRIS no eran suficientemente fiables, propusimos el umbral de intervención dependiente de la edad para FRESIA basándonos en el riesgo a 10 años de una segunda fractura por fragilidad durante el seguimiento en individuos de la cohorte de derivación sin ningún otro factor de riesgo clínico. A continuación, calculamos la proporción de individuos que superaban el umbral de intervención dependiente de la edad propuesto tanto en la cohorte de derivación como en la cohorte de casos completos.

Todos los valores de p son de 2 colas y se consideró como significativo un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS® versión 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) para los artículos titulados *“Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection”*, *“Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV”* y *“Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV”*; y con el paquete STATA® versión 16.0 (StataCorp LP, College Station, 208 TX, USA) para los artículos *“Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools”* y *“A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model.”*

6. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo que dio origen a los artículos titulados *“Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection”*, *“Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV”* y *“Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV”* fue aprobado por el Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal (EC 009/17), eximiéndose del consentimiento informado dado que se utilizaron datos anonimizados.

El protocolo para los artículos *“Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools”* y *“A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model”* fue aprobado por el Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal (EC 042/21) y los Comités Científico y Ético externos del Biobanco VIH (RIS EPICLIN 02_2021). Antes de incluirse en la CoRIS, todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Los procedimientos del estudio se realizaron según las guías de la buena práctica clínica.

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS DE: “PREVALENCE OF LOW BONE MASS IN INDIVIDUALS WITH HIV INFECTION”

Se incluyeron un total de 928 PVV, de los cuales 693 (75%) eran hombres con una edad media de 45,4 años, y 235 (25%) eran mujeres con una edad media de 46,5 años. De forma global, la mayoría de los pacientes presentaba baja DMO (66% de los hombres y 58% de las mujeres), con una prevalencia de osteoporosis lumbar y femoral de 18% y 5% en hombres, y de 17% y 10% en mujeres, respectivamente. En el análisis por edad, el 14% y 3% de los hombres, y el 12% y 4% de las mujeres menores de 50 años presentaban osteoporosis lumbar y femoral, respectivamente (Tablas 2 y 3). Asimismo, se observó un aumento de la prevalencia de baja DMO a partir de los 40 años en hombres y desde los 50 años en mujeres. De este modo, el 68% de los hombres de 40-49 años y el 69% de las mujeres de 50-59 años presentan baja DMO a nivel lumbar.

Edad (años)	Columna lumbar		Cuello femoral	
	Categoría	Número (%)	Categoría	Número (%)
20-29 (n=43, 6%)	Normal	19 (44,2)	Normal	30 (69,8)
	Osteopenia	19 (44,2)	Osteopenia	13 (30,2)
	Osteoporosis	5 (11,6)	Osteoporosis	0 (0,0)
	Media T-score = -1,1		Media T-score = -0,4	
30-39 (n=152, 22%)	Normal	66 (43,4)	Normal	91 (59,6)
	Osteopenia	68 (44,7)	Osteopenia	58 (38,4)
	Osteoporosis	18 (11,8)	Osteoporosis	3 (2,0)
	Media T-score = -1,1		Media T-score = -0,7	
40-49 (n=263, 38%)	Normal	84 (31,8)	Normal	117 (44,5)
	Osteopenia	136 (51,7)	Osteopenia	136 (51,7)
	Osteoporosis	43 (16,5)	Osteoporosis	10 (3,8)
	Media T-score = -1,4		Media T-score = -1,0	
50-59 (n=182, 26%)	Normal	49 (26,9)	Normal	65 (35,7)
	Osteopenia	91 (50,0)	Osteopenia	102 (55,9)
	Osteoporosis	42 (23,1)	Osteoporosis	15 (8,4)
	Media T-score = -1,5		Media T-score = -1,2	
60-69 (n=38, 5%)	Normal	12 (31,6)	Normal	11 (29,7)
	Osteopenia	14 (36,8)	Osteopenia	22 (56,8)
	Osteoporosis	12 (31,6)	Osteoporosis	5 (13,5)
	Media T-score = -1,6		Media T-score = -1	
70-79 (n= 15, 2%)	Normal	6 (40,0)	Normal	1 (6,7)
	Osteopenia	6 (40,0)	Osteopenia	12 (80,0)
	Osteoporosis	3 (20,0)	Osteoporosis	2 (13,3)
	Media T-score = -1,6		Media T-score = -1,6	

Tabla 2. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la columna lumbar y cuello femoral en hombres según la edad.

Edad (años)	Columna lumbar		Cuello femoral	
	Categoría	Número (%)	Categoría	Número (%)
20-29 (n=43, 6%)	Normal	2 (50,0)	Normal	3 (75,0)
	Osteopenia	1 (25,0)	Osteopenia	1 (25,0)
	Osteoporosis	1 (25,0)	Osteoporosis	-
	Media T-score = -1,5		Media T-score = -0,4	
30-39 (n=152, 22%)	Normal	13 (52,0)	Normal	19 (55,9)
	Osteopenia	19 (40,0)	Osteopenia	15 (44,1)
	Osteoporosis	2 (8,0)	Osteoporosis	-
	Media T-score = -0,8		Media T-score = -0,7	
40-49 (n=263, 38%)	Normal	62 (51,7)	Normal	61 (51,2)
	Osteopenia	42 (35,0)	Osteopenia	52 (43,1)
	Osteoporosis	16 (13,3)	Osteoporosis	7 (5,7)
	Media T-score = -1,0		Media T-score = -0,9	
50-59 (n=182, 26%)	Normal	22 (31,9)	Normal	24 (34,8)
	Osteopenia	29 (42,7)	Osteopenia	33 (47,8)
	Osteoporosis	18 (26,5)	Osteoporosis	12 (17,4)
	Media T-score = -1,6		Media T-score = -1,5	
60-69 (n=38, 5%)	Normal	-	Normal	2 (33,3)
	Osteopenia	4 (66,7)	Osteopenia	4 (66,7)
	Osteoporosis	2 (33,3)	Osteoporosis	-
	Media T-score = -2,2		Media T-score = -1,7	
70-79 (n= 15, 2%)	Normal	-	Normal	-
	Osteopenia	1 (50,0)	Osteopenia	1 (50,0)
	Osteoporosis	1 (50,0)	Osteoporosis	1 (50,0)
	Media T-score = -2,7		Media T-score = -2,7	

Tabla 3. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la columna lumbar y cuello femoral en mujeres según la edad.

Luego, se compararon los valores medios de DMO entre la cohorte de pacientes con VIH y los valores publicados de dos cohortes de la población general: 1) Cohorte Diaz Curiel y cols (española); 2) Cohorte de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, estadounidense). En esta comparación, se observó que la DMO era considerablemente inferior en los pacientes con VIH para casi todos los estratos de edad (media -6%, rango entre 0-11% inferior respecto a la cohorte española, y -8%, entre 0-14% inferior respecto a la estadounidense). La máxima diferencia de DMO entre la población con VIH y las poblaciones no infectadas, se observó en el grupo de hombres de 50-59 años y en el de mujeres de 60-69 años (Figura 6). Además, la prevalencia de baja DMO en la muestra de PVV fue 31% superior a la comunicada en las mujeres de la cohorte española, y 19% superior comparada con la población mayor de 50 años de la cohorte NHANES.

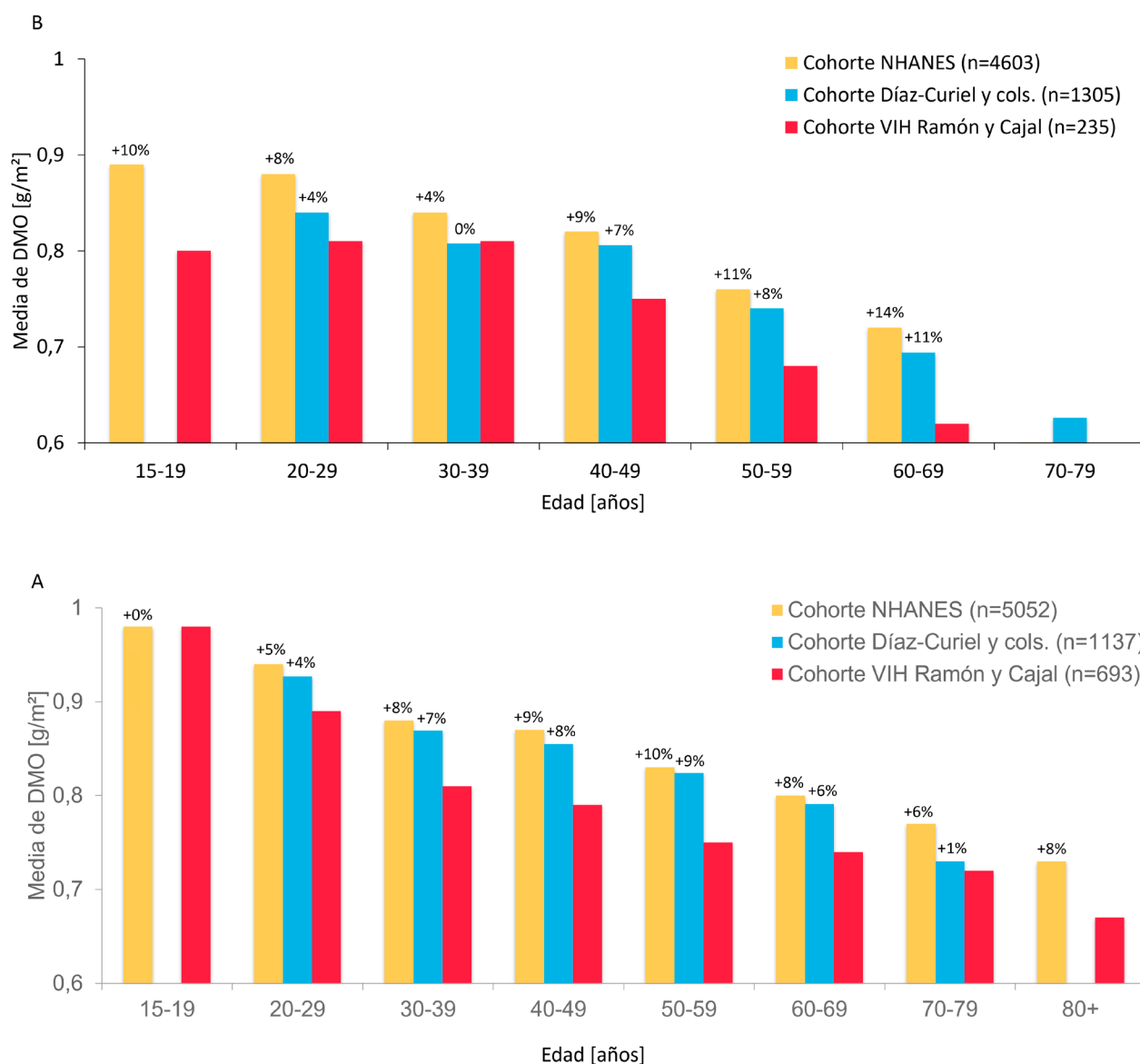


Figura 6. Densidad mineral ósea en cuello femoral en la cohorte estadounidense NHANES,¹⁰⁵ en la cohorte multicéntrica española Díaz-Curiel y cols.¹⁰³ y en la cohorte de pacientes con VIH del Hospital Universitario Ramón y Cajal en función del sexo: (A) hombres, (B) mujeres. Se indica la diferencia porcentual de DMO con respecto a los pacientes con VIH.

2. RESULTADOS DE: “UNRAVELLING HIP-SPINE BONE MINERAL DENSITY DISCORDANCE IN PEOPLE LIVING WITH HIV”

La población del estudio estaba formada por 865 pacientes de la cohorte de PVV del Hospital Universitario Ramón y Cajal con datos completos de DMO en la columna lumbar y el cuello femoral. La edad media de la población era de 49,5 años (rango 20-83), 237 (27%) eran mujeres y el IMC medio era de 24 (rango 14,7-37,7) Kg/m². Las características de la población se muestran en la Tabla 4.

	Total (n=865)	Individuos con discordancia de DMO		
		Menor DMO-CF (n=113)	Menor DMO-CL (n=268)	p-
Edad [años], media (rango)	49,5 (20-83)	52,7 (22-80)	48,7 (20-83)	<0,01
Sexo femenino, n (%)	237 (27)	36 (32)	53 (20)	0,01
IMC [kg/m ²], mediana (RIC)	24 (15,7-37,7)	22,7 (15,8-37,1)	24,4 (14,7-37,7)	<0,01
Usuario de drogas inyectables, n (%)	329 (38)	51 (45)	94 (35)	0,01
Hombres que tienen sexo con hombres, n (%)	320 (37)	26 (26)	113 (42)	0,01
Hepatitis C, n (%)	262 (30)	42 (37)	75 (28)	0,07
Enfermedad renal crónica, n (%)	36 (3)	9 (8)	5 (2)	0,08
TFGe [ml/min/1.73m ²], mediana (RIC)	98,5 (31,6-147,5)	96,5 (56,8-161,7)	99,7 (52,7-97,8)	0,43
Niveles de 25 OH-vitamina D [ng/mL], mediana (RIC)	19,9 (1,8-59,7)	20,5 (5,4-59,7)	18,7 (5,0-39,0)	0,45
Déficit de vitamina D, n (%)	493 (57)	61 (54)	161 (60)	0,44
Niveles de parathormona, mediana (RIC)	55,8 (8,0-144,4)	60,8 (8,0-111,2)	58,5 (16,8-141,6)	0,25
Hiperparatiroidismo, n (%)	234 (27)	58 (51)	86 (32)	0,08
Recuento CD4 nadir [cél/mm ³], mediana (RIC)	206 (88-315)	180 (84-283)	214 (102-330)	0,26
Recuento CD4 a la inclusión [cél/mm ³], mediana (RIC)	339 (199-504)	282 (159-462)	369 (215-551)	0,05
Duración de la infección por HIV [meses], mediana (RIC)	188,8 (100,3-251,8)	194,5 (137,4-263,3)	172,1 (87,1-236,9)	<0,01
Duración del TAR [meses], mediana (RIC)	146 (52,5-185,3)	155,2 (105,2-181,0)	120,1 (45,6-182,9)	0,03
TDF exposure, n (%)	623 (72)	71 (63)	198 (74)	0,12

Tabla 4. Características de la población global y de los pacientes con discordancia, según el lugar de menor DMO.

La prevalencia de osteoporosis fue del 21% (183/865) considerando el T-score más bajo en cualquier localización. Solo en el 4% (34/865) de la población el diagnóstico de osteoporosis era concordante en la columna lumbar y cuello femoral, mientras que en el 17% (149/865) había discordancia entre ambas localizaciones. Así, de todos los individuos con osteoporosis en la columna lumbar, el 78% (122/156) no tenían diagnóstico de osteoporosis en el cuello femoral. Por el contrario, de los 27 individuos con osteoporosis en el cuello femoral, la columna no estaba afectada en el 44%. La prevalencia de osteoporosis considerando el T-score más bajo en cualquier localización aumentó con la edad: 15% (35/238) en individuos de 30 a 40 años, 18% (70/400) en individuos de 41 a 50 años, 34% (59/173) en individuos de 51-60 años y 35% (19/54) en individuos mayores de 60 años (Figura 7).

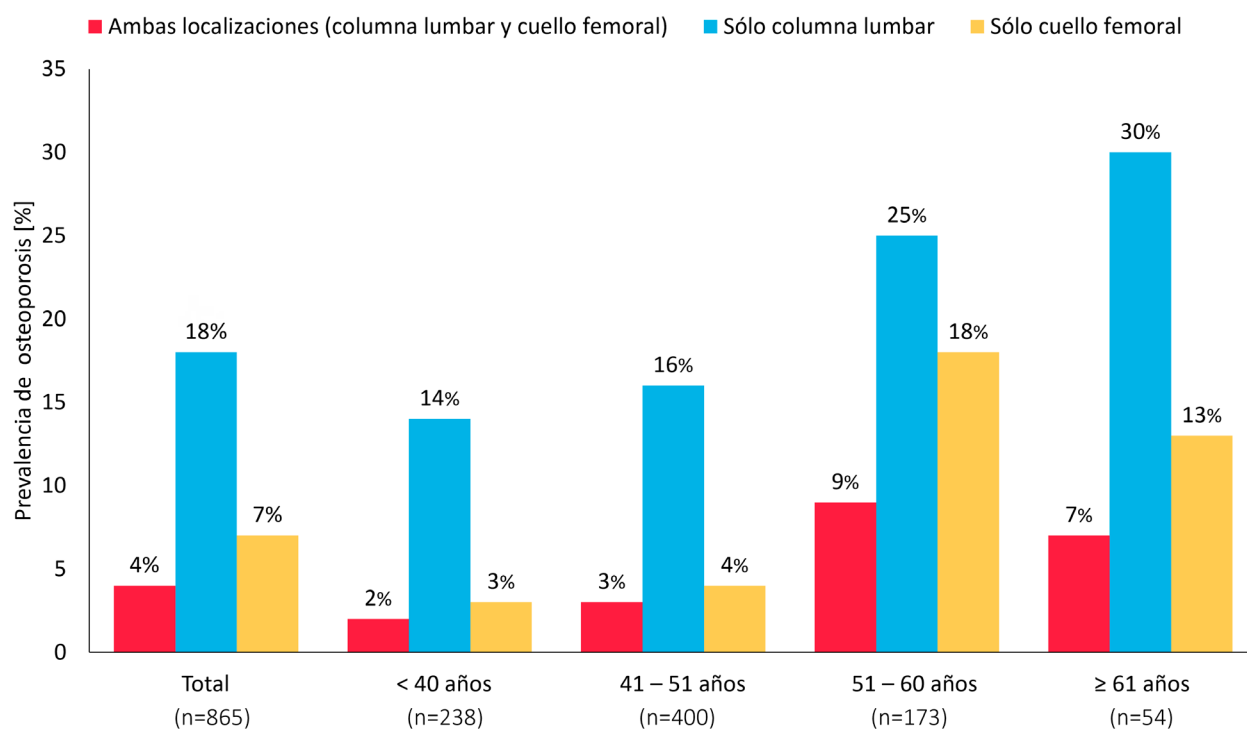


Figura 7. Prevalencia de osteoporosis según el T-score en toda la cohorte y según la edad. Las barras rojas muestran la osteoporosis concordante (osteoporosis en la columna lumbar y el cuello femoral simultáneamente), las barras azules muestran la osteoporosis que afecta solo a la columna lumbar y las barras amarillas muestran la osteoporosis solo en cuello femoral.

La prevalencia de discordancia en la categoría de T-score fue del 44% (381/865), correspondiendo a una discordancia mayor en el 2% y una discordancia menor en el 42%. La discordancia fue más frecuente en los hombres que en las mujeres (47 vs 37%, $p=0,02$). Además, la prevalencia de discordancia aumentó con la edad, afectando al 43% de los individuos de 30-40 años, al 46% de los de 50-60 años y alcanzando el 52% en los mayores de 60 años ($p=0,032$ para la comparación entre la tercera y sexta décadas).

En el 31% (268/865) de los individuos, una menor DMO-CL justificaba la discordancia, mientras que en el 13% (113/865) se debía a una menor DMO-CF. Aunque la menor DMO-CL predominaba en todos los estratos de edad, la frecuencia de la menor DMO-CF aumentaba con la edad, oscilando entre el 10% en los individuos de 30-40 años y el 22% en los mayores de 60 años (Figura 8).

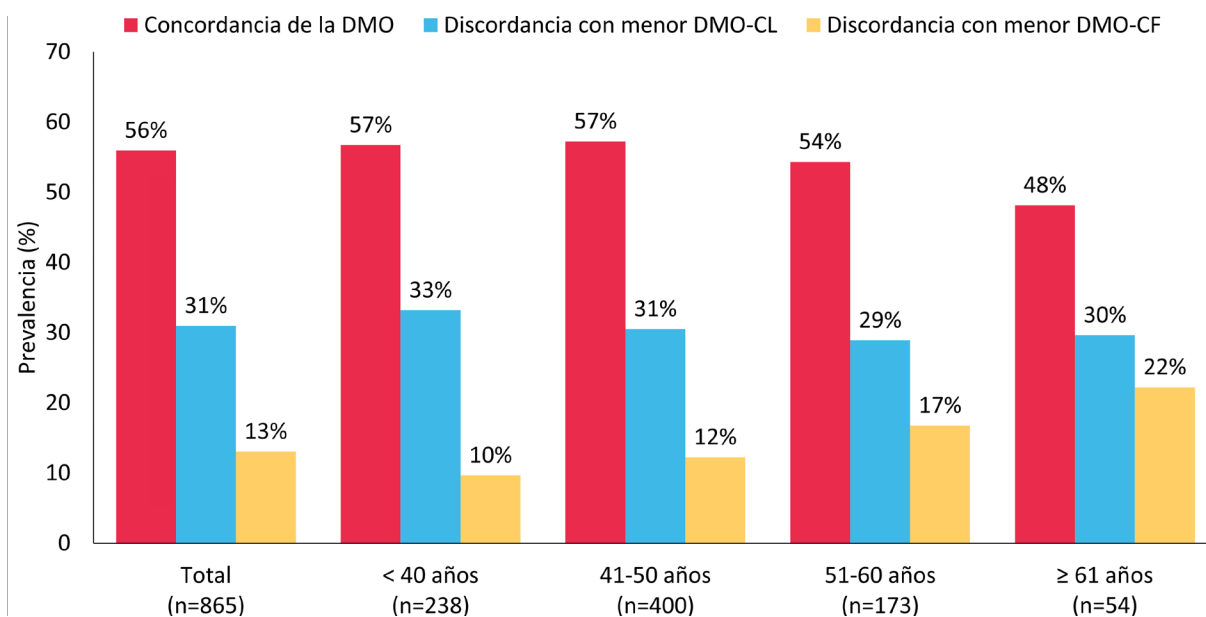


Figura 8. Prevalencia de concordancia de la DMO según el T-score (barras rojas), discordancia basada en una menor densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL, barras azules) y discordancia debida a una menor densidad mineral ósea en el cuello femoral (DMO-CF, barras amarillas), global y por edad.

Teniendo en cuenta la gran proporción de individuos jóvenes en nuestra cohorte, en los cuales se sugiere evaluar la DMO según los Z-scores, se repitió el análisis utilizando como punto de corte un Z-score ≤ -2 DE para definir baja DMO, obteniendo resultados similares. De hecho, la baja DMO en la columna lumbar fue de 2,5 a 6 veces más frecuente que en el cuello femoral, y la baja DMO en ambos sitios se observó en sólo el 2% de la cohorte (Figura 9). Con estas definiciones, la prevalencia de discordancia fue menor (20% globalmente, con un rango de 18% a 29%) siendo también más frecuente una menor DMO-CL (Figura 10).

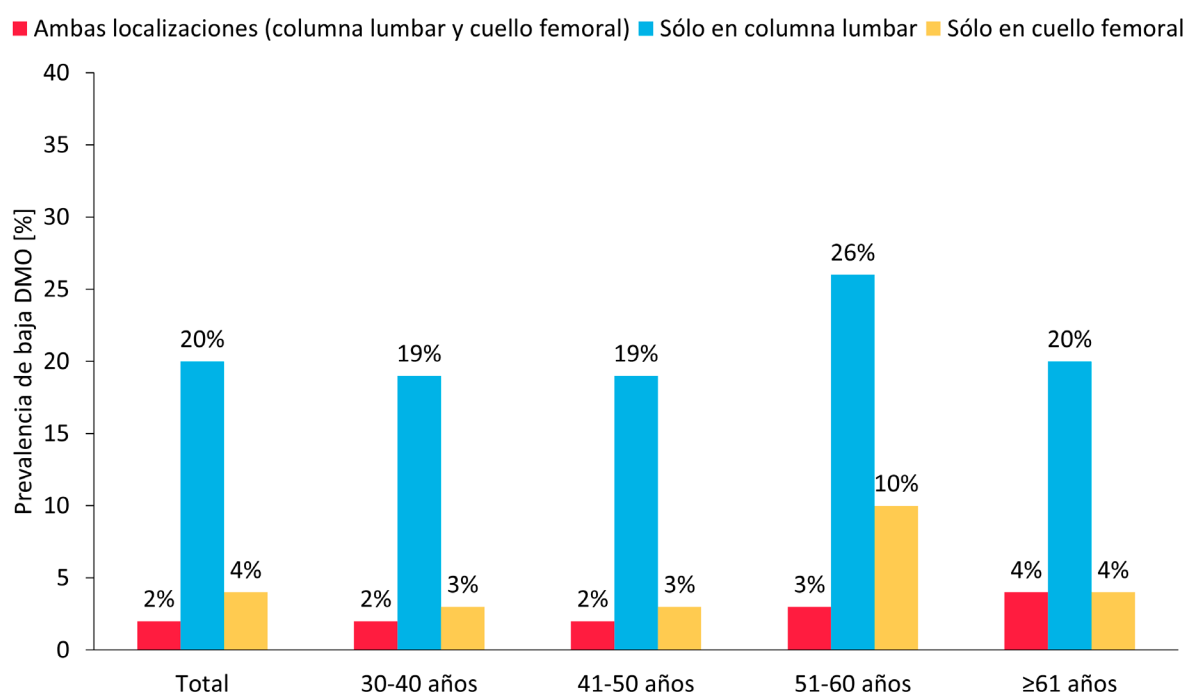


Figura 9. Prevalencia de baja DMO según el Z-score (Z-score ≤ -2 DE) en ambas localizaciones (barras rojas), sólo en la columna lumbar (barras azules) y sólo en el cuello femoral (barras amarillas), en toda la cohorte y según la edad.

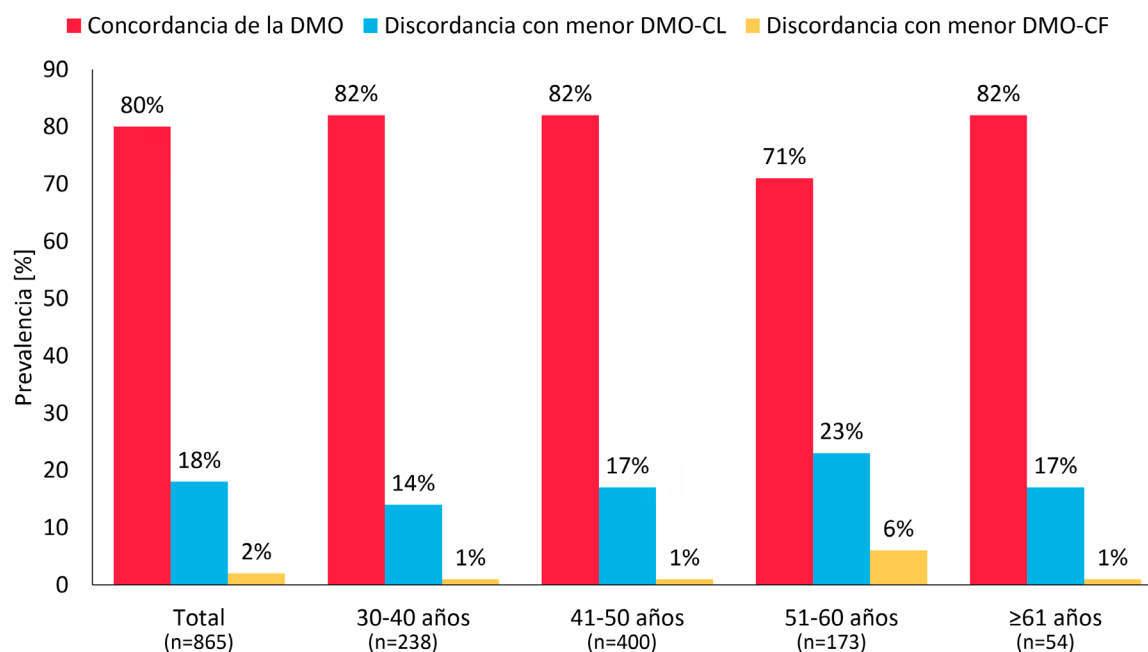


Figura 10. Prevalencia de concordancia según el Z-score (barras rojas), discordancia basada en una menor densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL, barras azules) y discordancia debida a una menor densidad mineral ósea en el cuello femoral (DMO-CF, barras amarillas), global y por edad.

Las características clínicas de los individuos con discordancia en la categoría de T-score diferían en función de la localización afectada (Tabla 4). En el análisis univariante, los individuos discordantes con una menor DMO-CF eran mayores, más frecuentemente mujeres y tenían un menor IMC. Las causas secundarias de osteoporosis, como la enfermedad renal crónica, el hiperparatiroidismo y la coinfección por el VHC también eran más frecuentes en ellos. Llamativamente, estos individuos tenían un recuento de linfocitos T CD4+ más bajo y una mayor duración de la infección por VIH y de exposición a la terapia antirretroviral que los individuos con una menor DMO-CL.

Se realizó un análisis multivariante para determinar los factores asociados a la discordancia del T-score, identificándose al sexo masculino, el hiperparatiroidismo y un mayor tiempo de TAR como variables independientemente asociadas con la discordancia (Tabla 5). Se repitió el análisis entre los individuos con discordancia para valorar si la asociación entre los factores dependía de la localización. Como se muestra en la tabla, el hiperparatiroidismo, el tiempo de TAR, y el tiempo de infección por VIH tuvieron un impacto diferente en la columna lumbar y el cuello femoral.

Variable	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Sexo masculino	4.90 (2.32-11.10)	3.53 (1.59-7.87)	6.90 (1.27-9.73)
IMC, por kg/m ²			0.73 (0.60-0.88)
Hiperparatiroidismo	2.36 (1.22-4.59)		6.17 (1.71-12.20)
Tiempo de tratamiento antirretroviral, por mes	1.00 (1.00-1.01)	1.01 (1.00-1.01)	
Tiempo de infección por VIH, por mes		1.01 (1.00-1.02)	1.01 (1.01-1.02)

Tabla 5. Factores asociados con la discordancia en las categorías de T-score. Análisis de regresión logística multivariante. El modelo 1 consideró la discordancia de la T-score como variable dependiente. Los modelos 2 y 3 consideraron la menor DMO-CL y menor DMO-CF como variables dependientes, respectivamente. Las cifras se presentan como odds ratio (intervalos de confianza del 95%). Sólo se incluyen las odds ratio significativas ($p < 0,05$). La edad, el sexo y el IMC se incluyeron obligatoriamente como covariables en todos los modelos.

Por último, se analizó el efecto de la discordancia en la estimación del riesgo de fracturas. Se dispuso de datos completos sobre los factores de riesgo clínicos incluidos en la herramienta FRAX y las variables relacionadas con el VIH que predisponen a la enfermedad ósea en 208 individuos. Dado que la DMO o la T-score del cuello femoral son las variables incluidas en la herramienta FRAX para la estimación del riesgo de fractura a 10 años, el riesgo estimado de fractura fue mayor en los individuos discordantes con menor DMO-CF que en los que presentaban menor DMO-CL (Figura 11).

Además, las PVV con discordancia en la T-score presentaban características distintivas en función de la zona afectada: los individuos con una menor DMO-CF tenían mayor prevalencia de tabaquismo (67 versus 36%, $p=0,01$) y coinfección por VHC (54 versus 30%, $p=0,04$), y una mayor duración de la infección por VIH (193,8 versus 127,7 meses, $p=0,04$) y de TAR (169,9 versus 158,5 meses, $p=0,01$) que los individuos con una menor DMO-CL. Por el contrario, la prevalencia de consumo de alcohol, uso de glucocorticoides, hipertiroidismo e hipogonadismo fue similar en ambos grupos.

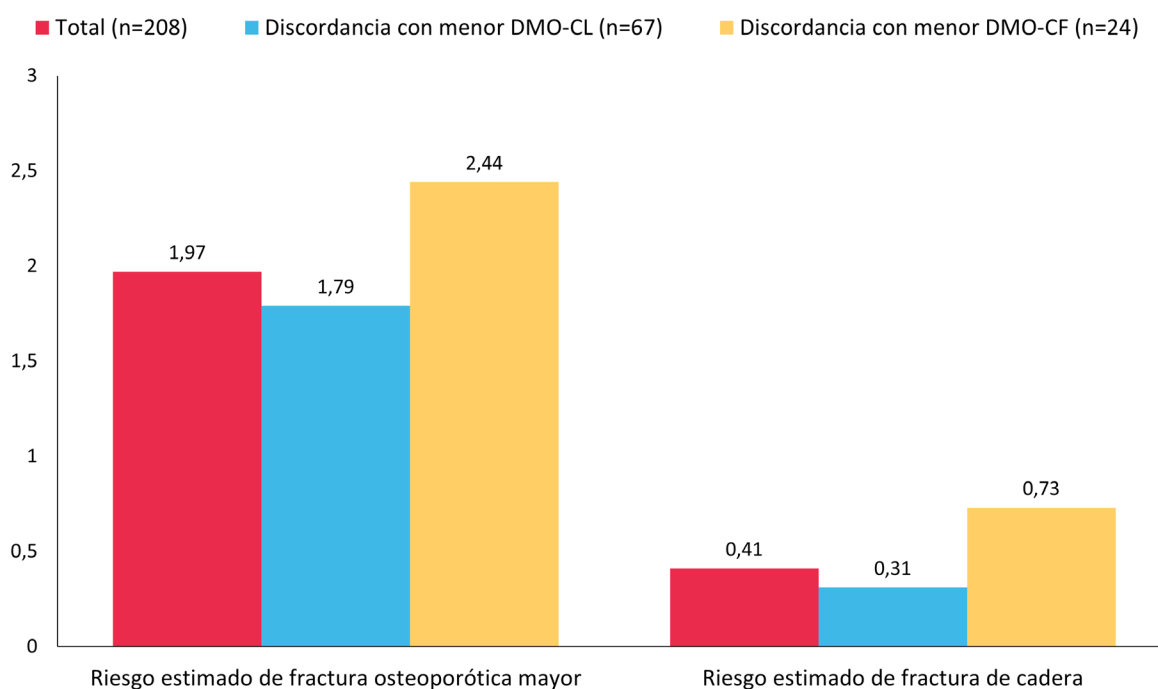


Figura 11. Riesgo estimado de fractura mediante la herramienta FRAX en un subgrupo de 208 individuos con datos completos sobre factores de riesgo de enfermedad ósea: muestra total (barras rojas), individuos discordantes con menor densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL, barras azules), e individuos discordantes con menor densidad mineral ósea en el cuello femoral (DMO-CF, barras amarillas).

3. RESULTADOS DE: “EVALUATION OF THE FRACTURE RISK ASSESSMENT TOOL FOR DETERMINING BONE DISEASE AND THE IMPACT OF SECONDARY CAUSES OF OSTEOPOROSIS IN PEOPLE LIVING WITH HIV”

En este estudio se incluyeron 217 individuos con datos completos acerca de los factores considerados en la escala FRAX y resultados de DXA a la inclusión. El 24% (n=56) de la población eran mujeres, con una edad media de 45,8 (22-80) años. La mediana del tiempo de diagnóstico del VIH fue de 180,7 meses (RIC, 89-246) y la mediana del recuento nadir de células T CD4+ fue de 213 células/mm³ (RIC 99-328). Todos los participantes tomaban TAR, y 167 (78%) recibían TDF en su régimen. En el momento de la inclusión, el 97% tenía carga viral de VIH indetectable (Tabla 6). La DXA basal identificó un 61% (n=133) de los individuos con baja DMO (osteopenia u osteoporosis) en cadera o columna lumbar.

	Total (n=217)
Edad [años], media (rango)	45,8 (22,0 - 80,0)
Sexo masculino, n (%)	161 (74)
Raza negra, n (%)	3 (1)
IMC [kg/m²], media (rango)	23,8 (15,6 - 32,2)
IMC <18,5, n (%)	8 (4)
Fumador activo, n (%)	101 (47)
Uso de alcohol > 30 g/día, n (%)	10 (5)
Fractura previa, n (%)	28 (13)
Historia familiar de fractura, n (%)	8 (4)
Uso de glucocorticoides, n (%)	1 (0,5)
Artritis reumatoide, n (%)	0
Coinfección VHC, n (%)	89 (41)
Diabetes mellitus, n (%)	9 (4)
Hipertiroidismo, n (%)	3 (1)
Hipogonadismo, n (%)	5 (2)
TFGe [ml/min/1.73m²], media (rango)	96,4 (51,0 - 126,0)
Enfermedad renal crónica, n (%)	9 (4)
25-OH-vitamina D [ng/ml], media (rango)	19,2 (5,0 - 52,7)
25-OH-vitamina D < 20 ng/ml, n (%)	139 (64)
Hormona Paratiroidea [pg/mL], media (rango)	52,5 (16,8 - 189,0)
Hormona Paratiroidea > 65 pg/mL, n (%)	39 (18)
Modo de adquisición del VIH	
Usuario de drogas inyectables, n (%)	86(39)
Hombres que tienen sexo con hombres, n (%)	88 (41)
Heterosexual, n (%)	43 (20)
Duración de la infección por VIH [meses], mediana (RIC)	180,7 (89 - 246)
Recuento de CD4 nadir [cél/mm³], mediana (RIC)	213 (99 - 328)
Recuento de CD4 a la inclusión [cél/mm³], mediana (RIC)	346 (214 - 509)
Carga viral ARN-VIH < 50 cop/ml a la inclusión, n (%)	210 (97)
Exposición a antirretrovirales	
Inhibidores de la proteasa, n (%)	90 (41)
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, n (%)	115 (54)
Tenofovir disoproxil fumarato, n (%)	167 (78)
DXA a la inclusión	
Cuello femoral	
DMO [mg/cm ²], media (rango)	0,79 (0,48 - 2,74)
Z-score ≤ -2 DE, n (%)a	5 (3)
Osteopenia, n (%)	109 (50)

Osteoporosis, n (%)	10 (5)
Columna lumbar (L1-L4)	
DMO [g/cm ²], media (rango)	0,93 (0,58 - 1,34)
Z-score ≤ -2 DE, n (%) ^a	35 (22)
Osteopenia, n (%)	94 (43)
Osteoporosis, n (%)	39 (18)

Tabla 6. Características basales de los 217 pacientes incluidos.

Calculamos el puntaje de FRAX sin datos de DMO marcando la casilla de osteoporosis secundaria para todos los individuos. El riesgo medio estimado de fractura osteoporótica mayor a 10 años fue de $2,08 \pm 0,8\%$, y ningún individuo presentó valores superiores al 10%, umbral para realizar una DXA según las recomendaciones españolas. Para la fractura de cadera, la media del riesgo estimado a 10 años fue $0,28 \pm 0,44\%$ y 2 (1%) individuos tuvieron un riesgo superior al umbral de evaluación del 3%. Estos individuos tenían 80 y 78 años y una T-score < -1 en cuello femoral. Por otro lado, el 98,5% (131/133) de los individuos con baja DMO en cualquier localización tenía un riesgo de fractura estimado a 10 años inferior al umbral. Entre la población ≤ 50 años, un 23% (36/158) tenían baja DMO en cualquier localización esquelética (3% en el cuello femoral, 22% en la columna lumbar) aunque ninguno alcanzó el valor umbral a partir del cual se recomienda realizar una DXA.

Tras incluir los datos de DMO del cuello femoral, el riesgo medio estimado de fractura a 10 años disminuyó a $1,95 \pm 1,14\%$ (-6%) para las fracturas osteoporóticas mayores y aumentó a $0,41 \pm 0,66\%$ (+32%) para las fracturas de cadera, con 0 y 2 (1%) individuos por encima del umbral, respectivamente. Curiosamente, estos dos individuos no eran los mismos que habían sido identificados por FRAX sin datos de DMO: un individuo tenía 52 años, padecía de enfermedad renal crónica y tenía una T-score < -1; y el otro tenía 60 años, coinfección por VHC con cirrosis y una T-score < -2,5. Ambos tenían una exposición prolongada al TAR.

Como era de esperar, las estimaciones del riesgo de fractura mostraron un incremento gradual con la edad. Las diferencias en las puntuaciones de FRAX sin y con datos de DMO oscilaron entre -33% y +100%, y los individuos mayores de 60 años tuvieron resultados FRAX menores tras introducir los datos de DMO (Figura 12).

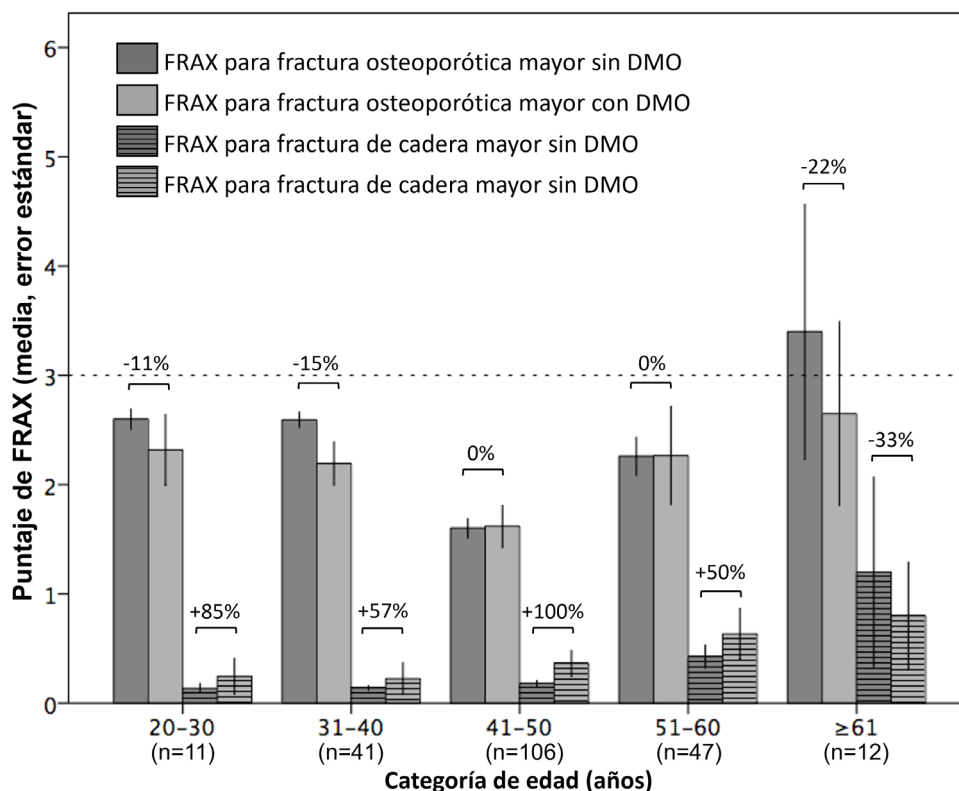


Figura 12. Probabilidad de fractura a diez años según la localización y edad.

Analizando por sexo, las mujeres tenían puntuaciones de FRAX sin DMO significativamente más altas que los hombres: $2,3 \pm 0,7\%$ frente a $2,0 \pm 0,8\%$ para fractura osteoporótica mayor ($p=0,018$), y $0,4 \pm 0,3\%$ frente a $0,24 \pm 0,5\%$ para fractura de cadera ($p=0,016$), respectivamente. No obstante, entre las 35 mujeres con baja DMO en cualquier localización, ninguna habría sido candidata a DXA; mientras que sólo 2 de los 98 hombres con baja DMO en cualquier localización tenían puntuaciones de FRAX por encima de los umbrales a partir de los cuales se recomienda la DXA. Por lo tanto, la herramienta FRAX no es precisa para seleccionar candidatos para DXA en ningún sexo. Tras incluir los datos de DMO, el FRAX aumentó un 65% y un 25% para el riesgo de fractura de cadera, y disminuyó un 5% y un 8% para el riesgo de fractura osteoporótica mayor en hombres y mujeres, respectivamente (Figura 13).

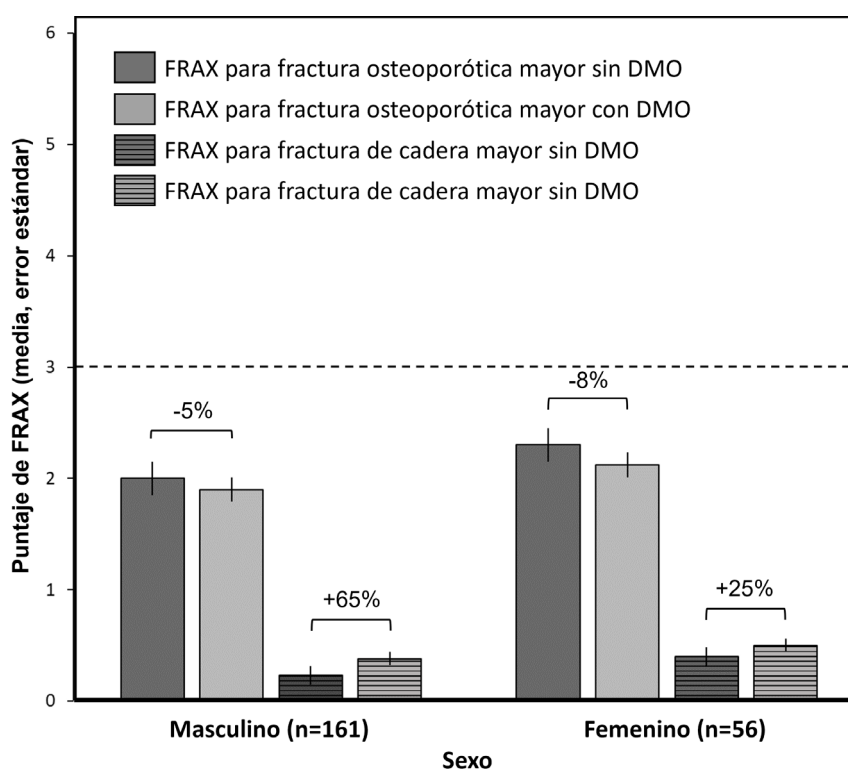


Figura 13. Probabilidad de fractura a diez años según localización y sexo.

En un subanálisis en el que se compararon mujeres de <51 y ≥ 51 años (edad media de menopausia en España), se observó que las mujeres de ≥ 51 años tenían puntuaciones medias de FRAX sin DMO más altas: $2,71 \pm 0,8\%$ frente a $2,09 \pm 0,5\%$ para fractura osteoporótica mayor ($p < 0,01$); y $0,60 \pm 0,5\%$ frente a $0,30 \pm 0,2\%$ para fractura de cadera ($p = 0,01$). Sin embargo, recordamos que ninguna mujer superaba el umbral para la realización de una DXA. Además, las mujeres mayores de 50 años presentaban prevalencias más elevadas de baja DMO y osteoporosis en comparación con las mujeres más jóvenes (84% vs 59% , $p = 0,03$, y 42% vs 16% $p = 0,03$, respectivamente). Al incluir los datos de DMO, la puntuación de FRAX cambió de forma similar en ambos subgrupos ($+5\%$ vs -13% , $p = 0,09$ para fractura osteoporótica mayor, y $+60\%$ vs $+20\%$, $p = 0,26$ para fractura de cadera, respectivamente).

Para evaluar la interacción de los factores secundarios de osteoporosis, se estimó el riesgo de fractura por FRAX sin y con DMO agrupando a los individuos según la presencia de cada uno de los factores de osteoporosis secundaria clásicos o relacionados con el VIH. Los individuos que presentaban alguno de estos factores tenían un riesgo estimado de fractura de cadera considerablemente mayor tras incluir los datos de DMO (rango de aumento entre un $+18\%$ y un $+216\%$). Estos incrementos fueron estadísticamente significativos para los individuos con coinfección por VHC, duración de la infección por VIH superior a 180,7 meses, exposición al TAR superior a 122,2 meses y exposición actual a TDF (Figura 14). No obstante, el 99% de los individuos con al menos uno de estos factores se encontraban por debajo del umbral de realización de DXA.

Teniendo en cuenta que no existen puntos de corte para determinar el tiempo de infección por VIH o de exposición al TAR que provoca enfermedad ósea, exploramos el efecto de diferentes puntos de corte de estas variables aplicando terciles. En general, cuanto mayor era el valor de corte aplicado,

mayor era el impacto de la adición de DMO en los resultados del FRAX. Sin embargo, los porcentajes de aumento fueron similares (de +1% a +10% para fractura osteoporótica mayor y de +108% a 178% para fractura de cadera) en comparación con los observados al utilizar los valores medianos.

Los puntajes más altos de FRAX se correlacionaron significativamente con mayores niveles de hormona paratiroidea ($\rho=0,24$; $p<0,01$ para fractura osteoporótica mayor y $\rho=0,23$; $p<0,01$ para cadera), y menor TFGe ($\rho=-0,42$; $p<0,01$ para cadera). Asimismo, valores de DMO en el cuello femoral bajos se correlacionaron con una menor TFGe ($\rho=0,16$; $p=0,04$), mayores niveles de hormona paratiroidea ($\rho=-0,18$; $p=0,03$), recuentos más bajos de células CD4+ nadir ($\rho=0,16$; $p=0,02$), y una mayor duración del diagnóstico de VIH y de exposición al TAR ($\rho=-0,26$; $p<0,01$, y $\rho=-0,36$; $p<0,01$, respectivamente).

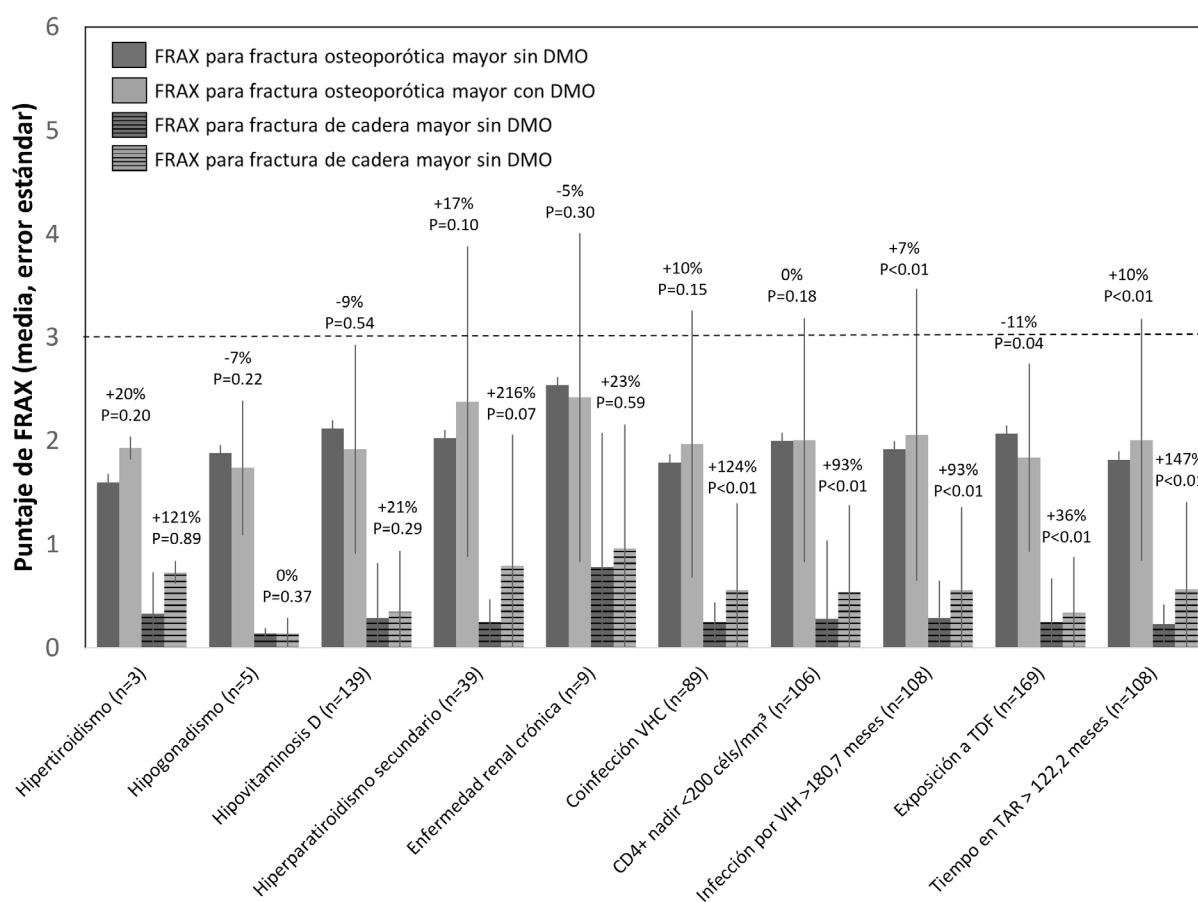


Figura 14. Probabilidad de fractura a diez años según la presencia de factores secundarios de osteoporosis.

Se realizó una segunda DXA en 187 (86%) individuos no seleccionados después de una mediana de 3,5 años (RIC 2,7-4,0) con un seguimiento acumulado de 551,1 personas-año. El 60% de las segundas DXA se realizaron después de 3 años de seguimiento, y el 6% después de 5 años. Treinta individuos (14%) rechazaron una segunda DXA. Globalmente, se produjo un descenso de la DMO media del -1,61% (RIC -4,4 a +1,2) en el cuello femoral y del -0,58% (RIC -2,9 a +2,1) en la columna lumbar respecto a la primera DXA. Curiosamente, los individuos con mayor puntaje de FRAX y menor DMO en la primera DXA tuvieron menor pérdida de DMO durante el seguimiento ($\rho=0,21$, $p=0,008$) (Figura 15).

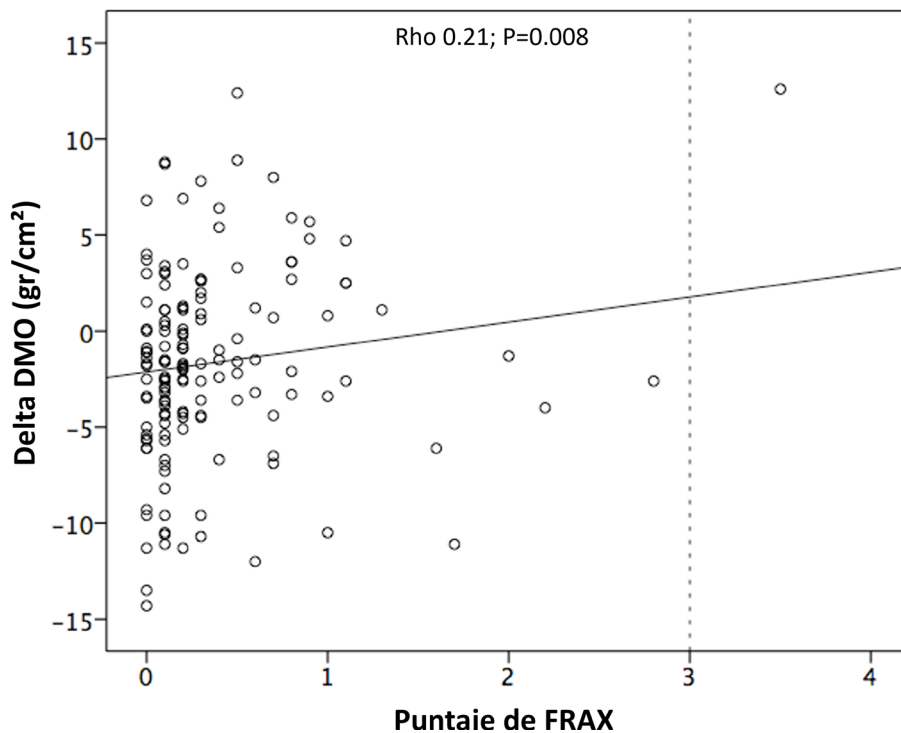


Figura 15. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la evolución de la DMO (delta DMO) y el puntaje de FRAX con DMO para el riesgo de fractura de cadera.

4. RESULTADOS DE: “IMPROVING RECOGNITION OF FRACTURE RISK IN PEOPLE WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: PERFORMANCE AND MODEL CONTRIBUTION OF TWO COMMON RISK ASSESSMENT TOOLS”

Al 30 de noviembre de 2020, la CoRIS constaba de 17.671 PVV en seguimiento. Para este estudio, se excluyeron 710 participantes de unidades de atención del VIH que no informan los eventos no relacionados con el SIDA, 5.076 participantes menores de treinta años en el momento de la inclusión en la cohorte y 5.820 con datos faltantes para al menos una variable de las consideradas por las herramientas FRAX y QFracture (ninguno de los excluidos tenía datos sobre el IMC, el 74,33% sobre el consumo de alcohol y el 49,47% sobre el tabaquismo). La tabla 7 muestra las características de los individuos incluidos en el análisis actual frente a los excluidos por falta de datos.

	Incluidos (n=6080)	Excluidos (n=5820)	p -
Edad, media (DE)	41 (9,0)	40,6 (8,7)	<0,001
Sexo, n (%)			
Masculino	5153 (84,75)	4929 (84,7)	0,97
Femenino	927 (15,25)	891 (15,3)	
Uso de alcohol, n (%)	380 (6,25)	133 (8,9)	<0,001
Fumador activo, n (%)	2467 (40,58)	1342 (45,6)	0,043
IMC, mediana (RIC)	24,22 (22,14 - 26,78)	0	-
Fractura por fragilidad previa, n (%)	5 (<1)	0	0,029
Recuento de CD4 nadir [cél/m³], mediana (RIC)	289 (146- 431)	273,5 (135- 418)	0,010
Tiempo de diagnóstico de VIH [años], mediana (RIC)	7,09 (3,50- 11,63)	7,1 (2,7- 12,4)	0,19
Antecedentes de SIDA, n (%)	997 (16,40)	1,138 (19,6)	<0,001
Grupo étnico, n (%)			
Caucásico o desconocido	5600 (92,11)	5322 (92,2)	<0,001
Indio	4 (0,07)	3 (0,1)	
Pakistaní	5 (0,08)	1 (<1)	
Bengalí	1 (0,02)	0	
Chino	6 (0,10)	3 (0,1)	
Asiático, otro	7 (0,12)	12 (0,2)	
Afroamericano	194 (3,19)	112 (1,9)	
Africano	263 (4,33)	319 (5,5)	
Antecedentes de cáncer, n (%)	123 (2,02)	142 (2,4)	0,12
Enfermedad renal crónica, n (%)	13 (0,21)	4 (0,1)	0,024
Enfermedad cardiovascular, n (%)	176 (2,89)	111 (1,9)	<0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	41 (0,67)	13 (0,2)	<0,001
Hepatopatía crónica, n (%)	392 (6,45)	275 (4,7)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	94 (1,55)	67 (1,2)	0,85
Otra endocrinopatía, n (%)	11 (0,18)	1 (<1)	<0,001
Uso de inmunosupresores (proxy de AR/LES), n (%)	6 (0,10)	2 (<1)	0,18
Uso de glucocorticoides, n (%)	10 (0,16)	2 (<1)	0,026
Demencia, n (%)	3 (0,05)	4 (0,1)	0,063
Enfermedad de Parkinson, n (%)	1 (0,02)	0	0,33
Epilepsia, n (%)	18 (0,30)	10 (0,2)	0,16
Uso de antidepresivos, n (%)	130 (2,14)	95 (1,6)	0,044

Tabla 7. Características basales de los individuos incluidos frente a los excluidos por falta de datos.

La población final del estudio estaba formada por 6.080 individuos (edad media 41±9 años; 14,25% mujeres, Tabla 8). Durante un periodo de seguimiento de 42.411,55 personas-año, se identificaron 113 primeros episodios de fracturas por fragilidad (86 fracturas osteoporóticas mayores, 11 fracturas de cadera, 16 en otras localizaciones anatómicas), lo que arroja una tasa de incidencia de 2,66 (IC 95% 2,22-3,20) por 1.000 personas-año. La tasa de incidencia de fracturas por fragilidad aumentó con la edad en ambos sexos (Tabla 9) tanto para las fracturas osteoporóticas mayores como para las de cadera (Tabla 10). Un total de 188 (3,1%) individuos fallecieron durante el seguimiento.

	Total (n=6080)	No fracturados (n=5967)	Fracturados (n=113)	p-
Edad, media (DE)	41 (9,0)	41,1 (8,8)	50,0 (11,1)	<0,001
Sexo, n (%)				
Masculino	5153 (84,7)	5068 (84,9)	85 (75,2)	0,004
Femenino	927 (15,2)	899 (15,1)	28 (24,8)	
Uso de alcohol, n (%)	380 (6,2)	348 (5,8)	32 (28,3)	<0,001
Fumador activo, n (%)	2467 (40,6)	2409 (40,4)	58 (51,3)	0,019
IMC, mediana (RIC)	24,2 (22,1- 26,8)	24,2 (22,1- 26,8)	24,1 (22,5- 26,5)	0,750
Fractura por fragilidad previa, n (%)	5 (0,1)	5 (0,1)	0 (0)	0,760
Recuento de CD4 nadir, mediana (RIC)	289 (146- 431)	291 (149- 434)	154 (58- 281)	<0,001
Tiempo de diagnóstico de VIH [años], mediana (RIC)	7,1 (3,5- 11,6)	7,1 (3,5- 11,7)	5,9 (2,5- 9,2)	0,004
Antecedentes de SIDA, n (%)	997 (16,4)	963 (16,1)	34 (30,1)	<0,001
Tiempo de exposición a TDF [años], mediana (RIC)	4,8 (2,0- 7,8)	4,8 (2,0- 7,8)	5,5 (3,0- 8,7)	0,043
Tiempo de exposición a IPP [años], mediana (RIC)	3,1 (1,4- 6,2)	3,0 (1,4- 6,1)	5,2 (1,8- 8,6)	0,030
Grupo étnico, n (%)				
Caucásico o desconocido	5-600 (92,1)	5492 (92,0)	108 (95,6)	0,960
Indio	4 (0,1)	4 (0,1)	0 (0)	
Pakistaní	5 (0,1)	5 (0,1)	0 (0)	
Bengalí	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0 (0)	
Chino	6 (0,1)	6 (0,1)	0 (0)	
Asiático, otro	7 (0,1)	7 (0,1)	0 (0)	
Afroamericano	194 (3,2)	192 (3,2)	2 (1,8)	
Africano	263 (4,3)	260 (4,4)	3 (2,7)	
Antecedentes de cáncer, n (%)	123 (2,1)	117 (2,0)	6 (5,3)	0,012
Enfermedad renal crónica, n (%)	13 (0,2)	12 (0,2)	1 (0,9)	0,120
Enfermedad cardiovascular, n (%)	176 (2,9)	169 (2,8)	7 (6,2)	0,035
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	41 (0,7)	40 (0,7)	1 (0,9)	0,780
Hepatopatía crónica, n (%)	392 (6,4)	369 (6,2)	23 (20,4)	<0,001

Diabetes mellitus, n (%)	94 (1,6)	92 (1,5)	2 (1,8)	0,850
Otra endocrinopatía, n (%)	11 (0,2)	9 (0,2)	2 (1,8)	<0,001
Uso de inmunosupresores (proxy de AR/LES), n (%)	6 (0,1)	5 (0,1)	1 (0,9)	0,007
Uso de glucocorticoides, n (%)	10 (0,2)	10 (0,2)	0 (0,0)	0,660
Demencia, n (%)	3 (0,1)	3 (0,1)	0 (0,0)	0,810
Enfermedad de Parkinson	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0 (0,0)	0,890
Epilepsia, n (%)	18 (0,3)	18 (0,3)	0 (0,0)	0,560
Uso de antidepresivos, n (%)	130 (2,1)	126 (2,1)	4 (3,5)	0,300
Probabilidad estimada de fractura osteoporótica mayor a 10 años, mediana (RIC)				
FRAX	2,2 (1,7- 2,6)	2,2 (1,7- 2,6)	3,2 (2,3- 4,2)	<0,001
Qfracture	0,6 (0,5- 0,9)	0,6 (0,5- 0,9)	1,4 (0,6- 2,2)	<0,001
Probabilidad estimada de fractura de cadera a 10 años, mediana (RIC)				
FRAX	0,2 (0,1- 0,4)	0,2 (0,1- 0,4)	0,5 (0,2- 0,8)	<0,001
Qfracture	0,1 (0,1- 0,1)	0,1 (0,0- 0,1)	0,2 (0,1- 0,5)	<0,001

Tabla 8. Características basales de la población según la presencia de fracturas por fragilidad.

Categoría de edad	Personas-año	Número de fracturas	Tasa de incidencia por 1000 (IC 95%)
Hombres			
Total	35200,8	85	2,4 (1,9-3,0)
30-39	18166,3	16	0,9 (0,5-1,4)
40-49	11814,2	32	2,7 (1,9-3,8)
50-59	3752,4	23	6,1 (4,1-9,2)
60-69	1220,0	8	6,6 (3,3-13,1)
70-79	241,0	6	24,9 (11,2-55,4)
80-89	6,8	0	0
Mujeres			
Total	7210,8	28	3,9 (2,7-5,6)
30-39	3411,7	4	1,2 (0,4-3,1)
40-49	2613,2	7	2,7 (1,3-5,6)
50-59	996,9	10	10,0 (5,4-18,6)
60-69	165,4	4	24,2 (9,1-64,4)
70-79	18,6	3	160,9 (51,9-498,8)
80-89	4,9	0	0

Tabla 9. Tasa de incidencia de fracturas por fragilidad estratificada por edad y sexo.

Categoría de edad	Personas-año	Número de fracturas	Tasa de incidencia por 1000 (IC 95%)
Fracturas osteoporóticas mayores			
Total	42411,55	86	2,03 (1,64-2,50)
30-39	21578,03	14	0,65 (0,38-1,10)
40-49	14427,37	31	2,15 (1,51-3,06)
50-59	4749,32	23	4,84 (3,22-7,29)
60-69	1385,50	10	7,22 (3,88-13,41)
70-79	259,65	8	30,81 (15,41-61,61)
80-89	11,69	0	0
Fracturas de cadera			
Total	42411,55	11	0,26 (0,14-0,47)
30-39	21578,029	1	0,07 (0,01-0,33)
40-49	14427,368	3	0,21 (0,07-0,64)
50-59	4749,3196	4	0,84 (0,32-2,24)
60-69	1385,4949	0	0
70-79	259,64682	3	11,55 (3,73-35,82)
80-89	11,693361	0	0

Tabla 10. Tasa de incidencia de fracturas por fragilidad según sitio de fractura y edad.

Los individuos con fracturas por fragilidad incidentes eran mayores, más frecuentemente mujeres, con diagnóstico de SIDA y con recuentos de CD4 nadir más bajos en comparación con las PVV sin fracturas por fragilidad durante el seguimiento. De los factores de riesgo clínicos incluidos en las herramientas de estimación, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, las enfermedades cardiovasculares, el antecedente de cáncer, el uso de inmunosupresores, los trastornos endocrinos y las enfermedades hepáticas al inicio del estudio eran más frecuentes entre los individuos con fracturas por fragilidad (Tabla 8). Además, estos individuos tenían una mayor mortalidad (hazard ratio, HR=3,61; IC 95%: 2,10-6,22) que los individuos sin fracturas tras ajustar por edad y sexo.

Al evaluar la capacidad de discriminación de las herramientas, FRAX y Qfracture tuvieron un AUC similar para la predicción de fractura osteoporótica mayor utilizando el decil superior del riesgo como punto de corte (0,66, IC 95% 0,61-0,71; y 0,67 IC 95% 0,62-0,73, respectivamente). La discriminación de las fracturas de cadera fue similar entre las herramientas FRAX y Qfracture y superior a la de las fracturas osteoporóticas mayores. Utilizando estos puntos de corte, FRAX identificó el 41,9% y el 54,5% de las PVV que iban a tener una fractura osteoporótica mayor o de cadera incidente, y Qfracture identificó el 44,2% y el 72,7%, respectivamente. Ambas herramientas tuvieron especificidades superiores al 90% y valores predictivos negativos superiores al 99% (Tabla 11).

En general, el 0,15% y el 0,53% de la población tenían puntajes de FRAX por encima de los umbrales de evaluación recomendados para las fracturas osteoporóticas mayores y de cadera, respectivamente. Cuando se utilizaron estos umbrales, el AUC y la sensibilidad de FRAX fueron inferiores para la discriminación de las fracturas osteoporóticas mayores y de cadera que cuando se aplicaron los puntos de corte del decil superior (Tabla 11).

	Fractura osteoporótica mayor			Fractura de cadera		
	FRAX ^a	FRAX ^b	QFracture ^c	FRAX ^a	FRAX ^b	QFracture ^c
AUC	0,53 (0,50-0,55)	0,66 (0,61-0,71)	0,67 (0,62-0,73)	0,54 (0,45-0,63)	0,72 (0,57-0,88)	0,81 (0,68-0,95)
Sensibilidad	5,81 (1,91-13)	41,9 (31,3-53)	44,2 (33,5-55,3)	9,09 (0,23-41,3)	54,5 (23,4-83,3)	72,7 (39,0-94,0)
Especificidad	99,9 (99,8-100)	90,6 (89,8-91,3)	90,6 (89,9-91,4)	99,5 (99,3-99,7)	90,1 (89,3-90,9)	90,1 (89,4-90,9)
VPP	55,6 (21,2-86,3)	5,99 (4,23-8,2)	6,34 (4,53-8,6)	3,13 (0,08-16,2)	0,99 (0,36-2,14)	1,32 (0,57-2,58)
VPN	98,7 (98,3-98,9)	99,1 (98,8-99,3)	99,1 (98,8-99,4)	99,8 (99,7-99,9)	99,9 (99,8-100)	99,9 (99,8-100)

Tabla 11. Discriminación de fracturas por FRAX y QFracture utilizando los umbrales recomendados y los puntos de corte del decil superior de riesgo para cada herramienta. Los valores se expresan como porcentajes (IC 95%), excepto para el AUC. | ^aUtilizando los umbrales de evaluación recomendados por las guías españolas para las PVV (puntuaciones FRAX ≥ 10 para fractura osteoporótica mayor y ≥ 3 para fractura de cadera). | ^bUtilizando como umbral decil superior del riesgo predicho por FRAX (3,7 para fractura osteoporótica mayor y 0,6 para fractura de cadera). | ^cUsando como umbral el decil superior del riesgo predicho por QFracture (1,6 para fractura osteoporótica mayor y 0,3 para fractura de cadera).

La tasa observada de cualquier fractura por fragilidad a 10 años fue del 2,93% (IC95% 2,38; 3,60, Figura 16) mediante el modelo de Kaplan-Meier y del 3,94% (IC95%: 3,30; 4,65) considerándose el riesgo competitivo de la muerte. Para ambas herramientas, las tasas de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera observadas a 10 años superaron significativamente las tasas predichas, tanto globalmente como a medida que aumentaba el riesgo predicho. En particular, la herramienta FRAX subestimó notablemente el riesgo de fracturas de cadera en cada quintil de riesgo, con cocientes O/E de hasta 13,7 (Tabla 12). En el análisis de calibración estratificado por edad, la mayoría de los cocientes O/E fueron superiores a 1, lo que indica una subestimación del riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera por parte de ambas herramientas en casi todos los grupos de edad (Figura 17).

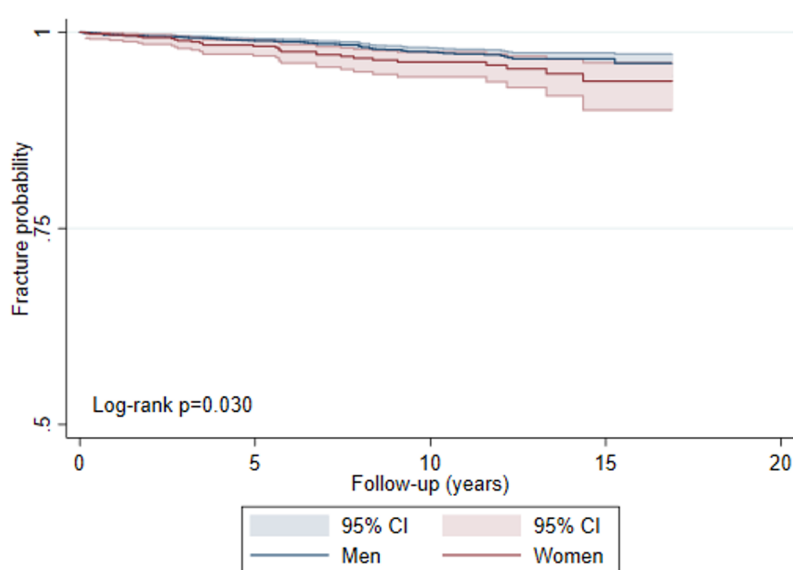


Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier para las probabilidades mantenerse libre de fracturas por fragilidad en personas con VIH, por sexo.

Quintil	Fractura osteoporótica mayor					Fractura de cadera				
	Umbral	Fracturas, n	Tasa observada a 10-años [%] (IC 95%)	Riesgo medio predicho (%)	O/E	Umbral	Fracturas, n	Tasa observada a 10-años [%] (IC 95%)	Riesgo medio predicho (%)	O/E
FRAX										
Total	--	86	3,99 (3,33-4,70)	2,39	1,67	--	11	3,93 (3,25-4,65)	0,35	11,23
1	--	10	1,65 (0,74-3,7)	1,64	0,83	--	0	1,37 (0,80-2,21)	0,10	13,70
2	1,8	1	1,36 (0,79-2,19)	1,8	1,91	0,2	2	2,18(1,28-3,49)	0,2	10,90
3	1,9	22	3,43 (1,72-6,08)	2,39	1,39	0,3	0	3,74 (2,39-5,54)	0,3	12,47
4	2,7	3	3,33 (2,39-4,52)	2,7	2,31	0,4	3	5,97 (4,24-8,10)	0,47	12,70
5	2,8	50	8,94 (6,74-11,52)	4,19	2,13	0,6	6	12,43 (9,06-16,37)	1,34	9,28
QFracture										
Total	--	86	4,78 (3,53-6,45)	0,87	5,49	--	11	0,73 (0,35-1,51)	0,15	4,87
1	--	3	0,52 (0,16-1,64)	0,36	1,44	--	0	0	0,02	0
2	0,46	6	0,78 (0,18-3,26)	0,50	1,56	0,03	0	0	0,04	0
3	0,55	13	4,19 (1,94-8,95)	0,61	6,90	0,05	1	0,13 (0,02-0,92)	0,06	2,25
4	0,68	11	3,11 (1,45-6,58)	0,81	3,82	0,07	1	0,68 (0,1-4,76)	0,10	6,60
5	1,02	53	14,58 (10,15-20,71)	2,08	7,00	0,15	9	2,79 (1,24-6,25)	0,54	5,19

Tabla 12. Calibración de las herramientas FRAX y QFracture en relación con las tasas de fractura por fragilidad observadas a 10 años, globalmente y por quintil de riesgo predicho. Las tasas de fractura observadas a 10 años se obtuvieron a partir de la función de incidencia acumulada con la muerte considerada como riesgo competitivo para la herramienta FRAX y de las estimaciones de Kaplan-Meier para Qfracture.

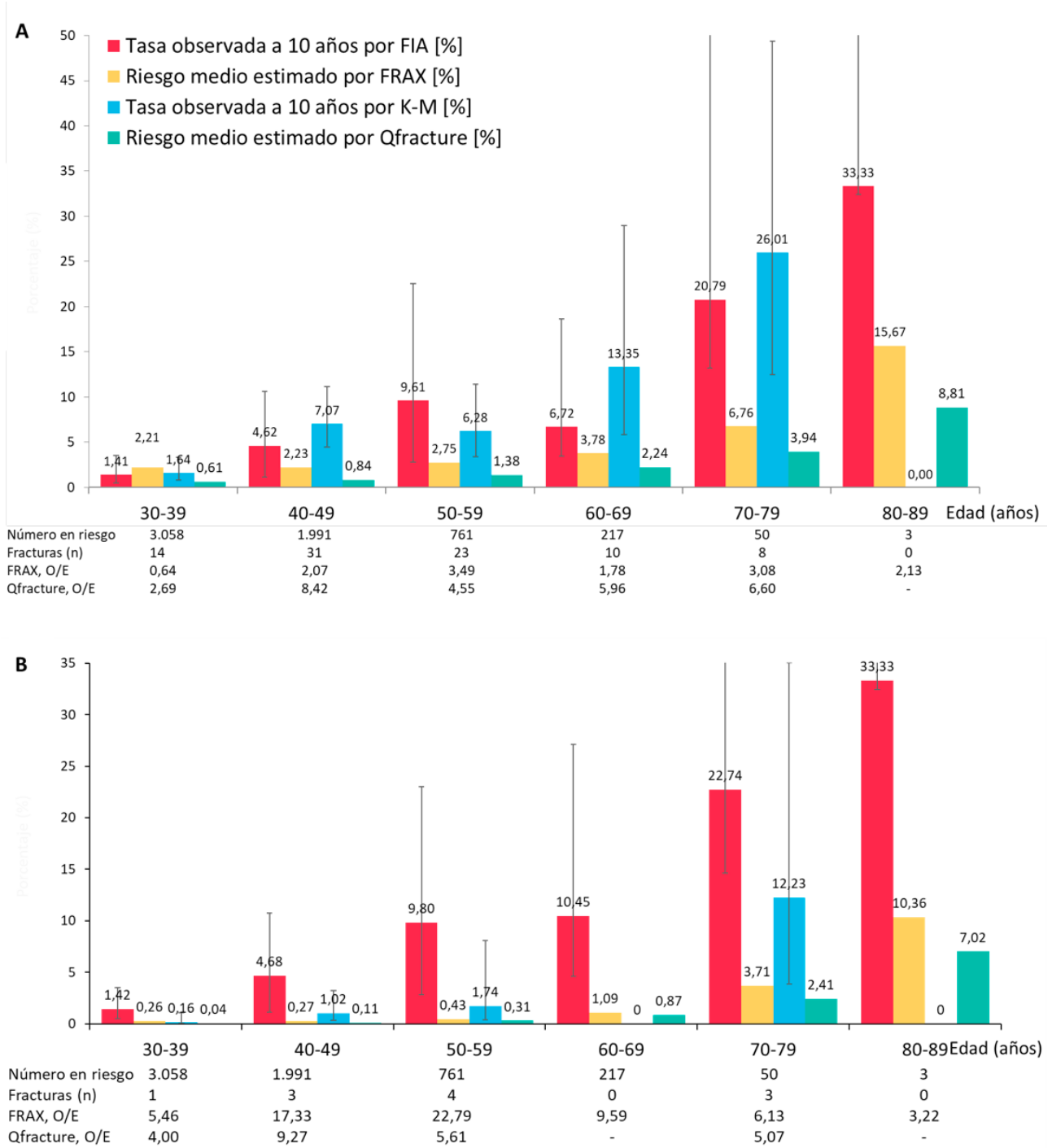


Figura 17. Calibración de las herramientas FRAX y QFracture en relación con las tasas de fractura por fragilidad observadas a 10 años (expresadas como porcentajes con intervalos de confianza del 95%), por edad. A) fracturas osteoporóticas mayores, B) fracturas de cadera. Las tasas observadas de fractura a 10 años se obtuvieron a partir de la función de incidencia acumulada (FIA) con la muerte considerada como un riesgo competitivo para la herramienta FRAX y de las estimaciones de Kaplan-Meier (K-M) para Qfracture.

A continuación, se evaluó la calibración utilizando los umbrales de evaluación recomendados para la herramienta FRAX. Debido al pequeño número de individuos por encima de los umbrales ($\leq 0,5\%$ de la población), los intervalos de confianza fueron más amplios en este análisis. No obstante, las tasas de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera observadas a 10 años fueron significativamente superiores a las tasas predichas para los individuos por encima del umbral de evaluación (O/E: 4,85 y 9,62, respectivamente), lo que implica una subestimación del riesgo incluso entre los individuos de la categoría de alto riesgo. Además, sólo el 5,8% y el 9,1% de las fracturas osteoporóticas mayores y de cadera fueron identificadas correctamente por los umbrales de evaluación recomendados, respectivamente (Tabla 13).

Categoría de riesgo	Umbral	Casos incidentes (%)	Tasa observada a 10-años [%] (IC 95%)	Riesgo medio predicho (%)	O/E
Fracturas osteoporóticas mayores					
Bajo	--	81 (94,19)	3,92 (3,28 - 4,64)	2,37	1,65
Alto	10	5 (5,81)	72,68 (26,59 - 92,60)	15,0	4,85
Fracturas de cadera					
Bajo	--	10 (90,91)	3,78 (3,15 - 4,49)	0,32	11,81
Alto	3	1 (9,09)	57,12 (18,39 - 83,10)	5,94	9,62

Tabla 13. Calibración de la herramienta FRAX en relación con las tasas de fractura por fragilidad observadas a 10 años utilizando los umbrales de evaluación recomendados en personas con VIH. Las tasas observadas de fractura a 10 años se obtuvieron a partir de la función de incidencia acumulada, considerando la muerte como un riesgo competitivo.

5. RESULTADOS DE: “A RISK ASSESSMENT TOOL FOR PREDICTING FRAGILITY FRACTURES IN PEOPLE WITH HIV: DERIVATION AND INTERNAL VALIDATION OF THE FRESIA MODEL”

Al 30 de noviembre de 2020, la CoRIS estaba formada por 17,671 individuos con VIH. Se excluyeron de este estudio 710 participantes de unidades de atención del VIH que no informan los eventos no relacionados con el SIDA, y 5,062 participantes menores de 30 años en el momento de la inclusión en la cohorte. Por lo tanto, la cohorte de derivación incluyó 1,819 mujeres y 10,080 hombres con una edad media de 40,9 (DE 8,8) años al inicio del estudio (Tabla 14). La tabla 15 muestra el tratamiento de los datos faltantes para cada variable.

Durante un periodo de seguimiento de 26,026,309 personas-año, el 0,91% de la cohorte sufrió una fractura por fragilidad (incidencia de 4,34; IC 95%: 3,61-5,22 por 1,000 personas-año) y el 5,87% falleció antes del evento de interés. Se notificaron 11 fracturas por fragilidad en la cadera y 104 en otras localizaciones osteoporóticas principales (antebrazo: 53; columna clínica: 27; y húmero proximal: 24).

	Sin fracturas (n=11,784)	Fractura por fragilidad (n=115)	p-
Sexo, n (%)			
Masculino	9994 (84,8)	86 (74,8)	0,003
Femenino	1790 (15,2)	29 (25,2)	
Edad, media (DE)	40,1 (8,7)	49,8 (11,7)	<0,001
Edad ≥ 50 años, n (%)			
Masculino	1531 (15,3)	38 (44,7)	<0,001
Femenino	305 (17,0)	17 (58,6)	
Uso de alcohol, n (%)	481 (8,4)	12 (16,9)	0,010
Fumador activo, n (%)	2992 (45,6)	34 (42,5)	0,58
Usuario de drogas inyectables, n (%)	1029 (8,6)	15 (0,3)	0,104
IMC, mediana (RIC)	23,3 (19,7 - 26,0)	23,3 (20,5 - 26,6)	0,38
Recuento de CD4 nadir [cél/mm³], mediana (RIC)	282 (140 - 427)	158 (60 - 284)	<0,001
Recuento de CD4 basal [cél/mm³], mediana (RIC)	366 (182 - 562)	266 (90 - 473)	0,002
Antecedente de SIDA, n (%)	2,099 (17,8)	36 (31,3)	<0,001
Uso de TDF, n (%)	6918 (66,9)	89 (78,1)	0,012
Origen, n (%)			
Europeo	8906 (75,6)	97 (84,3)	0,29
Latinoamericano	1831 (15,5)	12 (10,4)	
Africano	851 (7,2)	5 (4,3)	
Asiático	42 (0,4)	0 (0)	
Árabe	99 (0,8)	0 (0)	
Otro/desconocido	55 (0,5)	1 (0,9)	
Antecedentes de cáncer, n (%)	52 (0,4)	2 (1,7)	<0,001
Enfermedad renal crónica, n (%)	135 (1,9)	16 (18,6)	<0,001
Enfermedad cardiovascular, n (%)	278 (2,4)	9 (7,8)	<0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	52 (0,4)	2 (1,7)	0,039
Hepatopatía crónica, n (%)	2165 (18,4)	38 (33,0)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	159 (1,3)	2 (1,7)	0,720
Uso de inmunosupresores (proxy de AR/LES), n (%)	7 (0,1)	1 (0,9)	0,075
Uso de glucocorticoides, n (%)	12 (0,1)	0 (0,0)	0,99

Tabla 14. Características basales de la población según la presencia de fracturas por fragilidad.

Variable	Número (%) de datos faltantes	Tratamiento
Edad	0	NA
Sexo	0	NA
Origen	0	NA
Peso	4415 (37,10)	Imputado
Altura	4462 (37,50)	Imputado
Uso de alcohol	6082 (51,11)	Imputado
Tabaquismo	5259 (44,20)	Imputado
UDI	0	NA
Recuento de CD4	31 (0,26)	Imputado
Uso de TDF	1451 (12,19)	Imputado
ERC (TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²)	151 (2,05)	Imputado
Comorbilidades	NA	Asumido como ausente si no estaba registrado

Tabla 15. Tratamiento de los datos faltantes.

Derivación del modelo

En el análisis univariante, la edad avanzada, el bajo peso, el recuento de células CD4 nadir bajo, la hepatopatía crónica, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, las neoplasias malignas, el uso de inmunosupresores y la EPOC al momento de inclusión en la cohorte se asociaron a la incidencia de fracturas por fragilidad (Tabla 16). De los 12 candidatos iniciales, la edad (sub-HR 1,07; IC 95% 1,06 - 1,09 por año de aumento), la enfermedad renal crónica (sub-HR 2,84; IC 95% 1,63 - 4,95) y la EPOC (sub-HR 5,94; IC 95% 1,23 - 28,73) a la inclusión fueron las variables predictoras retenidas en el modelo final (Tabla 17).

Variable	Sub hazard ratio	Intervalo de confianza del 95%	
Sexo femenino	1,42	0,93	2,17
Edad, por año	1,08	1,07	1,10
Origen europeo	0,96	0,63	1,16
Uso de alcohol	1,30	0,78	2,16
Fumador activo	0,71	0,49	1,03
Usuario de drogas inyectables	0,87	0,51	1,48
IMC, por kg/m ²	0,98	0,94	1,02
Peso, por kg	0,98	0,97	0,99
Antecedentes de SIDA	1,27	0,85	1,89
Recuento de CD4 nadir, por célula/mm ³	0,98	0,98	0,99
Recuento de CD4 basal, por célula/mm ³	0,99	0,99	1,00
Infección crónica por VHB	1,37	0,67	2,81
Anticuerpos VHC positivos	1,08	0,71	1,66
Hepatopatía crónica	1,25	0,85	1,86
Enfermedad cardiovascular	4,20	2,14	8,27
Diabetes mellitus	1,42	0,34	5,83
ERC estadio 5 (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	9,90	2,16	45,51
ERC (TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²)	7,37	4,42	12,29
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8,43	1,93	36,80
Antecedentes de cáncer	2,71	1,29	5,67
Uso de inmunosupresores (proxy de AR/LES)	83,91	10,32	682,19
Uso de TDF	1	0,69	1,53
Uso de TAF	0,66	0,44	0,99

Tabla 16. Variables asociadas con la incidencia de la primera fractura por fragilidad en la cohorte CoRIS. Análisis de regresión univariante con riesgos competitivos e imputación múltiple.

Variable	Modelo inicial	Modelo final	
	Sub hazard ratio (IC 95%)	Sub hazard ratio (IC 95%)	AUC (IC 95%)
Edad, por año	1,07 (1,05 - 1,09)	1,07 (1,06 - 1,09)	0,768
Sexo femenino	1,41 (0,89 - 2,25)		(0,722 - 0,814)
Uso de alcohol	1,31 (0,76 - 2,25)		
Fumador activo	0,88 (0,58 - 1,35)		
Peso, por kg	0,99 (0,98 - 1,01)		
Recuento de CD4 nadir, por célula/mm ³	0,99 (0,99 - 1,00)		
Uso de TDF	1,10 (0,73 - 1,63)		
Antecedente de cáncer	1,47 (0,72 - 3,02)		
Enfermedad renal crónica	2,36 (1,28 - 4,37)	2,84 (1,63 - 4,95)	
Enfermedad cardiovascular	1,46 (0,65 - 3,26)		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4,84 (0,84 - 27,99)	5,94 (1,23 - 28,73)	
Hepatopatía crónica	1,45 (0,94 - 2,22)		

Tabla 17. Modelo de predicción de las primeras fracturas por fragilidad en la cohorte CoRIS. Análisis de regresión multivariante con riesgos competitivos e imputación múltiple; eliminación hacia atrás de los predictores potenciales.

Validación interna

El modelo final presentó un AUC de 0,768 (IC 95% 0,722-0,814) para la discriminación de fracturas por fragilidad en la cohorte de derivación (Figura 18). Se obtuvieron resultados similares cuando el análisis se restringió a la cohorte con datos completos (AUC, 0,706; IC 95% 0,628, 0,783), lo que confirma la robustez de las imputaciones.

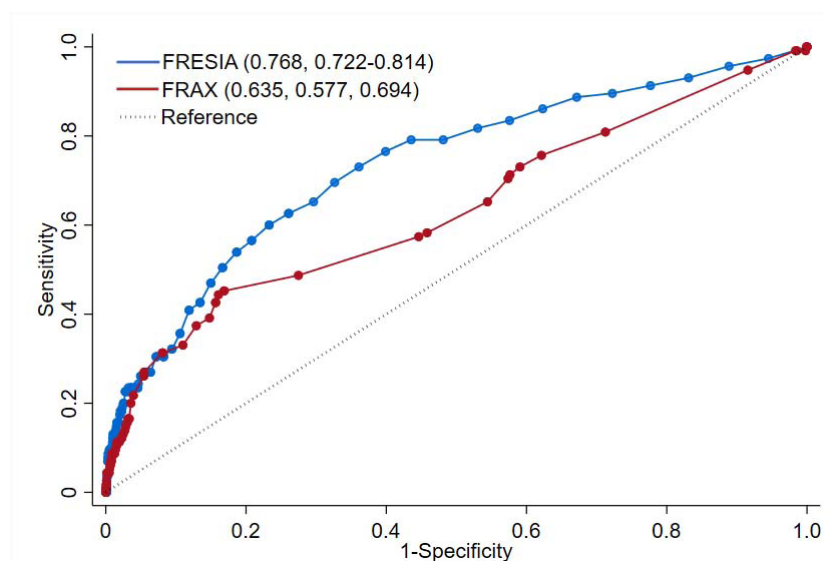


Figura 18. Área bajo la curva ROC para los modelos FRESIA y FRAX en la cohorte de derivación - CoRIS, 2004 - 2020, Área bajo la curva entre paréntesis, seguida de intervalos de confianza del 95%.

Las probabilidades predichas por el modelo a cinco y diez años coincidieron globalmente con las probabilidades observadas (Figura 19). Para los individuos mayores de 64 años y para los valores más altos de las probabilidades predichas (quinto quintil) a cinco años, las predicciones sobrestimaron las tasas observadas (Tabla 18). Sin embargo, las estimaciones a diez años estaban calibradas en el análisis por edad y quintiles de riesgo en la cohorte de derivación (Tabla 19). En la cohorte con datos completos, la calibración del modelo fue similar a los resultados principales (Figura 20).

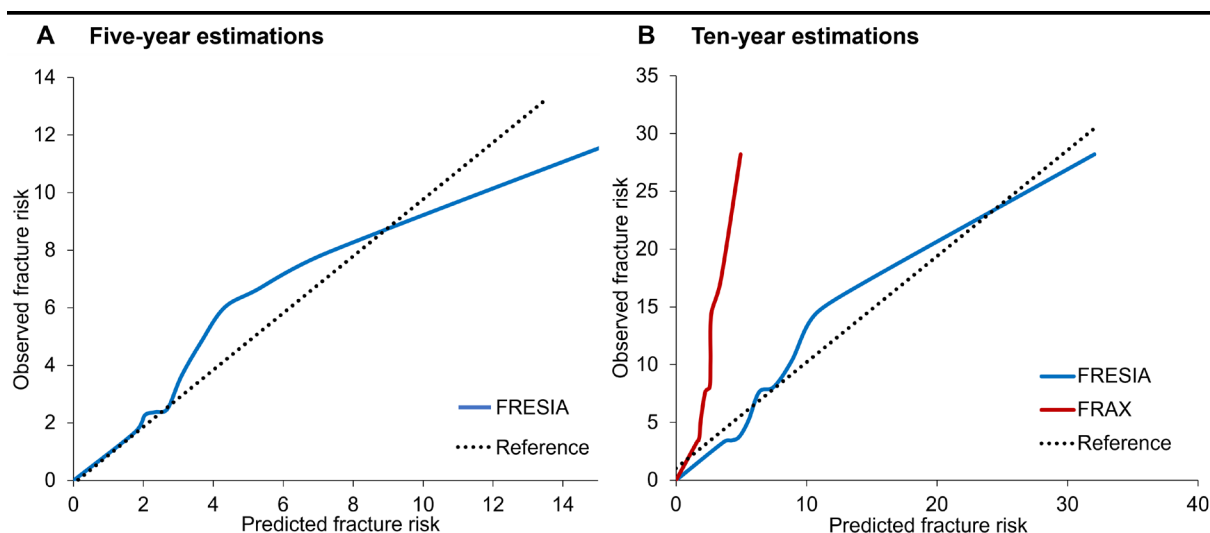


Figura 19. Calibración global de los modelos FRESIA y FRAX para las fracturas por fragilidad en la cohorte de derivación - CoRIS, 2004 - 2020. Los riesgos observados a los cinco (A) y diez (B) años se basaron en la función de incidencia acumulada, que tiene en cuenta el riesgo competitivo de la muerte. La línea de referencia indica la calibración ideal, en la que el cociente entre las tasas observadas y esperadas (predichas) son iguales a uno.

	Número en riesgo	Fracturas, n	Tasa observada [%] (IC 95%)	Riesgo predicho por FRESIA [%], media (DE)	O/E
Total	11899	115	4,93 (4,14 - 5,51)	4,91 (5,92)	1,00
Quintil de riesgo					
1	2641		2,28 (1,68 - 3,02)	1,90 (0,14)	1,20
2	2376		2,16 (1,50 - 3,20)	2,50 (0,19)	0,86
3	2544		3,90 (3,10 - 4,82)	3,39 (0,32)	1,15
4	2075		6,43 (5,25 - 8,22)	4,90 (0,56)	1,31
5	2263		9,42 (7,57 - 12,40)	12,95 (10,54)	0,73
Categoría de edad, años					
<50	10008	60	3,76 (3,26 - 4,30)	3,31 (2,03)	1,14
50 - 65	1669	36	10,30 (7,32 - 12,72)	10,92 (6,22)	0,94
≥ 65	222	19	16,65 (9,71 - 25,12)	32,85 (17,43)	0,51

Tabla 18. Calibración de FRESIA a 5 años para las fracturas por fragilidad en la cohorte de derivación - CoRIS, 2004 - 2020. Los riesgos observados a los cinco años se basaron en la función de incidencia acumulada, que tiene en cuenta el riesgo competitivo de la muerte. Los datos se presentan de forma global, por quintiles de riesgo predicho y por edad.

	Número en riesgo	Fracturas, n	Tasa observada [%] (IC 95%)	Riesgo predicho por FRESIA [%], media (DE)	O/E	Riesgo predicho por FRAX [%], media (DE)	O/E
Total	11899	115	9,67 (6,86 - 10,84)	9,65 (9,55)	1,00	2,45 (1,11)	3,95
Quintil de riesgo							
1	2641	10	3,17 (2,11 - 4,69)	3,98 (0,30)	0,80	1,63 (0,12)	1,94
2	2376	9	4,03 (2,99 - 6,06)	5,19 (0,39)	0,78	1,82 (0,04)	2,21
3	2544	12	7,33 (5,84 - 9,83)	7,01 (0,66)	1,05	2,45 (0,18)	2,99
4	2075	22	11,38 (9,20 - 14,94)	10,05 (1,11)	1,13	2,7 (2,70)	4,21
5	2263	62	23,03 (12,35 - 27,07)	23,98 (15,26)	0,96	4,25 (1,65)	5,42
Categoría de edad, años							
<50	10008	60	7,15 (5,60 - 8,14)	6,79 (3,61)	1,05	2,28 (0,72)	3,14
50 - 65	1669	36	20,72 (11,71 - 25,24)	21,17 (10,13)	0,98	2,95 (1,28)	7,02
≥ 65	222	19	43,57 (15,94 - 59,78)	53,87 (19,58)	0,80	5,88 (3,57)	7,41

Tabla 19. Calibración de FRESIA y FRAX a diez años para las fracturas por fragilidad en la cohorte de derivación - CoRIS, 2004 - 2020. Los riesgos observados a diez años se basaron en la función de incidencia acumulada, que tiene en cuenta el riesgo competitivo de la muerte. Los datos se presentan de forma global, por quintiles de riesgo predicho y por edad.

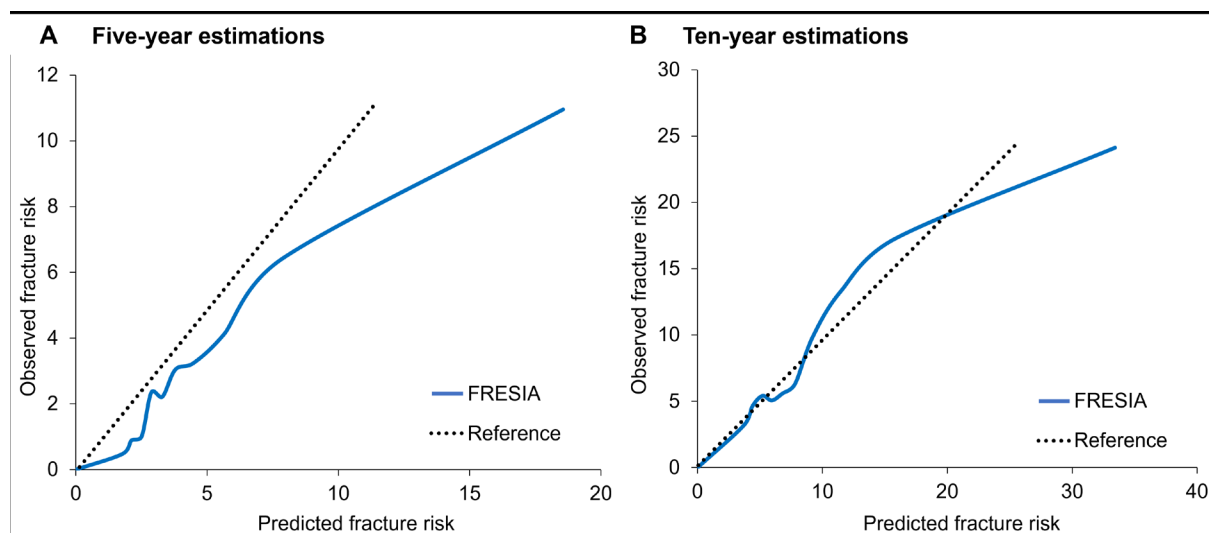


Figura 20. Calibración global de FRESIA para las fracturas por fragilidad en la cohorte con datos completos. Los riesgos observados a los cinco (A) y diez (B) años se basaron en la función de incidencia acumulada, que tiene en cuenta el riesgo competitivo de la muerte. La línea de referencia indica la calibración ideal, en la que el cociente entre las tasas observadas y esperadas (predichas) son iguales a uno.

Validación temporal

En las sub-cohortes de validación temporal, la capacidad de discriminación del modelo se mantuvo cercana a la de la cohorte de derivación, con intervalos de confianza del AUC superpuestos en los distintos periodos (Tabla 20). En cuanto a la calibración, la incidencia de fracturas a los cinco y diez años superó las estimaciones del modelo para la cohorte 2004-2008. El cociente entre las tasas observadas y predichas tendió a disminuir con el tiempo y estuvo más cerca de la unidad para el modelo a diez años que para el modelo a cinco años.

Sub cohorte	Número en riesgo	Fracturas, n	AUC (IC 95%)	Calibración a 5 años			Calibración a 10 años		
				Tasa observada [%] (IC 95%)	Riesgo predicho por FRESIA [%], media (DE)	O/E	Tasa observada [%] (IC 95%)	Riesgo predicho por FRESIA [%], media (DE)	O/E
2004-2008	3161	59	0,699 (0,601-0,758)	7,04 (6,91-8,20)	5,18 (5,33)	1,36	12,20 (10,31-13,80)	9,74 (9,50)	1,25
2008-2012	3008	31	0,796 (0,699-0,884)	4,78 (3,92-5,84)	4,57 (5,86)	1,05	9,03 (5,39-10,96)	9,48 (10,23)	0,95
2012-2016	3116	20	0,835 (0,756-0,900)	3,30 (2,15-4,35)	5,43 (6,58)	0,61	7,00 (2,17-9,94)	9,84 (9,75)	0,71
2016-2020 ^a	2614	5	0,803 (0,572-1,000)	6,84 (1,08-18,11)	5,64 (6,84)	1,21	-	-	-

Tabla 20. Calibración temporal de FRESIA para las fracturas por fragilidad a cinco y diez años - CoRIS, 2004 - 2020. Las tasas observadas a cinco y diez años se basaron en la función de incidencia acumulada, que tiene en cuenta el riesgo competitivo de la muerte. ^aLa calibración a diez años para la última cohorte no se calculó porque el periodo de seguimiento fue insuficiente.

Comparación con FRAX

El modelo FRESIA demostró una mejor discriminación de las fracturas por fragilidad a diez años en comparación con la herramienta FRAX en la cohorte de derivación, con un AUC de 0,768 (IC 95% 0,722-0,814) frente a 0,635 (IC 95% 0,577-0,694) para FRAX (Figura 18). La calibración del modelo también fue mejor que la de FRAX, el cual subestimó la incidencia de fracturas en todos los niveles de riesgo predicho y categorías de edad (Figura 19). De hecho, la subestimación se incrementó al aumentar los niveles de riesgos predichos y la edad (Tabla 19).

A continuación, evaluamos cómo el modelo FRESIA reclasificaba las estimaciones de FRAX de fracturas por fragilidad a diez años, utilizando categorías de riesgo. La mayoría de los individuos con riesgos inferiores al 10% estimados por FRAX permanecieron en la misma categoría de FRESIA. Sin embargo, en el 26,0%, FRESIA reclasificó el riesgo estimado a una categoría superior (Figura 21). En concreto, el modelo FRESIA predijo una categoría de riesgo superior en el 61,7% de los individuos que acabaron sufriendo una fractura y en el 26,0% de los que no la sufrieron. Ningún individuo fue reclasificado a la baja por FRESIA (Tabla 21). Esto dio un índice de reclasificación neta del 35,7%, que representa la mejora total en la predicción ofrecida por el modelo FRESIA sobre FRAX.

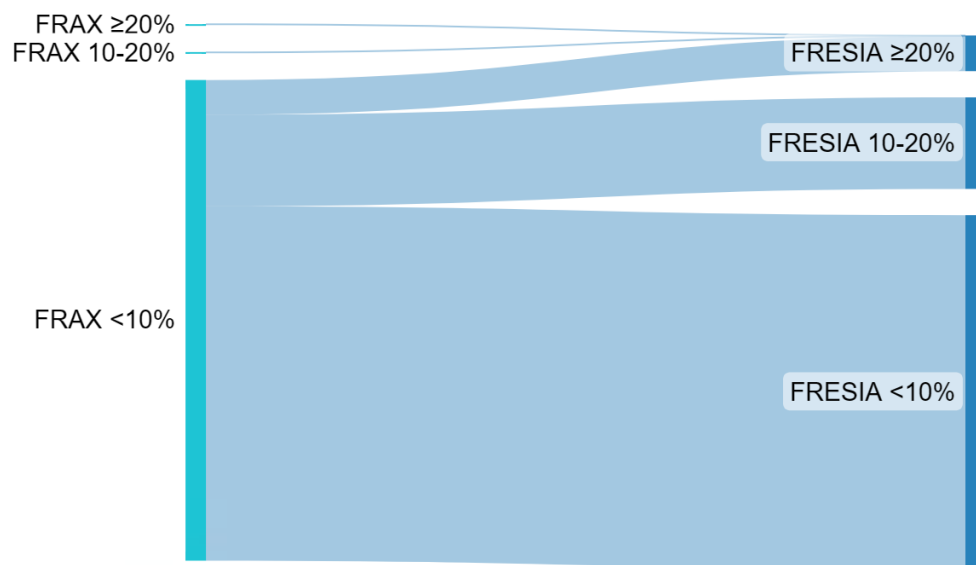


Figura 21. Reclasificación de la predicción de fracturas por fragilidad a diez años por FRESIA en comparación con FRAX. Para cada modelo, el riesgo de fractura predicho a diez años se clasificó en $< 10\%$, $10-20\%$ o $\geq 20\%$.

Categoría de riesgo según FRAX	Categoría de riesgo según FRESIA		
	<10% n (%)	10 – 19,99% n (%)	≥20% n (%)
<10%	8755 (73,58)	2262 (19,01)	859 (7,22)
Fracturas por fragilidad	43	37	30
Sin fracturas	8712	2225	829
10 – 19,99%	0	0	20 (0,17)
Fracturas por fragilidad	0	0	4
Sin fracturas	0	0	16
≥20%	0	0	3 (0,02)
Fracturas por fragilidad	0	0	1
Sin fracturas	0	0	2

Tabla 21. Reclasificación de la predicción de fracturas por fragilidad a diez años por FRESIA en comparación con FRAX, por categoría de riesgo. Las categorías de riesgo representan el riesgo de fractura por fragilidad a diez años en porcentaje, según las estimaciones de cada modelo.

Propuesta de un umbral de intervención dependiente de la edad

En la cohorte de derivación, el riesgo a diez años de una segunda fractura durante el seguimiento fue del 18%, 50% y 67% para individuos sin otros factores de riesgo clínicos de 30-49, 50-64 y ≥65 años, respectivamente. Considerando estas probabilidades como los umbrales de intervención dependientes de la edad para el modelo FRESIA en las PVV, la proporción de individuos que superaron el umbral osciló entre el 1-3% en los individuos menores de 65 años y entre el 26-30% en los de edad ≥65 años (Figura 22).

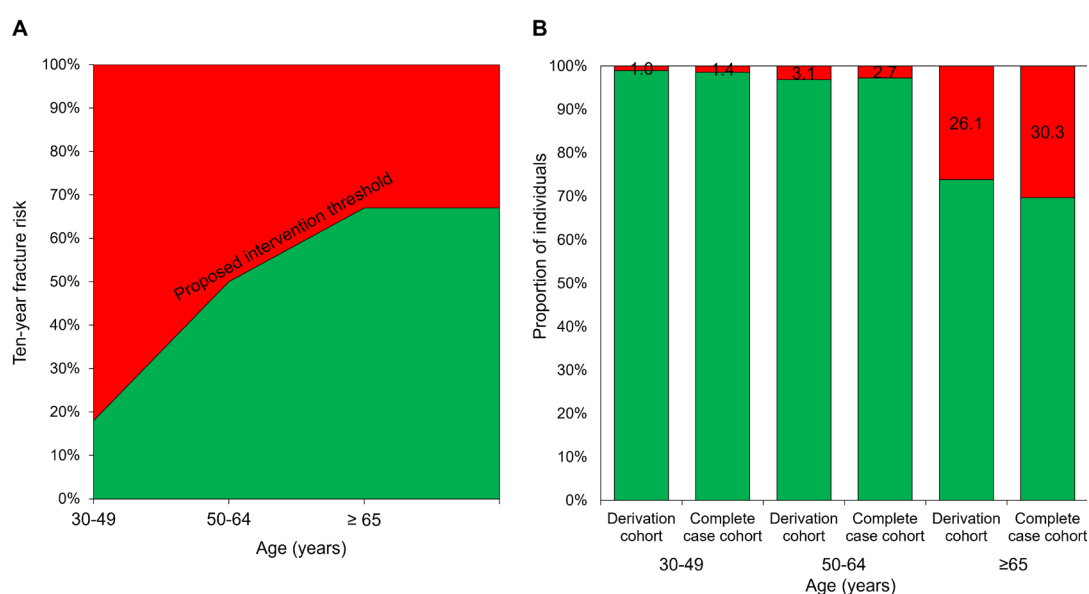


Figura 22. (A) Umbral de intervención dependiente de la edad propuesto para FRESIA basado en el riesgo a diez años de una segunda fractura por fragilidad durante el seguimiento en la cohorte de derivación. (B) Proporción de individuos por edad en la cohorte de derivación y en la cohorte de casos completa por debajo (verde) y por encima (rojo) del umbral de intervención propuesto dependiente de la edad. Los números del área roja se refieren al porcentaje que supera un umbral determinado en cada intervalo de edad.

V. DISCUSIÓN

Los estudios que componen esta Tesis Doctoral subrayan diferentes aspectos de la relación entre la infección por el VIH y la enfermedad ósea teniendo en cuenta los factores de riesgo propios de esta población e intentando mejorar la predicción del riesgo de enfermedad ósea. Entre los principales resultados, encontramos que las PVV poseen menor DMO que la población general para todas las categorías de edad, con una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis, predominantemente en la columna lumbar. La discordancia en la DMO en diferentes localizaciones se asoció a factores secundarios como la duración de la infección y del TAR. Solo el 1% de las PVV poseen valores de FRAX superior a los umbrales recomendados por las guías actuales para realizar una densitometría, dejando sin evaluar al 98,5% de las PVV con baja DMO. Además, las herramientas FRAX y Qfracture subestimaron el riesgo de fracturas por fragilidad, con tasas de fracturas observadas entre 1,67 y 11,23 veces superiores a las tasas estimadas.

Teniendo cuenta estas limitaciones, el modelo FRESIA, derivado de una cohorte de PVV predijo con exactitud el riesgo de fracturas por fragilidad a cinco y diez años, con tasas de fracturas estimadas similares a las observadas. Además, FRESIA demostró una mejor discriminación y calibración que la herramienta FRAX, mejorando la clasificación de más del 35% de los individuos con fracturas por fragilidad. A continuación, se discuten los principales resultados de los estudios a la luz de la evidencia actual.

1. DISTRIBUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA POBLACIÓN CON VIH

La DXA es la principal técnica para evaluar la masa ósea, ya que permite cuantificar con precisión la DMO. El uso clínico de la DXA para el diagnóstico de la osteoporosis se basa normalmente en el grado de variación de la DMO medida en cada individuo con respecto a la observada en sujetos jóvenes sanos, ya que este parámetro ha demostrado predecir parcialmente el riesgo de fractura.⁴² La detección de valores de DMO inferiores a los valores de referencia indicaría la necesidad de realizar estudios complementarios para analizar las causas subyacentes de esta pérdida de masa ósea. Sin embargo, los factores genéticos y ambientales, como las comorbilidades, pueden afectar la medición de la DMO.¹²⁰ Conocer la masa ósea de una población en un ámbito geográfico particular, o con alguna comorbilidad específica permite generar curvas de referencia con la cual estimar y comparar la frecuencia de la enfermedad ósea.

Los datos de la DMO para todos los estratos de edad de la población con VIH de la cohorte del Hospital Universitario Ramón y Cajal pueden servir como referencia desde el punto de vista epidemiológico. Notablemente, se observa un descenso progresivo de la DMO en varones desde edades relativamente jóvenes, y en las mujeres a partir de 40-49 años. Además, se resalta la elevada prevalencia de baja DMO en las PVV, superando de forma global al 50% de la cohorte. Al comparar los resultados con dos cohortes de la población general, las PVV presentan menor DMO en todas las edades.

La masa ósea varía a lo largo de la vida: tras finalizar el crecimiento, el pico de masa ósea se alcanza alrededor de los 25 años en ambos sexos. A partir de entonces, en los varones se produce un descenso gradual hasta la senectud, mientras que en las mujeres se produce una meseta seguida de un período acelerado de pérdida ósea durante los años que siguen a la menopausia.³⁴ En el estudio más extenso realizado en España, Díaz-Curiel et al, trazaron las curvas estándar de DMO para la población general española.¹⁰³ Globalmente, la DMO fue más elevada para ambos sexos y en casi todos los estratos de edad comparada con las PVV de nuestra cohorte. Además, los autores comunicaron un descenso de la DMO a edades más tardías en los varones no infectados (a partir de los 60 años), mientras que en las mujeres se produjo a edades similares (40-49 años), probablemente relacionado con el inicio de la perimenopausia en ambas cohortes.¹⁰³ La prevalencia de osteoporosis fue consistentemente superior en nuestra cohorte comparada con las mujeres españolas no infectadas (17 vs, 11% a nivel lumbar, respectivamente), aunque no disponemos de datos en varones para comparar.

En la cohorte valenciana ESOSVAL constituida por 11,035 personas no infectadas (52% varones), la prevalencia global de osteoporosis fue más elevada que la nuestra (30% en mujeres y 15% en varones), aunque la edad media era 20 años superior y no contamos con valores de DMO estratificados por edad para comparar.¹²¹ Por su parte, en la cohorte de la NHANES, basada en 7,954 estadounidenses mayores de 50 años, la prevalencia de baja DMO fue del 52% y la de osteoporosis del 9%, considerablemente menor a la observada en los individuos con VIH mayores de 50 años (71% y 25%, respectivamente). Llamativamente, el aumento en la prevalencia de osteoporosis fue aún más tardío en la cohorte NHANES, siendo a partir de los 60 años en mujeres y de los 80 años en varones.¹⁰⁶

Los resultados de nuestra muestra amplían los datos ofrecidos por otras cohortes más pequeñas de PVV en España, Cervero et al, describieron una prevalencia global de baja DMO de 59% (osteoporosis 10%) en un total de 107 pacientes (edad media, 46,5 años; 30,8% mujeres).¹²² Igualmente, Bonjoch et al, observaron osteopenia en el 47,5% y osteoporosis en el 23% de una muestra de 671 PVV (edad media, 42 años; 72% varones).⁵¹ Conocer estos datos puede permitir diseñar estrategias adecuadas para mejorar la salud ósea en la población con infección por VIH y valorar los cambios que se producen con dichas estrategias.

2. DISCORDANCIA DE LA MASA ÓSEA EN CADERA Y COLUMNA EN LA POBLACIÓN CON VIH

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda que la DMO se mida con fines de diagnósticos en dos localizaciones esqueléticas preferentes, la cadera y la columna lumbar.¹²³ Esta recomendación surge de la considerable diferencia o discordancia en la DMO en estos sitios, y se estima que el riesgo de fractura es diferente según la región afectada.¹²⁴ La columna vertebral está compuesta principalmente por hueso trabecular y tiene una tasa metabólica rápida; por el contrario, en el cuello femoral predomina el hueso cortical y su DMO se asocia con un gra-

diente de riesgo mayor para la fractura de cadera que las mediciones de DMO en otros sitios.¹²⁵ Sin embargo, la interpretación de ambas localizaciones esqueléticas podría causar algunos problemas a los clínicos a la hora de tomar decisiones cuando existe una gran discrepancia en la DMO.^{36,126}

Nuestro estudio evaluó la discordancia de la DMO en cadera y columna y las características asociadas entre las PVV. Encontramos que el 44% de las PVV analizadas presentaban discordancia en la DMO, predominando una menor DMO en la columna lumbar respecto al cuello femoral. También observamos que la discordancia aumentaba con la edad debido a la disminución preponderante de la DMO en el cuello femoral. De forma similar, la prevalencia de discordancia oscila entre el 10% y el 46% en la población general según las diferentes definiciones aplicadas, y en todos los estudios predomina la menor DMO en la columna lumbar.^{37,39} Aunque no se hizo referencia directa a la discordancia, un metaanálisis que incluía 29 estudios en PVV describió una prevalencia de osteoporosis en columna lumbar sistemáticamente superior a la de cuello femoral (7-28% frente a 1-15%, respectivamente), lo que expresa la discordancia en la DMO.¹²⁵

Los factores asociados a pérdida de masa ósea fueron diferentes según el sitio afectado. Al igual que en la población general, el bajo IMC y el hiperparatiroidismo se asociaron independientemente con la menor DMO en el cuello femoral en nuestro estudio.¹²⁷ Se ha observado que la DMO está directamente correlacionada con la carga que soportan los huesos y, por lo tanto, el bajo peso podría predisponer a una menor DMO en el cuello femoral.¹²⁸ La resorción ósea cortical inducida por el hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D o la enfermedad renal crónica también puede determinar una menor DMO en cuello femoral.¹²⁹ Asimismo, observamos que la infección por VHC era más frecuente, aunque no de forma significativa, en individuos con una menor DMO en cuello femoral. Se ha descrito la mayor prevalencia de osteoporosis en cuello femoral (4-22%) frente a la columna lumbar (0-16%) en individuos monoinfectados por VHC, lo cual se ha relacionado con un elevado recambio óseo.¹³⁰

Particularmente, ciertas variables típicas de la infección por VIH, como la duración de la infección y del TAR, se asociaron independientemente a menor DMO en el cuello femoral. El papel de los factores relacionados con el VIH en la patogénesis de la pérdida de masa ósea es complejo y no completamente conocido. Se ha descrito una interacción entre las citoquinas inflamatorias, la activación inmunitaria y la diferenciación de los osteoclastos que favorecen un estado resorptivo.¹³¹ Además, el inicio de la terapia antirretroviral se ha asociado a la disminución de la masa ósea con compromiso predominante de la cadera, especialmente en personas que toman TDF.¹³²

La OMS define el diagnóstico de osteoporosis basándose en la medida de DMO más baja,¹³³ pero la mayoría de los estudios actuales no especifican el sitio esquelético considerado en su definición de osteoporosis. En el metaanálisis antes referido, sólo 3 de 29 estudios en PVV especificaron el sitio implicado en el diagnóstico de osteoporosis.¹²⁵ Sin embargo, la discordancia en la DMO puede modificar la frecuencia de osteoporosis. En nuestra cohorte, la prevalencia de osteoporosis era de un 21% si considerábamos el T-score en cualquier localización, mientras que era 2 a 5 veces inferior cuando se consideraba solo el cuello femoral, y de 4 a 7 veces inferior si debían estar afectadas ambas localizaciones esqueléticas.

Se ha propuesto que la discordancia predispone a las fracturas, principalmente cuando se debe a una menor DMO en la columna.^{36,39,134} Sin embargo, el impacto de la discordancia en la estimación del riesgo de fractura ha sido poco estudiado. En una cohorte de mujeres canadienses de 50-64 años, la predicción de las fracturas mejoró significativamente tras combinar las medidas de DMO de la cadera y la columna lumbar.¹³⁵ De hecho, se ha sugerido ajustar el resultado del FRAX en individuos discordantes para mejorar la discriminación del riesgo de fractura, añadiendo un 10% de riesgo por cada unidad de diferencia entre el T-score de cadera y columna.¹²⁴ En nuestro estudio, los individuos con menor DMO en cuello femoral tenían un riesgo de fractura osteoporótica estimado por FRAX un 36% más alto y un riesgo de fractura de cadera un 135% más alto que aquellos con menor DMO en la columna. Por tanto, al estudiarse la DMO en una PVV debería especificarse si existe discordancia, ya que su hallazgo podría señalar ciertas causas de pérdida ósea e implicar un mayor riesgo de fracturas, elementos que pueden mejorar el abordaje terapéutico y preventivo.

3. UTILIDAD DEL FRAX EN LA SELECCIÓN DE CANDIDATOS PARA LA EVALUACIÓN CON DXA

Teniendo en cuenta la elevada frecuencia de enfermedad ósea en la población con VIH, la cual suele ser asintomática hasta estadios avanzados y tiene un origen multifactorial, resulta fundamental intentar predecir qué paciente tiene mayor probabilidad de presentar enfermedad ósea y sus consecuencias clínicas principales, las fracturas, para plantear un abordaje terapéutico que las prevenga.

Se han desarrollado varios modelos y herramientas de predicción para la evaluación del riesgo de fractura en la población general, la mayoría basados en cohortes de mujeres posmenopáusicas. Una de estas herramientas, FRAX, ha sido ampliamente validada en la población general y se incluye en las guías internacionales para la estimación del riesgo de fractura. Estima el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera a 10 años y también ha demostrado identificar a los individuos con osteoporosis medida por DXA.⁸⁶

Las guías sobre el manejo de la enfermedad ósea en PVV recomiendan el cribado del riesgo de fractura a 10 años mediante la herramienta FRAX calibrada geográficamente en mayores de 40 años.^{96,112} Plantean umbrales de evaluación, que implican realizar una DXA si el riesgo estimado es superior al 3% para fractura de cadera o al 10% para fractura osteoporótica mayor según las guías españolas, o >20% para fractura osteoporótica mayor según las recomendaciones europeas. Asimismo, sugieren realizar una DXA en mujeres postmenopáusicas, varones mayores de 50 años o con otros factores de riesgo de fracturas.^{96,112}

Se han introducido modificaciones en FRAX para su uso en PVV, considerando la infección por VIH como una causa secundaria de osteoporosis. Al aplicar esta modificación, Gazzola y cols. describieron un aumento del 70% en la sensibilidad de FRAX para detectar baja DMO, y Yin y cols. observaron una mejoría en la exactitud para identificar fracturas del 26% al 41%.^{98,136} Aunque la sensibilidad

global fue deficiente en ambos estudios, actualmente se recomienda calcular las puntuaciones FRAX marcando la casilla de osteoporosis secundaria en todas la PVV.^{96,98,136}

En nuestra cohorte, solo dos (1%) individuos, ambos varones considerablemente mayores de 50 años, se hubieran sometido a una DXA basándonos en los umbrales de FRAX. Por el contrario, el 98,5% de los individuos con baja DMO tenían puntajes de FRAX por debajo de los umbrales de evaluación recomendados, retrasando la vinculación temprana a medidas de diagnóstico e intervención tales como el asesoramiento sobre el estilo de vida (ejercicio de carga, abandono del hábito, exposición solar), modificaciones del tratamiento antirretroviral (suspender el TDF), o suplementación de vitamina D. Igualmente, restringir la DXA a los varones menores de 50 años y mujeres premenopáusicas con puntajes de FRAX por encima del umbral hubiera significado desconocer la baja DMO en el 23% de este grupo etario. Por ende, FRAX no es la herramienta adecuada para definir la elegibilidad para realizar una DXA en las PVV, tal como han corroborado estudios posteriores.⁹⁹

La medición de la DMO parece esencial en la valoración de la enfermedad ósea en las PVV, independientemente de la edad. En nuestro estudio, el riesgo estimado de fractura de cadera aumentó un 32% tras incluir los datos de DMO del cuello femoral. Especialmente, en los individuos de 41 a 50 años el riesgo estimado aumentó un 100%. En los mayores de 60 años, la puntuación FRAX disminuyó tras añadir los datos de DMO, posiblemente debido a una preservación ósea relativa no reflejada por los factores de riesgo clínicos incluidos en la herramienta FRAX.

A la hora de aplicar el FRAX en la práctica clínica, es fundamental conocer que el algoritmo asume que el efecto de las causas secundarias de osteoporosis está mediado por sus efectos sobre la DMO. Así, si se introducen datos de DMO del cuello femoral en el algoritmo, no se confiere un aumento del riesgo al marcar la casilla de osteoporosis secundaria.¹³⁷ En nuestro estudio, el 98% de los individuos con una edad media de 46 años tenían al menos un factor de riesgo de osteoporosis clásico o relacionado con el VIH (hipertiroidismo, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, hipogonadismo, enfermedad renal crónica, coinfección por VHC, recuento bajo nadir de células CD4, diagnóstico de VIH de larga data, exposición prolongada a TAR o uso de TDF). En ellos, la estimación del riesgo de fractura aumentó hasta un 216% después de incluir los datos de DMO. Aun así, la mayoría de las PVV mantuvieron un bajo riesgo de fractura estimado. Esto sugiere que la herramienta FRAX no logra capturar las particularidades demográficas y la gran carga de factores secundarios de osteoporosis que poseen las PVV, incluso al marcar la casilla de osteoporosis secundaria o al añadir datos de DMO. Por eso, es necesario validar el algoritmo FRAX en las PVV o desarrollar una puntuación específica para esta población. Mientras tanto, se recomienda la inclusión de datos de DMO.

Curiosamente, tras más de 3 años de seguimiento, observamos una menor disminución de la DMO en los individuos que basalmente tenían un mayor puntaje de FRAX y una menor DMO. Esta evolución podría deberse a mecanismos compensatorios que impiden una pérdida de DMO progresiva en individuos osteoporóticos.⁸³ Alternativamente, el cambio podría reflejar el efecto de las intervenciones terapéuticas y preventivas aplicadas tras conocer la baja DMO. De cualquier forma, los cambios observados sugieren que la evolución de la DMO no es lineal y que el empeoramiento

to no es siempre el curso natural en estos individuos, lo que dificulta la predicción de la pérdida ósea.⁵¹ Por eso, parece razonable repetir una exploración DXA al cabo de un tiempo prudencial para evaluar la variación de la DMO en esta población.

4. VALIDACIÓN DE FRAX Y QFRACTURE EN LA POBLACIÓN CON VIH

Las fracturas por fragilidad son la consecuencia principal y más severa de la enfermedad ósea ya que conducen a hospitalizaciones, deterioro de la calidad de vida, exceso de costes y muerte.^{27,138} Las PVV poseen una mayor incidencia de fracturas que la población general tras ajustar por edad y sexo.⁵² Además, éstas se producen a una edad más precoz en las PVV, lo que aumenta su impacto individual y social.^{27,28,56} Por eso, la finalidad de las herramientas disponibles es predecir el riesgo de fracturas a largo plazo, para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento antirresortivo y otras medidas preventivas.

Antes de aplicar una escala predictiva se la debería validar en la población en la que planea utilizarse.¹³⁹ Más aún, conociendo que la tasa de fracturas varía ampliamente con las características de la población (demografía y geografía) o la presencia de comorbilidades.³⁴ Estudios previos realizados fuera de Europa sugirieron que la herramienta FRAX no predice adecuadamente el riesgo de fracturas en las PVV.^{97,98} La herramienta QFracture podría plantear una ventaja en esta población al aplicarse a personas más jóvenes y considerar factores secundarios de osteoporosis adicionales, sin embargo no ha sido validada en las PVV. Dadas estas controversias, analizamos la precisión de las herramientas FRAX y QFracture para predecir la ocurrencia de fracturas por fragilidad en una cohorte multicéntrica española de PVV.

La herramienta FRAX ha sido validada en la población general española alcanzando una capacidad de discriminación de las fracturas expresadas por el AUC que eran comparables con los de las cohortes de derivación.^{140,141} En nuestro estudio, la discriminación de las fracturas por FRAX y Qfracture en las PVV era similar a la descrita en la población general, con valores de AUC más altos para las fracturas de cadera que para las fracturas osteoporóticas mayores.^{86,142,143} La sensibilidad para la identificación de fracturas por fragilidad fue en general baja.

Sin embargo, el rendimiento discriminatorio de un modelo no refleja su valor clínico, y la calibración evaluada por el acuerdo entre el número de eventos observados y el estimado es necesaria para apoyar la toma de decisiones.⁵⁴ En este sentido, estudios previos en la población general española observaron que FRAX subestimaba el riesgo de fracturas, particularmente entre las categorías de bajo riesgo con cocientes de riesgo O/E entre 1,5 y 2,8.^{140,142} No se dispone de datos sobre el rendimiento de Qfracture en España. En nuestra cohorte, la calibración para la predicción de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera fue consistentemente mala, con tasas de fractura observadas hasta 7 veces superiores a las estimadas.

Hasta donde sabemos, éste fue el primer estudio en el que se evaluó el uso de Qfracture en las PVV. Sin embargo, en otros estudios se observó que FRAX subestimaba las fracturas en las PVV, incluso

cuando incluía la infección por VIH como causa secundaria de osteoporosis.^{97,98} La falta de precisión de los modelos puede estar relacionada con la presencia de factores de riesgo clínicos adicionales y múltiples que contribuyen a la enfermedad ósea en las PVV, y que no están contemplados en los algoritmos FRAX o Qfracture. Por ejemplo, Yang et al, observaron que FRAX subestimaba el riesgo de fractura en mujeres coinfectadas por el VIH y el VHC.⁹⁷ Otras condiciones, como la deficiencia de vitamina D,⁶⁸ el uso de determinados fármacos antirretrovirales (p, ej., TDF),⁸³ la enfermedad renal crónica,^{94,144} y el cáncer pueden contribuir en gran medida a la fragilidad ósea entre las PVV.¹⁴⁵

Las enfermedades óseas constituyen uno de los principales retos clínicos para la población seropositiva que envejece. La identificación de individuos con alto riesgo de fracturas por fragilidad y la aplicación de intervenciones tempranas podrían tener un impacto significativo en su prevención.¹⁴⁶ De interés clínico, al utilizar los umbrales de evaluación recomendados, se habrían identificado menos del 6% y el 10% de las fracturas osteoporóticas mayores y de cadera, respectivamente. En general, nuestros resultados sugieren que el uso clínico de FRAX o Qfracture en estas circunstancias puede negar una evaluación adicional (por ejemplo, DXA) o tratamiento a pacientes con alta probabilidad de fracturarse. De hecho, la falta de una herramienta precisa de estratificación del riesgo puede contribuir a la escasa concienciación de los médicos sobre la importancia de la enfermedad ósea, reflejada en la baja adherencia al cribado mediante DXA.¹⁴⁷ Por lo tanto, se necesita una herramienta específica de predicción de fracturas que considere las particularidades de esta población. Mientras tanto, sugerimos que el riesgo de fracturas por fragilidad puede ser más de 2 veces superior al calculado por las herramientas disponibles.

5. DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN DEL MODELO FRESIA EN LA POBLACIÓN CON VIH

Éste es el primer modelo de predicción de fracturas que se ha derivado de una población con VIH, basándose en investigaciones previas acerca de los factores de riesgo e incorporando características específicas del VIH como predictores candidatos. El modelo final incluye factores de riesgo de fracturas conocidos como la edad, enfermedad renal crónica y EPOC.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ La EPOC se ha asociado a un mayor riesgo de fractura tanto en la población general como en las PVV.^{59,60} Existen varios factores que podrían explicar la pérdida de calidad ósea y la mayor frecuencia de fracturas asociada a esta patología, tales como la obstrucción grave del flujo aéreo, la oxigenoterapia y las exacerbaciones que precisan glucocorticoides orales.⁶¹ Además, la inflamación sistémica puede contribuir significativamente al desarrollo de enfermedades óseas en las personas con EPOC, potenciando las consecuencias de la inmunoinactivación crónica característica de las PVV.⁶²

Curiosamente, nuestro análisis de riesgos competitivos de mortalidad no encontró ningún factor específico relacionado con el VIH como predictor significativo de fracturas por fragilidad. Sin embargo, un menor recuento nadir de linfocitos CD4 y la serología positiva para VHC fueron predictores de fracturas cuando no se tuvieron en cuenta los eventos competitivos (datos no mostrados), lo

que concuerda con investigaciones previas.^{69,151} Las diferencias en las variables predictoras podrían deberse a que estos factores están relacionados con una mayor mortalidad en individuos con VIH.¹⁵² En presencia de riesgos competitivos de muerte, se esperan ponderaciones más bajas para la predicción durante períodos de seguimiento más largos.¹⁵⁰ La interacción entre los recuentos de linfocitos CD4 y la aparición de fracturas es compleja y probablemente se explica por un peor estado de salud general de los individuos con fracturas por fragilidad.

Dado que diseñamos un modelo predictivo a largo plazo, incluimos datos al momento de inclusión en la cohorte; por lo tanto, no pudimos capturar el efecto de algunos factores relacionados con el manejo del VIH, como la terapia antirretroviral (uso de TDF) o el tiempo de infección por VIH. Sin embargo, este modelo permite estimar el riesgo cuando las herramientas diagnósticas y las intervenciones terapéuticas pueden tener un mayor impacto en la reducción del riesgo de fracturas.

La precisión de un modelo predictivo se cuantifica normalmente por su capacidad para separar a los individuos que sufrirán una fractura de los que no la sufrirán a lo largo de un continuo.¹⁵³ En cuanto a la capacidad de discriminación, nuestro modelo tuvo un rendimiento global aceptable con un AUC de 0,768, que se mantuvo en las sub-cohortes de validación. Además, la calibración del modelo, que se refiere a la concordancia entre las probabilidades observadas y las estimadas o predichas, proporciona información para apoyar la toma de decisiones. Nuestro modelo presentó cocientes de probabilidad O/E de uno a los cinco y diez años en la cohorte global, lo que traduce una calibración excelente.¹¹⁶ También observamos que el modelo sobrestimaba el riesgo de fractura a los cinco años en el quinto quintil de riesgo predicho y en los individuos mayores de 64 años, con cocientes O/E de 0,73 y 0,51, respectivamente. Sin embargo, se ha descrito que pueden obtenerse altas probabilidades predichas cuando la categoría incluye una pequeña proporción de individuos de la cohorte de derivación.¹⁵⁰

En la validación temporal, las probabilidades observadas de fractura fueron más elevadas en la sub-cohorte 2004-2008, lo que dio lugar a la subestimación del riesgo. Otros autores hallaron tasas de fractura elevadas a principios de la década de 2000 en personas con y sin VIH.^{69,150} Las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH y el uso de antirretrovirales menos tóxicos en los últimos años pueden haber reducido la incidencia de fracturas durante el seguimiento de la cohorte.

Dado el amplio uso de FRAX en la estimación del riesgo de fracturas, y la recomendación de su uso en las PVV, comparamos el rendimiento del modelo FRESIA con el de la herramienta FRAX.^{97,98} En la cohorte de derivación, la herramienta FRAX tuvo una menor capacidad para discriminar a los individuos con fracturas por fragilidad a diez años en comparación con FRESIA (AUC 0,635 frente a 0,768, respectivamente). Además, FRAX subestimó el riesgo de fractura en el análisis global, por quintiles de riesgo predicho y por edad. Incluso, más del 35% de los individuos que presentaron fracturas estaban mejor clasificados por FRESIA que por FRAX.

Las diferencias en el rendimiento de nuestro modelo en comparación con FRAX pueden estar relacionadas con las diferencias en las poblaciones de donde se derivaron los modelos. Estudios previos mostraron que la edad es un factor predictivo importante de las fracturas por fragilidad y

el hecho de no tener en cuenta la edad más joven de nuestra población afectó significativamente a la precisión de FRAX.¹⁵⁴ Además, las personas con VIH son predominantemente hombres y tienen múltiples comorbilidades que se incluyen en FRAX como una única entrada (osteoporosis secundaria).⁸⁶ Nuestro modelo incorporó estas comorbilidades y destacó el peso de la enfermedad renal crónica y la EPOC en la predicción de fracturas en esta población.

La población con VIH está en constante evolución debido a las mejoras en el TAR y a la progresiva disponibilidad de medicamentos más eficaces y menos tóxicos. Las personas diagnosticadas de infección por el VIH en los años '80-90 han estado expuestas de forma prolongada a una replicación viral no suprimida y al uso de determinados antirretrovirales -como el TDF- que se asocian a pérdida ósea y fracturas por fragilidad.⁸³ Por otro lado, las personas con infección reciente podrían tener un menor riesgo de fracturas en el futuro. Nuestro modelo, basado en personas sin tratamiento previo que iniciaron la atención del VIH entre 2004 y 2020, tuvo un rendimiento satisfactorio, superando a las herramientas actuales de evaluación del riesgo y puede ayudar a tomar decisiones de intervención individualizadas. Tras someterse a validación externa, tiene el potencial de sustituir a las herramientas actualmente recomendadas para la evaluación del riesgo de fractura en esta población. No obstante, es posible que sea necesario recalibrarlo en el futuro para mantener su precisión.

FRESIA es un modelo sencillo que puede servir como herramienta de cribado inicial. En la cohorte de derivación, menos del 8% de la población total tenía un riesgo previsto de fracturas a diez años $\geq 20\%$, lo que parece una proporción razonable de individuos que podrían beneficiarse de pruebas diagnósticas más costosas y menos disponibles, como la DXA. Además, hemos propuesto un umbral de intervención dependiente de la edad para el uso de FRESIA en la práctica clínica, establecido en la probabilidad de fractura equivalente al de una persona de la misma edad con una fractura por fragilidad previa.⁸⁸ Aplicando esta estrategia, los individuos con probabilidades superiores al umbral pueden ser considerados para intervención. En nuestra cohorte, la proporción de individuos por encima del umbral aumentó con la edad, en consonancia con hallazgos previos, y alcanzó el 26-30% entre los individuos de 65 años o más.¹⁵⁵ Es importante señalar que el umbral final utilizado en una población depende de factores locales, incluyendo la evaluación de costo-efectividad, y por lo tanto debe validarse localmente.⁸⁸

6. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS QUE COMPONEN ESTA TESIS

Para interpretar los resultados de esta investigación, hay que tener en cuenta ciertas consideraciones y limitaciones. En forma global, el diseño observacional aplicado en todos los estudios tiene una capacidad limitada para determinar causalidad, ya que no es posible controlar todos los posibles factores de confusión.

Los primeros tres estudios se basaron en una cohorte unicéntrica de PVV, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Sin embargo, las tasas de baja DMO y osteopo-

rosis fueron similares a la descrita en otros estudios de PVV de España.^{51,122} Al referirnos a la DMO, utilizamos categorías de T-score para permitir comparaciones con el resto de la cohorte y con otros estudios. Dado que en individuos menores de 50 años se recomienda utilizar Z-score para valorar la DMO, repetimos el análisis con ese criterio obteniendo resultados similares. Durante una mediana de seguimiento de más de 3 años, no se detectaron fracturas incidentes en esa cohorte, lo que impidió analizar el impacto de la discordancia en la ocurrencia de fracturas y el rendimiento del FRAX en la predicción de fracturas.

La cohorte de la población general española de Díaz-Curiel y cols. utilizada como comparador en el primer estudio se basó en voluntarios asistentes a los centros participantes, por lo que su representatividad podría estar sesgada.¹⁰⁴ Además, el estudio fue realizado previo a la publicación de las recomendaciones para la evaluación de la composición ósea, según la International Society for Clinical Densitometry y cumple parcialmente estos estándares.^{104,108} No obstante, constituye el estudio más completo actualmente acerca de la DMO en la población general española y por eso parece razonable utilizarlo como comparador.

Los últimos dos estudios se realizaron en la cohorte multicéntrica de PVV naive de tratamiento antirretroviral CoRIS, la cual tiene características particulares. La edad media de la cohorte era inferior a la de la población de los estudios de derivación de los modelos FRAX y Qfracture, con una menor proporción de mujeres. Dado que las personas mayores y las mujeres tienen un mayor riesgo de fracturas, es poco probable que esta situación hubiera cambiado la dirección de los resultados. De hecho, la tasa de fracturas entre las PVV de 40 a 50 años en nuestra cohorte es similar a la observada en la población general más de una década mayor.⁹³ Este hallazgo refuerza las observaciones previas de la aparición prematura de enfermedades relacionadas con la edad, incluidas las fracturas por fragilidad, en las PVV.^{27,28} En segundo lugar, no disponemos de datos sobre algunas variables que podrían haber aumentado el riesgo previsto, como los antecedentes familiares de fracturas. Sin embargo, el porcentaje de individuos con un alto riesgo de fractura osteoporótica mayor por FRAX fue similar al reportado en otros estudios de PVV(0,3%).¹⁴⁷

Puesto que la ecuación de FRAX no ha sido publicada, utilizamos tablas calibradas para España suministrados por el sitio oficial de FRAX. Las AUC fueron similares a los observados en otros estudios de validación, por lo que es poco probable que esto hubiera afectado significativamente a los resultados.

Por último, en el estudio de derivación del modelo FRESIA utilizamos técnicas de imputación múltiple como tratamiento de los datos faltantes, los cuales asumen que los datos faltan al azar, como se ha utilizado en el desarrollo de otras herramientas de evaluación del riesgo de fractura.⁹² Para superar esta limitación, evaluamos el rendimiento del modelo en la sub-cohorte de casos completo, con resultados similares a los del análisis primario. Por último, dado que la DMO no estaba disponible en la base de datos CoRIS, no se incluyó como posible factor predictivo, a pesar de ser un factor de riesgo significativo de fracturas. No obstante, el riesgo de fractura es multifactorial, y varios factores de riesgo independientes contribuyen al riesgo más allá de lo que refleja la DMO.⁸⁶

VI. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de baja densidad mineral ósea y osteoporosis supera el 60% y 20% de las personas con VIH respectivamente, siendo más frecuente que en la población general. Además, la disminución de la masa ósea se produce a edades más tempranas en las personas con VIH.
2. La discordancia en la densidad mineral ósea de la cadera y la columna es frecuente en las personas con VIH, predominando una menor densidad mineral ósea a nivel lumbar. Su hallazgo se asocia con la duración de la infección por VIH y del tratamiento antirretroviral.
3. La discordancia en la densidad mineral ósea puede afectar la prevalencia de osteoporosis y la estimación del riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX según la localización anatómica analizada.
4. Los puntos de corte de FRAX recomendados por las guías actuales no son útiles para detectar la baja DMO, para definir la elegibilidad para realizar una DXA, ni para predecir la pérdida ósea durante el seguimiento.
5. Las personas con VIH poseen múltiples y diversos factores de riesgo de osteoporosis, que no son reflejados por la variable osteoporosis secundaria en la estimación del riesgo de fracturas por FRAX.
6. Las herramientas de predicción de fracturas FRAX y QFracture discriminan aceptablemente las fracturas incidentes. Sin embargo, ambas subestiman el riesgo de fracturas a largo plazo en las personas con VIH, con probabilidades observadas hasta 13 veces superiores a las predichas.
7. Los umbrales de evaluación recomendados identifican a menos del 10% de las personas con VIH que presentarán una fractura por fragilidad durante el seguimiento, limitando el acceso intervenciones preventivas.
8. Dadas las limitaciones de las herramientas disponibles, se derivó el modelo FRESIA a partir de una cohorte multicéntrica de personas con VIH. Su sólido rendimiento representa una mejoría importante en la predicción del riesgo de fractura respecto a la herramienta FRAX en personas con VIH, logrando una estratificación más acertada en más del 35% de los individuos que presentaron fracturas durante el seguimiento.
9. El modelo FRESIA demostró su valor para orientar estrategias de intervención clínicas individualizadas. Tras su validación externa, tiene el potencial de sustituir las herramientas actualmente recomendadas para la evaluación del riesgo de fracturas en la población con VIH.

VII. DECLARACIÓN

Juan Gallego, Cristina Sobrino, Walter A. Sifuentes, María J. Vivancos y José L. Casado otorgan su consentimiento para que el artículo titulado *“Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection”* forme parte de una Tesis Doctoral por compendio de artículos.

Marta Rosillo, José M. del Rey, Ana Moreno, María J. Vivancos y José L. Casado otorgan su consentimiento para que el artículo titulado *“Unravelling hip–spine bone mineral density discordance in people living with HIV”* forme parte de una Tesis Doctoral por compendio de artículos.

Juan Gallego, María J. Vivancos, Walter A. Sifuentes, María Llop y José L. Casado otorgan su consentimiento para que el artículo titulado *“Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV”* forme parte de una Tesis Doctoral por compendio de artículos.

Ana Moreno, María J. Vivancos, Alfonso Muriel García, Ricardo Pelazas González, Félix Gutiérrez, Diana Corona Mata, Pepa Galindo, Sonia Calzado y José L. Casado otorgan su consentimiento para que el artículo titulado *“Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools”* forme parte de una Tesis Doctoral por compendio de artículos.

Ana Moreno, María J. Vivancos, Alfonso Muriel García, Margarita Ramírez Schacke, Juan González-García, Adrián Curran, Rosario Palacios, Antonio J. Sánchez Guirao, Sergio Reus Bañuls, Santiago Moreno Guillén y José L. Casado otorgan su consentimiento para que el artículo titulado *“A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model”* forme parte de una Tesis Doctoral por compendio de artículos.

Los artículos derivados de la cohorte de la Red de Investigación en SIDA han sido enviados para su revisión por los miembros de la red previo a su publicación, según el protocolo establecido para la cesión de datos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS* 2019; **14**: 153–60.
2. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science (80-)* 1983; **220**: 868–71.
3. Peeters M, D'Arc M, Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Rev* 2014; **16**: 23–34.
4. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy* 2016; **43**: 203–22.
5. Alcamí J. Ciclo replicativo del VIH. Dianas terapéuticas consolidadas y dianas potenciales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; **26**: 3–10.
6. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014; **384**: 258–71.
7. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH. HOJA INFORMATIVA 2022. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (accessed March 22, 2023).
8. Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III - Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública. Actualización del continuo de atención del VIH en España, 2017-2019. 2020.
9. Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III / División de control, VIH, ITS H virales y TM de S. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2022. Análisis de la evolución 2007-2022. 2022.
10. Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III - Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública, Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS H virales y tuberculosis., Ministerio de Sanidad. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2021: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid, 2022.
11. Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, *et al.* Acute Retroviral Syndrome Is Associated With High Viral Burden, CD4 Depletion, and Immune Activation in Systemic and Tissue Compartments. *Clin Infect Dis* 2018; **66**: 1540–9.
12. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; : 1.
13. Mellors JW. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 946.
14. Goonetilleke N, Liu MKP, Salazar-Gonzalez JF, *et al.* The first T cell response to transmitted/ founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med* 2009; **206**: 1253–72.

15. Moran JS, Casey CG, Rutledge TF, Johnson DC, Boyd MF. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014. *MMWR - US Centers Dis Control Prev* 2014; **63**.
16. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, *et al*. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. *MMWR - US Centers Dis Control Prev* 2006; **55**.
17. Ministerio de Sanidad; Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional sobre Sida. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario. 2014 <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GuiaRecomendaciones-DiagnosticoPrecozVIH.pdf>.
18. DoEHT, World Health Organization. HIV assays: Operational Characteristics (Phase 1). Report 14 simple/rapid tests. 2004. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592168.pdf> (accessed Feb 25, 2023).
19. Beelaert G, Fransen K. Evaluation of a rapid and simple fourth-generation HIV screening assay for qualitative detection of HIV p24 antigen and/or antibodies to HIV-1 and HIV-2. *J Virol Methods* 2010; **168**: 218–22.
20. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Technical update: Use of the Determine HIV 1/2 Ag/Ab combo test with serum or plasma in the laboratory algorithm for HIV diagnosis. 2017. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/48472> (accessed Feb 25, 2023).
21. GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. 2023.
22. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**: 795–807.
23. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; **373**: 808–22.
24. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (accessed Jan 20, 2023).
25. Lundgren JD, Borges AH, Neaton JD. Serious Non-AIDS Conditions in HIV: Benefit of Early ART. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018; **15**: 162–71.
26. Trickey A, May MT, Vehreschild J, *et al*. Cause-specific mortality in HIV-positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS One* 2016; **11**: 1–16.

27. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, *et al.* Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV* 2015; **2**: e288–98.
28. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, *et al.* Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis* 2011; : 1–7.
29. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; **94**: 646–50.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG146> (accessed Jan 21, 2019).
31. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, *et al.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013; **8**: 136.
32. World Health Organ Tech Rep Ser. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; **843**: 1–129.
33. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019; **393**: 364–76.
34. Cooper C, Ferrari S. 2nd Edition of IOF Compendium of Osteoporosis. 2019.
35. Ferrari S, Roux C. Pocket Reference to Osteoporosis. Springer International Publishing, 2019.
36. Johansson H, Kanis JA, Odén A, *et al.* Impact of Femoral Neck and Lumbar Spine BMD Discordances on FRAX Probabilities in Women: A Meta-analysis of International Cohorts. *Calcif Tissue Int* 2014; **95**: 428–35.
37. Mounach A, Mouinga Abayi DA, Ghazi M, *et al.* Discordance Between Hip and Spine Bone Mineral Density Measurement Using DXA: Prevalence and Risk Factors. *Semin Arthritis Rheum* 2009; **38**: 467–71.
38. El Maghraoui A, Mouinga Abayi DA, Ghozlani I, *et al.* Prevalence and risk factors of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and hip bone densitometry [2]. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 271–2.
39. Hong AR, Kim JH, Lee JH, Kim SW, Shin CS. Metabolic characteristics of subjects with spine–femur bone mineral density discordances: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2008–2011). *J Bone Miner Metab* 2019; published online Jan 3. DOI:10.1007/s00774-018-0980-6.
40. Abrahamsen B, Stilgren LS, Hermann AP, *et al.* Discordance Between Changes in Bone Mineral Density Measured at Different Skeletal Sites in Perimenopausal Women—Implications for Assessment of Bone Loss and Response to Therapy: The Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2001; **16**: 1212–9.

41. Güerri-Fernández R, Lerma-Chippirraz E, Fernandez Marron A, *et al.* Bone density, microarchitecture, and tissue quality after 1 year of treatment with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS* 2018; **32**: 913–20.
42. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis> (accessed Jan 20, 2023).
43. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre Osteoporosis. 2018. https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf.
44. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective how many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; **7**: 1005–10.
45. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone Density and Fracture Risk in Men. *J Bone Miner Res* 1998; **13**: 1915–23.
46. Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL. Revisión de la incidencia de la fractura de cadera en España. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2015; **7**: 115–20.
47. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The european vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2009; **11**: 1010–8.
48. Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006; **30**: 11–4.
49. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 1726–33.
50. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, *et al.* HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2013; **28**: 1259–63.
51. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, *et al.* High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010; **24**: 2827–33.
52. 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.
53. Premaor MO, Compston JE. The Hidden Burden of Fractures in People Living With HIV. 2018; **2**: 247–56.
54. Llop M, Sifuentes WA, Bañón S, *et al.* Increased prevalence of asymptomatic vertebral fractures in HIV-infected patients over 50 years of age. *Arch Osteoporos* 2018; **13**: 56.
55. Gonciulea A, Wang R, Althoff KN, *et al.* An increased rate of fracture occurs a decade earlier in HIV+ compared with HIV- men. *AIDS* 2017; **31**: 1435–43.

56. Hjalte F, Calara PS, Blaxhult A, Helleberg M, Wallace K, Lindgren P. Excess costs of non-infectious comorbidities among people living with HIV – estimates from Denmark and Sweden. *AIDS Care* 2018; **30**: 1090–8.
57. Zhang W, Gao R, Rong X, *et al.* Immunoporosis: Role of immune system in the pathophysiology of different types of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; **13**. DOI:10.3389/fendo.2022.965258.
58. Tebé C, Martínez-Laguna D, Moreno V, *et al.* Differential Mortality and the Excess Rates of Hip Fracture Associated With Type 2 Diabetes: Accounting for Competing Risks in Fracture Prediction Matters. *J Bone Miner Res* 2018; **33**: 1417–21.
59. Reyes C, Estrada P, Nogués X, *et al.* The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014; **25**: 1751–8.
60. Lee P-H, Kok VC, Chou P-L, Ku M-C, Chen Y-C, Horng J-T. Risk and clinical predictors of osteoporotic fracture in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *PeerJ* 2016; **4**: e2634.
61. Romme EAPM, Geusens P, Lems WF, *et al.* Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-step approach. *Respir Res* 2015; **16**: 32.
62. Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine* 2012; **42**: 190–5.
63. Premaor MO, Compston JE. People living with HIV and fracture risk. *Osteoporos Int* 2020; **31**: 1633–44.
64. Marty L, Diawara Y, Rachas A, Grabar S, Costagliola D, Supervie V. Projection of age of individuals living with HIV and time since ART initiation in 2030: estimates for France. *J Int AIDS Soc* 2022; **25**. DOI:10.1002/jia2.25986.
65. Samad F, Harris M, Puskas CM, *et al.* Incidence of diabetes mellitus and factors associated with its development in HIV-positive patients over the age of 50. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; **5**: e000457.
66. Rochira V, Zirilli L, Orlando G, *et al.* Premature Decline of Serum Total Testosterone in HIV-Infected Men in the HAART-Era. *PLoS One* 2011; **6**: e28512.
67. Suarez-García I, Alejos B, Pérez-Elías M-J, *et al.* How do women living with HIV experience menopause? Menopausal symptoms, anxiety and depression according to reproductive age in a multicenter cohort. *BMC Womens Health* 2021; **21**: 223.
68. Casado JL, Bañon S, Andrés R, Pérez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int* 2013. DOI:10.1007/s00198-013-2506-3.

69. 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.
70. Kwak MK, Lee EJ, Park JW, *et al.* CD4 T cell count is inversely associated with lumbar spine bone mass in HIV-infected men under the age of 50 years. *Osteoporos Int* 2019; **30**: 1501-10.
71. McGinty T, Mallon PWG. Fractures and the gut microbiome. *Curr Opin HIV AIDS* 2018; **13**: 28-37.
72. Neuhaus J, Jacobs, Jr DR, Baker J V., *et al.* Markers of Inflammation, Coagulation, and Renal Function Are Elevated in Adults with HIV Infection. *J Infect Dis* 2010; **201**: 1788-95.
73. Zizza A, Guido M, Grima P. Interleukin-17 regulates visceral obesity in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2012; : n/a-n/a.
74. Titanji K, Vunnava A, Sheth AN, *et al.* Dysregulated B Cell Expression of RANKL and OPG Correlates with Loss of Bone Mineral Density in HIV Infection. *PLoS Pathog* 2014; **10**: e1004497.
75. Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, Tangpricha V, McComsey GA. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naive HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study. *AIDS* 2014; **28**: 1759-67.
76. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of Bone Mineral Density After Antiretroviral Therapy Initiation, Independent of Antiretroviral Regimen. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**: 554-61.
77. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, *et al.* Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2019; **6**: e355-63.
78. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int* 2022; **110**: 624-40.
79. Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of Osteoporosis in Patients Living With HIV—A Systematic Review and Meta-analysis. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; **83**: 1-8.
80. Tebas P, Kumar P, Hicks C, *et al.* Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS* 2015; **29**: 2459-64.
81. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, *et al.* Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *Lancet HIV* 2015; **2**: e464-73.

82. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, Minami C, Tan M, Matsushita S. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. *Drug Saf* 2018; **41**: 843–8.
83. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at the end. *AIDS Rev* 2016; **18**: 59–68.
84. Brown TT, Hoy J, Borderi M, *et al.* Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. 2015; **60**: 1242–51.
85. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. 2009; : 817–24.
86. Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; **18**: 1033–46.
87. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; **22**: 2395–411.
88. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; **30**: 3–44.
89. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocr Pract* 2020; **26**: 1–46.
90. MGP. UK consensus guideline on the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fracture. MGP Ltd 2020. 2020. www.Guidelines.co.uk (accessed Dec 10, 2022).
91. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; **339**: b4229–b4229.
92. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; **344**: e3427–e3427.
93. Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, Balicer RD. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study. *BMJ* 2017; **356**: i6755.
94. Battalora L, Buchacz K, Armon C, *et al.* Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther* 2015; **21**: 45–54.
95. Negrodo E, Domingo P, Gutiérrez F, *et al.* Executive summary of the consensus document on osteoporosis in HIV-infected individuals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; **36**: 312–4.

96. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for the treatment of people living with HIV (PLWH). Version 11.1 October 2022. 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf (accessed Feb 25, 2023).
97. Yang J, Sharma A, Shi Q, *et al.* Improved fracture prediction using different FRAX adjustments in HIV-infected women. *AIDS* 2018; **32**: 1699–706.
98. Yin MT, Shiau S, Rimland D, *et al.* Fracture prediction with modified-FRAX in older HIV-infected and uninfected men. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **72**: 1.
99. Mazzitelli M, Branca Isabel P, Muramatsu T, *et al.* FRAX assessment in people ageing with HIV. *HIV Med* 2022; **23**: 103–8.
100. Angus B, Brook G, British HIV Association (BHIVA) Audit and Standards Sub-Committee. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals (2019 interim update). 2019. <https://sahivsoc.org/Files/Monitoring-Guidelines.pdf.pdf> (accessed Feb 25, 2023).
101. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, Hoy JF. Low CD4 Count Is Associated With an Increased Risk of Fragility Fracture in HIV-Infected Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **57**: 205–10.
102. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014; **51**: 189–202.
103. Curiel MD, Carrasco de la Peña JL, Perez JH, Cano RP, Rapado A, Martinez IR. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporos Int* 1997; **7**: 59–64.
104. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, *et al.* Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; **116**: 86–8.
105. Looker AC, Borrud LG, Hughes JP, Fan B, Shepherd JA, Melton LJ. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005-2008. *Vital Health Stat 11* 2012; **11**: 1–132.
106. Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B, Shepherd JA, Wright NC. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief* 2012; : 1–8.
107. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, *et al.* La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; **29**: 645–53.
108. International Society for Clinical Densitometry. 2019 ISCD Official Positions – Adult. 2019. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/> (accessed May 30, 2020).
109. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in Patient Classification Using T-Scores. *J Clin Densitom* 1999; **2**: 343–50.

110. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604–12.
111. Lujan-Barroso L, Gibert K, Obón-Santacana M, *et al.* The influence of lifestyle, diet, and reproductive history on age at natural menopause in Spain: Analysis from the EPIC-Spain sub-cohort. *Am J Hum Biol* 2018; **30**: e23181.
112. Negro E, Domingo P, Gutiérrez F, *et al.* Executive summary of the consensus document on osteoporosis in HIV-infected individuals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; **36**: 312–4.
113. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. The performance of seven QPrediction risk scores in an independent external sample of patients from general practice: A validation study. *BMJ Open* 2014; **4**. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005809.
114. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int* 2012; **23**: 423–31.
115. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, *et al.* Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 2015; **162**: W1–73.
116. van Geloven N, Giardiello D, Bonneville EF, *et al.* Validation of prediction models in the presence of competing risks: a guide through modern methods. *BMJ* 2022; : e069249.
117. Leslie WD, Lix LM, Wu X. Competing mortality and fracture risk assessment. *Osteoporos Int* 2013; **24**: 681–8.
118. Martínez-Lacalzada M, Viteri-Noël A, Manzano L, *et al.* Predicting critical illness on initial diagnosis of COVID-19 based on easily obtained clinical variables: development and validation of the PRIORITY model. *Clin Microbiol Infect* 2021; **27**: 1838–44.
119. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, *et al.* An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016; **23**: 214–23.
120. World Health Organization Scientific Group (WHO Technical Report Series No. 843). Assessment of osteoporosis at primary health care level. 2007. https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf (accessed Jan 15, 2018).
121. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, *et al.* Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int* 2013; **24**: 1045–55.
122. Cervero M, Torres R, Agud JL, *et al.* Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. *PLoS One* 2018; **13**: e0196201.

123. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, *et al.* Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom* 2019; **22**: 453–71.
124. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine–hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011; **22**: 839–47.
125. Goh SSL, Lai PSM, Tan ATB, Ponnampalavanar S. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors: supplementary presentation. *Osteoporos Int* 2018; **29**: 1683–1683.
126. Yoon B-H, Kang HW, Kim SM, Koh Y Do. Prevalence and Risk Factors of T-Score Spine-Hip Discordance in Patients with Osteoporotic Vertebral Compression Fracture. *J Bone Metab* 2022; **29**: 43–9.
127. Park KH, Lim JS, Kim KM, Rhee Y, Lim S-K. Z-score discordance and contributing factors in healthy premenopausal women with low bone mineral density: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–9. *J Bone Miner Metab* 2016; **34**: 668–77.
128. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The framingham study. *J Bone Miner Res* 2009; **8**: 567–73.
129. Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2001; **22**: 477–501.
130. Lin J-C, Hsieh T-Y, Wu C-C, *et al.* Association Between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 2012; **91**: 423–9.
131. Weitzmann MN, Vikulina T, Roser-Page S, Yamaguchi M, Ofotokun I. Homeostatic Expansion of CD4+ T Cells Promotes Cortical and Trabecular Bone Loss, Whereas CD8+ T Cells Induce Trabecular Bone Loss Only. *J Infect Dis* 2017; **216**: 1070–9.
132. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, *et al.* Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG. *J Infect Dis* 2011; **203**: 1791–801.
133. Kanis JA, Johnell O, Oden A, *et al.* The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 527–34.
134. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, *et al.* Effect of Discordant Hip Bone Density on Incident Fracture Risk: A Registry-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2022; **37**: 2018–24.
135. Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM. Number of Osteoporotic Sites and Fracture Risk Assessment: A Cohort Study From the Manitoba Bone Density Program. *J Bone Miner Res* 2007; **22**: 476–83.

136. Gazzola L, Comi L, Savoldi A, *et al.* Use of the FRAX Equation as First-Line Screening of Bone Metabolism Alteration in the HIV-Infected Population. *J Infect Dis* 2010; **202**: 330–1.
137. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; **44**: 734–43.
138. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, *et al.* Frailty predicts fractures among women with and at-risk for HIV. *AIDS* 2019; **33**: 455–63.
139. Janssen KJM, Vergouwe Y, Kalkman CJ, Grobbee DE, Moons KGM. A simple method to adjust clinical prediction models to local circumstances. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 2009; **56**: 194–201.
140. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012; **50**: 373–7.
141. Azagra R, Roca G, Encabo G, *et al.* FRAX W tool , the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures : the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort FRAX W tool , the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its. 2012.
142. Hippisley-Cox J, Coupland C. Validation of QFracture compared with FRAX: analysis prepared for NICE 2011. 2011. <http://www.qfracture.org/Validation-of-QFracture-vs-FRAX-for-NICE-2011.pdf>.
143. Ahmed LA, Nguyen ND, Bjørnerem Å, *et al.* External Validation of the Garvan Nomograms for Predicting Absolute Fracture Risk: The Tromsø Study. *PLoS One* 2014; **9**: e107695.
144. Battalora LA, Armon C, Palella FJ, *et al.* BREAKING BONES IS BAD: INCIDENT FRACTURE AND MORTALITY IN THE HIV OUTPATIENT STUDY. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect*; **30**: Seattle, Washington.
145. Negredo E, Bonjoch A, Clotet B. Management of Bone Mineral Density in HIV-Infected Patients. *Expert Opin Pharmacother* 2016; **6566**. DOI:10.1517/14656566.2016.1146690.
146. Kumar RN, Masters MC, Williams J, Morrison LR, Galvin S, Krueger KM. Evaluation of Adherence to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan Ordering for Persons Living with HIV at a Tertiary Medical Center. *AIDS Patient Care STDS* 2021; **35**: 31–2.
147. Bonnet F, Marec F Le, Leleux O, *et al.* Evolution of comorbidities in people living with HIV between 2004 and 2014: cross-sectional analyses from ANRS CO3 Aquitaine cohort. *BMC Infect Dis* 2020; : 1–8.
148. Livingstone SJ, Guthrie B, McMin M, Eke C, Donnan PT, Morales DR. Derivation and validation of the CFracture competing risk fracture prediction tool compared with QFracture in older people and people with comorbidity: a population cohort study. *Lancet Heal Longev* 2023; **4**: e43–53.

149. Tran T, Bliuc D, Pham HM, *et al.* A Risk Assessment Tool for Predicting Fragility Fractures and Mortality in the Elderly. *J Bone Miner Res* 2020; **35**: 1923–34.
150. Beaudoin C, Jean S, Moore L, *et al.* Prediction of Osteoporotic Fractures in Elderly Individuals: A Derivation and Internal Validation Study Using Healthcare Administrative Data. *J Bone Miner Res* 2021; **36**: 2329–42.
151. Lo Re V, Volk J, Newcomb CW, *et al.* Risk of hip fracture associated with hepatitis c virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2012; **56**: 1688–98.
152. Battalora L, Armon C, Palella F, *et al.* Incident bone fracture and mortality in a large HIV cohort outpatient study, 2000–2017, USA. *Arch Osteoporos* 2021; **16**: 117.
153. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008; **19**: 1431–44.
154. Rubin KH, Möller S, Holmberg T, Bliddal M, Søndergaard J, Abrahamsen B. A New Fracture Risk Assessment Tool (FREM) Based on Public Health Registries. *J Bone Miner Res* 2018; **33**: 1967–79.
155. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, *et al.* Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020; **31**: 1–12.

IX. ANEXOS: PUBLICACIONES

Anexo 1

Vizcarra P, Gallego J, Sobrino C, Sifuentes WA, Vivancos MJ, Casado JL. Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection. *Med Clin (Barc)*. 2021 Sep 10;157(5):234-237. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.062. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33059939.

Anexo 2

Vizcarra P, Rosillo M, Del Rey JM, Moreno A, Vivancos MJ, Casado JL. Unravelling hip-spine bone mineral density discordance in people living with HIV. *J Bone Miner Metab*. 2022 Nov;40(6):990-997. doi: 10.1007/s00774-022-01365-z. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36038672.

Anexo 3

Vizcarra P, Gallego J, Vivancos MJ, Sifuentes WA, Llop M, Casado JL. Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV. *HIV Res Clin Pract*. 2020 Apr-Jun;21(2-3):63-71. doi: 10.1080/25787489.2020.1794438. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32698706.

Anexo 4

Vizcarra P, Moreno A, Vivancos MJ, García AM, González RP, Gutiérrez F, Mata DC, Galindo P, Calzado S, Casado JL. Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools. *AIDS Patient Care STDS*. 2023 Jan;37(1):11-21. doi: 10.1089/apc.2022.0183. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36576916.

Anexo 5

Vizcarra P, Moreno A, Vivancos MJ, Muriel García A, Ramirez Schacke M, González-García J, Curran A, Palacios R, Sánchez Guirao AJ, Reus Bañuls S, Moreno Guillén S, Casado JL; Spanish HIV Research Network (CoRIS). A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV: derivation and internal validation of the FRESIA model. *J Bone Miner Res*. 2023 Aug 6. doi: 10.1002/jbmr.4894. Epub ahead of print. PMID: 37545089.

Anexo 1

Medicina Clínica 157 (2021) 234–237



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original breve

Prevalencia de baja masa ósea en pacientes con infección por VIH

Pilar Vizcarra^{a,*}, Juan Gallego^a, Cristina Sobrino^b, Walter A. Sifuentes^b, María J. Vivancos^a y José L. Casado^a

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España
^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
 On-line el 12 de octubre de 2020

Palabras clave:
 Infección por VIH
 Osteoporosis
 Densidad mineral ósea

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: No existen datos poblacionales de masa ósea en pacientes con VIH en España, ajustados por edad y sexo.

Materiales y métodos: Se recogieron los datos de densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos X en una cohorte de pacientes con infección por VIH, comparándose con los valores observados en cohortes de población general españolas y estadounidenses.

Resultados: En 928 pacientes (media 46 años, 25% mujeres), la prevalencia de osteoporosis en columna lumbar/cuello femoral fue del 18/5% en varones, y 17/10% en mujeres, respectivamente, aumentando desde los 40 años en varones y desde los 50 años en mujeres (osteoporosis en 20 y 27%, respectivamente). La DMO fue inferior a la observada en la población general en casi todos los grupos etarios (media, -6%; entre 0-11% inferior respecto a la cohorte española, y -8%; entre 0-14% inferior a la estadounidense).

Conclusiones: Nuestra cohorte de pacientes con VIH tiene una menor DMO en todos los grupos etarios ajustados por edad y sexo, en comparación con la población general. Este hecho debe ser considerado en las recomendaciones de manejo.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection

ABSTRACT

Background and aims: There are no population data on bone mass in individuals with HIV in Spain, adjusted for age and sex.

Materials and methods: Bone mineral density (BMD) data were obtained by dual X-ray absorptiometry in a cohort of individuals with HIV infection compared with cohort data from the general population in Spain and the United States of America.

Results: Of 928 individuals (mean 46 years, 25% women), the prevalence of osteoporosis in the lumbar spine/femoral neck was 18%/5% in men, and 17%/10% in women, respectively. The rate increased from the age of 40 in men and from 50 in women (osteoporosis in 20% and 27%, respectively). BMD was lower than that observed in the general population in almost all age groups (mean, -6%; between 0%-11% lower compared to the Spanish cohort, and -8%; between 0%-14% lower than the American cohort).

Conclusions: Our cohort of individuals with HIV had a lower BMD in all age groups after adjustment for age and sex, compared with the general population. This fact must be considered when making recommendations.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:
 HIV infection
 Osteoporosis
 Bone mineral density

Introducción

Se ha descrito una menor densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con VIH, con una prevalencia de osteoporosis 3,7 veces superior a la de la población no infectada¹. Esta diferencia se atribuye a distintos factores relacionados con la propia infección, la inflamación crónica persistente y al efecto deletéreo del

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: pilar1vizcarra@gmail.com (P. Vizcarra).

Tabla 1
Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en columna lumbar y cuello femoral en varones en función del grupo etario

Edad [años]	Columna lumbar		Cuello femoral	
	Categoría	Número (%)	Categoría	Número (%)
20-29 (n = 43, 6%)	Normal	19 (44,2)	Normal	30 (69,8)
	Osteopenia	19 (44,2)	Osteopenia	13 (30,2)
	Osteoporosis	5 (11,6)	Osteoporosis	0 (0,0)
	Media T-score = -1,1	Media T-score = -0,4		
30-39 (n = 152, 22%)	Normal	66 (43,4)	Normal	91 (59,6)
	Osteopenia	68 (44,7)	Osteopenia	58 (38,4)
	Osteoporosis	18 (11,8)	Osteoporosis	3 (2,0)
	Media T-score = -1,1	Media T-score = -0,7		
40-49 (n = 263, 38%)	Normal	84 (31,8)	Normal	117 (44,5)
	Osteopenia	136 (51,7)	Osteopenia	136 (51,7)
	Osteoporosis	43 (16,5)	Osteoporosis	10 (3,8)
	Media T-score = -1,4	Media T-score = -1,0		
50-59 (n = 182, 26%)	Normal	49 (26,9)	Normal	65 (35,7)
	Osteopenia	91 (50,0)	Osteopenia	102 (55,9)
	Osteoporosis	42 (23,1)	Osteoporosis	15 (8,4)
	Media T-score = -1,5	Media T-score = -1,2		
60-69 (n = 38, 5%)	Normal	12 (31,6)	Normal	11 (29,7)
	Osteopenia	14 (36,8)	Osteopenia	22 (56,8)
	Osteoporosis	12 (31,6)	Osteoporosis	5 (13,5)
	Media T-score = -1,6	Media T-score = -1		
70-79 (n = 15, 2%)	Normal	6 (40,0)	Normal	1 (6,7)
	Osteopenia	6 (40,0)	Osteopenia	12 (80,0)
	Osteoporosis	3 (20,0)	Osteoporosis	2 (13,3)
	Media T-score = -1,6	Media T-score = -1,6		

tratamiento antirretroviral¹⁻³. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos en España que determinen la DMO y la prevalencia de baja DMO y osteoporosis estratificada por edad, sexo y sitio anatómico, de forma absoluta, y en comparación con la observada en la población general, que sirvan de referencia en nuestro país.

Pacientes y métodos

Estudio epidemiológico corte-transversal que evalúa la DMO en una cohorte de pacientes con VIH atendidos consecutivamente durante 2015-2017. Para los objetivos de este estudio se recogieron datos demográficos (edad, sexo, raza), excluyendo pacientes con alcoholismo, consumo activo de drogas, neoplasias o infecciones oportunistas activas, ingreso prolongado reciente, o que hayan recibido en el último año fármacos que provoquen pérdida de DMO (corticoides, quimioterapia, terapia hormonal, anabolizantes, o terapia anti-resortiva). El estudio fue aprobado por nuestro Comité Ético (EC 9/17). En todos los pacientes se realizó una absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), utilizando un densitómetro Hologic (Bedford, CA, EE. UU.). Todas las DXA fueron realizadas con el mismo densitómetro por los mismos técnicos entrenados e interpretadas por el mismo médico. Se registraron la DMO media y las T-scores de la columna lumbar (L1-L4) y la cadera no dominante (a nivel del cuello femoral por corresponder con la medición de menor valor)⁴. La T-score se calculó en función de las desviaciones estándar (DE) de la DMO de cada paciente respecto a la de una población de referencia sana de 30 años de edad⁴. De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se definió como osteoporosis una T-score $\leq -2,5$ DE y osteopenia una T-score $> -2,5$ y $< -1,0$ DE⁵. Las categorías de osteopenia y osteoporosis fueron consideradas en conjunto como baja DMO. Se compararon los valores de DMO con los observados en dos cohortes de referencia de la población general: 1) cohorte española publicada por Díaz-Curiel et al., compuesta por 2.442 sujetos de ambos sexos de 20-80 años de edad, y 2) cohorte estadounidense de la «National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES), compuesta por 11.636 sujetos de ambos sexos de 8 a más de 80 años de edad⁶⁻⁹.

Las variables cuantitativas se indican mediante la media, la DE, y la mediana. Las variables categóricas se expresan en porcentaje.

Resultados

Se incluyeron un total de 928 pacientes de los cuales 693 (75%) eran varones con una edad media de 45,4 años, y 235 (25%) mujeres con una edad media de 46,5 años. De forma global, la mayoría de los pacientes presentaba baja DMO (66% de los varones y 58% de las mujeres), con una prevalencia de osteoporosis lumbar/femoral de 18/5% en varones, y de 17/10% en mujeres, respectivamente. En el análisis por edades, el 14/3% de los varones y el 12/4% de las mujeres menores de 50 años presentaban osteoporosis lumbar/femoral (tablas 1 y 2). Asimismo, observamos un aumento de la prevalencia de baja DMO a partir de los 40 años en varones y desde los 50 años en mujeres. De este modo, el 68% de los varones de 40-49 años de edad y el 69% de las mujeres de 50-59 años presentan baja DMO a nivel lumbar.

Al comparar nuestros resultados con los valores medios de DMO de dos cohortes de la población general, observamos que la DMO era considerablemente inferior en los pacientes VIH positivos para casi todos los estratos de edad (media -6%, entre 0-11% inferior respecto a la cohorte española, y -8%, entre 0-14% inferior respecto a la estadounidense). La máxima diferencia de DMO entre la población con VIH, y ambas poblaciones no infectadas, se observó en el grupo de 50-59 años en varones y en el de 60-69 años en mujeres (fig. 1). Asimismo, la prevalencia de baja DMO en nuestra muestra fue 31% superior a la de las mujeres de la cohorte española, y 19% superior comparada con los pacientes mayores de 50 años de la cohorte NHANES.

Discusión

En este estudio que evalúa la DMO en una cohorte española de pacientes con VIH, encontramos una prevalencia de baja DMO muy elevada, superando de forma global al 50% de los pacientes. De forma importante, observamos un descenso progresivo de la DMO en varones desde edades relativamente jóvenes, y en las mujeres a partir de 40-49 años. Este estudio es el primero en aportar datos de la población con VIH española de todos los estratos de edad comparados con la población general, los cuales pueden ser utilizados como referencia desde el punto de vista epidemiológico.

Tabla 2
Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en columna lumbar y cuello femoral en mujeres en función del grupo etario

Edad [años]	Columna lumbar		Cuello femoral	
	Categoría	Número (%)	Categoría	Número (%)
20-29 (n = 4, 2%)	Normal	2 (50,0)	Normal	3 (75,0)
	Osteopenia	1 (25,0)	Osteopenia	1 (25,0)
	Osteoporosis	1 (25,0)	Osteoporosis	-
	Media T-score = -1,5	Media T-score = -0,4		
30-39 (n = 34, 14%)	Normal	13 (52,0)	Normal	19 (55,9)
	Osteopenia	19 (40,0)	Osteopenia	15 (44,1)
	Osteoporosis	2 (8,0)	Osteoporosis	-
	Media T-score = -0,8	Media T-score = -0,7		
40-49 (n = 120, 51%)	Normal	62 (51,7)	Normal	61 (51,2)
	Osteopenia	42 (35,0)	Osteopenia	52 (43,1)
	Osteoporosis	16 (13,3)	Osteoporosis	7 (5,7)
	Media T-score = -1,0	Media T-score = -0,9		
50-59 (n = 69, 29%)	Normal	22 (31,9)	Normal	24 (34,8)
	Osteopenia	29 (42,7)	Osteopenia	33 (47,8)
	Osteoporosis	18 (26,5)	Osteoporosis	12 (17,4)
	Media T-score = -1,6	Media T-score = -1,5		
60-69 (n = 6, 3%)	Normal	-	Normal	2 (33,3)
	Osteopenia	4 (66,7)	Osteopenia	4 (66,7)
	Osteoporosis	2 (33,3)	Osteoporosis	-
	Media T-score = -2,2	Media T-score = -1,7		
70-79 (n = 2, 1%)	Normal	-	Normal	-
	Osteopenia	1 (50,0)	Osteopenia	1 (50,0)
	Osteoporosis	1 (50,0)	Osteoporosis	1 (50,0)
	Media T-score = -2,7	Media T-score = -2,7		

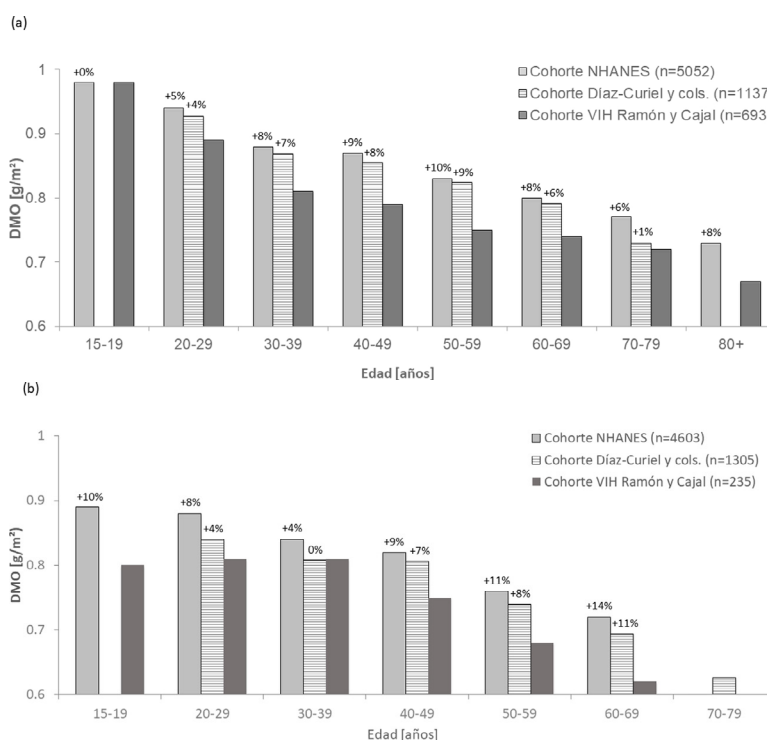


Figura 1. Densidad mineral ósea (media) en cuello femoral observada en la cohorte estadounidense derivada de la «National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES⁵), en una cohorte multicéntrica española (Díaz-Curiel et al.⁶) y en nuestra cohorte de pacientes VIH positivos en función del sexo: (a) varones, (b) mujeres. Se indica la diferencia porcentual de DMO con respecto a los pacientes incluidos en nuestra cohorte.

Las curvas de DMO de nuestra cohorte contrastaron con las de la población general. En el estudio más extenso realizado en España, Díaz-Curiel et al. trazaron las curvas estándar de DMO para la población general española⁶. Globalmente, la DMO fue más elevada para casi todos los estratos de edad comparada con los pacientes VIH positivos. Además, los autores encontraron un descenso de la DMO

considerablemente más tardío en los varones no infectados (a partir de los 60 años), mientras que en las mujeres no infectadas e infectadas por VIH se produjo a edades similares (40-49 años), probablemente relacionado con el inicio de la perimenopausia en ambas cohortes⁶. De forma importante, la prevalencia de osteoporosis fue consistentemente superior en nuestra cohorte comparada

con las mujeres españolas no infectadas (17 vs. 11% a nivel lumbar, respectivamente), aunque no disponemos de datos en varones para comparar⁷.

Por otro lado, en la cohorte valenciana ESOSVAL constituida por 11.035 sujetos no infectados (52% varones), la prevalencia global de osteoporosis fue más elevada que la nuestra (30% en mujeres y 15% en varones), aunque la edad media era 20 años superior y no contamos con valores de DMO estratificados por edad para comparar¹⁰. Por su parte, según informes de la NHANES basados en 7.954 sujetos estadounidenses mayores de 50 años, la prevalencia global de baja DMO fue del 52% y de osteoporosis del 9%, que difiere del 71% y 25% observado en los mayores de 50 de nuestra cohorte, respectivamente, presentando un aumento de la prevalencia de osteoporosis aún más tardío, a partir de los 60 años en mujeres y de los 80 años en varones⁹.

Las diferencias entre nuestra cohorte de pacientes con VIH y la población general podrían surgir de la mayor prevalencia de condiciones clásicamente asociadas a baja masa ósea, como el bajo peso, el tabaquismo, la hipovitaminosis D o la coinfección por VHC¹. Asimismo, factores específicos asociados a la infección por el VIH y la inmunosupresión crónica podrían intervenir al promover la actividad osteoclástica resortiva¹. Por otro lado, el tratamiento antirretroviral, principalmente si contiene tenofovir disoproxil fumarato, podría jugar un papel, como hemos demostrado en estudios previos³. Debido al diseño del estudio actual, no hemos analizado las causas asociadas con una menor DMO.

De forma importante, los resultados de nuestra muestra amplían los datos ofrecidos por otras cohortes más pequeñas de pacientes con VIH en España. Cervero et al. describieron una prevalencia global de baja DMO de 59% (osteoporosis 10%) en un total de 107 pacientes (edad media, 46,5 años; 30,8% mujeres)¹. Igualmente, Bonjoch et al. observaron osteopenia en el 47,5% y osteoporosis en el 23% de una muestra de 671 pacientes (edad media, 42 años; 72% varones)².

Nuestro estudio posee ciertas limitaciones. Primero, se trata de una cohorte unicéntrica, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Sin embargo, la tasa de baja DMO y osteoporosis es similar a la descrita en otros estudios de pacientes con VIH de España^{1,2}. Asimismo, la muestra de población general española utilizada como comparador se basó en voluntarios asistentes a los centros participantes⁷, por lo que su representatividad también podría estar sesgada. Por último, el estudio de Díaz-Curiel fue realizado previo a la publicación de las recomendaciones para la evaluación de la composición ósea, según la *International Society for Clinical Densitometry* y cumple parcialmente estos estándares^{4,7}.

No obstante, dicho estudio constituye el más completo actualmente acerca de la DMO en la población general española y por eso parece razonable utilizarlo como comparador.

En conclusión, la baja DMO y osteoporosis son altamente prevalentes en pacientes con VIH, mayores a las observadas en la población general, y se presentan a edades más tempranas. Conocer estos datos puede permitir diseñar estrategias adecuadas para mejorar la salud ósea en la población con infección por VIH y valorar los cambios que se producen con dichas estrategias.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Los resultados de este estudio han sido presentados en el X Congreso Nacional del Grupo de Estudio del sida en España (GeSIDA), Madrid, 6-9 noviembre de 2018 (abstract P-066).

Bibliografía

1. Cervero M, Torres R, Agud JL, Alcázar V, Jusdado JJ, García-Lacalle C, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. *PLoS One*. 2018;13:e0196201.
2. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, Del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS*. 2010;24:2827–33.
3. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at the end. *AIDS Rev*. 2016;18:59–68.
4. International Society for Clinical Densitometry. 2019 ISCD Official Positions – Adult. 2019.
5. World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at primary health care level. 2007.
6. Díaz-Curiel MD, Carrasco de la Peña JL, Perez JH, Cano RP, Rapado A, Martinez IR. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 1997;7:59–64.
7. Díaz-Curiel MD, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:86–8.
8. Looker AC, Borrud LG, Hughes JP, Fan B, Shepherd JA, Melton LJ. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. *Vital Health Stat 11*. 2012;11:1–132.
9. Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B, Shepherd JA, Wright NC. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief*. 2012:1–8.
10. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixà C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int*. 2013;24:1045–55.

Anexo 2

Journal of Bone and Mineral Metabolism
<https://doi.org/10.1007/s00774-022-01365-z>

ORIGINAL ARTICLE



Unravelling hip–spine bone mineral density discordance in people living with HIV

Pilar Vizcarra¹ · Marta Rosillo² · José M. del Rey² · Ana Moreno¹ · María J. Vivancos¹ · José L. Casado¹

Received: 2 May 2022 / Accepted: 25 July 2022
 © The Japanese Society Bone and Mineral Research 2022

Abstract

Introduction In people living with HIV (PLWH), bone mineral density (BMD) discordance between the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) could be frequent given the high frequency of secondary osteoporosis, including HIV-related factors for bone disease.

Materials and methods Retrospective cohort of PLWH with a dual X-ray absorptiometry scan. Hip–spine BMD discordance was defined as different T-score or Z-scores categories at LS and FN.

Results Overall, 865 individuals (mean 49.5 years, female 27%) were included. Osteoporosis diagnosis was four-to-seven times lower when both skeletal sites were affected than when considering the lowest T-score at any site (overall, 21% vs 4%). Hip–spine BMD discordance was observed in 381 (44%) individuals, it increased with age (from 43 to 52%, $P=0.032$), and it was mainly due to lower LS-BMD. A lower FN-BMD was associated with older age, lower BMI ($P < 0.01$), and HIV-related factors, such as low CD4 + T-cell counts, duration of HIV infection, and time on antiretroviral therapy (ART). In a multivariate regression analysis, sex male (Odds Ratio, OR 4.901), hyperparathyroidism (OR, 2.364), and time on ART (OR 1.005 per month) were independently associated with discordance. A higher estimated fracture risk by FRAX equation was observed in individuals with BMD discordance due to lower FN-BMD compared to those with lower LS-BMD (+36% for major osteoporotic fracture, $P=0.04$; +135% for hip fracture, $P < 0.01$).

Conclusion Hip–spine BMD discordance is highly prevalent in PLWH and it is associated with classical and HIV-related risk factors, modifying the rate of osteoporosis and fracture risk estimation.

Keywords HIV · Osteoporosis · Discordance · Bone mineral density · FRAX

Introduction

Osteoporosis is a systemic disease characterized by low bone mineral density (BMD) and microarchitectural defects that increases the risk of fracture [1]. According to the World Health Organization, it is defined as a T-score ≤ -2.5 (Z-score ≤ -2 in individuals younger than 50 years) at the

femoral neck and other skeletal sites (lumbar spine, total hip). Although BMD at different skeletal sites is correlated, the absolute BMD may differ between the lumbar spine and hip leading to different bone loss categories in the same individual, also known as hip–spine discordance [2, 3].

Several studies have shown that BMD discordance can affect the diagnosis of osteoporosis and cause decision-making problems in the general population [2, 4]. Among its causes, weight-bearing can lead to higher bone density in the hip and femur [5], age can affect trabecular and cortical bone differently, and importantly, BMD discordance could be secondary to disease or medication use [6]. To date, most etiologies of secondary osteoporosis first affect the spine, leading to a higher prevalence of lumbar osteoporosis [7].

Bone disease has become a major health problem in people living with HIV (PLWH), with a two-to-three times higher prevalence of osteoporosis than in uninfected individuals [8]. Nevertheless, no studies have assessed BMD

Pilar Vizcarra and José L. Casado have equally contributed to this work.

✉ Pilar Vizcarra
 pilar1vizcarra@gmail.com

¹ Department of Infectious Diseases, Hospital, Universitario Ramón y Cajal, Cra. Colmenar Km 9.1, 28034 Madrid, Spain

² Department of Biochemistry, Hospital, Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

discordance among PLWH, a relatively young population with a high prevalence of factors associated with secondary osteoporosis [9]. Thus, we evaluated the prevalence and characteristics of lumbar spine–femoral neck BMD discordance in PLWH and the impact of secondary osteoporosis factors, including HIV-related factors.

Materials and methods

We collected dual X-ray absorptiometry (DXA) data from consecutive PLWH older than 30 years attending our HIV clinic at a tertiary university hospital from 2012 to 2020. In our unit, since 2012, DXA scan is performed as per clinical practice in all patients to assess bone status before and during antiretroviral therapy. PLWH with previous or current osteoporosis treatment or androgen therapy were excluded. Chronic supplementation with vitamin D was not considered exclusion criteria. Only the first DXA record of individuals with multiple records was used. The study was approved by our Institutional Review Board (EC 09/17), with a waiver for written informed consent because of the use of anonymized data.

At the time of DXA scan, age, sex, height, weight, and HIV-related variables such as risk practices for HIV acquisition, lymphocyte CD4+ T-cell count, time of HIV infection diagnosis, time on combined antiretroviral therapy (ART), and exposure to specific antiretroviral drugs such as tenofovir disoproxil fumarate (TDF) were collected. Additionally, in a subgroup of participants older than 40 years, data were collected on the presence of other clinical risk factors included in the FRAX equation, such as alcohol intake, smoking, parental history of hip fracture, personal history of fracture, glucocorticoids use, or diagnosis of rheumatoid arthritis, when available in their medical records.

Routine analytical test results were collected from the medical history to identify the presence of vitamin D deficiency (serum determination of 25-dihydroxyvitamin D by chemiluminescent microparticle immunoassay—CMIA—Architect 25 OH-vitamin D, Abbott Diagnostics, Germany), hyperparathyroidism (serum parathyroid hormone levels by electrochemiluminescence immunoassay—ECLIA, Cobas e411, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), chronic hepatitis C virus (HCV) coinfection, and chronic kidney disease (CKD).

At the time of DXA scan, we calculated body mass index (BMI) as weight in kilograms divided by the square of height in meters. Smoking was defined as current, active consumption. Alcohol intake was considered if there was a daily consumption of more than 30 gr. Glucocorticoid use was defined as exposure of more than 3 months at a dose of prednisolone ≥ 5 mg daily or equivalent before DXA scan. Hyperthyroidism was defined as TSH < 0.5 mU/L,

independently of symptoms. Hypogonadism in men was defined as total testosterone level < 300 ng/dL. Vitamin D deficiency was defined as 25-dihydroxy vitamin D level of < 20 ng/mL. Secondary hyperparathyroidism was considered as parathyroid hormone levels > 65 pg/mL in the absence of serum calcium > 11 mg/dL. HCV coinfection was defined as positive HCV serum antibodies plus HCV-RNA positivity, or history of untreated infection. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the CKD–epidemiology collaboration formula and CKD was defined as an eGFR < 60 ml/min/1.73 m² in two determinations before the visit (stage ≥ 3) according to the National Kidney Foundation guidelines [7].

BMD at the lumbar spine (L1–L4) and the non-dominant femoral neck was assessed by DXA using a Hologic densitometer (Bedford, CA, USA). BMDs were measured in g/cm² and converted into T-scores and Z-scores. According to the WHO criteria, osteoporosis was defined as a T-score ≤ -2.5 standard deviations (SD) at the femoral neck and/or lumbar spine, osteopenia as a T-score between -2.5 and -1.0 SD, and normal bone mass as a T-score > -1.0 SD. For individuals younger than 50 years or premenopausal women, we repeated the analysis by considering osteoporosis as a Z-score ≤ -2 SD [3]. T-score or Z-score concordance indicated the agreement in the categories of T-score or Z-score at the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN). T-score or Z-score discordance was defined as different T-score categories at LS and FN. Additionally, for T-score results, major discordance was defined as osteoporosis at one site, versus normal bone mass at the other site, whereas minor discordance referred to osteoporosis versus osteopenia, or osteopenia versus normal bone mass at different sites. To further characterize the differences between BMD at FN and LS, the discordant group was subdivided into lower LS-BMD (LS $<$ FN) and lower FN-BMD (FN $<$ LS).

In the subgroup with available data on clinical risk factors, the 10-year probability of major osteoporotic (wrist, humerus, spine, and hip) and hip fracture was estimated using FRAX equation calibrated for Spain, based on predisposing factors present at the time of DXA scan with the inclusion of FN-BMD data. We considered HIV infection as a cause of secondary osteoporosis; thus, this variable was filled for FRAX calculation in all participants.

Mean, median values and ranges, interquartile ranges (IQR), standard deviations (SD), or frequencies (%) for variables were calculated as appropriate. Comparisons were performed by Student's *t* test or Mann–Whitney *U* test for continuous variables and Chi-squared test for categorical variables. Potential risk factors for discordance were entered into multivariate logistic regression analysis and the resulted odds ratios with 95% confidence intervals were reported. Significant variables in the univariate analysis, or those with close association ($p < 0.1$), were included in the model,

considering T-score discordance as the dependent variable. The model was repeated using LS-BMD and FN-BMD discordance as dependent variables. Age, sex, and BMI were considered to be required covariates in all the models. Statistical significance was defined at a two-sided P value < 0.05 . Analyses were performed with IBM SPSS Statistics version 18 (Chicago, IL, USA).

Results

The study population consisted of 865 individuals with complete data on the lumbar spine and femoral neck BMD. The mean age of the population was 49.5 years (range 20–83), 237 (27%) were female, and the mean BMI was 24 (range 14.7–37.7) Kg/m^2 . The characteristics of the population are displayed in Table 1.

The prevalence of osteoporosis was 21% (183/865) using the lowest T-score at any site, 17% (149/865) in individuals with T-score discordance, and 4% (34/865) considering only concordant results. Of all individuals with osteoporosis at LS, 78% (122/156) had no diagnosis of osteoporosis at FN. Conversely, of 27 cases of osteoporosis at FN, the LS was not affected in 44%. The prevalence of osteoporosis

considering the lowest T-score at any site increased with age: 15% (35/238) in individuals aged 30 to 40, 18% (70/400) in individuals aged 41 to 50, 34% (59/173) in individuals aged 51–60 years, and 35% (19/54) in individuals aged > 60 (Fig. 1). In the analysis by age strata, the diagnosis of osteoporosis was two-to-five times lower if considering the T-score at FN, and four-to-seven times lower when considering the presence of osteoporosis at both skeletal sites.

Overall, the prevalence of T-score discordance was 44% (381/865), corresponding to major discordance in 2% and minor discordance in 42%. According to sex, T-score discordance was more frequent among males (47 versus 37%, $P = 0.02$). Although mean age was similar in both sex categories (49.3 versus 50.0 years; $P = 0.35$), males had significantly higher mean BMI than females (24.3 ± 3.4 versus $23.1 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$, $P < 0.01$). Moreover, T-score discordance increased with age, affecting 43% of individuals in their third decade, 46% in their fifth decade, and reaching 52% in those older than 60 years ($P = 0.032$ in individuals aged < 40 versus ≥ 60 years).

T-score discordance due to lower LS-BMD was observed in 31% (268/865) individuals, whereas lower FN-BMD was found in 13% (113/865). Of note, even though BMD discordance was mainly due to lower LS-BMD in all age strata,

Table 1 Clinical characteristics and biochemical parameters in the overall population and individuals with T-score discordance according to the site

	Overall ($n = 865$)	Individuals with T-score discordance		P value
		Lower FN-BMD ($n = 113$)	Lower LS-BMD ($n = 268$)	
Age in years, mean (range)	49.5 (20–83)	52.7 (22–80)	48.7 (20–83)	< 0.01
Female sex, n (%)	237 (27%)	36 (32%)	53 (20%)	0.01
BMI [kg/m^2], median (IQR)	24 (15.7–37.7)	22.7 (15.8–37.1)	24.4 (14.7–37.7)	< 0.01
Intravenous drug use, n (%)	329 (38%)	51 (45%)	94 (35%)	0.01
Men who have sex with men, n (%)	320 (37%)	26 (26%)	113 (42%)	0.01
Hepatitis C coinfection, n (%)	262 (30%)	42 (37%)	75 (28%)	0.07
Chronic kidney disease, n (%)	36 (3)	9 (8)	5 (2)	0.08
eGFR [ml/min/1.73m^2], median (IQR)	98.5 (31.6–147.5)	96.5 (56.8–161.7)	99.7 (52.7–97.8)	0.43
25 OH-vitamin D levels, median (IQR)	19.9 (1.8–59.7)	20.5 (5.4–59.7)	18.7 (5.0–39.0)	0.45
Vitamin D deficiency, n (%)	493 (57)	61 (54)	161 (60)	0.44
Parathyroid hormone levels, median (IQR)	55.8 (8.0–144.4)	60.8 (8–111.2)	58.5 (16.8–141.6)	0.25
Hyperparathyroidism, n (%)	234 (27)	58 (51)	86 (32)	0.08
Nadir CD4 + T-cell count [cells/mm^3], median (IQR)	206 (88–315)	180 (84–283)	214 (102–330)	0.26
CD4 + T-cell count at inclusion [cells/mm^3], median (IQR)	339 (199–504)	282 (159–462)	369 (215–551)	0.05
Duration of HIV infection in months, median (IQR)	188.8 (100.3–251.8)	194.5 (137.4–263.3)	172.1 (87.1–236.9)	< 0.01
Duration of cART in months, median (IQR)	146 (52.5–185.3)	155.2 (105.2–181.0)	120.1 (45.6–182.9)	0.03
TDF exposure, n (%)	623 (72)	71 (63)	198 (74)	0.12

Data indicated median and interquartile range (IQR) unless otherwise explained

BMI body mass index, eGFR estimated glomerular filtration rate, OH hydroxyl, cART combination antiretroviral treatment, TDF tenofovir disoproxil fumarate

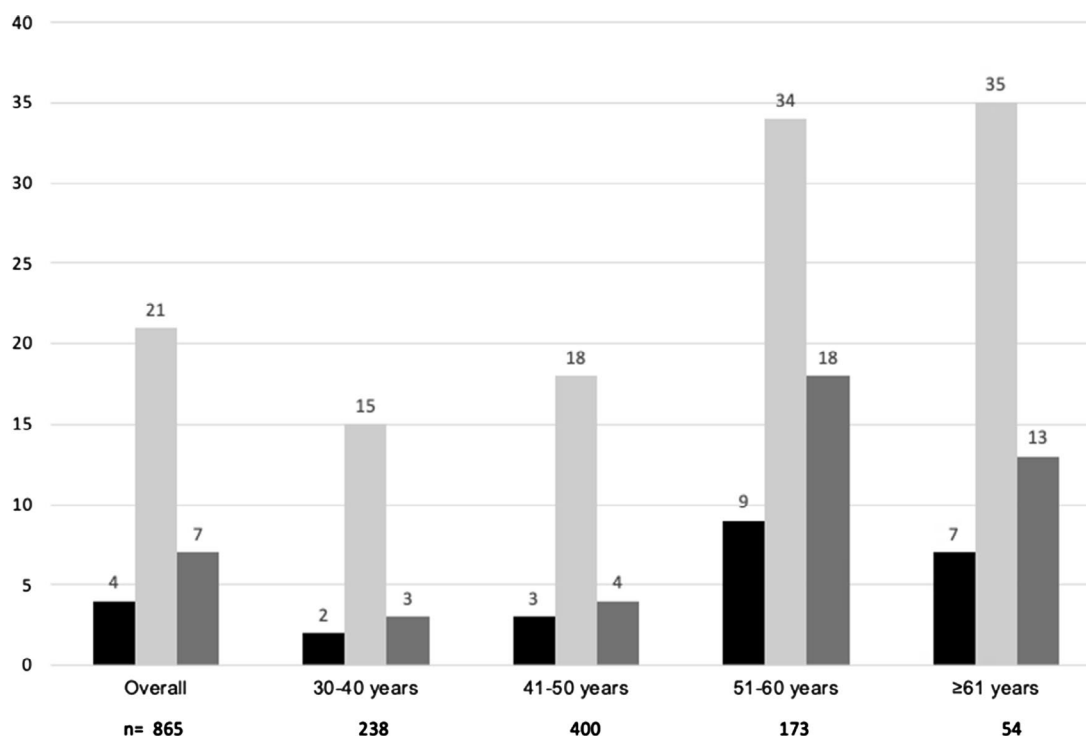


Fig. 1 Prevalence of osteoporosis (T-score ≤ -2.5 SD) in the entire cohort and according to successive decades in both LS and FN (concordant osteoporosis, black bars), osteoporosis at LS (light grey bars), or FN (dark grey bars)

lower FN-BMD increased with age, ranging from 10% in individuals aged 30–40 years to 22% in those over the age of 60 (Fig. 2).

Not surprisingly, the clinical characteristics of individuals with T-score discordance differed depending on the affected site (Table 1). In brief, in univariate analysis, discordant individuals with lower FN-BMD were older ($P < 0.01$), more frequently female ($P = 0.01$), and had lower mean BMI ($P < 0.01$). Secondary factors such as chronic kidney disease ($P = 0.08$), hyperparathyroidism ($P = 0.08$), and HCV coinfection ($P = 0.07$) were also more prevalent in these individuals. Of clinical interest, individuals with lower FN-BMD had lower CD4+ T-cell counts at inclusion ($P = 0.05$) and significantly longer duration of HIV infection ($P < 0.01$) and antiretroviral therapy ($P = 0.03$) than individuals with lower LS-BMD.

Considering the large proportion of young individuals in our cohort, we repeated the analysis using a Z-score ≤ -2 SD as a cut-off point for the entire population with similar results. Indeed, osteoporosis at the LS was 2.5-to-6 times more frequent than at the FN, and concordance of osteoporosis in both sites was observed in only 2% of the cohort (Supplementary Fig. 1). Due to the use of a higher cut-off value, the rate of discordance was lower (overall, 20%, ranging from 18 to 29%) and predominantly driven by lower LS-BMD (Supplementary Fig. 2).

In the multivariate analysis using T-score discordance as the dependent variable, sex male, hyperparathyroidism, and time on antiretroviral therapy were associated with discordance (Table 2). To analyze the role of the secondary and HIV-related factors in the different anatomic sites, the analysis was repeated using discordance with lower LS-BMD and FN-BMD as dependent variables. As shown, sex male was consistently an independent variable for BMD discordance, whereas time on antiretroviral therapy, hyperparathyroidism, and time of HIV infection had a different impact on lumbar spine or femoral neck discordance.

Finally, we analyzed the effect of discordance on the estimated risk of fracture. Complete data about clinical risk factors included in the FRAX equation and HIV-related variables that predispose to bone disease were available for 208 individuals. Mirroring the global data, PLWH with T-score discordance had distinctive characteristics according to the affected site: individuals with lower FN-BMD had a significantly higher prevalence of smoking (67 versus 36%, $P = 0.01$), HCV coinfection (54 versus 30%, $P = 0.04$), and longer duration of HIV infection (193.8 versus 127.7 months, $P = 0.04$), and antiretroviral therapy (169.9 versus 158.5 months, $P = 0.01$) than individuals with lower LS-BMD. Conversely, the prevalence of alcohol drinking, glucocorticoid use, hyperthyroidism, and hypogonadism were similar in both groups. Since BMD or T-score

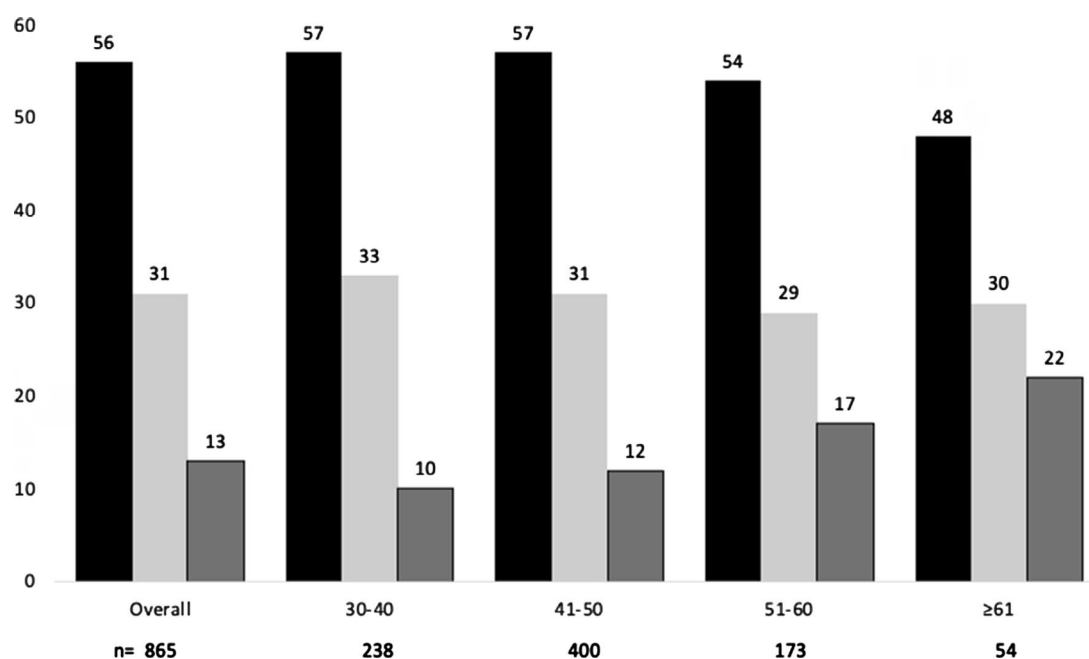


Fig. 2 Prevalence of T-score concordance (black bars), T-score discordance based on lower lumbar spine bone mineral density (LS-BMD, light grey bars), and T-score discordance due to lower femoral neck-bone mineral density (FN-BMD, dark grey bars), overall and according to the successive decades

Table 2 Multivariate logistic regression analysis for risk factors with T-score discordance as the dependent variable. Model 1 considered overall T-score discordance. Models 2 and 3 were repeated for lower LS-BMD and lower FN-BMD as dependent variables, respectively

Variable	Model 1	Model 2	Model 3
Sex male	4.901 (2.325–11.1)	3.533 (1.587–7.87)	6.896 (1.273–9.73)
BMI (kg/m ²)			0.727 (0.6–0.877)
Hyperparathyroidism	2.364 (1.216–4.587)		6.17 (1.71–12.2)
Time on antiretroviral therapy (per month)	1.005 (1.001–1.008)	1.007 (1.001–1.013)	
Time of HIV infection (per month)		1.008 (1.001–1.016)	1.015 (1.007–1.023)

Numbers are presented as odds ratios (95% confidence intervals in parentheses). Only significant odds ratios are included ($p < 0.05$). Age, sex, and BMI were mandatorily included as covariates in all the models

at the FN are the variables included in the model for fracture risk estimation, the 10-year estimated risk of fracture by FRAX was significantly higher among discordant PLWH with lower FN-BMD versus those with lower LS-BMD (2.44% versus 1.79%, $P = 0.04$, +36% for major osteoporotic fracture, and 0.73% versus 0.31%, $P < 0.01$, +135% for hip fracture) (Fig. 3).

Discussion

To our knowledge, this is the first study evaluating the prevalence of hip–spine BMD discordance and the associated characteristics among PLWH. We found that 44% of

HIV-infected individuals had discordance in the T-score categories at different sites, predominantly due to lower LS-BMD. Of clinical interest, we observed the key role of secondary causes of osteoporosis and HIV-related factors in producing FN osteoporosis and their contribution to discordance due to lower FN-BMD. Furthermore, the presence of discordance changed the overall prevalence of osteoporosis and the estimated risk of fracture by FRAX equation.

The differences in the frequency of osteoporosis between the hip and spine are not surprising. The rate of discordance in previous studies from the general population ranged between 10 and 46% according to the different definitions applied [3, 7], and in all studies, lower LS-BMD was more frequent. Although no direct reference to discordance was

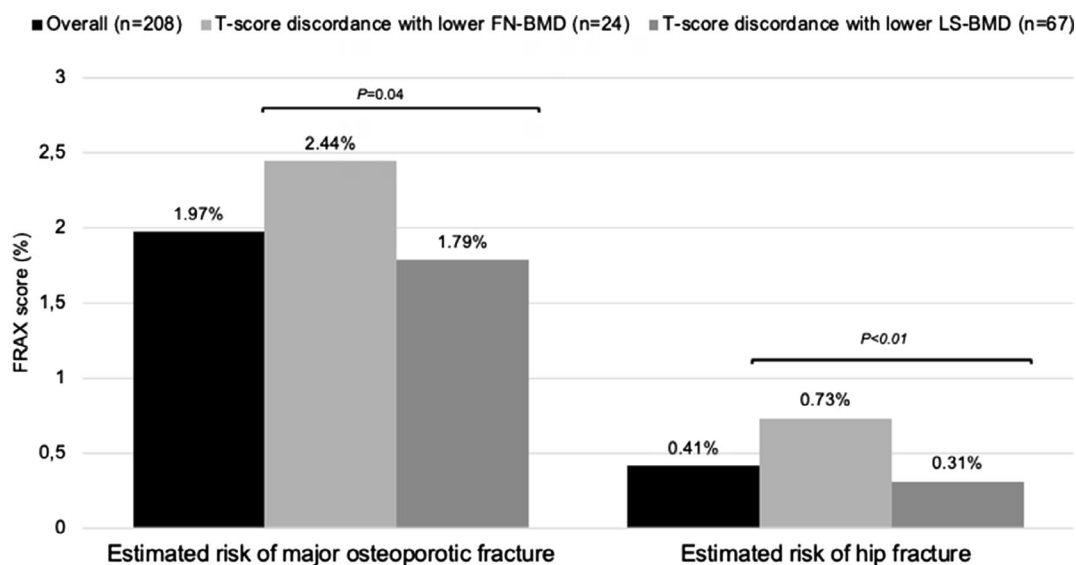


Fig. 3 Estimated risk of fracture by FRAX equation in a subgroup of 208 individuals with complete data on clinical risk factors: overall (black bars), discordant individuals with lower femoral neck-bone

mineral density (FN-BMD, light grey bars), and discordant individuals with lower lumbar spine bone mineral density (LS-BMD, dark grey bars)

made, a meta-analysis including 29 studies in PLWH [8] described a prevalence of osteoporosis at LS consistently higher than at FN (7–28% versus 1–15%, respectively), suggesting the presence of BMD discordance. Moreover, we found that the rate of discordance was high and increased with age driven by a progressive increase in the rate of osteoporosis at the FN.

From a clinical point of view, the different rates of osteoporosis in the hip and spine could change the management of PLWH. We observed that the diagnosis of osteoporosis in our cohort was two-to-five times lower when considering the T-score at FN versus at LS, and four-to-seven times lower when both skeletal sites were affected. Indeed, only 4% of the individuals had osteoporosis at both sites, a lower rate than that reported in the general population (10–30%) [10, 11]. This fact confirms that risk factors for bone loss could impact BMD differently depending on the skeletal site and the population involved. As in the general population, BMI was lower among discordant PLWH with lower FN-BMD in our study [12]. It has been reported that BMD strongly correlates with load at weight-bearing bones, and thus, a reduced load at FN could predispose these individuals to a reduced FN-BMD [13]. Additionally, cortical bone resorption induced by hyperparathyroidism secondary to vitamin D deficiency or chronic kidney disease may determine a lower FN-BMD (a cortical-rich site) [14]. Likewise, we observed that HCV infection was more frequent, albeit not significantly, in individuals with lower FN-BMD. This finding is consistent with a previous study that found a higher prevalence of osteoporosis at FN (4–22%) versus LS (0–16%) in

HCV mono-infected individuals, which was related to a high bone turnover [15]. Therefore, secondary causes of BMD loss can modify the rate of discordance [9].

In line with this, we found that HIV-related factors also affected BMD differently according to the skeletal site. In our population, discordant individuals with lower FN-BMD had lower CD4 T-cell counts at inclusion, and a longer duration of HIV infection and ART exposure. The role of HIV-related factors on bone loss pathogenesis is complex and poorly understood. An interplay between inflammatory cytokines, immune activation, and osteoclast differentiation has been described [16]. Moreover, ART initiation has been associated with bone loss, especially in individuals on TDF which characteristically affects FN-BMD [17].

To evaluate the role of secondary and HIV-related factors in discordance, we performed a multivariate analysis. Whereas age was no longer significantly associated with discordance in this young population, sex male, a secondary cause of osteoporosis such as hyperparathyroidism, and HIV-related factors such as time of HIV infection and time on antiretroviral therapy were independently associated with the emergence of discordance. These data confirm our hypothesis about the important role of these factors in this population.

The WHO defines the diagnosis of osteoporosis based on the lowest BMD measure [18]. Therefore, most current studies do not specify the skeletal site considered in their definition of osteoporosis. In the referred meta-analysis in PLWH, only 3 out of 29 studies specified the site involved in the diagnosis of osteoporosis [8]. Nevertheless,

our results suggest that BMD discordance in PLWH could point toward different factors causing bone loss, a piece of information that can be useful in the prevention or treatment of bone disease.

The impact of discordance on the risk of fracture estimation is controversial. Large cohort studies demonstrated that discordance could contribute to fracture risk, particularly when it is caused by lower LS-BMD [2]. Moreover, fracture discrimination significantly improved after combining FN and LS-BMD measures in women aged 50–64 years from a Canadian cohort [19]. Indeed, it has been suggested to adjust the estimated risk by FRAX in discordant individuals (i.e., modifying the risk by 10% per standard deviation of the difference between LS and FN T-scores) to improve fracture risk discrimination [20]. In our study, discordant individuals with lower FN-BMD had an estimated risk of major osteoporotic fracture 36% higher and an estimated risk of hip fracture 135% higher than those with lower LS-BMD, because only FN-BMD is included in the equation. These findings confirm the importance of considering T-score discordance for fracture risk estimation.

The current study has some limitations. First, we were not able to analyze the impact of discordance on the incidence of fractures, since we did not observe any non-pathological fractures during follow-up. Second, data on clinical risk factors considered by FRAX equation were available for a quarter of the population. Finally, we used T-score categories in individuals younger than 50 years to allow comparisons with the rest of the cohort and with other studies. In any case, we repeated the analysis using Z-scores with similar results.

In conclusion, T-score discordance was observed in 44% of PLWH, predominantly due to lower LS-BMD. However, lower FN-BMD was more relevant in older individuals and those with secondary causes of osteoporosis, including HIV-related factors. The presence of BMD discordance can affect the prevalence of osteoporosis and the estimated risk of fracture by FRAX equation ultimately affecting the management of bone disease. Therefore, studies of PLWH with osteoporosis should specify the diagnostic criteria (at both sites versus any site) and whether there is BMD discordance, since this can impact the decision-making process in terms of prevention and treatment.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00774-022-01365-z>.

Acknowledgements We would like to thank Ana Abad for her important contribution to database management.

Author contributions Conceptualization: PV and JLC; methodology: PV and JLC; formal analysis and investigation: PV, MR, JMR, AM, MJV, and JLC; writing—original draft: PV and JLC; writing—review, and editing: JMR; supervision: PV and JLC.

Funding This research received no external funding.

Declarations

Conflict of interest All authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval This study was evaluated, exempted from written consent, and approved by the institutional review board of Ramon y Cajal University Hospital (EC 09/17).

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

References

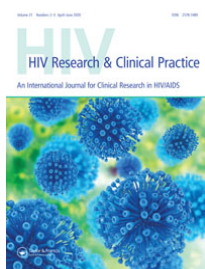
1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD (2019) Osteoporosis. *Lancet* 393:364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
2. Johansson H, Kanis JA, Oden A, Leslie WD, Fujiwara S, Gluer CC, Kroger H, LaCroix AZ, Lau E, Melton LJ 3rd, Eisman JA, O'Neill TW, Goltzman D, Reid DM, McCloskey E (2014) Impact of femoral neck and lumbar spine BMD discordances on FRAX probabilities in women: a meta-analysis of international cohorts. *Calcif Tissue Int* 95:428–435. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9911-2>
3. Mounach A, Abayi DA, Ghazi M, Ghazlani I, Nouijai A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A (2009) Discordance between hip and spine bone mineral density measurement using DXA: prevalence and risk factors. *Semin Arthritis Rheum* 38:467–471. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.04.001>
4. Abrahamsen B, Stilgren LS, Hermann AP, Tofteng CL, Barendholdt O, Vestergaard P, Brot C, Nielsen SP (2001) Discordance between changes in bone mineral density measured at different skeletal sites in perimenopausal women—implications for assessment of bone loss and response to therapy: the danish osteoporosis prevention study. *J Bone Miner Res* 16:1212–1219. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.7.1212>
5. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ Jr (1995) Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 10:1303–1311. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100906>
6. El Maghraoui A, Roux C (2008) DXA scanning in clinical practice. *QJM* 101:605–617. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn022>
7. Hong AR, Kim JH, Lee JH, Kim SW, Shin CS (2019) Metabolic characteristics of subjects with spine-femur bone mineral density discordances: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2008–2011). *J Bone Miner Metab* 37:835–843. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0980-6>
8. Goh SSL, Lai PSM, Tan ATB, Ponnampalavanar S (2018) Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors: supplementary presentation. *Osteoporos Int* 29:1683. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4379-y>
9. Casado JL, Banon S, Andres R, Perez-Elias MJ, Moreno A, Moreno S (2014) Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int* 25:1071–1079. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2506-3>
10. Woodson G (2000) Dual X-ray absorptiometry T-score concordance and discordance between the hip and spine measurement

- sites. *J Clin Densitom* 3:319–324. <https://doi.org/10.1385/jcd:3:4:319>
11. El Maghraoui A, Mouinga Abayi DA, Ghozlani I, Mounach A, Nouijai A, Ghazi M, Achemlal L, Bezza A (2007) Prevalence and risk factors of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and hip bone densitometry. *Ann Rheum Dis* 66:271–272. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062372>
 12. Park KH, Lim JS, Kim KM, Rhee Y, Lim SK (2016) Z-score discordance and contributing factors in healthy premenopausal women with low bone mineral density: the Korean national health and nutrition examination survey 2008–9. *J Bone Miner Metab* 34:668–677. <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0715-x>
 13. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ (1993) Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 8:567–573. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080507>
 14. Lips P (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22:477–501. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.4.0437>
 15. Lin JC, Hsieh TY, Wu CC, Chen PJ, Chueh TH, Chang WK, Chu HC (2012) Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 91:423–429. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9653-y>
 16. Weitzmann MN, Vikulina T, Roser-Page S, Yamaguchi M, Ofo-tokun I (2017) Homeostatic expansion of cd4+ T cells promotes cortical and trabecular bone loss, whereas cd8+ T cells induce trabecular bone loss only. *J Infect Dis* 216:1070–1079. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix444>
 17. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, Myers L, Melbourne K, Ha B, Sax PE (2011) Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: aids clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 203:1791–1801. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir188>
 18. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Honkanen R, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2006) The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 17:527–534. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0014-9>
 19. Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM, Manitoba Bone Density P (2007) Number of osteoporotic sites and fracture risk assessment: a cohort study from the Manitoba Bone Density Program. *J Bone Miner Res* 22:476–483. <https://doi.org/10.1359/jbmr.061112>
 20. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA (2011) Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 22:839–847. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1461-5>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Anexo 3



HIV Research & Clinical Practice



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/yhct21>

Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV

Pilar Vizcarra , Juan Gallego , María J. Vivancos , Walter A. Sifuentes , María Llop & José L. Casado

To cite this article: Pilar Vizcarra , Juan Gallego , María J. Vivancos , Walter A. Sifuentes , María Llop & José L. Casado (2020) Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV, HIV Research & Clinical Practice, 21:2-3, 63-71, DOI: [10.1080/25787489.2020.1794438](https://doi.org/10.1080/25787489.2020.1794438)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/25787489.2020.1794438>



Published online: 23 Jul 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 11



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=yhct21>

Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV

Pilar Vizcarra¹ , Juan Gallego¹, María J. Vivancos¹, Walter A. Sifuentes²,
María Llop² and José L. Casado¹ 

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spain;

²Department of Rheumatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spain

Background: Among HIV-infected individuals, screening for bone disease is encouraged to assess reversible risk factors and plan therapeutic interventions.

Objective: We assessed the usefulness of Fracture Risk Assessment (FRAX) tool to identify candidates for dual X-ray absorptiometry (DXA) scan, or individuals with bone loss progression. We further explored how secondary causes of osteoporosis are reflected on FRAX.

Methods: Longitudinal study of 217 consecutive individuals (mean, 45.8 years, 24% females) included after DXA scan. FRAX was calculated without/with femoral neck bone mineral density (BMD), checking the box of “secondary osteoporosis” for all the individuals.

Results: Low BMD was observed in 133/217 (61%) individuals, of whom 98.5% had not been selected as candidates for DXA by current FRAX thresholds. Specifically, 23% of individuals aged <50 had low BMD but none was candidate for DXA. Adding BMD data, FRAX results increased by 50–100%, with 2/217 individuals (1%) above the thresholds. Classical and HIV-related secondary causes of osteoporosis (observed in 98% overall) correlated with low BMD, modifying significantly FRAX results (HCV coinfection, +124%; longer time of HIV infection, +93%; longer time on antiretroviral therapy, +147%; tenofovir exposure +36%). Individuals with lower BMD and higher FRAX results at inclusion had less bone decline in a follow-up DXA after a median of 3.5 years.

Conclusions: Currently recommended FRAX thresholds are not useful to select candidates for DXA scan, which could delay its performance in a population with a high prevalence of secondary factors for low BMD. Classical and HIV-related factors alter BMD and fracture risk estimation.

Keywords: FRAX, fracture risk, bone disease, secondary osteoporosis, bone mineral density, dual-energy X-ray absorptiometry

Introduction

People living with HIV (PLHIV) have an increased age-standardized incidence rate of fractures compared to the general population, which may occur at an earlier age.^{1–3} Thus, screening for bone disease is encouraged in order to assess reversible risk factors and plan therapeutic interventions.⁴ Several guidelines recommend applying the Fracture Risk Assessment (FRAX) tool in PLHIV aged 40–50 to identify individuals at high risk for fractures who should undergo dual X-ray absorptiometry (DXA).^{5,6} Some experts even advice about the possibility of using FRAX results as

independent criteria in sites with limited access to DXA.⁷ Spanish guidelines consider as high risk of fracture a FRAX score >3% for hip fracture or >10% for major osteoporotic fractures (MOF), whereas European guidelines propose a threshold of >20% for MOF.^{5,7,8} This equation, developed by Sheffield University to calculate fracture risk, is accessible through the Internet [<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>], and has been calibrated for different countries. It incorporates clinical risk factors (age, gender, body mass index, history of previous fractures, family history of fracture, smoking, alcohol use, glucocorticoid use, rheumatoid arthritis, and secondary osteoporosis), with or without femoral neck BMD data.⁹

Correspondence to: Pilar Vizcarra Department of Infectious Diseases, Ramon y Cajal Hospital, Cra. Colmenar Km 9.1, Madrid 28034, Spain. Email: pilar1vizcarra@gmail.com

In the general population, FRAX tool estimates the 10-year risk of hip fracture and MOF,⁹ although it seems to underestimate fracture risk in PLHIV, even including HIV infection as a cause of secondary osteoporosis, as proposed for improving accuracy.¹⁰⁻¹⁴ In addition, FRAX tool contemplates a minority of causes of secondary osteoporosis (type 1 diabetes, osteogenesis imperfecta in adults, untreated long-standing hyperthyroidism, hypogonadism or premature menopause, chronic malnutrition, or malabsorption and chronic liver disease), which are included together as only one factor.⁹ Nevertheless, multiple factors, both classical and HIV-related, have been associated with low BMD or fractures in PLHIV, and no data are available about the interplay of these factors on FRAX tool.^{1,2,15-17}

We aimed to explore the usefulness of FRAX tool to identify individuals with low BMD and to select candidates for DXA scan according to currently recommended thresholds. Furthermore, we explored how secondary causes of osteoporosis are represented on FRAX tool by clicking the box of “secondary osteoporosis” alone versus adding BMD data. Finally, we hypothesized that a higher FRAX value could anticipate a worsening of bone status and, therefore, we examined the usefulness of FRAX tool to identify individuals at risk of bone loss during follow-up.

Methods

We performed a prospective cohort study at the HIV Unit of a tertiary university hospital. From January 2011 to December 2017, PLHIV attending on a regular base to our clinic were included after a first DXA scan was performed. Exclusion criteria were pregnancy, previous or current history of osteoporosis treatment, previous diagnosis of cancer, or having received chemotherapy. Chronic supplementation with vitamin D was permitted. The study was approved by our Institutional Review Board (EC 009/17), and participants gave their written informed consent.

At inclusion, age, sex, ethnicity, body mass index, and HIV-related variables (risk practices for HIV acquisition, current and nadir lymphocyte CD4+ T-cell counts, HIV-RNA viral load, duration of HIV infection diagnosis, time on combined antiretroviral therapy -cART-, and exposure to specific antiretroviral drugs such as tenofovir disoproxil fumarate -TDF- and protease inhibitors) were recorded. Additionally, participants were asked, and clinical records were examined for the presence of other conditions included in FRAX, such as alcohol intake, smoking, parental history of hip fracture, personal history of fracture, glucocorticoids use, or diagnosis of rheumatoid arthritis.

Blood samples were collected at inclusion to assess HIV-related variables (CD4+ T-cell counts by flow cytometry, and HIV-RNA viral load by using Versant HIV-1 RNA 1.0 assay with a quantification limit of 37 copies/mL; Siemens Diagnostics, Erlangen, Germany), as well as for the screening of secondary causes of osteoporosis: hyperthyroidism (thyroid-stimulating hormone, TSH), vitamin D deficiency (serum 25-dihydroxyvitamin D levels determined by chemiluminescent microparticle immunoassay -CMIA, Architect 25 OH vitamin D, Abbott Diagnostics, Germany-), parathyroid function (serum parathyroid hormone levels determined by electrochemiluminescence immunoassay -ECLIA, Cobas e411, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany-), chronic hepatitis C virus (HCV) coinfection (when it was not explicit on history), chronic kidney disease (CKD), and diabetes mellitus. Hypogonadism was evaluated in males by measuring testosterone levels. Although we did not have data regarding the menopausal status, we considered females aged ≥ 51 (the median age at menopause of 25,808 Spanish females from EPIC-Spain cohort) as a surrogate marker.¹⁸

We calculated body mass index (BMI) as weight in kilograms divided by the square in meters. Smoking was defined as current, active consumption at inclusion. Alcohol intake was considered if there was a daily consumption of more than 30 gr. Glucocorticoids use was defined as an exposure of more than 3 months at a dose of prednisolone ≥ 5 mg daily or equivalent. Hyperthyroidism was considered if TSH was lower than 0.5 mU/L, independently of symptoms. Hypogonadism in males was defined as a total testosterone level below 300 ng/dL.¹⁹ Vitamin D deficiency was defined as 25-dihydroxyvitamin D levels lower than 20 ng/mL. Secondary hyperparathyroidism was considered as parathyroid hormone levels above 65 pg/mL in the absence of serum calcium higher than 11 mg/dL. HCV coinfection was defined as positive HCV serum antibodies plus HCV-RNA positivity, or history of untreated infection. Diabetes mellitus was considered in individuals with a previous diagnosis or receiving glucose-lowering therapy. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the CKD-epidemiology collaboration formula, and CKD was defined as an eGFR <60 ml/min/1.73 m² in two determinations prior to the visit (stage ≥ 3) according to the National Kidney Foundation guidelines.^{20,21}

BMD at the lumbar spine (L1-L4) and at the non-dominant femoral neck was assessed by DXA using a Hologic densitometer (Bedford, CA, USA). Data from individuals with a second DXA scan after ≥ 2.5 years of follow-up were collected to assess the rate of BMD

Table 1 Baseline characteristics of the 217 individuals included

	Overall cohort (n = 217)
Age [years], mean (range)	45.8 (22.0 to 80.0)
Male sex, n (%)	161 (74)
Black race, n (%)	3 (1)
BMI [kg/m ²], mean (range)	23.8 (15.6 to 32.2)
BMI <18.5, n (%)	8 (4)
Current smoking, n (%)	101 (47)
Alcohol intake > 30 g/day, n (%)	10 (5)
Previous fracture, n (%)	28 (13)
Parent history of fracture, n (%)	8 (4)
Glucocorticoids use, n (%)	1 (0.5)
Rheumatoid arthritis, n (%)	0
Secondary causes of osteoporosis	
HCV coinfection, n (%)	89 (41)
Diabetes mellitus, n (%)	9 (4)
Hyperthyroidism, n (%)	3 (1)
Hypogonadism, n (%)	5 (2)
eGFR [ml/min/1.73m ²], mean (range)	96.4 (51.0 to 126.0)
Chronic kidney disease, n (%)	9 (4)
25-hydroxivitamin D levels [ng/ml], mean (range)	19.2 (5.0 to 52.7)
25-hydroxivitamin D levels < 20 ng/ml, n (%)	139 (64)
Parathyroid hormone levels [pg/mL], mean (range)	52.5 (16.8 to 189.0)
Parathyroid hormone > 65 pg/mL, n (%)	39 (18)
HIV-related variables	
Risk practice for HIV infection	
Intravenous drug use, n (%)	86(39)
Men who have sex with men, n (%)	88 (41)
Heterosexual sex, n (%)	43 (20)
Duration of HIV infection [months], median (IQR)	180.7 (89-246)
CD4+ cell count nadir [cells/mm ³], median (IQR)	213 (99-328)
CD4+ cell count at inclusion [cells/mm ³], median (IQR)	346 (214-509)
HIV-RNA viral load < 50 c/ml at inclusion, n (%)	210 (97%)
Antiretroviral drugs, n (%)	
Protease inhibitors exposure, n (%)	90 (41)
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors exposure, n (%)	115 (54)
Tenofovir disoproxil fumarate exposure, n (%)	167 (78)
DXA at inclusion	
Femoral neck	
BMD [mg/cm ²], mean (range)	0.79 (0.48 to 2.74)
Z-score ≤ -2 SD, n (%) ^a	5 (3)
Osteopenia, n (%)	109 (50)
Osteoporosis, n (%)	10 (5)
Lumbar spine (L1-L4)	
BMD [g/cm ²], mean (range)	0.93 (0.58 to 1.34)
Z-score ≤ -2 SD, n (%) ^a	35 (22)
Osteopenia, n (%)	94 (43)
Osteoporosis, n (%)	39 (18)

^aIn individuals younger than age 50.

BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; DXA, dual X-ray absorptiometry; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HCV, hepatitis C virus; HIV, Human Immunodeficiency Virus; IQR, interquartile range; RNA, ribonucleic acid; SD, standard deviation.

loss. All DXA scans were performed with the same scanner and interpreted by the same physician. BMDs were measured in g/cm² and converted to T-scores for individuals aged ≥ 50 years and Z-scores for those aged < 50 years according to the NHANES III reference ranges.²² Low BMD was considered as a T-score < -1 SD or a Z-score ≤ -2 SD.²²

The primary outcome was the 10-year risk of hip fracture and MOF by FRAX tool calibrated for Spain, both without and with the inclusion of femoral neck BMD. The estimated risk for each individual was calculated based on predisposing factors present at the time of the first DXA performed. Although FRAX is not intended for people <40 years old, we took into

account that bone disease and fractures may arise earlier in PLHIV and we decided not to exclude young individuals.³ Therefore, the age of 40 was used for all individuals under 40 years. As suggested for PLHIV, we checked the box of “secondary osteoporosis” in the online tool for FRAX calculation in all participants.¹² According to local recommendations, we defined as high fracture risk a 10-year probability of hip fracture ≥3%, or a 10-year probability of MOF ≥ 10%, at which DXA scan is recommended.⁷

Statistical analysis

Mean, median values, and standard errors (SE), interquartile ranges (IQR) or frequencies (%) for variables

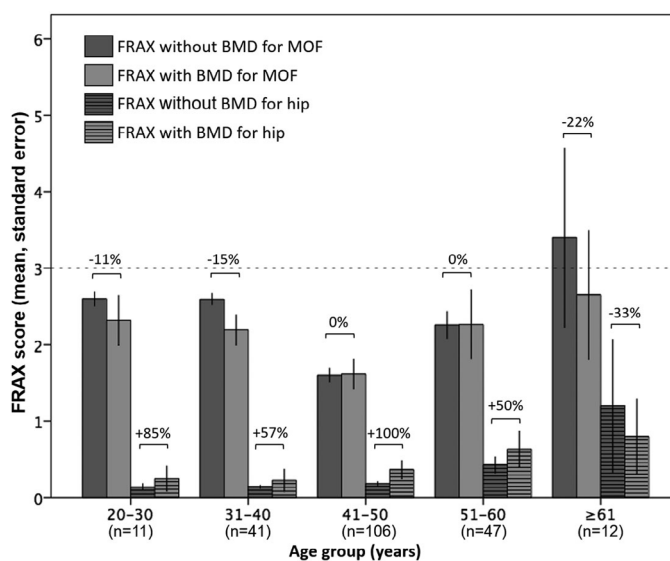


Figure 1 Ten-year probability of fracture by site and age group. BMD, bone mineral density; MOF, major osteoporotic fracture

were calculated as appropriate. Comparisons were performed by Student's *t*-test or Mann-Whitney *U* test for continuous variables and Chi-squared test for categorical variables. The relationship between continuous measures was estimated using Spearman correlation coefficients. The ability of FRAX tool to identify low BMD was calculated as the proportion of individuals with FRAX results above the Spanish high-risk threshold ($\geq 10\%$ for MOF or $\geq 3\%$ for hip) among individuals with low BMD.^{7,8} To assess the utility of FRAX to identify changes in BMD, we calculated delta BMD, wherein a negative value compared with DXA at inclusion represents progression and a positive value represents an improvement.

Furthermore, we hypothesised that the contribution of HIV-related and other secondary factors of osteoporosis to fracture risk would not be reflected by clicking the box of secondary osteoporosis. Therefore, we compared FRAX scores without and with BMD data among individuals with each of the following conditions: hyperthyroidism, hypogonadism, vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, chronic HCV infection, nadir CD4+ T-cell count below 200 cells/mm³, longer time of HIV infection, exposure to TDF as part of the antiretroviral regimen, and longer time on cART. Considering that there are no established cut-off values to define a prolonged duration of HIV infection or cART exposure with respect to bone health, we used the median values to dichotomize the individuals within our cohort. Statistical significance was defined at two-sided *P*-

value <0.05 . Analyses were performed with IBM SPSS Statistics version 18 (Chicago, IL, USA).

Results

Two hundred and seventeen individuals (56 females, 24%) were included after the first DXA scan. The mean age of the population was 45.8 (22–80) years, the median time of HIV diagnosis was 180.7 months (IQR, 89–246) and median nadir CD4+ T-cell count was 213 cells/mm³ (IQR 99–328). All participants were on cART, and 167 individuals (78%) were receiving TDF in their regimen. At inclusion, 97% had undetectable HIV-RNA viral load (Table 1). First DXA scans showed low BMD at any skeletal site in 133 (61%) individuals.

We calculated FRAX without BMD data checking the box of “secondary osteoporosis” for all individuals, as mentioned. The mean \pm SE 10-year risk of MOF was $2.08 \pm 0.8\%$, and no individual had values above 10%. For hip fracture, the 10-year risk was $0.28 \pm 0.44\%$ and 2 (1%) individuals had a risk above 3%. Therefore, of 133 individuals with low BMD at any skeletal site, 98.5% (131/133) had a 10-year risk of fracture below the threshold values. These individuals were 80 and 78 years old and had a T-score < -1 . Among 158 individuals aged ≤ 50 , thirty-six (23%) individuals had low BMD at any skeletal site (3% at the femoral neck, 22% at the lumbar spine) although none reached the threshold value at which DXA scan is recommended.

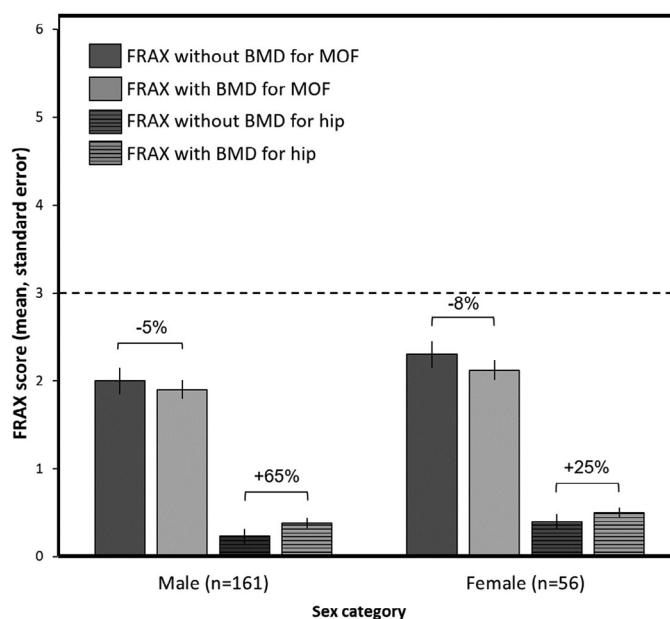


Figure 2 Ten-year probability of fracture by site and sex. BMD, bone mineral density; MOF, major osteoporotic fracture

After including femoral neck BMD data, the mean estimated 10-year fracture risk decreased to $1.95 \pm 1.14\%$ (-6%) for MOF and increased to $0.41 \pm 0.66\%$ (+32%) for hip fracture, with 0 and 2 (1%) individuals above the threshold values, respectively. Interestingly, these two individuals were not the same who had been identified by FRAX without BMD data: one individual was 52 years old, had CKD and a T-score < -1 ; and the other was 60 years old, had HCV coinfection with cirrhosis and a T-score < -2.5 . Both had long-term exposure to cART.

As expected, fracture risk estimates exhibited a gradual increment with increasing age. Stratified by age, differences in FRAX scores without/with BMD data ranged from -33% to +100% and individuals over the age of 60 had better FRAX results after introducing BMD data (Figure 1).

Analyzing by sex, females had significantly higher FRAX scores without BMD data (mean \pm SE) compared with males: $2.3 \pm 0.7\%$ vs $2.0 \pm 0.8\%$ for MOF ($P = 0.018$), and $0.4 \pm 0.3\%$ vs $0.24 \pm 0.5\%$ for hip fracture ($P = 0.016$), respectively. Nevertheless, among 35 females with low BMD at any site none would have been candidate for DXA, whereas only 2 of 98 males with low BMD at any site had FRAX scores above current thresholds at which DXA scan is recommended. Thus, FRAX is not accurate for selecting candidates for DXA in any sex category. After including BMD data, FRAX increased by 65% and 25% for hip fracture risk, and decreased 5% and 8% for MOF risk in males and females, respectively (Figure 2).

In a sub-analysis comparing females aged < 51 and ≥ 51 , we found that females aged ≥ 51 had higher FRAX scores without BMD data (mean \pm SE): $2.71 \pm 0.8\%$ vs $2.09 \pm 0.5\%$ for MOF ($P < 0.01$); and $0.60 \pm 0.5\%$ vs $0.30 \pm 0.2\%$ for hip fracture ($P = 0.01$). However, as mentioned, no female had a FRAX value at which DXA scan is recommended. Moreover, females aged ≥ 51 had higher rates of low BMD and osteoporosis compared with younger females (84% vs 59%, $P = 0.03$, and 42% vs 16% $P = 0.03$, respectively). When including BMD data, FRAX score changed similarly in both subgroups (+5% vs -13%, $P = 0.09$ for MOF, and +60% vs +20%, $P = 0.26$ for hip fracture, respectively).

To assess the interplay of secondary factors, we calculated the risk of fracture by FRAX in individuals who presented each of the classical or HIV-related causes of secondary osteoporosis previously mentioned. Individuals with any of these factors had a considerably greater estimated risk of hip fracture after including BMD data (which increased the result by +18% to +216%). These increments were statistically significant for individuals with HCV coinfection, duration of HIV infection longer than 180.7 months, exposure to cART more than 122.2 months, and current TDF exposure (Figure 3). Nevertheless, 99% of the individuals with at least one of these factors were below the high-risk threshold. Considering that there are no specific definitions for a prolonged duration of HIV infection or cART exposure with respect to bone health, we explored the effect of different cut-off

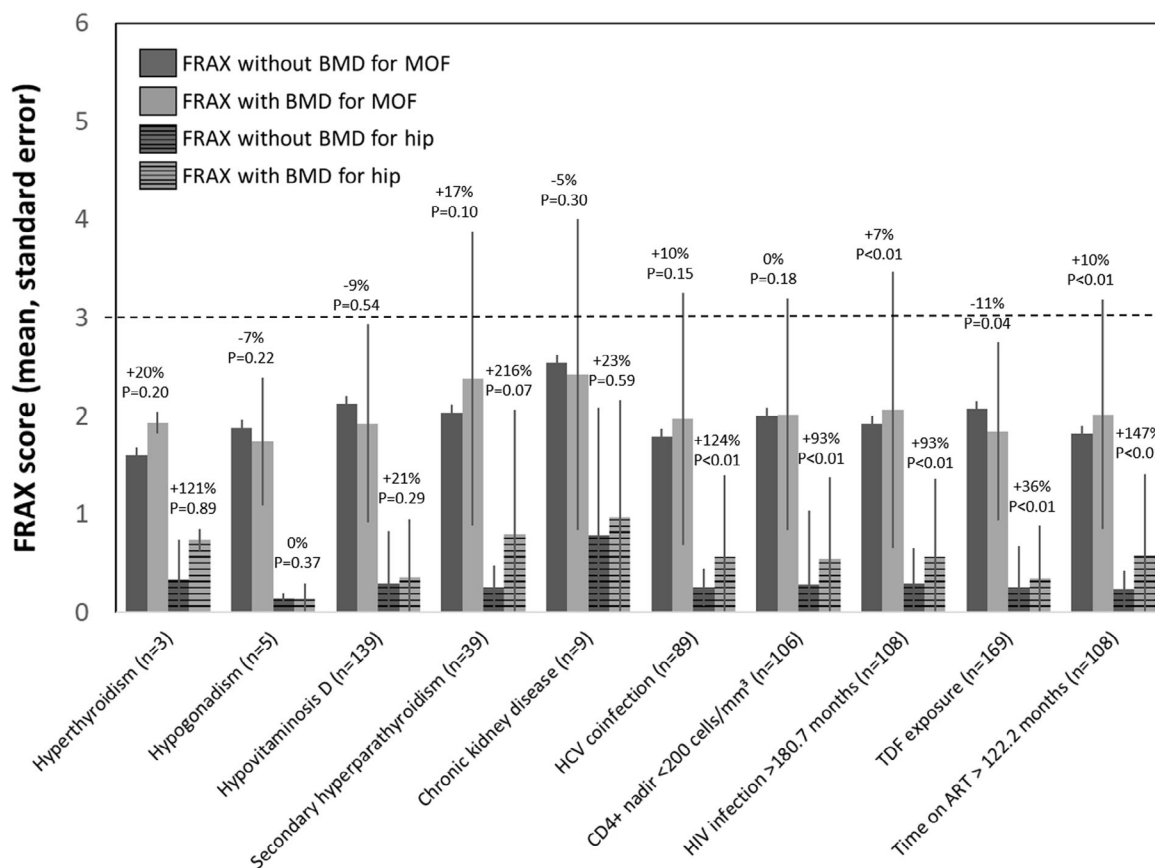


Figure 3 Ten-year probability of fracture by causes of secondary osteoporosis and HIV-related variables. ART, antiretroviral therapy; BMD, bone mineral density; HCV, hepatitis C virus; MOF, major osteoporotic fracture; TDF, tenofovir disoproxil fumarate

points for the duration of these variables applying the tercile values. Overall, the higher the cut-off value applied, the greater the impact of adding BMD on FRAX results. However, the percentages of increase were similar (from +1% to +10% for MOF and +108% to 178% for hip fracture) compared to the observed when using the median values.

Bivariate correlations demonstrated that a lower femoral neck BMD value was correlated with lower eGFR ($\rho = 0.16$; $P = 0.04$), higher parathyroid hormone levels ($\rho = -0.18$; $P = 0.03$), lower nadir CD4+ cell counts ($\rho = 0.16$; $P = 0.02$), and longer duration of HIV diagnosis and cART ($\rho = -0.26$; $P < 0.01$, and $\rho = -0.36$, $P < 0.01$, respectively). Likewise, higher FRAX results were significantly associated with greater parathyroid hormone levels ($\rho = 0.24$; $P < 0.01$ for MOF and $\rho = 0.23$; $P < 0.01$ for hip), and lower eGFR ($\rho = -0.42$; $P < 0.01$ for hip).

A second DXA was performed in 187 unselected individuals (86%) after a median time of 3.5 years (IQR 2.7-4.0) with a cumulative follow-up of 551.1 person-years. Sixty percent of second DXA scans were

performed after 3 years of follow-up, and 6% after 5 years. Thirty individuals (14%) declined a second DXA scan. Overall, there was a mean decrease in BMD of -1.61% (IQR -4.4 , $+1.2$) at the femoral neck and -0.58% (IQR -2.9 , $+2.1$) at the lumbar spine. Remarkably, individuals with higher FRAX score and lower BMD at first DXA had less BMD loss during follow-up ($\rho = 0.21$, $P = 0.008$) (Figure 4).

Discussion

This study deals with persistent controversies about the best management of bone disease and the role of the FRAX tool in PLHIV. Our results confirm that FRAX threshold values recommended by existing guidelines have limited value as a screening tool in this population, not being able to detect individuals with low BMD or candidates for DXA scan. Additionally, we add information regarding the effect of BMD data on FRAX among different age groups, the interplay of classical and HIV-related secondary causes of osteoporosis, and the usefulness of FRAX to identify individuals with BMD loss progression.

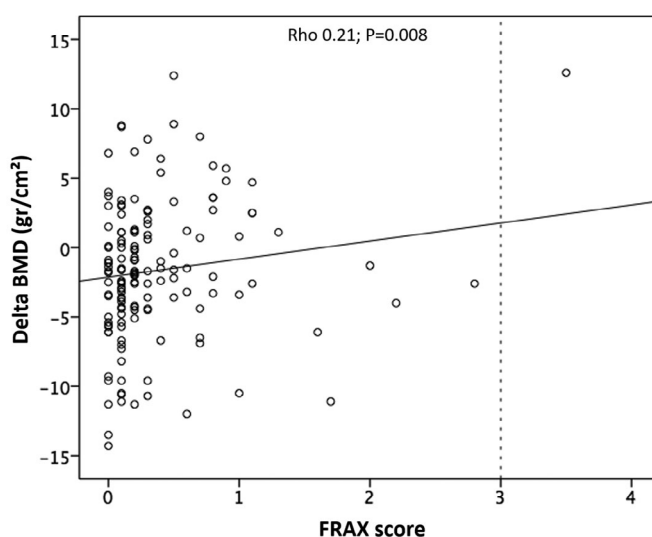


Figure 4 Scatterplot diagram showing the correlation between delta BMD and FRAX with BMD for the risk of hip fracture. BMD, bone mineral density

Currently, European and local guidelines recommend screening for the risk of fracture in PLHIV using the FRAX tool in men aged 40-50 and premenopausal females.^{5,8} Some experts even suggest limiting DXA scan to individuals at high risk for fracture by FRAX independently of age, especially in sites with limited access to DXA.⁷ Thus, a DXA scan is recommended if the estimated risk is above 3% for hip fracture or 10% for MOF as stated by Spanish guidelines, or >20% for MOF according to European recommendations.^{5,7,8} In our study, restricting BMD assessment to males younger than 50 and premenopausal females above the established threshold values would not have selected any candidate for DXA scan, missing data about low BMD in 23% of this age group. Based on FRAX results, only 2 of 217 individuals in our cohort, both males considerably over the age of 50, would have undergone DXA scan. Conversely, 98.5% of individuals with low BMD were not identified as having a high risk for fracture by current FRAX thresholds, delaying early linkage to diagnostic and intervention measures (i.e., lifestyle advice, cART modifications, vitamin D supplementation).

Therefore, BMD measurement could be essential for the screening of bone disease in PLHIV, independently of age. In our study, the estimated risk of hip fracture increased by +32% after including femoral neck BMD data, especially in individuals aged 41 to 50 years (in which it increased by +100%), whereas the risk of MOF remained stable or decreased. Of note, among individuals over the age of 60, the FRAX score decreased after adding BMD data, possibly due

to relative bone preservation not reflected by the clinical risk factors included in FRAX. In any case, only 2 (1%) individuals were considered at high-risk for fracture, which emphasizes the limitations of currently recommended thresholds for PLHIV.

An important finding of this study is the impact of different causes of secondary osteoporosis on FRAX results. Previous research highlighted the improvement of FRAX accuracy when considering HIV infection as a secondary cause of osteoporosis.^{10,13,14} Gazzola et al described a 70% increase in FRAX sensitivity to detect low BMD,¹⁴ and Yin et al. reported the enhancement of a modified FRAX tool to identify fractures from 26% to 41%.¹² Nevertheless, the crude sensitivity remained low in both studies.^{12,14} In view of the evidence, we calculated FRAX scores checking the box of “secondary osteoporosis”.

The FRAX algorithm assumes that the effect of secondary causes of osteoporosis is mediated through its effects on BMD. Therefore, if femoral neck BMD data are included in the algorithm, no further increases in the risk are conferred by checking the box of “secondary osteoporosis”.²³ In our study, 98% of 217 individuals with a mean age of 46 years had at least one classical or HIV-related factor for low bone mass (i.e., hyperthyroidism, vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, hypogonadism, chronic kidney disease, HCV coinfection, low nadir CD4+ cell count, longer duration of HIV diagnosis, prolonged cART exposure, use of TDF). Among these individuals, fracture risk estimation increased up to 216% after including BMD data compared with checking the box of

“secondary osteoporosis” alone, suggesting the poor performance of FRAX tool for capturing the burden of secondary factors of PLHIV even when the box of “secondary osteoporosis” is checked. Yet, most of the individuals were not considered at high-risk for fracture. This may be due to different and multiple secondary factors of osteoporosis affecting PLHIV compared with the population in whom FRAX was developed, and highlights the need of validating the equation in PLHIV or developing a specific score for this population. In the meantime, the inclusion of BMD data is encouraged.

Of clinical interest, after more than 3 years of follow-up, we observed a lower bone decline in individuals with higher FRAX score and lower BMD at first DXA scan. This surprising evolution could be due to compensatory mechanisms preventing further BMD loss in osteoporotic individuals.²⁴ Alternatively, it may reflect the effect of treatment and preventive measures implemented by the treating physician and patients after bone status awareness (i.e., long-term vitamin D supplementation, improvement in PTH,²⁵ exercise, smoking cessation, correction of hyperthyroidism, cART modifications), despite no specific recommendations were included in the study plan. Importantly, the changes observed suggest that BMD evolution is not linear and that worsening is not always the natural course in these individuals,²⁶ making difficult to predict bone loss. In any case, it seems reasonable to repeat a DXA scan after a prudential time to assess BMD changes in this population.

Our study had several limitations that deserve to be highlighted. First, the observational design is limited in the ability to determine causality since potential confounders were not controlled. Second, testosterone levels may not be accurate enough for the diagnosis of hypogonadism in PLHIV in view of the high levels of sex hormone-binding globulin in these individuals, which may induce false increases in testosterone levels and thus, underestimation of hypogonadism. Third, during a median follow-up of more than 3 years, no incident fractures were detected in our cohort, precluding the calculation of the observed/expected ratio of fractures. Fourth, the study was performed at one center in Spain with a population composed predominantly of men. Additionally, the low mean age of our population might have contributed to the inaccuracy of FRAX score, given the important role of age as a risk factor for fracture, and that FRAX has not been validated in individuals aged below 40.^{16,27} Nevertheless, it is important to consider that PLHIV have incident fractures up to a decade earlier than the general population.³ Finally, given that the study was not designed

to evaluate long-term changes in BMD, we can only speculate about the factors that might have affected the evolution of bone health in our population.

In conclusion, our study confirms that FRAX threshold values recommended by current guidelines are not useful to detect low BMD, to select candidates for DXA scan, or to predict bone loss during follow-up, even considering HIV infection as a secondary cause of osteoporosis. Besides the clinical risk factors included in FRAX, our results suggest that additional classical and HIV-related secondary factors impact on the bone status and may affect FRAX results. In any case, a screening algorithm that does not include BMD assessment would not be appropriate for PLHIV.

Acknowledgments

We would like to thank Ana Abad for her important contribution to database management.

Disclosure statement

Pilar Vizcarra, Juan Gallego, María J. Vivancos, Walter A. Sifuentes, María Llop, and José L. Casado report no conflict of interest. All research was conducted within the guidelines of ethical principles, and local legislation. This study did not receive specific funding.

Author contributions

JLC and PV conceived, designed the study, and were responsible for patient enrollment, follow-up, data analysis and drafted and finalized the article; JG, MJV, WAS, and ML were responsible for patient enrollment, clinically followed up patients, and helped to write the work. All co-authors revised the manuscript and read and approved the final version.

Notes on contributors

Pilar Vizcarra, MD, is a researcher at the Department of Infectious Diseases, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. Her work is focused on comorbidities in people living with HIV with a special interest on bone disease.

Juan Gallego, MD, is a researcher at the Department of Infectious Diseases, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. His current principal research interest focuses on bone disease in people living with HIV.

María J. Vivancos, MD, PhD, is an associate physician the Department of Infectious Diseases, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. Her work explores strategies to improve engagement in care of people living with HIV, especially migrant people.

Walter A. Sifuentes, MD, is an associate physician the Department of Rheumatology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. His works is focused on the management and treatment of osteoporosis.

María Llop, MD, was a physician at the Hospital Ramón y Cajal during this work. Currently, she works at the Rheumatology Department of Parc Taulí Hospital, UAB University. Her research interests include management and treatment of osteoporosis.

José L. Casado, MD, PhD, is an associate specialist in HIV Medicine at the Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. His work involves coordinating clinical trials and direct clinical care for approximately 1,000 HIV-infected patients. His research interests include HIV-related comorbidities (especially kidney and bone comorbidities), immune disorders, metabolic complications, antiretroviral toxicities, and pharmacokinetics. He is a member of the editorial board of several journals related to HIV and an adviser to several scientific organizations, including the official Spanish recommendations on metabolic diseases, neurocognitive disorders, prevention of opportunistic diseases and antiretroviral therapy.

ORCID

Pilar Vizcarra  <http://orcid.org/0000-0001-8553-6995>

José L. Casado  <http://orcid.org/0000-0002-7639-8591>

References

- Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT, the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. 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(8):1061–1068.
- Peters BS, Perry M, Wierzbicki AS, et al. A cross-sectional randomised study of fracture risk in people with HIV infection in the probono 1 study. *PLoS One*. 2013;8(10):e78048.
- Gonciulea A, Wang R, Althoff KN, et al. An increased rate of fracture occurs a decade earlier in HIV+ compared with HIV-men. *Aids*. 2017;31(10):1435–1443.
- Battalora L, Buchacz K, Armon C, et al.; the HIV Outpatient Study (HOPS) and SUN Study Investigators. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther*. 2015;21(1):45–54.
- European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 9.1 2018.
- Martínez E, Jódar Gimeno E, Reyes García R, et al.; Sociedad Española de Fractura Osteoporótica. [Consensus statement: recommendations for the management of metabolic bone disease in human immunodeficiency virus patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(4):250–258.
- Crespo M, Curran A, García F, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH Coordinadores. 2018.
- Negredo E, Domingo P, Gutiérrez F, et al. Executive summary of the consensus document on osteoporosis in HIV-infected individuals. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(5):312–314.
- Kanis JA, Hans D, Cooper C, Task Force of the FRAX Initiative, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395–2411.
- Calmy A, Fux CA, Norris R, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis*. 2009;200(11):1746–1754.
- Pepe J, Isidori AM, Falciano M, et al. The combination of FRAX and Ageing Male Symptoms scale better identifies treated HIV males at risk for major fracture. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(5):672–678.
- Yin MT, Shiao S, Rimland D, et al. Fracture prediction with modified-FRAX in older HIV-infected and uninfected men. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:1.
- Short CS, Shaw SG, Fisher MJ, Gilleece YC, Walker-Bone K. Comparison of peripheral forearm DXA and clinical risk factor screening using FRAX® to assess the risk of HIV-associated low bone mass: a cross-sectional study. *Arch Osteoporos*. 2014; 9(1):181.
- Gazzola L, Comi L, Savoldi A, et al. Use of the FRAX equation as first-line screening of bone metabolism alteration in the HIV-infected population. *J Infect Dis*. 2010;202(2):330.
- Mazzotta E, Ursini T, Agostinone A, et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density and fragility fractures among HIV-infected patients at one Italian center after universal DXA screening: sensitivity and specificity of current guidelines on bone mineral density management. *AIDS Patient Care Stds*. 2015;29(4):169–180.
- Stephens KI, Rubinsztain L, Payan J, Rentsch C, Rimland D, Tangpricha V. Dual-energy X-ray absorptiometry and calculated frax risk scores may underestimate osteoporotic fracture risk in vitamin D-deficient veterans with HIV infection. *Endocr Pract*. 2016;22(4):440–446.
- Llop M, Sifuentes WA, Bañón S, et al. Increased prevalence of asymptomatic vertebral fractures in HIV-infected patients over 50 years of age. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):56.
- Lujan-Barroso L, Gibert K, Obón-Santacana M, et al. The influence of lifestyle, diet, and reproductive history on age at natural menopause in Spain: analysis from the EPIC-Spain sub-cohort. *Am J Hum Biol*. 2018;30(6):e23181.
- Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the Pre- and Post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care Stds*. 2005; 19(10):655–671.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, et al.; for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612.
- Lin J-C, Hsieh T-Y, Wu C-C, et al. Association between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(6):423–429.
- International Society for Clinical Densitometry. 2019 ISCD Official Positions—Adult. 2019.
- Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44(5):734–743.
- Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: understanding at the end. *AIDS Rev*. 2016;18(2):59–68.
- Bañón S, Rosillo M, Gómez A, Pérez-Elias MJ, Moreno S, Casado JL. Effect of a monthly dose of calcidiol in improving vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients. *Endocrine* 2015;49(2):528–537.
- Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24:2827–2833.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033–1046.

Anexo 4

AIDS PATIENT CARE and STDs
Volume 37, Number 1, 2023
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/apc.2022.0183

Open camera or QR reader and
scan code to access this article
and other resources online.



Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools

Pilar Vizcarra, MD,^{1,2} Ana Moreno, MD, PhD,¹ María J. Vivancos, MD, PhD,¹ Alfonso Muriel García, PhD,³
Ricardo Pelazas González, MD,⁴ Félix Gutiérrez, MD, PhD,⁵ Diana Corona Mata, MD,⁶
Pepa Galindo, MD, PhD,⁷ Sonia Calzado, MD,⁸ and José L. Casado, MD, PhD,¹ CoRIS*

Abstract

Current guidelines recommend screening people with HIV (PWH) for bone disease using predictive tools developed for the general population, although data on PWH are scarce. In this study, we assessed the performance of FRAX and QFracture scoring systems to predict the occurrence of fragility fractures in a prospective cohort of 17,671 adults with human immunodeficiency virus (HIV) included in the HIV/AIDS research network (CoRIS) in Spain. The survival estimates of fragility fractures during follow-up were calculated and FRAX and QFracture scores were computed at cohort inclusion. For both tools, discriminatory measures and the observed-to-expected (O/E) ratios were assessed. During a follow-up time of 42,411.55 person-years, 113 fragility fractures were recorded. Areas under the curve were 0.66 [95% confidence interval (95% CI) 0.61–0.71] for FRAX and 0.67 (95% CI 0.62–0.73) for QFracture for major osteoporotic fractures, and 0.72 (95% CI 0.57–0.88) and 0.81 (95% CI 0.68–0.95) for hip fracture, respectively. The O/E was 1.67 for FRAX and 5.49 for QFracture for major osteoporotic fractures, and 11.23 for FRAX and 4.87 for QFracture for hip fractures. Moreover, O/E raised as the risk increased for both tools and in almost all age groups. When using the recommended assessment thresholds, <6% and 10% of major osteoporotic and hip fractures would have been identified, respectively. In conclusion, FRAX and QFracture displayed acceptable discrimination, although both tools significantly underestimated the risk of fragility fractures in PWH. The recommended assessment thresholds may not be appropriate for this population as they were unable to identify individuals with fragility fractures during follow-up.

Keywords: fracture risk assessment, fracture prediction, people with HIV, screening, bone disease, validation

¹Department of Infectious Diseases, Ramón y Cajal University Hospital, IRYCIS, Madrid, Spain.

²Universidad de Alcalá, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain.

³Unit of Biostatistics, Ramón y Cajal University Hospital, Centro de Investigación Biomédica en Red, Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Universidad de Alcalá, Madrid, Spain.

⁴Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario de Canarias, Canarias, Spain.

⁵Hospital General Universitario de Elche & University Miguel Hernández, Alicante, CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁶Clinical Virology and Zoonoses Group, Unit of Infectious Diseases, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain.

⁷Unit of Infectious Diseases, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain.

⁸Unit of Infectious Diseases, Parc Tauli Hospital Universitari, Sabadell, Spain.

*See Acknowledgments section.

Introduction

WITH THE ADVANCES in antiretroviral therapy and the aging of people with HIV (PWH), their health care has focused on improving the long-term quality of life and preventing chronic complications associated with their condition. PWH experience a high burden of frailty that increases with advancing age and is associated with multi-morbidity and mortality rates.^{1,2} In particular, frailty has been associated with the incidence of fractures in PWH, which occur more frequently than in the general population and lead to hospitalizations, detrimental quality of life, excess costs, and death.^{2,3} In PWH, fragility fractures occur at an earlier age, increasing the individual and social impact of these outcomes.³⁻⁵ Risk factors classically associated with bone mineral density loss and fragility fractures, as well as other factors associated with chronic inflammation despite that virological suppression and coinfections may contribute to this risk.^{6,7}

Importantly, the use of certain antiretroviral agents such as tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and some boosted protease inhibitors has been linked to bone loss and the risk of fractures.^{8,9}

In Europe, current guidelines recommend using the geographically calibrated FRAX tool to estimate the 10-year probability of major osteoporotic and hip fractures in PWH and select candidates for further diagnostic tests.^{10,11} However, studies performed outside Europe suggested that FRAX underestimates the presence of bone disease even when human immunodeficiency virus (HIV) infection is considered a cause of secondary osteoporosis.^{12,13} In addition, this tool only considers a minority of causes of secondary osteoporosis, included as a single factor for calculating the risk of fracture.^{14,15} The QFracture score was designed to include additional fracture risk factors to those included in the FRAX tool and applies to younger people (older than 30 years).^{16,17} However, it does not incorporate variables associated with HIV infection and no studies have assessed its usefulness in PWH.

Given the high risk of fractures in PWH and the controversies regarding their clinical assessment, we aimed to assess the accuracy of the FRAX and QFracture scoring systems in predicting the occurrence of fragility fractures in a Spanish national cohort of PWH.

Methods

Study population

We analyzed data from individuals prospectively included in the Spanish HIV/AIDS research network (CoRIS) between January 2, 2004, and November 30, 2019. The CoRIS is an open, prospective, multi-center cohort of adult subjects with confirmed HIV infection, naive to ART at study entry, recruited in 47 centers from 14 of the 17 autonomous regions in Spain from 2004 onward. Data are organized and standardized following the HIV Cohorts Data Exchange Protocol (HICDEP) for data collection (details at <https://hicdep.org/>) and adhere to internal strict annual quality controls. The CoRIS database collects baseline and follow-up socio-demographic, immunological, and clinical data including antiretroviral therapy. Patients are followed periodically according to routine clinical practice. The CoRIS cohort has

been described in detail elsewhere.¹⁸ Each CoRIS participant provided his or her written informed consent before enrolling in this study. The CoRIS cohort was approved by the Research Ethics Committee of the Gregorio Marañón Hospital.

Given that previous evidence stated that PWH have fragility fractures earlier than the general population,⁵ we included individuals older than the age of 30, which is the lower limit for QFracture risk estimation. As the FRAX algorithm only allows a minimum age of 40 years, individuals aged between 30 and 40 years were assigned an age of 40 for the purposes of this analysis.¹⁹ We excluded participants aged younger than 30 years and those with incomplete data for score calculation. All but four CoRIS centers collect information on nonacquired immunodeficiency syndrome (AIDS) events and bone fractures, whose participants were excluded from this analysis. Each individual was censored when the first of the following occurred after cohort inclusion: first event of fragility fracture, lost to follow-up, or death.

Clinical risk factors and incident fragility fracture

All the variables to compute each of the scores were collected from the CoRIS database at the time of cohort inclusion. For variables that were defined differently by FRAX and QFracture (smoking status, alcohol use), we computed two separate variables. Given that only medications prescribed chronically are collected in the CoRIS database, we considered the use of steroids as each record in the database. The use of immunosuppressors (excluding antirejection medication) was considered a proxy for rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus diagnosis. No information was available for parental fracture history, falls, nursing home care, history of type 1 diabetes, or estrogen use as hormone replacement therapy in women. Therefore, these variables were entered as “no” for all individuals in the analysis.

Fragility fractures were defined as those that are non-traumatic or that occurred after a casual fall as per the CoRIS registry based on medical records. Considering the definition of fractures used by QFracture and FRAX tools, we analyzed fragility fractures of the hip and other major osteoporotic fractures (clinical spine, forearm, proximal humerus). For the purpose of this study, we compared the tools among individuals with the first event of fragility fracture during follow-up.

Risk assessment tool computation

Since FRAX equations are not published by the developers, we computed the FRAX 10-year probability from the charts calibrated for Spain supplied by the official FRAX site, stratified by gender, age, body mass index (BMI), and the number of clinical risk factors, without the input of bone mineral density (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts.aspx>, accessed on April 16, 2022). As recommended by prior evidence and local guidelines to optimize FRAX estimation of fractures, HIV infection was considered a cause of secondary osteoporosis,^{10,11} and therefore it was entered as “yes” for all the individuals. The 10-year risk according to QFracture was computed from the online algorithm (2012 version).²⁰ To ensure the results of the automatic calculation, we manually validated 50 cases on the official calculator sites.

Statistics

Descriptive statistics for baseline characteristics were reported as a frequency distribution for qualitative variables, whereas normally distributed quantitative variables were described as mean \pm standard deviation. The continuous non-normally distributed variables were reported as median and interquartile ranges. Chi-square test or Fisher's exact test was performed to compare categorical variables by the presence of fragility fractures. Continuous variables were compared using *T*-test or Wilcoxon–Mann–Whitney nonparametric test, as appropriate. The association between fragility fractures and death was estimated using a Cox proportional hazards model adjusted by age and gender.

To evaluate the ability of each tool to discriminate for the occurrence of fragility fractures during follow-up, we used the area under the receiver operating curve (AUC) and calculated the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values for the top 10th predicted risk in the cohort as cutoff, as previously performed in validation studies.^{21,22} In addition, we determined two categories of risk for FRAX using the thresholds recommended by local guidelines for assessing fracture risk in PWH, guide bone mineral density measurement, and prompt timely referral and treatment. These assessment thresholds corresponded to a 3% and 10% 10-year estimated risk of hip and major osteoporotic fractures using the FRAX tool, respectively.¹¹

FRAX and QFracture provide different outputs (probability of fracture accounting for mortality rate risk and cumulative risk of fracture, respectively) and therefore, we obtained observed fracture estimates accordingly.^{15,17} For FRAX, the observed 10-year major osteoporotic fracture (MOF) probability was derived from the cumulative incidence function, with death considered a competing hazard.²³ For QFracture, fracture survival estimates at 10 years were calculated using the Kaplan–Meier estimates with 95% confidence intervals (95% CI).

Then, we calculated the mean 10-year predicted fracture probabilities for FRAX and QFracture for major osteoporotic and hip fractures. Individuals were grouped into quintiles of predicted probabilities and by age. To assess the calibration of the tools, we calculated the ratio of the observed fractures to mean predicted probabilities (O/E) overall, at each quintile of predicted risk, and by age. All statistical analyses were performed using the SPSS 16.0 statistical package (SPSS, Inc., IL). All tests were two-tailed, and a *p* value <0.05 was considered significant.

Results

As of November 30, 2020, the CoRIS consisted of 17,671 PWH. We excluded 710 participants from HIV care units that do not report non-AIDS-related events, 5076 participants younger than 30 years at cohort inclusion, and 5820 with missing data for at least one variable in the tools (none had data on BMI, 74.33% on alcohol use, and 49.47% on smoking status). Table 1 displays the characteristics of individuals included in the current analysis versus those not included due to missing data.

The final study population consisted of 6080 individuals (mean age 41 ± 9 years; 14.25% women, Table 2). During a follow-up time of 42,411.55 person-years, 113 first episodes of fragility fractures occurred (86 major osteoporotic frac-

tures, 11 hip fractures, 16 at other anatomical sites), yielding an incidence rate of 2.66 (95% CI 2.22–3.20) per 1000 person-years. The incidence rate of fragility fractures increased with age in both genders (Table 3), for major osteoporotic and hip fractures (Table 4). A total of 188 (3.1%) individuals died during follow-up.

Individuals with incident fragility fractures were older, more frequently women, with a diagnosis of AIDS, and lower nadir CD4 counts compared with PWH without fragility fractures during follow-up. Among the clinical risk factors included in the estimation tools, smoking status, alcohol use, cardiovascular disease, cancer history, use of immunosuppressors, endocrine disorders, and liver disease at baseline were more frequent in individuals with fragility fractures (Table 2). In addition, these individuals had a higher risk of death (hazard ratio = 3.61, 95% CI 2.10–6.22) compared with individuals without fractures after adjusting for age and gender.

In evaluating the discriminative performance of the tools, FRAX and QFracture had similar AUC for major osteoporotic fracture prediction using the top 10th risk as cutoff (0.66, 95% CI 0.61–0.71, and 0.67, 95% CI 0.62–0.73, respectively). The discriminatory measures for hip fracture prediction were similar between the FRAX and QFracture tools and higher than for major osteoporotic fractures. Using these cutoffs, FRAX identified 41.9% and 54.5% of PWH who went to have an incident major osteoporotic or hip fracture, and QFracture identified 44.2% and 72.7%, respectively. Both tools had specificities of more than 90% and negative predictive values of more than 99% (Table 5).

Overall, 0.15% and 0.53% of the population had FRAX scores above the recommended assessment thresholds for major osteoporotic and hip fractures, respectively. When using these thresholds, the AUC and sensitivity of FRAX were lower for the discrimination of major osteoporotic and hip fractures than when the top 10th risk cutoffs were applied (Table 5).

The 10-year survival estimate of any fragility fracture was 8.40% (95% CI 5.44–12.87, Fig. 1) and 3.94% (95% CI 3.30–4.65) when considering the competing risk of death. Table 6 compares the observed fracture estimates at 10 years with the mean predicted risk overall and within each quintile of risk to assess the calibration of the models. For both tools, the observed rates of major osteoporotic and hip fractures significantly exceeded the predicted rates overall and as the risk increased. Particularly, the FRAX tool markedly underestimated the risk of hip fractures in every quartile of risk with O/E ratios as high as 13.7. In the age-stratified calibration analysis, most of the O/E ratios were >1 , indicating an underestimation of the risk of major osteoporotic and hip fractures by both tools in almost all age groups (Fig. 2).

Calibration was next evaluated using the assessment thresholds recommended for FRAX tool. Due to the small number of individuals above the thresholds ($\leq 0.5\%$ of the population), CI was wider in this analysis. Nevertheless, the 10-year observed rates of major osteoporotic and hip fractures were significantly higher than the predicted rates for individuals above the assessment threshold (O/E: 4.85 and 9.62, respectively), implying underestimation of the risk even among individuals in the high-risk category. Moreover, only 5.8% and 9.1% of the major osteoporotic and hip fractures were correctly identified by the recommended assessment thresholds, respectively (Table 7).

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF THE INDIVIDUALS INCLUDED VERSUS THOSE NOT INCLUDED DUE TO MISSING DATA

	Included (n=6080)	Nonincluded (n=5820)	p
Age, mean (SD)	41 (9.0)	40.6 (8.7)	<0.001
Gender, n (%)			
Male	5153 (84.75)	4929 (84.7)	0.97
Female	927 (15.25)	891 (15.3)	
Alcohol use, n (%)	380 (6.25)	133 (8.9)	<0.001
Active smoking, n (%)	2467 (40.58)	1342 (45.6)	0.043
BMI, median (IQR)	24.22 (22.14, 26.78)	0	—
Prior fragility fracture, n (%)	5 (0.08)	0	0.029
Nadir CD4 cell count, median (IQR)	289 (146, 431)	273.5 (135, 418)	0.010
Time of HIV diagnosis, years, median (IQR)	7.09 (3.50, 11.63)	7.1 (2.7, 12.4)	0.19
AIDS diagnosis ever, n (%)	997 (16.40)	1138 (19.6)	<0.001
Ethnicity, n (%)			
White or not stated	5600 (92.11)	5322 (92.2)	<0.001
Indian	4 (0.07)	3 (0.1)	
Pakistani	5 (0.08)	1 (<1)	
Bangladeshi	1 (0.02)	0	
Other Asian	7 (0.12)	12 (0.2)	
Black Caribbean	194 (3.19)	112 (1.9)	
Black African	263 (4.33)	319 (5.5)	
Chinese	6 (0.10)	3 (0.1)	
Cancer history, n (%)	123 (2.02)	142 (2.4)	0.12
Chronic kidney disease, n (%)	13 (0.21)	4 (0.1)	0.024
Cardiovascular disease, n (%)	176 (2.89)	111 (1.9)	<0.001
Obstructive airways disease, n (%)	41 (0.67)	13 (0.2)	<0.001
Chronic liver disease, n (%)	392 (6.45)	275 (4.7)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	94 (1.55)	67 (1.2)	0.85
Other endocrine disorders, n (%)	11 (0.18)	1 (<1)	<0.001
Use of immunosuppressors (RA/SLE proxy), n (%)	6 (0.10)	2 (<1)	0.18
Use of glucocorticoids, n (%)	10 (0.16)	2 (<1)	0.026
Dementia, n (%)	3 (0.05)	4 (0.1)	0.063
Parkinson's disease, n (%)	1 (0.02)	0	0.33
Epilepsy, n (%)	18 (0.30)	10 (0.2)	0.16
Use of antidepressants, n (%)	130 (2.14)	95 (1.6)	0.044

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus.

Discussion

In this study, we present the performance of FRAX and QFracture in a large multi-center cohort of PWH. Overall, the ability of the tools to discriminate between individuals with incident fragility fractures showed acceptable values. However, both tools underestimated the 10-year rate of major osteoporotic and hip fragility fractures as the risk increased, and in almost all age groups. Further, using the assessment thresholds recommended by current guidelines, <10% of incident fragility fractures were identified.

Previous studies validated the FRAX tool in the general population of Spain and described discriminatory values expressed by the AUC that were comparable with those of the derivation cohorts.^{24,25} In our study, we found that the discriminatory performance of FRAX and QFracture in PWH was similar to that reported in the general population,^{15,25,26} with higher AUC values for hip fractures than for major osteoporotic fractures. Of note, although the sensitivity for the identification of fragility fractures was overall low, the high negative predictive values could be used to identify individuals with a low risk of fractures.

However, the discriminatory performance of a model does not reflect its clinical value, and calibration assessed by the agreement between the observed and the estimated number of events is needed to support decision-making.²⁷ In this regard, prior studies in the Spanish general population observed that FRAX underestimated the risk of fractures, particularly among the low-risk categories with O/E ratios ranging from 1.5 to 2.8.^{24,25} No data are available for the performance of QFracture in Spain. In our cohort, we found consistent poor calibration for the prediction of major osteoporotic and hip fractures, with observed fracture rates up to sevenfold higher than estimated.

Although this is the first study to our knowledge evaluating the use of QFracture in PWH, other studies found that FRAX underestimated fractures in PWH, even when including HIV infection as a secondary cause of osteoporosis.^{12,13} The lack of accuracy of the models may be related to the presence of additional and multiple clinical risk factors that contribute to bone disease in PWH, which are not contemplated in the FRAX or QFracture algorithms. For instance, Yang et al observed that FRAX underestimated fracture risk in women with HIV and HCV coinfection.¹² Further conditions such as

FRACTURE PREDICTION IN PEOPLE WITH HIV

15

TABLE 2. BASELINE CHARACTERISTIC OF THE POPULATION ACCORDING TO THE PRESENCE OF FRAGILITY FRACTURES

	Total population (n = 6080)	No fracture (n = 5967)	Fragility fracture (n = 113)	p
Age, mean (SD)	41 (9.0)	41.1 (8.8)	50.0 (11.1)	<0.001
Gender, n (%)				
Male	5153 (84.7)	5068 (84.9)	85 (75.2)	0.004
Female	927 (15.2)	899 (15.1)	28 (24.8)	
Alcohol use, n (%)	380 (6.2)	348 (5.8)	32 (28.3)	<0.001
Active smoking, n (%)	2467 (40.6)	2409 (40.4)	58 (51.3)	0.019
BMI, median (IQR)	24.2 (22.1, 26.8)	24.2 (22.1, 26.8)	24.1 (22.5, 26.5)	0.750
Prior fragility fracture, n (%)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0)	0.760
Nadir CD4 cell count, median (IQR)	289 (146, 431)	291 (149, 434)	154 (58, 281)	<0.001
Time of HIV diagnosis, years, median (IQR)	7.1 (3.5, 11.6)	7.1 (3.5, 11.7)	5.9 (2.5, 9.2)	0.004
AIDS diagnosis ever, n (%)	997 (16.4)	963 (16.1)	34 (30.1)	<0.001
Time on TDF, years, median (IQR)	4.8 (2.0, 7.8)	4.8 (2.0, 7.8)	5.5 (3.0, 8.7)	0.043
Time on protease inhibitors, years, median (IQR)	3.1 (1.4, 6.2)	3.0 (1.4, 6.1)	5.2 (1.8, 8.6)	0.030
Ethnicity, n (%)				
White or not stated	5600 (92.1)	5492 (92.0)	108 (95.6)	0.960
Indian	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0)	
Pakistani	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0)	
Bangladeshi	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0)	
Other Asian	7 (0.1)	7 (0.1)	0 (0)	
Black Caribbean	194 (3.2)	192 (3.2)	2 (1.8)	
Black African	263 (4.3)	260 (4.4)	3 (2.7)	
Chinese	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0)	
Cancer history, n (%)	123 (2.1)	117 (2.0)	6 (5.3)	0.012
Chronic kidney disease, n (%)	13 (0.2)	12 (0.2)	1 (0.9)	0.120
Cardiovascular disease, n (%)	176 (2.9)	169 (2.8)	7 (6.2)	0.035
Obstructive airways disease, n (%)	41 (0.7)	40 (0.7)	1 (0.9)	0.780
Chronic liver disease, n (%)	392 (6.4)	369 (6.2)	23 (20.4)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	94 (1.6)	92 (1.5)	2 (1.8)	0.850
Other endocrine disorders, n (%)	11 (0.2)	9 (0.2)	2 (1.8)	<0.001
Use of immunosuppressors (RA/SLE proxy), n (%)	6 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.9)	0.007
Use of glucocorticoids, n (%)	10 (0.2)	10 (0.2)	0 (0.0)	0.660
Dementia, n (%)	3 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0.810
Parkinson's disease, n (%)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0.890
Epilepsy, n (%)	18 (0.3)	18 (0.3)	0 (0.0)	0.560
Use of antidepressants, n (%)	130 (2.1)	126 (2.1)	4 (3.5)	0.300
10-year probability of major osteoporotic fracture, median (IQR)				
FRAX	2.2 (1.7, 2.6)	2.2 (1.7, 2.6)	3.2 (2.3, 4.2)	<0.001
QFracture	0.6 (0.5, 0.9)	0.6 (0.5, 0.9)	1.4 (0.6, 2.2)	<0.001
10-year probability of hip fracture, median (IQR)				
FRAX	0.2 (0.1, 0.4)	0.2 (0.1, 0.4)	0.5 (0.2, 0.8)	<0.001
QFracture	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.0, 0.1)	0.2 (0.1, 0.5)	<0.001

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; RA, rheumatoid arthritis; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus.

vitamin D deficiency,⁶ the use of certain antiretrovirals (e.g., TDF),⁹ chronic kidney disease,^{28,29} and cancer may be major contributors to bone fragility among PWH.³⁰

Bone disease constitutes one of the main clinical challenges for the aging population with HIV. The identification of individuals at high risk of fragility fractures and the application of early interventions could have a significant impact on their prevention.³¹ Of clinical interest, when using the recommended assessment thresholds, <6% and 10% of major osteoporotic and hip fractures would have been identified, respectively. Overall, our results suggest that the clinical use of FRAX or QFracture under these circumstances may result in PWH at risk being denied further assessment (e.g., dual-energy X-ray absorptiometry) or treatment. Indeed, the lack

of an accurate risk stratification tool may contribute to physicians' low awareness of the importance of this condition, reflected in low adherence to dual-energy X-ray absorptiometry screening.³²

Therefore, a specific fracture prediction tool that takes into account the particularities of this population is needed. In the meantime, we suggest clinicians consider that the risk of fragility fractures may be twofold greater than calculated.

Our analysis has limitations that need to be acknowledged. First, the mean age of our cohort was younger than the population in the derivation studies of FRAX and QFracture models, with a lower proportion of women. However, it is representative of the population living with HIV in high-income countries. Given that older people and women have a

TABLE 3. AGE-STRATIFIED INCIDENCE RATE OF FRAGILITY FRACTURES BY GENDER

Age group	Person-time	Number of fractures	Incidence rate per 1000 (95% CI)
Men			
Total	35200.8	85	2.4 (1.9–3.0)
30–39	18166.3	16	0.9 (0.5–1.4)
40–49	11814.2	32	2.7 (1.9–3.8)
50–59	3752.4	23	6.1 (4.1–9.2)
60–69	1220.0	8	6.6 (3.3–13.1)
70–79	241.0	6	24.9 (11.2–55.4)
80–89	6.8	0	0
Women			
Total	7210.8	28	3.9 (2.7–5.6)
30–39	3411.7	4	1.2 (0.4–3.1)
40–49	2613.2	7	2.7 (1.3–5.6)
50–59	996.9	10	10.0 (5.4–18.6)
60–69	165.4	4	24.2 (9.1–64.4)
70–79	18.6	3	160.9 (51.9–498.8)
80–89	4.9	0	0

95% CI, 95% confidence interval.

higher risk of fractures, it is unlikely that this fact would have changed the direction of the results. Indeed, the fracture rate among PWH aged 40–50 years in our cohort is similar to that observed in the general population more than a decade older.²¹ This finding reinforces previous observations of premature onset of age-related diseases, including fragility fractures, in PWH.^{3,5}

Second, we have no data on some variables that might have increased the predicted risk such as a parenteral history of fractures. Although the percentage of individuals with a high risk of major osteoporotic fracture by FRAX was similar to that reported in other studies in PWH (0.3%).³³ Last, given

TABLE 4. AGE-STRATIFIED INCIDENCE RATE OF FRAGILITY FRACTURES BY SITE OF FRACTURE

Age strata	Person-time	Fractures	Incidence rate per 1000 (95% CI)
Major osteoporotic fractures			
Total	42411.55	86	2.03 (1.64–2.50)
30–39	21578.03	14	0.65 (0.38–1.10)
40–49	14427.37	31	2.15 (1.51–3.06)
50–59	4749.32	23	4.84 (3.22–7.29)
60–69	1385.50	10	7.22 (3.88–13.41)
70–79	259.65	8	30.81 (15.41–61.61)
80–89	11.69	0	0
Hip fractures			
Total	42411.55	11	0.26 (0.14–0.47)
30–39	21578.029	1	0.07 (0.01–0.33)
40–49	14427.368	3	0.21 (0.07–0.64)
50–59	4749.3196	4	0.84 (0.32–2.24)
60–69	1385.4949	0	0
70–79	259.64682	3	11.55 (3.73–35.82)
80–89	11.693361	0	0

95% CI, 95% confidence interval.

that the FRAX equation has not been published, we used charts calibrated for Spain supplied by the official FRAX site. Since we found similar AUCs to previous validation studies, it is unlikely that this would have significantly affected the results.

In conclusion, given that controversy persists regarding which strategy to use for bone disease risk stratification among PWH, our study highlights the poor calibration of FRAX in this population. Although QFracture incorporates other risk factors and can be used in younger populations compared with FRAX, we show that it also underestimates fracture risk. Importantly, currently recommended assessment thresholds are not useful in identifying PWH at high risk of fragility fractures, precluding them from accessing interventions to reduce this risk. Overall, the results of our study emphasize the need for a predictive score developed for PWH.

Acknowledgments

This study would not have been possible without the collaboration of all the patients, medical and nursing staff, and data managers who have taken part in the project.

CoRIS Members' Information:

Executive committee:

Santiago Moreno, Inma Jarrín, David Dalmau, M. Luisa Navarro, M. Isabel González, Federico Garcia, Eva Poveda, Jose Antonio Iribarren, Félix Gutiérrez, Rafael Rubio, Francesc Vidal, Juan Berenguer, Juan González, M. Ángeles Muñoz-Fernández.

Fieldwork data management and analysis:

Inmaculada Jarrín, Cristina Moreno, Marta Rava, Rebeca Izquierdo.

BioBanK HIV Hospital General Universitario Gregorio Marañón:

M Ángeles Muñoz-Fernández, Elba Mauleón.

Hospital General Universitario de Alicante (Alicante):

Joaquín Portilla, Irene Portilla, Esperanza Merino, Gema García, Iván Agea, José Sánchez-Payá, Juan Carlos Rodríguez, Livia Giner, Sergio Reus, Vicente Boix, Diego Torrus, Verónica Pérez, Julia Portilla.

Hospital Universitario de Canarias (San Cristóbal de la Laguna):

Juan Luís Gómez, Jehovana Hernández, Ana López Lirola, Dácil García, Felicitas Díaz-Flores, M. Mar Alonso, Ricardo Pelazas, M. Remedios Alemán.

Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo):

Víctor Asensi, M. Eugenia Rivas, Tomás Suarez-Zarracina, Eulalia Valle-Garay, Javier Díaz.

Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid):

Federico Pulido, Rafael Rubio, Otilia Bisbal, M. Asunción Hernando, David Rial, María de Lagarde, Octavio Arce, Adriana Pinto, Laura Bermejo, Mireia Santacreu, Roser Navarro, Candela Gonzalez.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Donostia. Instituto de Investigación BioDonostia (Donostia-San Sebastián):

Jose Antonio Iribarren, M. José Aramburu, Xabier Camino, Miguel Ángel von Wichmann, Miguel Ángel Goenaga, M. Jesús Bustinduy, Harkaitz Azkune, Maialen Ibaguren, Xabier Kortajarena, Ignacio Álvarez-Rodríguez, Leire Gil, Lourdes Martínez.

TABLE 5. DISCRIMINATORY MEASURES OF FRAX AND QFRACTURE USING RECOMMENDED THRESHOLDS AND TOP 10% RISK CUTOFFS FOR EACH TOOL

	Major osteoporotic fractures			Hip fractures		
	FRAX ^a	FRAX ^b	QFracture ^c	FRAX ^a	FRAX ^b	QFracture ^c
AUC	0.53 (0.50–0.55)	0.66 (0.61–0.71)	0.67 (0.62–0.73)	0.54 (0.45–0.63)	0.72 (0.57–0.88)	0.81 (0.68–0.95)
Sensitivity	5.81 (1.91–13)	41.9 (31.3–53)	44.2 (33.5–55.3)	9.09 (0.23–41.3)	54.5 (23.4–83.3)	72.7 (39.0–94.0)
Specificity	99.9 (99.8–100)	90.6 (89.8–91.3)	90.6 (89.9–91.4)	99.5 (99.3–99.7)	90.1 (89.3–90.9)	90.1 (89.4–90.9)
PPV	55.6 (21.2–86.3)	5.99 (4.23–8.2)	6.34 (4.53–8.6)	3.13 (0.08–16.2)	0.99 (0.36–2.14)	1.32 (0.57–2.58)
NPV	98.7 (98.3–98.9)	99.1 (98.8–99.3)	99.1 (98.8–99.4)	99.8 (99.7–99.9)	99.9 (99.8–100)	99.9 (99.8–100)

Values are percentages (95% CI), except AUC values.

^aUsing recommended assessment thresholds for PWH (FRAX scores ≥ 10 for major osteoporotic fracture and ≥ 3 for hip fracture).

^bUsing top 10% FRAX-predicted risk as threshold (3.7 for major osteoporotic fracture and 0.6 for hip fracture).

^cUsing top 10% QFracture-predicted risk as threshold (1.6 for major osteoporotic fracture and 0.3 for hip fracture).

95% CI, 95% confidence interval; AUC, area under the curve; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; PWH, people with HIV.

Hospital General Universitario De Elche (Elche):

Félix Gutiérrez, Mar Masiá, Catalina Robledano, Sergio Padilla, Javier García Abellán, Paula Mascarell, Araceli Adsuar, Rafael Pascual, Mar Carvajal, Marta Fernández, José Alberto García, Ángela Botella, Alba de la Rica, Carolina Ding, Lidia García-Sánchez, Nuria Ena, Xavier Barber, Vanessa Agullo, Reyes Pascual, Guillermo Telenti, Lucía Guillén, Leandro López, Jennifer Vallejo, Nieves Gonzalo-Jimenez, Montserrat Ruiz, Antonio Galiana.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Can Ruti) (Badalona):

Roberto Muga, Arantza Sanvisens, Daniel Fuster.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid):

Juan Berenguer, Isabel Gutierrez, Juan Carlos López, Margarita Ramírez, Belén Padilla, Paloma Gijón, Teresa Aldamiz-Echevarría, Francisco Tejerina, Cristina Diez, Leire Pérez, Chiara Fanciulli, Saray Corral.

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII (Tarragona):

Francesc Vidal, Anna Martí, Joaquín Peraire, Consuelo Viladés, Montserrat Vargas, Montserrat Olna, Anna Rull, Verónica Alba, Elena Yeregui, Jenifer Masip, Graciano García-Pardo, Frederic Gómez Bertomeu, Sonia Espineira.

Hospital Universitario y Politécnico de La Fe (Valencia):

Marta Montero, Sandra Cuéllar, Marino Blanes, María Tasia, Eva Calabuig, Miguel Salavert, Juan Fernández, Inmaculada Segarra.

Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ (Madrid):

Juan González-García, Ana Delgado-Hierro, José Ramón Arribas, Victor Arribas, Jose Ignacio Bernardino, Carmen Busca, Joanna Cano, Julen Cardianos, Juan Miguel Castro, Luis Escosa, Iker Falces, Pedro Herranz, Victor Hontañón, Milagros García, Alicia González-Baeza, M^a Luz Martín-Carbonero, Mario Mayoral, M^a Jose Mellado, Rafael Micán, Rosa de Miguel, Rocío Montejano, M^a Luisa Montes, Victoria Moreno, Luis Ramos, Berta Rodés, Talía Sainz, Elena Sendagorta, Eulalia Valencia.

Hospital San Pedro Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) (Logroño):

Jose Ramón Blanco, Laura Pérez-Martínez, José Antonio Oteo, Valvanera Ibarra, Luis Metola, Mercedes Sanz.

Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza):

Piedad Arazo, Gloria Sampérez.

Hospital Universitari Mutua Terrassa (Terrassa):

David Dalmau, Marina Martinez, Angels Jaén, Mireia Cairó, Javier Martinez-Lacasa, Roser Font, Laura Gisbert.

Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona):

María Rivero, Beatriz Piérola, Maider Goikoetxea, María Gracia, Carlos Ibero, Estela Moreno, Jesús Repáraz.

Parc Taulí Hospital Universitari (Sabadell):

Gemma Navarro, Manel Cervantes Garcia, Sonia Calzado Isbert, Marta Navarro Vilasar, Belen Lopez Garcia.

Hospital Universitario de La Princesa (Madrid):

Ignacio de los Santos, Alejandro de los Santos, Jesús Sanz, Lucio García-Fraile, Enrique Martín, Ildefonso Sánchez-Cerrillo, Marta Calvet, Ana Barrios, Azucena Bautista, Carmen Sáez, Marianela Ciudad, Ángela Gutiérrez.

Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid):

Santiago Moreno, Santos del Campo, José Luis Casado, Fernando Drona, Ana Moreno, M. Jesús Pérez, Sergio Serrano, M^a Jesús Vivancos, Javier Martínez-Sanz, Alejandro Vallejo, Matilde Sanchez, Jose Antonio Pérez-Molina, José Manuel Hermida.

Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia):

Enrique Bernal, Antonia Alcaraz, Joaquín Bravo, Angeles Muñoz, Cristina Tomás, Mónica Martínez, M. Carmen Vilalba.

Hospital Nuevo San Cecilio (Granada):

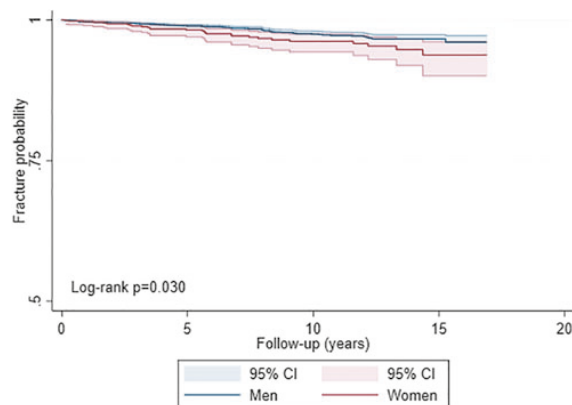


FIG. 1. Kaplan–Meier curves for fragility fracture-free probabilities for people with HIV by gender. 95% CI, 95% confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus.

TABLE 6. CALIBRATION OF 10-YEAR OBSERVED VERSUS PREDICTED FRAGILITY FRACTURE RATES, OVERALL AND BY QUINTILE OF PREDICTED RISK

Quintile	Major osteoporotic fractures					Hip fractures				
	Cutoff	Fractures, n	10-year observed rate, % (95% CI)	Mean predicted risk, %	O/E ratio	Cutoff	Fractures, n	10-year observed rate, % (95% CI)	Mean predicted risk, %	O/E ratio
FRAX										
All	—	86	3.99 (3.33–4.70)	2.39	1.67	—	11	3.93 (3.25–4.65)	0.35	11.23
1	—	10	1.65 (0.74–3.7)	1.64	0.83	—	0	1.37 (0.80–2.21)	0.10	13.70
2	1.8	1	1.36 (0.79–2.19)	1.8	1.91	0.2	2	2.18 (1.28–3.49)	0.2	10.90
3	1.9	22	3.43 (1.72–6.08)	2.39	1.39	0.3	0	3.74 (2.39–5.54)	0.3	12.47
4	2.7	3	3.33 (2.39–4.52)	2.7	2.31	0.4	3	5.97 (4.24–8.10)	0.47	12.70
5	2.8	50	8.94 (6.74–11.52)	4.19	2.13	0.6	6	12.43 (9.06–16.37)	1.34	9.28
QFracture										
All	—	86	4.78 (3.53–6.45)	0.87	5.49	—	11	0.73 (0.35–1.51)	0.15	4.87
1	—	3	0.52 (0.16–1.64)	0.36	1.44	—	0	0	0.02	0
2	0.46	6	0.78 (0.18–3.26)	0.50	1.56	0.03	0	0	0.04	0
3	0.55	13	4.19 (1.94–8.95)	0.61	6.90	0.05	1	0.13 (0.02–0.92)	0.06	2.25
4	0.68	11	3.11 (1.45–6.58)	0.81	3.82	0.07	1	0.68 (0.1–4.76)	0.10	6.60
5	1.02	53	14.58 (10.15–20.71)	2.08	7.00	0.15	9	2.79 (1.24–6.25)	0.54	5.19

Ten-year observed fracture rates were derived from the CIF with death considered a competing hazard for FRAX tool and from Kaplan–Meier estimates for QFracture. 95% CI, 95% confidence interval; CIF, cumulative incidence function; O/E, observed-to-expected.

Federico García, Clara Martínez, José Hernández, Leopoldo Muñoz Medina, Marta Álvarez, Natalia Chueca, David Vinuesa, Adolfo de Salazar, Ana Fuentes, Emilio Guirao, Laura Viñuela, Andrés Ruiz-Sancho, Francisco Anguita.

Centro Sanitario Sandoval (Madrid):

Jorge Del Romero, Montserrat Raposo, Carmen Rodríguez, Teresa Puerta, Juan Carlos Carrió, Mar Vera, Juan Ballesteros, Oskar Ayerdi, Begoña Baza, Eva Orviz.

Hospital Clínico Universitario de Santiago (Santiago de Compostela):

Antonio Antela, Elena Losada.

Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca):

Melchor Riera, María Peñaranda, M. Angels Ribas, Antoni A. Campins, Mercedes García-Gazalla, Francisco J. Fanjul, Javier Murillas, Francisco Homar, Helem H. Vilchez, Luisa Martin, Antoni Payeras.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga):

Jesús Santos, María López, Crisitina Gómez, Isabel Viciana, Rosario Palacios.

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla):

Luis Fernando López-Cortés, Nuria Espinosa, Cristina Roca, Silvia Llaves.

Hospital Universitario de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat):

Juan Manuel Tiraboschi, Arkaitz Imaz, Ana Karina Silva, María Saumoy, Sofía Catalina Scévola.

Hospital Universitario Valle de Hebrón (Barcelona):

Adrián Curran, Vicenç Falcó, Jordi Navarro, Joaquin Burgos, Paula Suanzes, Jorge García, Vicente Descalzo, Patricia Álvarez, Bibiana Planas, Marta Sanchiz, Lucía Rodríguez.

Hospital Costa del Sol (Marbella):

Julián Olalla, M. José Sánchez, Javier Pérez, Alfonso del Arco, Javier de la Torre, José Luis Prada.

Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena):

Onofre Juan Martínez, Lorena Martínez, Francisco Jesús Vera, Josefina García, Begoña Alcaraz, Antonio Jesús Sánchez Guirao.

Complejo Hospitalario Universitario a Coruña (Chua) (A Coruña):

Alvaro Mena, Angeles Castro, Berta Pernas, Pilar Vázquez, Soledad López.

Hospital Universitario Basurto (Bilbao):

Sofía Ibarra, Guillermo García, Josu Mirena, Oscar Luis Ferrero, Josefina López, M. Mar Cámara, Mireia de la Peña, Miriam Lopez, Iñigo Lopez, Itxaso Lombide, Victor Polo, Joana de Miguel.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (El Palmar):

Carlos Galera, Marian Fernández, Helena Albendin, Antonia Castillo, Asunción Iborra, Antonio Moreno, M. Angustias Merlos, Asunción Vidal.

Hospital de la Marina Baixa (La Vila Joiosa):

Concha Amador, Francisco Pasquau, Concepción Gil, Jose Tomás Algado.

Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes):

Inés Suarez-García, Eduardo Malmierca, Patricia González-Ruano, M. Pilar Ruiz, José Francisco Pascual, Luz Balsalobre, Ángela Somodevilla.

Hospital Universitario de Jaén (Jaén):

M. Villa López, Mohamed Omar, Carmen Herrero, M. Amparo Gómez.

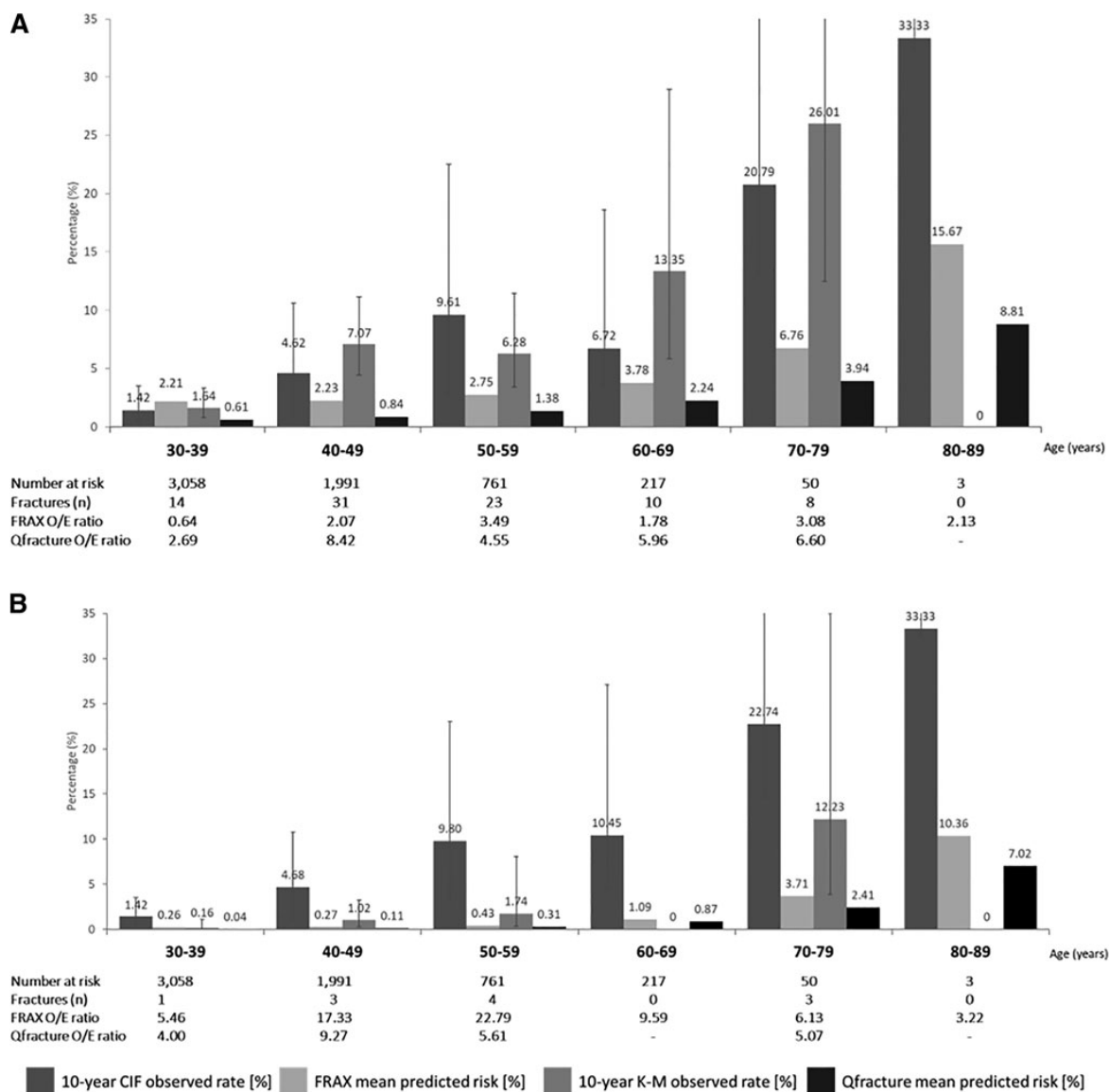


FIG. 2. Calibration of the observed fragility fracture rates (expressed as percentages with 95% CI) versus mean FRAX and QFracture estimated risks, by age decade. **(A)** Major osteoporotic fractures and **(B)** hip fractures. Ten-year observed fracture rates were derived from the CIF with death considered a competing hazard for FRAX tool and from K-M estimates for QFracture. 95% CI, 95% confidence interval; CIF, cumulative incidence function; K-M, Kaplan–Meier; O/E, observed-to-expected.

TABLE 7. CALIBRATION OF 10-YEAR OBSERVED VERSUS PREDICTED FRAGILITY FRACTURE RATES USING RECOMMENDED ASSESSMENT THRESHOLDS FOR FRAX IN PEOPLE WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Risk category	Cutoff	Incident cases, %	10-year observed rate, % (95% CI)	Mean predicted risk, %	O/E ratio
Major osteoporotic fractures					
Low	—	81 (94.19)	3.92 (3.28–4.64)	2.37	1.65
High	10	5 (5.81)	72.68 (26.59–92.60)	15.0	4.85
Hip fractures					
Low	—	10 (90.91)	3.78 (3.15–4.49)	0.32	11.81
High	3	1 (9.09)	57.12 (18.39–83.10)	5.94	9.62

Ten-year observed fracture rates were derived from the CIF with death considered a competing hazard. 95% CI, 95% confidence interval; CIF, cumulative incidence function; O/E, observed-to-expected.

Hospital Universitario San Agustín (Avilés):
Miguel Alberto de Zarraga, Desiré Pérez.
Hospital Clínico San Carlos (Madrid):
Vicente Estrada, Nieves Sanz, Noemí Cabello, Jorge Vergas, M. Jose Núñez, Iñigo Sagastagoitia, Reynaldo Homen, Ana Muñoz.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid):
Miguel Górgolas, Alfonso Cabello, Beatriz Álvarez, Laura Prieto, Irene Carrillo, Aws Al-Hayani.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares):
José Sanz, Alberto Arranz, Cristina Hernández, María Novella.
Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia):
M. José Galindo, Ana Ferrer.
Hospital Reina Sofía (Córdoba):
Antonio Rivero Román, Inma Ruíz, Antonio Rivero Juárez, Pedro López, Isabel Machuca, Mario Frias, Ángela Camacho, Ignacio Pérez, Diana Corona, Ignacio Pérez, Diana Corona.
Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés):
Miguel Cervero, Rafael Torres.
Nuestra Señora de Valme (Sevilla):
Juan Antonio Pineda, Pilar Rincón, Juan Macías, Luis Miguel Real, Anaís Corma, Marta Fernández, Alejandro Gonzalez-Serna.
Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo):
Eva Poveda, Alexandre Pérez, Luis Morano, Celia Miralles, Antonio Ocampo, Guillermo Pousada, Lucía Patiño.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid):
Carlos Dueñas, Sara Gutiérrez, Elena Tapia, Cristina Novoa, Xjoylin Egües, Pablo Tellería.

Authors' Contributions

P.V.: Conceptualization (lead); methodology (equal); writing—original draft (equal); formal analysis (lead); and writing—review and editing (equal). J.L.C.: Conceptualization (equal); methodology (equal); writing—original draft (supporting); and writing—review and editing (equal). A.M. and M.J.V.: Conceptualization (supporting); writing—original draft (supporting); and writing—review and editing (supporting). A.M.G.: Software (equal); methodology (equal); formal analysis (equal); and writing—review and editing (supporting). R.P.G., F.G., D.C.M., P.G., and S.C.: Writing—original draft (supporting) and writing—review and editing (supporting). All the CoRIS board members: review and editing (supporting).

Data Availability

The data that support the findings of this study are available upon request.

Author Disclosure Statement

P.V. reports lecture fees from Gilead, MSD, and ViiV-Healthcare outside the submitted work. M.J.V. reports grants and lecture fees from Gilead and ViiV-Healthcare outside the submitted work. The other authors declare no competing interests.

Funding Information

The RIS cohort (CoRIS) is supported by the Instituto de Salud Carlos III through the Red Temática de Investigación Cooperativa en Sida (RD06/006, RD12/0017/0018, and RD16/0002/0006) as part of the Plan Nacional R+D+I and cofinanced by ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

References

1. McMillan JM, Gill MJ, Power C, et al. Comorbidities in older persons with controlled HIV infection: Correlations with frailty index subtypes. *AIDS Patient Care STDS* 2020; 34(7):284–294; doi: 10.1089/apc.2020.0051.
2. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, et al. Frailty predicts fractures among women with and at-risk for HIV. *AIDS* 2019; 33(3):455–463; doi: 10.1097/QAD.0000000000002082.
3. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: A nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV* 2015;2(7): e288–e298; doi: 10.1016/S2352-3018(15)00077-6.
4. Hjalte F, Calara PS, Blaxhult A, et al. Excess costs of non-infectious comorbidities among people living with HIV—Estimates from Denmark and Sweden. *AIDS Care* 2018; 30(9):1090–1098; doi: 10.1080/09540121.2018.1476661.
5. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53(11):1120–1126; doi: 10.1093/cid/cir627.
6. Casado JL, Bañon S, Andrés R, et al. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int* 2014;25(3):1071–1079; doi: 10.1007/s00198-013-2506-3.
7. Shiao S, Broun EC, Arpadi SM, et al. Incident fractures in HIV-infected individuals. *AIDS* 2013;27(12):1949–1957; doi: 10.1097/QAD.0b013e328361d241.
8. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: A longitudinal cohort study. *AIDS* 2010; 24(18):2827–2833; doi: 10.1097/QAD.0b013e328340a28d.
9. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at the end. *AIDS Rev* 2016;18(2): 59–68.
10. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for the Treatment of People Living with HIV (PLWH). Version 11.0 October 2021; 2021. Available from: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf [Last accessed: February 25, 2022].
11. Negredo E, Domingo P, Gutiérrez F, et al. Executive summary of the consensus document on osteoporosis in HIV-infected individuals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(5):312–314; doi: 10.1016/j.eimc.2017.03.010.
12. Yang J, Sharma A, Shi Q, et al. Improved fracture prediction using different FRAX adjustments in HIV-infected women. *AIDS* 2018;32(12):1699–1706; doi: 10.1097/QAD.0000000000001864.
13. Yin MT, Shiao S, Rimland D, et al. Fracture prediction with modified-FRAX in older HIV-infected and uninfected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(5):513–520; doi: 10.1097/QAI.0000000000000998.
14. Kanis JA. FRAX® Fracture Risk Assessment Tool. 2011. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=en> [Last accessed: January 21, 2019].

FRACTURE PREDICTION IN PEOPLE WITH HIV

21

15. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1033–1046; doi: 10.1007/s00198-007-0343-y.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: Prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229; doi: 10.1136/bmj.b4229.
17. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: Prospective open cohort study. *BMJ* 2012;344:e3427; doi: 10.1136/bmj.e3427.
18. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, et al. The Cohort of the Spanish HIV Research Network (CoRIS) and its associated biobank; organizational issues, main findings and losses to follow-up. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(9):645–653; doi: 10.1016/j.eimc.2011.06.002.
19. Dobson R, Leddy SG, Gangadharan S, et al. Assessing fracture risk in people with MS: A service development study comparing three fracture risk scoring systems. *BMJ Open* 2013;3(3):e002508; doi: 10.1136/bmjopen-2012-002508.
20. Anonymous. QFracture®-2013 Risk Calculator. 2012. Available from: www.qfracture.org [Last accessed: February 25, 2022].
21. Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, et al. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: Retrospective cohort study. *BMJ* 2017;356:i6755; doi: 10.1136/bmj.i6755.
22. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. The performance of seven QPrediction risk scores in an independent external sample of patients from general practice: A validation study. *BMJ Open* 2014;4(8):e005809; doi: 10.1136/bmjopen-2014-005809.
23. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int* 2012;23(2):423–431; doi: 10.1007/s00198-011-1846-0.
24. González-Macías J, Marin F, Vila J, et al. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012;50(1):373–377; doi: 10.1016/j.bone.2011.11.006.
25. Azagra R, Roca G, Encabo G, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: The first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13(1):204; doi: 10.1186/1471-2474-13-204.
26. Hippisley-Cox J, Coupland C. Validation of QFracture Compared with FRAX: Analysis Prepared for NICE 2011. 2011. University of Nottingham. Available at: <https://nottingham-repository.worktribe.com/output/1009571>.
27. Ahmed LA, Nguyen ND, Bjørnerem Å, et al. External validation of the garvan nomograms for predicting absolute fracture risk: The Tromsø study. *PLoS One* 2014;9(9):e107695; doi: 10.1371/journal.pone.0107695.
28. Llop M, Sifuentes WA, Bañón S, et al. Increased prevalence of asymptomatic vertebral fractures in HIV-infected patients over 50 years of age. *Arch Osteoporos* 2018;13(1):56; doi: 10.1007/s11657-018-0464-2.
29. Battalora L, Buchacz K, Armon C, et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther* 2015;21(1):45–54; doi: 10.3851/IMP2979.
30. Battalora LA, Armon C, Palella FJ, et al. Breaking Bones Is Bad: Incident Fracture and Mortality in the HIV Outpatient Study. In: Conference on Retroviruses Opportunistic Infect. Seattle, Washington; March 4–7, 2019.
31. Negredo E, Bonjoch A, Clotet B. Management of bone mineral density in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(6):845–852; doi: 10.1517/14656566.2016.1146690.
32. Kumar RN, Masters MC, Williams J, et al. Evaluation of adherence to dual-energy X-ray absorptiometry scan ordering for persons living with HIV at a tertiary medical center. *AIDS Patient Care STDS* 2021;35(2):31–32; doi: 10.1089/apc.2020.0250.
33. Bonnet F, Marec F Le, Leleux O, et al. Evolution of comorbidities in people living with HIV between 2004 and 2014: Cross-sectional analyses from ANRS CO3 Aquitaine cohort. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):850; doi: 10.1186/s12879-020-05593-4.

Address correspondence to:

Pilar Vizcarra, MD

Department of Infectious Diseases
Ramón y Cajal University Hospital
IRyCIS

Cra. Colmenar km 9.1

Madrid 28034

Spain

E-mail: pilar1vizcarra@gmail.com

Anexo 5

Vizcarra Pilar (Orcid ID: 0000-0001-8553-6995)

**A risk assessment tool for predicting fragility fractures in people with HIV:
derivation and internal validation of the FRESIA model**

Pilar VIZCARRA, MD^{1,2,3}; Ana MORENO, PhD^{1,2}; María J. VIVANCOS, PhD^{1,2}, Alfonso MURIEL GARCÍA, PhD⁴, Margarita RAMIREZ SCHACKE, RN⁵, Juan GONZÁLEZ-GARCIA, PhD⁶; Adrián CURRAN, PhD⁷, Rosario PALACIOS, PhD⁸, Antonio Jesús SÁNCHEZ GUIRAO, MD⁹, Sergio REUS BAÑULS, PhD¹⁰, Santiago MORENO GUILLÉN, PhD^{1,2,3}, José L. CASADO, PhD^{1,2}, on behalf of the Spanish HIV Research Network (CoRIS).

1. Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRyCIS, Madrid, Spain.
2. CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain.
3. Universidad de Alcalá, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.
4. Unit of Biostatistics, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Centro de Investigación Biomédica en Red, Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Universidad de Alcalá, Madrid, Spain.
5. Unit of Infectious Diseases – HIV, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain.
6. Unit of VIH, Department of Internal Medicine II, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, Spain.
7. Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain.
8. Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain.
9. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Spain.
10. Unit of Infectious Diseases, ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, Spain.

Running title: Fracture prediction model in HIV

Correspondence: Pilar Vizcarra, MD

Dept. of Infectious Diseases, Hospital Universitario Ramón y Cajal

Cra. Colmenar km 9.1, 28034, Madrid, Spain.

Phone # 34913368672. Fax # 34913369100

E-mail: pilar1vizcarra@gmail.com

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the [Version of Record](#). Please cite this article as doi: [10.1002/jbmr.4894](https://doi.org/10.1002/jbmr.4894)

This article is protected by copyright. All rights reserved.

DISCLOSURES

PV reports lecture fees from Gilead, MSD, and ViiV-Healthcare outside the submitted work. MJV reports grants and lecture fees from Gilead and ViiV-Healthcare outside the submitted work. MRS has received honoraria for educational events from MSD and ViiV outside the submitted work. SRB has received honoraria for educational events from Gilead, ViiV-Healthcare and Janssen outside the submitted work. All remaining authors declare no competing interests.

DATA AVAILABILITY

The data that support the findings of this study, including deidentified participant data, study protocol, and statistical analysis plan are available upon request for investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee to achieve aims in the approved proposal.

ABSTRACT

People with HIV have a higher risk of fracture than the general population. Because of the low performance of the existing prediction tools, there is controversy surrounding fracture risk estimation in this population. The aim of the study was to develop a model for predicting the long-term risk of fragility fractures in people with HIV. We included 11,899 individuals aged ≥ 30 years from the Spanish HIV/AIDS research network cohort. We identified incident fragility fractures from medical records, defined as those non-traumatic or occurring after a casual fall, at major osteoporotic sites (hip, clinical spine, forearm, proximal humerus). Our model accounted for the competing risk of death and included 12 candidate predictors to estimate the time to first fragility fracture. We assessed the discrimination and calibration of the model and compared it with the FRAX tool. The incidence rate of fragility fractures was 4.34 (95% CI 3.61-5.22) per 1,000 person-years. The final prediction model included age, chronic kidney disease, and chronic obstructive pulmonary disease as significant predictors. The model accurately predicted the five-year and ten-year risk of fragility fractures, with an area under the receiving operator characteristic curve of 0.768 (95% CI 0.722-0.814), and agreement between the observed and expected probabilities. Furthermore, it demonstrated better discrimination and calibration than the FRAX tool, improving the classification of over 35% of individuals with fragility fractures compared to FRAX. Our prediction model demonstrated accuracy in predicting the long-term risk of fragility fractures. It can assist in making personalized intervention decisions for individuals with HIV and may potentially replace the current tools recommended for fracture risk assessment in this population.

Key Words: Fracture risk assessment; Screening; Fracture prevention; Osteoporosis; Aging; HIV infection.

INTRODUCTION

As people with HIV age, their healthcare has increasingly focused on improving their long-term quality of life and preventing chronic complications associated with their condition. One of these complications is a heightened risk of bone disease and fractures, which can result in hospitalizations, reduced quality of life, higher costs, and death.⁽¹⁻⁴⁾

Additionally, people with HIV are at risk of experiencing fragility fractures at an earlier age, further exacerbating the individual and social impact of these outcomes.⁽⁵⁾

Traditional risk factors for bone loss and fragility fractures, as well as other factors associated with chronic inflammation despite that virological suppression, coinfections and the use of certain antiretroviral agents may contribute to this risk.⁽⁶⁻⁸⁾

Early identification of individuals at high risk of fractures is crucial for informed clinical decision-making, such as such as determining the need for a dual-energy X-ray absorptiometry scan or implementing preventive interventions. Current European guidelines recommend using the geographically calibrated FRAX tool to estimate the ten-year probability of major osteoporotic fractures in people with HIV and identify candidates for further diagnostic tests.^(9,10) However, FRAX tool has demonstrated to underestimate the ten-year rate of major osteoporotic fractures in this population, even when discrimination was acceptable.^(11,12) Further, it identified less than 10% of incident fragility fractures using the assessment thresholds recommended by current guidelines.⁽¹¹⁾

Based on these controversies, the aim of this study was to derive and internally validate a prediction tool for fragility fractures in a Spanish national cohort of individuals with HIV, and to compare the new model's performance with that of FRAX.

METHODS

Study population

We analyzed data from individuals prospectively included in the Spanish HIV/AIDS Research Network (CoRIS) between January 2, 2004, and November 30, 2020. The CoRIS is an open, prospective, multicentre cohort of adult subjects with confirmed HIV infection, naïve to ART at study entry, recruited in 47 centres from 14 of the 17 Autonomous Regions in Spain from 2004 onwards. Data are organized and standardized following the HIV Cohorts Data Exchange Protocol (HICDEP) for data collection (details at <https://hicdep.org/>) and adhere to internal strict annual quality controls. The CoRIS database collects baseline and follow-up socio-demographic, immunological and clinical data. Patients are followed periodically according to routine clinical practice. The CoRIS cohort has been described in detail elsewhere.⁽¹³⁾ Each CoRIS participant provided his or her written informed consent prior to enrollment in this study. The CoRIS cohort was approved by the Research Ethics Committee of Gregorio Marañón Hospital and this study was approved by the CoRIS Review Board (RIS EPICLIN 02_2021).

Given that previous evidence stated that people with HIV have fragility fractures earlier than the general population,⁽⁵⁾ we included individuals over the age of 30 at the time of CoRIS inclusion. All but four CoRIS centers collected information on non-AIDS events and bone fractures, whose participants were excluded from this analysis. Cohort exit was the earliest of: the first event of fragility fracture, death, loss to follow-up or November 30, 2020.

Outcome

The outcomes of interest were fragility fractures, defined as those non-traumatic or that occurred after a casual fall as per CoRIS registry based on medical records. We collected

the first event of fragility fracture of the hip and other major osteoporotic fractures (clinical spine, forearm, proximal humerus) during follow-up.

Candidate predictors

Selection of the 12 candidate predictors for fragility fractures was based on results of previous studies and included age, sex, alcohol use (more than three units per day), active smoking, weight, height, nadir and baseline CD4 cell count, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) use, chronic kidney disease (glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m² for 3 or more months),⁽¹⁴⁾ chronic liver disease (chronic HBV or HCV infection, cirrhosis or portal hypertension), cardiovascular disease, malignancies, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at cohort inclusion.^(8,15-17)

FRAX predicted risk computation

To compare the derived model with the FRAX tool, we calculated FRAX scores using variables collected at the time of CoRIS inclusion as specified in a previous publication.⁽¹¹⁾ As the CoRIS database only collects information on medications prescribed chronically, we considered the use of steroids as each record in the database. The use of immunosuppressors (excluding anti-rejection medication) was considered as a proxy for rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus diagnosis. The information on parental fracture history was unavailable. Therefore, this variable was entered as “no” for all individuals in the analysis. HIV infection is recognized as a cause of secondary osteoporosis and we assigned a value of “yes” for all individuals in the analysis, accordingly.^(10,12)

Since FRAX equations are not published by the developers, we computed the FRAX ten-year probability from the charts calibrated for Spain supplied by the official FRAX site,

stratified by sex, age, body mass index, and the number of clinical risk factors, without the input of bone mineral density (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts.aspx>, accessed on 23 January 2023). To ensure the results of the automatic calculation, we manually validated 50 cases on the official calculator site.

Statistical Analysis

The predictive model, named FRESIA, was derived and validated in accordance with the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) guidelines.⁽¹⁸⁾ It was presented as the formula for estimating the probability of first fragility fracture which is available as an online calculator. Patients' characteristics at baseline were reported as frequencies and percentages for qualitative variables. Normally distributed quantitative variables were described as mean \pm standard deviation (SD) while continuous non-normally distributed variables were reported as median and interquartile ranges (IQRs). Chi-square test or Fisher's exact test were used to compare categorical variables by the presence of fragility fractures. Continuous variables were compared using T-test or Wilcoxon-Mann-Whitney non-parametric test, as appropriate.

Model derivation

For missing alcohol use, smoking status, weight, height, nadir and baseline CD4 cell counts, glomerular filtration rate, and TDF use, multiple imputation was used to generate five imputed datasets. Missing data in comorbidities were assumed to be absent if not recorded.⁽¹⁹⁾

Time to the occurrence of a first fragility fracture during follow-up was modeled using Fine & Gray survival regression accounting for the competing risk of death. This

adjustment is recommended for the development of fracture prediction tools, as elderly individuals and those with multimorbidity are more likely to die before a fracture event.^(20,21) Continuous predictors were integrated in the model as absolute values when they provided similar predictive accuracy than quadratic or logarithmic transformations. Predictor selection was performed using a manual backward algorithm where variables with p-values ≥ 0.05 were excluded using an iterative process. Final estimates were pooled from the five imputed datasets and were presented as subhazard ratios (sHR) with 95% confidence intervals (95% CI).

Model Validation

The model was cross-validated in four random samples of 25% of the cohort selected based on the year of inclusion (between 2004-2007, 2008-2011, 2012-2016 and 2016-2020). We calculated the area under the receiving operator characteristic curve (AUC) to assess the discrimination of the model.

To assess calibration, we plotted the observed versus predicted risk using the cumulative incidence function with death treated as a competing hazard.^(20,22) We also calculated the ratio of the observed to the mean predicted risk of fractures at 5 and 10 years (observed/expected or O/E). Ideal calibration corresponds to O/E ratios close to one, below to one is overestimation, and above to one is underestimation. We interpreted a predicted risk falling within the confidence interval of the observed proportion as adequately calibrated. We also calculated the O/E ratio for each quintile of predicted risk and age category. Furthermore, discrimination and calibration were evaluated using complete case analysis, including only participants with complete data on all candidate predictors.⁽²³⁾

We compared the performance of the model at 10 years with that of the FRAX tool for major osteoporotic fractures. We also examined how the FRESIA model reclassified participants into different categories of risk compared to FRAX. For both model, we categorized each individual's ten-year predicted fracture risk into one of the following categories: <10%, 10-20% and $\geq 20\%$ ten-year fracture risk.^(9,10) The clinical relevance of any differences in prediction with the FRESIA model was assessed using the net reclassification index which can be interpreted as the sum of improvements in classification of risk for individuals with and without fractures.⁽²⁴⁾

To enhance the clinical applicability of the FRESIA model, we calculated an age-dependent intervention threshold in accordance with the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis.⁽²⁵⁾ Using this approach, individuals with a prior fragility fracture are considered to carry a significant risk of experiencing another fracture, warranting intervention. Hence, the intervention threshold for individuals without a prior fracture can be set at the age-specific fracture probability equivalent to that of individuals with a prior fragility fracture.⁽²⁵⁾ As the prior fracture data - fractures occurring before cohort enrollment - in CoRIS were not sufficiently reliable, we proposed the age-dependent intervention threshold for FRESIA based on the ten-year risk of a second fragility fracture during follow-up in individuals from the derivation cohort without any other clinical risk factors. Then, we calculated the proportion of individuals exceeding the proposed age-dependent intervention threshold in both the derivation cohort and in the complete case cohort. The statistical analysis was performed using the STATA 16.0 statistical package (StataCorp LP, College Station, TX, USA). All tests were two-tailed, and a p-value <0.05 was considered significant.

RESULTS

As of November 30, 2020, the CoRIS cohort consisted of 17,671 individuals with HIV. We excluded 710 participants from HIV care units that do not report non-AIDS-related events, and 5,062 participants younger than 30 years at the time of cohort inclusion. Therefore, the derivation cohort included 1,819 women and 10,080 men with a mean age of 40.9 (SD 8.8) years at baseline (Table 1). Supplemental Table 1 displays the handling of missing data.

Over a follow-up period of 26,026,309 person-years, 0.91% of the cohort had a fragility fracture (incidence of 4.34, 95% CI 3.61-5.22 per 1,000 person-years) and 5.87% died before the outcome of interest. Eleven fragility fractures were reported at the hip and 104 at other major osteoporotic sites (forearm: 53; clinical spine: 27; and proximal humerus: 24).

Model derivation

In the univariable analyses, older age, lower weight, low nadir CD4 cell counts, chronic liver disease, chronic kidney disease, cardiovascular disease, malignancies, use of immunosuppressors, and COPD at baseline were associated with fragility fractures (Supplemental Table 2). Of the initial 12 candidate predictors, age (sHR 1.07, 95% CI 1.06, 1.09 per year increase), chronic kidney disease (sHR 2.84, 95% CI 1.63, 4.95), and COPD (sHR 5.94, 95% CI 1.23, 28.73) at baseline were the variables retained in the final model (Table 2).

Internal validation

The model yielded an AUC of 0.768 (95% CI 0.722-0.814) for the discrimination of fragility fractures in the derivation cohort (Figure 1). Similar findings were obtained when

the analysis was restricted to the complete cases (AUC, 0.706, 95% CI 0.628, 0.783), confirming robust imputations.

The five- and ten-year predicted probabilities globally agreed with the observed probabilities (Figure 2). For individuals aged over 64 and for the highest value of predicted probabilities (fifth quintile) at five years, predictions overestimated the observed probabilities (Table 3). However, ten-year estimations were calibrated in the analysis by age and quintiles of risk in the derivation cohort (Table 4). In the complete case analysis, model calibration was similar to the main results (Figure 3).

Temporal validation

In the temporal validation cohorts, discrimination of the model remained close to the derivation cohort, with overlapping confidence intervals of the AUC in the different periods (Supplemental Table 3). As per calibration, fracture incidence at five and ten years exceeded model estimations for the cohort 2004-2008. The observed to expected ratio tended to decrease over time and was closer to one for the ten-year model than the five-year model.

Comparison with FRAX

The FRESIA model demonstrated better discrimination at ten-years compared to the FRAX tool in the derivation cohort, with an AUC of 0.768 (95% CI 0.722-0.814) compared to 0.635 (95% CI 0.577, 0.694) for FRAX (Figure 1). The calibration of the model was also better than FRAX, which underestimated the incidence of fractures across all levels of predicted risk and age categories (Figure 2). Indeed, the underestimation increased with higher levels of predicted risks and increasing age (Table 4).

We also assessed how the FRESIA model reclassified the ten-year predictions compared to those of FRAX, using risk categories. Most individuals with FRAX predicted risks of less than 10% remained in the same category of FRESIA. However, for 26.0% of them, FRESIA reclassified their ten-year estimated risk to a higher category (Figure 4). Specifically, the FRESIA model predicted a higher risk category for 61.7% of individuals who went on to have a fracture and for 26.0% of individuals who did not. No individual was reclassified down by FRESIA (Supplemental Table 4). This gave a net reclassification index of 35.7% which represents the total improvement in prediction offered by the FRESIA model over FRAX.

Proposed age-dependent intervention threshold

In the derivation cohort, the ten-year risk of a second fracture during follow up was 18%, 50% and 67% for individuals without other clinical risk factors aged 30-49, 50-64 and ≥ 65 years, respectively. Considering these probabilities as the age-dependent intervention thresholds for FRESIA model in PWH, the proportion of individuals that exceeded the threshold ranged from 1-3% in individuals aged < 65 years and from 26-30% in those aged ≥ 65 years (Figure 5).

DISCUSSION

In this study, we developed a prediction model for identifying individuals at high risk of fragility fractures derived from a large national cohort of people living with HIV naïve of antiretroviral treatment. Our model, named FRESIA, demonstrated to be accurate in the internal and temporal validation, particularly for predicting fragility fractures over a ten-year follow-up period. Moreover, the model outperformed the FRAX tool in people with HIV and may replace it in clinical practice.

To the best of our knowledge, this is the first fracture prediction model that has been derived from a population with HIV, based on previous research of risk factors and incorporating specific HIV characteristics as candidate predictors. The final model included the established risk factors of age, chronic kidney disease, and COPD.^(19,26,27) COPD has been associated with an increased fracture risk in both the general population and in people living with HIV.^(28,29) There are several COPD-specific risk factors for osteoporosis and fracture, including severe airflow obstruction, oxygen therapy and exacerbations needing oral glucocorticoids.⁽³⁰⁾ Furthermore, systemic inflammation may significantly contribute to the development of bone disease in individuals with COPD, aggravating the consequences of chronic inflammation typically observed in people with HIV.⁽³¹⁾

Interestingly, our analysis with competing mortality risk did not find any specific HIV-related factors as significant predictors of fragility fractures. However, lower nadir CD4 cell counts, and positive HCV antibodies were predictors of fractures when competing events were not taken into account (data not shown), which is consistent with previous research.^(7,8) These differences could be because these factors are linked to higher mortality in individuals with HIV.⁽⁴⁾ In presence of competing risk of death, lower weights are expected for prediction over longer follow-up periods.⁽²⁷⁾ The interaction between

CD4 cell counts and the occurrence of fractures is complex and probably explained by an overall worse health status of individuals with fragility fractures.

Because we designed a long-term predictive model, we included variables at cohort baseline; therefore, we were not able to capture the effect of some factors related to HIV management such as antiretroviral therapy (use of TDF) or time of HIV infection. However, this model allows risk estimation when diagnostic tools and therapeutic interventions may have a greater impact on reducing the risk of fractures.

The accuracy of a predictive model is normally quantified by its capacity to separate individuals who will sustain a fracture along a continuum from those who will not.⁽³²⁾ In terms of the capacity of discrimination, our model performed acceptably overall with an AUC of 0.768, that was maintained in the validation sub-cohorts.

Furthermore, calibration of the model, which refers to the agreement between the observed and the predicted probabilities provides insight to support decision-making. Our model had O/E ratios of one at five and ten years in the overall cohort which traduces excellent calibration.⁽²⁰⁾ We also found that the model overestimated the five-year fracture risk in the fifth quintile of predicted risk and in individuals aged over 64, with O/E ratios of 0.73 and 0.51, respectively. However, it has been described that high predicted probabilities can be obtained when the category includes a small proportion of individuals from the derivation cohort.⁽²⁷⁾

In the temporal validation, fracture observed probabilities were highest in the 2004-2008 sub-cohort, resulting in underestimation of the risk. Other authors found high fracture rates in the early 2000s in people with and without HIV.^(8,27) This is expected as individuals in the first period had a longer follow up. Alternatively, improvements in HIV infection diagnosis and treatment, and the use of less toxic antiretrovirals in the recent years may have reduced the incidence of fractures over the cohort follow-up.

Several prediction models and tools have been developed for fracture risk assessment in the general population, mostly based on cohorts of postmenopausal women. One of such tools, FRAX, has been extensively validated in the general population and is included in international guidelines for fracture risk estimation. Modifications have been introduced to FRAX for its use in people with HIV, considering HIV infection as a secondary cause of osteoporosis. When applying these modifications, the tool underestimated the ten-year fracture risk, with O/E ratios between 1.20 in men and 3.76 in women for major osteoporotic fractures.^(12,33) In the present study, FRAX tool had lower ability to discriminate individuals with fragility fractures at ten years compared with FRESIA (AUC 0.635 versus 0.768, respectively). We also demonstrated that FRAX underestimated the overall risk of fracture, by quintiles of predicted risk, and age. Additionally, we found that over 35% of the individuals who went to have fractures were better classified by FRESIA than FRAX.

Differences in the performance of our model compared to FRAX may be related to differences in the development populations. Previous studies showed that age is a major predictor of fragility fractures and disregarding the younger age of our population significantly affected the accuracy.⁽³⁴⁾ Moreover, people with HIV are predominantly male and have multiple comorbidities which are included in FRAX as a single input (secondary osteoporosis).⁽³⁵⁾ Our model incorporated these comorbidities and highlighted the weight of chronic kidney disease and COPD in predicting fractures in this population. The study has limitations. The population with HIV is constantly evolving due to improvements in HIV management and the progressive availability of more efficacious and less toxic medications. Individuals who began HIV care in the 1990s and those treatment-experienced may be at a higher risk of fractures due to prolonged lack of viral suppression and the use of certain antiretrovirals - such as TDF - that are associated with

bone loss and fragility fractures.⁽¹⁶⁾ On the other hand, individuals with recent infection might have a lower risk of fractures in the future. Our model, based on treatment naïve individuals who started HIV care between 2004-2020, outperformed current risk assessment tools. Nevertheless, it may need recalibration in the future to maintain its accuracy.

To address missing data, we used multiple imputation techniques, which assume that data are missing at random, as done with other fracture risk assessment tools.⁽¹⁷⁾ To overcome this limitation, we conducted a complete case analysis, which yielded similar results to the primary analysis. Finally, since bone mineral density was unavailable in the CoRIS database, it was not included as a potential predictor, despite being a significant risk factor for fractures. Nevertheless, fracture risk is multifactorial, and several independent risk factors contribute to the risk beyond what bone mineral density reflects.⁽³⁵⁾

As a result, we developed a simple model that can serve as an initial screening tool. In the derivation cohort, less than 8% of the total population had a ten-year predicted risk of fractures $\geq 20\%$, which seems like a reasonable proportion of individuals who could benefit from more costly and less available assessments, such as a dual energy X ray absorptiometry scan.

Furthermore, we proposed an age-dependent intervention threshold for the use of FRESIA in clinical practice, which was set at the ten-year probability of a second fragility fracture during follow-up. By applying this strategy, individuals with probabilities above the threshold can be considered for intervention.⁽²⁵⁾ In our cohort, the proportion of individuals above the threshold increased with age, consistent with previous findings, and reached 26-30% among individuals aged 65 years or older.⁽³⁶⁾ It should be noted that our analysis could not consider fractures that occurred before cohort enrollment. This limitation might have affected the calculation of the proposed intervention thresholds

since the recurrent fracture risk in individuals with fractures prior to enrollment could be higher than our estimated values. Finally, the threshold used in a population relies on local factors, including health economic assessments, and should be validated locally.⁽²⁵⁾ In conclusion, considering the controversy surrounding fracture risk estimation in people with HIV and the low performance of tools intended for the general population, we developed a model for predicting long-term risk of fragility fractures in a national cohort of people with HIV. The model had a satisfactory performance and can assist in making individualized intervention decisions. After undergoing external validation, it has the potential to replace the currently recommended tools for fracture risk assessment in this population.

Accepted Article

ACKNOWLEDGEMENTS

This study would not have been possible without the collaboration of all patients, medical and nursing staff, and data managers who have taken part in the Project. A complete list of the CoRIS board members is presented as Supplementary Material.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PV: Conceptualization (lead); Methodology (equal); writing – original draft (equal); formal analysis (lead); writing – review and editing (equal). JLC: Conceptualization (equal); Methodology (equal); formal analysis (supporting); writing – original draft (supporting); writing – review and editing (equal). AM, MJV, SMG: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (supporting). AMG: Software (equal); Methodology (equal); formal analysis (equal); review and editing (supporting). MRS, JGG, AC, RP, AJSG, SRB: Resources - Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (supporting). JLC, AM, MJV, SMG, MRS, JGG, AC, RP, AJSG, SRB are board members of the CoRIS. All the CoRIS board members: review and editing (supporting).

FUNDING

The RIS cohort (CoRIS) is supported by the Instituto de Salud Carlos III through the Red Temática de Investigación Cooperativa en SIDA (RD06/006, RD12/0017/0018 and RD16/0002/0006) as part of the Plan Nacional R+D+I and cofinanced by ISCIII-Subdirección General de Evaluación and the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

REFERENCES

- 1 Sharma A, Shi Q, Hoover DR, et al. Frailty predicts fractures among women with and at-risk for HIV. *AIDS* 2019;33:455–63.
- 2 Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV* 2015;2:e288–98.
- 3 Hjalte F, Calara PS, Blaxhult A, et al. Excess costs of non-infectious comorbidities among people living with HIV – estimates from Denmark and Sweden. *AIDS Care* 2018;30:1090–8.
- 4 Battalora L, Armon C, Palella F, et al. Incident bone fracture and mortality in a large HIV cohort outpatient study, 2000–2017, USA. *Arch Osteoporos* 2021;16:117.
- 5 Gonciulea A, Wang R, Althoff KN, et al. An increased rate of fracture occurs a decade earlier in HIV+ compared with HIV– men. *AIDS* 2017;31:1435–43.
- 6 Casado JL, Bañon S, Andrés R, et al. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int* 2013;doi: 10.1007/s00198-013-2506-3.
- 7 Lo Re V, Volk J, Newcomb CW, et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis c virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2012;56:1688–98.
- 8 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.
- 9 Angus B, Brook G, British HIV Association (BHIVA) Audit and Standards Sub-

Committee. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals (2019 interim update) 2019.

<https://sahivsoc.org/Files/Monitoring-Guidelines.pdf.pdf> (accessed February 25, 2023).

- 10 European AIDS Clinical Society. European Guidelines for the treatment of people living with HIV (PLWH). Version 11.1 October 2022 2022.
https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf (accessed February 25, 2023).
- 11 Vizcarra P, Moreno A, Vivancos MJ, et al. Improving Recognition of Fracture Risk in People with Human Immunodeficiency Virus: Performance and Model Contribution of Two Common Risk Assessment Tools. *AIDS Patient Care STDS* 2023;37:11–21.
- 12 Yin MT, Shiao S, Rimland D, et al. Fracture prediction with modified-FRAX in older HIV-infected and uninfected men. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:1.
- 13 Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, et al. La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:645–53.
- 14 Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17–28.
- 15 Kwak MK, Lee EJ, Park JW, et al. CD4 T cell count is inversely associated with lumbar spine bone mass in HIV-infected men under the age of 50 years. *Osteoporos Int* 2019;30:1501–10.
- 16 Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at

the end. *AIDS Rev* 2016;18:59–68.

- 17 Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012;344:e3427–e3427.
- 18 Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 2015;162:W1–73.
- 19 Livingstone SJ, Guthrie B, McMinn M, et al. Derivation and validation of the CFracture competing risk fracture prediction tool compared with QFracture in older people and people with comorbidity: a population cohort study. *Lancet Heal Longev* 2023;4:e43–53.
- 20 van Geloven N, Giardiello D, Bonneville EF, et al. Validation of prediction models in the presence of competing risks: a guide through modern methods. *BMJ* 2022;doi: 10.1136/bmj-2021-069249:e069249.
- 21 Leslie WD, Lix LM, Wu X. Competing mortality and fracture risk assessment. *Osteoporos Int* 2013;24:681–8.
- 22 Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int* 2012;23:423–31.
- 23 Martínez-Lacalzada M, Viteri-Noël A, Manzano L, et al. Predicting critical illness on initial diagnosis of COVID-19 based on easily obtained clinical variables: development and validation of the PRIORITY model. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1838–44.
- 24 Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev*

- Cardiol 2016;23:214–23.
- 25 Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30:3–44.
- 26 Tran T, Bliuc D, Pham HM, et al. A Risk Assessment Tool for Predicting Fragility Fractures and Mortality in the Elderly. *J Bone Miner Res* 2020;35:1923–34.
- 27 Beaudoin C, Jean S, Moore L, et al. Prediction of Osteoporotic Fractures in Elderly Individuals: A Derivation and Internal Validation Study Using Healthcare Administrative Data. *J Bone Miner Res* 2021;36:2329–42.
- 28 Reyes C, Estrada P, Nogués X, et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014;25:1751–8.
- 29 Lee P-H, Kok VC, Chou P-L, et al. Risk and clinical predictors of osteoporotic fracture in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *PeerJ* 2016;4:e2634.
- 30 Romme EAPM, Geusens P, Lems WF, et al. Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-step approach. *Respir Res* 2015;16:32.
- 31 Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine* 2012;42:190–5.
- 32 Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008;19:1431–44.
- 33 Yang J, Sharma A, Shi Q, et al. Improved fracture prediction using different FRAX adjustments in HIV-infected women. *AIDS* 2018;32:1699–706.

- 34 Rubin KH, Möller S, Holmberg T, et al. A New Fracture Risk Assessment Tool (FREM) Based on Public Health Registries. *J Bone Miner Res* 2018;33:1967–79.
- 35 Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033–46.
- 36 Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:1–12.

Accepted Article

TABLES

Table 1. Baseline characteristic of the population according to the presence of fragility fractures.

	No fracture (n=11,784)	Fragility fracture (n=115)	<i>p</i> -value
Sex, n (%)			
Male	9,994 (84.8)	86 (74.8)	0.003
Female	1,790 (15.2)	29 (25.2)	
Age, mean (SD)	40.1 (8.7)	49.8 (11.7)	<0.001
Age ≥ 50 years, n (%)			
Male	1531 (15.3)	38 (44.7)	<0.001
Female	305 (17.0)	17 (58.6)	
Alcohol use, n (%)	481 (8.4)	12 (16.9)	0.010
Active smoking, n (%)	2,992 (45.6)	34 (42.5)	0.58
IDU, n (%)	1,029 (8.6)	15 (0.3)	0.104
BMI, median (IQR)	23.3 (19.7, 26.0)	23.3 (20.5, 26.6)	0.38
Nadir CD4 cell count [cell/mm ³], median (IQR)	282 (140, 427)	158 (60, 284)	<0.001
Baseline CD4 cell count [cell/mm ³], median (IQR)	366 (182, 562)	266 (90, 473)	0.002
AIDS diagnosis ever, n (%)	2,099 (17.8)	36 (31.3)	<0.001
TDF use, n (%)	6,918 (66.9)	89 (78.1)	0.012
Ethnicity, n (%)			
White	8,906 (75.6)	97 (84.3)	0.29
Hispanic	1,831 (15.5)	12 (10.4)	
Black African or Caribbean	851 (7.2)	5 (4.3)	
Asian	42 (0.4)	0 (0)	
Arab	99 (0.8)	0 (0)	
Other/unknown	55 (0.5)	1 (0.9)	
Malignancy, n (%)	52 (0.4)	2 (1.7)	<0.001
Chronic kidney disease, n (%)	135 (1.9)	16 (18.6)	<0.001
Cardiovascular disease, n (%)	278 (2.4)	9 (7.8)	<0.001
COPD, n (%)	52 (0.4)	2 (1.7)	0.039
Chronic liver disease, n (%)	2,165 (18.4)	38 (33.0)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	159 (1.3)	2 (1.7)	0.720
Use of immunosuppressors (RA/SLE proxy), n (%)	7 (0.1)	1 (0.9)	0.075
Use of glucocorticoids, n (%)	12 (0.1)	0 (0.0)	0.99

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; IDU = Injecting drug users; IQR = interquartile

range; RA = rheumatoid arthritis; SD = standard deviation; SLE = systemic lupus erythematosus; TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

Accepted Article

Table 2. Prediction model for first fragility fractures in the CoRIS cohort

Variable	Initial model		Final model
	Sub Hazard ratio (95% CI)	Sub Hazard ratio (95% CI)	AUC (95% CI)
Age, per year	1.07 (1.05, 1.09)	1.07 (1.06, 1.09)	0.768 (0.722, 0.814)
Female sex	1.41 (0.89, 2.25)		
Alcohol use	1.31 (0.76, 2.25)		
Active smoking	0.88 (0.58, 1.35)		
Weight, per kg	0.99 (0.98, 1.01)		
Nadir CD4 cell count, per cell/mm ³	0.99 (0.99, 1.00)		
TDF use	1.10 (0.73, 1.63)		
Malignancy	1.47 (0.72, 3.02)		
Chronic kidney disease	2.36 (1.28, 4.37)	2.84 (1.63, 4.95)	
Cardiovascular disease	1.46 (0.65, 3.26)		
COPD	4.84 (0.84, 27.99)	5.94 (1.23, 28.73)	
Chronic liver disease	1.45 (0.94, 2.22)		

AUC= area under the receiving operator characteristic curve; CI = confidence interval;

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

Multivariable competing-risk regression analysis with multiple imputation; backward elimination of potential predictors.

Table 3. Five-year calibration of FRESIA for fragility fractures in the derivation cohort – CoRIS, 2004 – 2020

	Number at risk	Fractures, n	Observed rate [%] (95%CI)	FRESIA predicted risk [%], mean (SD)	O/E
All	11,899	115	4.93 (4.14, 5.51)	4.91 (5.92)	1.00
Quintile of risk					
1	2,641	10	2.28 (1.68, 3.02)	1.90 (0.14)	1.20
2	2,376	9	2.16 (1.50, 3.20)	2.50 (0.19)	0.86
3	2,544	12	3.90 (3.10, 4.82)	3.39 (0.32)	1.15
4	2,075	22	6.43 (5.25, 8.22)	4.90 (0.56)	1.31
5	2,263	62	9.42 (7.57, 12.40)	12.95 (10.54)	0.73
Age category, years					
<50	10,008	60	3.76 (3.26, 4.30)	3.31 (2.03)	1.14
50 - 65	1,669	36	10.30 (7.32, 12.72)	10.92 (6.22)	0.94
≥ 65	222	19	16.65 (9.71, 25.12)	32.85 (17.43)	0.51

CI= confidence interval; O/E= observed to expected (predicted) ratio; SD= standard deviation. Observed risks at five years were based on the cumulative incidence function, which accounts for the competing risk of death. Data are reported overall, by quintiles of predicted risk, and by age category.

Table 4. Ten-year calibration of FRESIA and FRAX for fragility fractures in the derivation cohort – CoRIS, 2004 – 2020

	Number at risk	Fractures, n	Observed rate [%] (95% CI)	FRESIA predicted risk [%] mean (SD)	O/E	FRAX predicted risk [%] mean (SD)	O/E
All	11,899	115	9.67 (6.86, 10.84)	9.65 (9.55)	1.00	2.45 (1.11)	3.95
Quintile of risk							
1	2,641	10	3.17 (2.11, 4.69)	3.98 (0.30)	0.80	1.63 (0.12)	1.94
2	2,376	9	4.03 (2.99, 6.06)	5.19 (0.39)	0.78	1.82 (0.04)	2.21
3	2,544	12	7.33 (5.84, 9.83)	7.01 (0.66)	1.05	2.45 (0.18)	2.99
4	2,075	22	11.38 (9.20, 14.94)	10.05 (1.11)	1.13	2.7 (2.70)	4.21
5	2,263	62	23.03 (12.35, 27.07)	23.98 (15.26)	0.96	4.25 (1.65)	5.42
Age category, years							
<50	10,008	60	7.15 (5.60, 8.14)	6.79 (3.61)	1.05	2.28 (0.72)	3.14
50 - 65	1,669	36	20.72 (11.71, 25.24)	21.17 (10.13)	0.98	2.95 (1.28)	7.02
≥ 65	222	19	43.57 (15.94, 59.78)	53.87 (19.58)	0.80	5.88 (3.57)	7.41

CI= confidence interval; O/E= observed to expected (predicted) ratio; SD= standard deviation. Observed risks at ten years were based on the cumulative incidence function, which accounts for the competing risk of death. Data are reported overall, by quintiles of predicted risk, and by age category.

FIGURES

Figure 1. Area under the receiving operator characteristic curve for FRESIA and FRAX models in the derivation cohort – CoRIS, 2004 – 2020

Area under the curve and reported in parentheses, followed by 95% confidence intervals.

Accepted Article

Figure 2. Overall calibration of FRESIA and FRAX for fragility fractures in the derivation cohort – CoRIS, 2004 – 2020

Observed risks at five (A) and ten (B) years were based on the cumulative incidence function, which accounts for the competing risk of death. The reference line denotes ideal calibration, where observed to predicted (expected) ratios are equal to one.

Accepted Article

Figure 3. Calibration of FRESIA in the complete case cohort

Observed risks at five (A) and ten (B) years were based on the cumulative incidence function, which accounts for the competing risk of death. The reference line denotes ideal calibration, where observed to predicted (expected) ratios are equal to one.

Accepted Article

Figure 4. Reclassification of the ten-year predicted risk of fragility fractures by FRESIA compared to FRAX

For each model, ten-year predicted fracture risk was categorized into <10%, 10-20% or $\geq 20\%$.

Accepted Article

Figure 5. (A) Proposed age-dependent intervention threshold for FRESIA based on the ten-year risk of a second fragility fracture during follow up in the derivation cohort. (B) Proportion of individuals by age in the derivation cohort and in the complete case cohort below (green) and above (red) the proposed age-dependent intervention threshold.

Numbers in the red area refer to the percentage that exceed a given threshold at each age interval.

Accepted Article

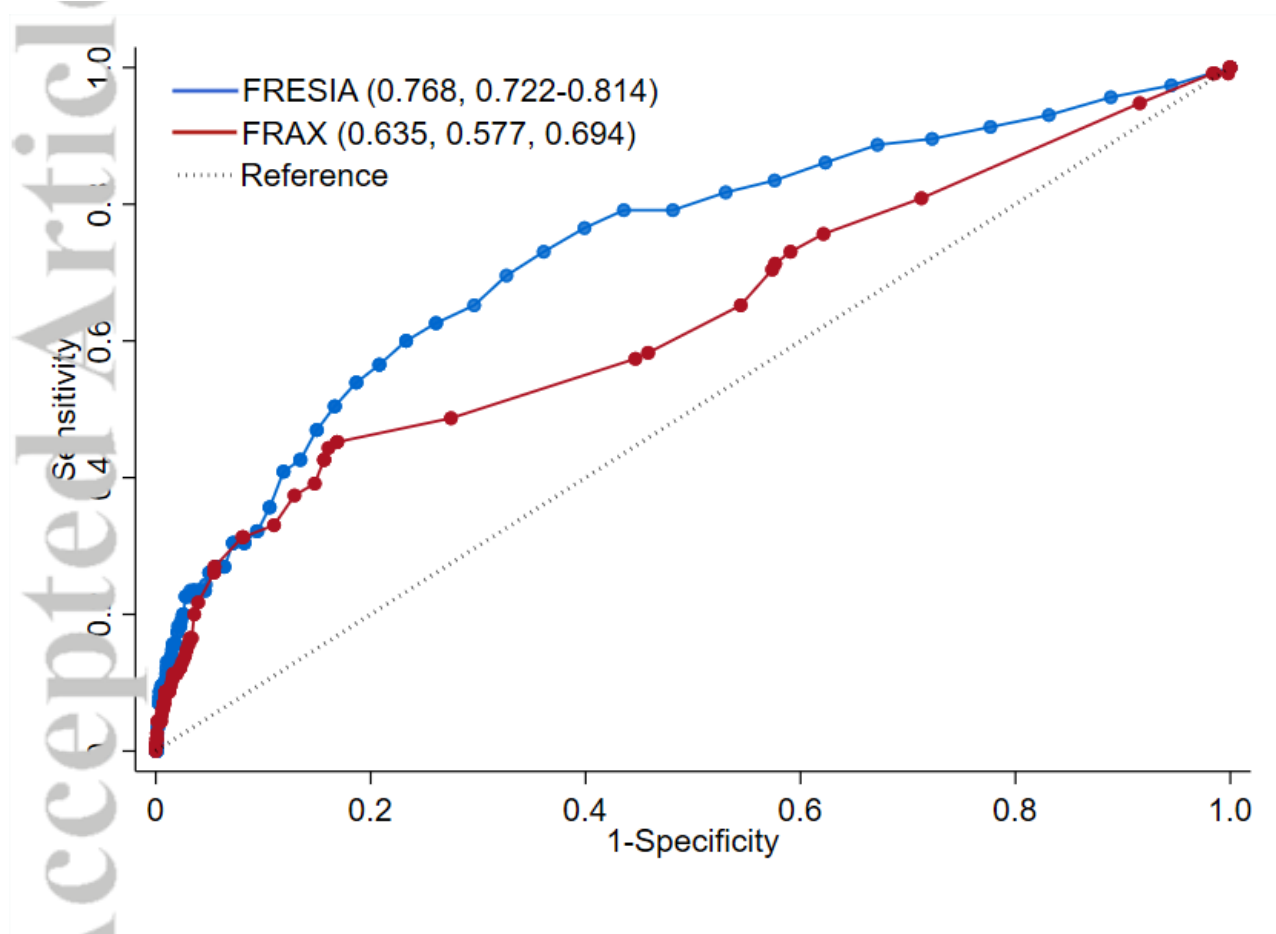


Figure 1.tif

Accepted Article

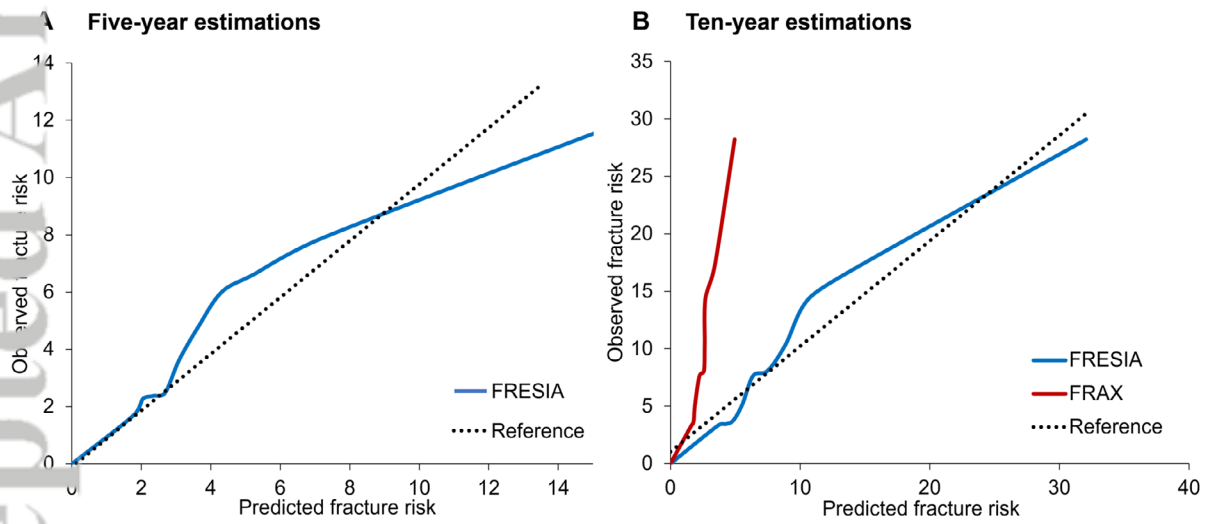


Figure 2.tif

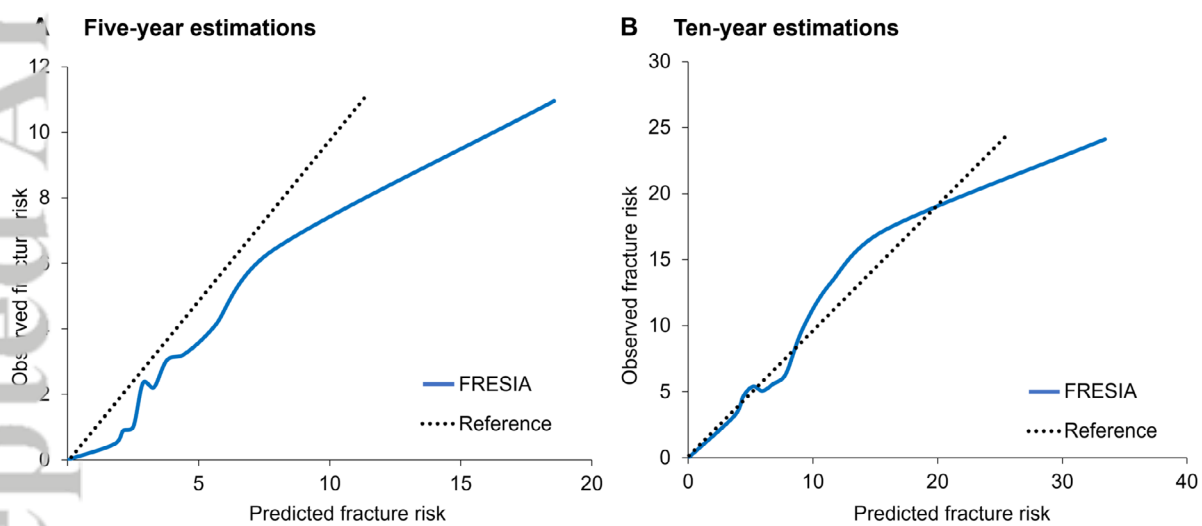


Figure 3.tif

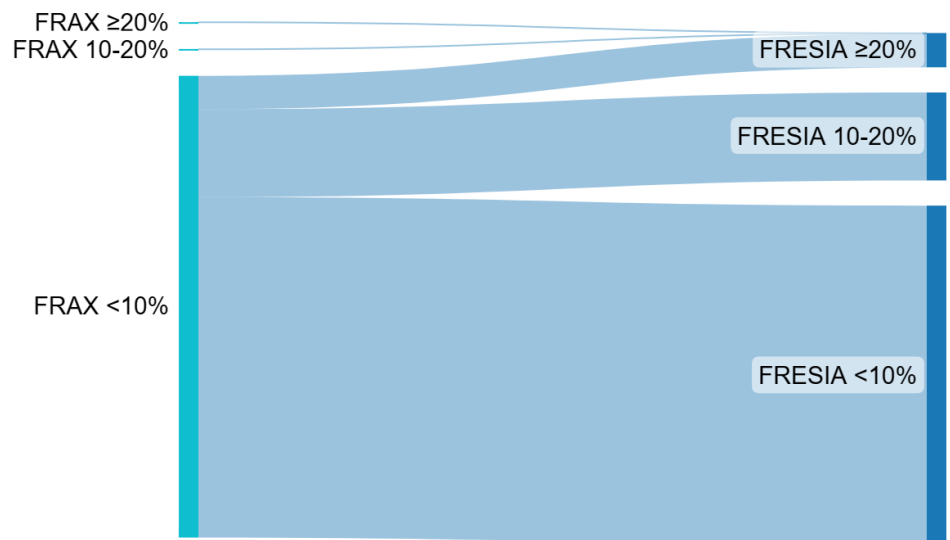


Figure 4.png

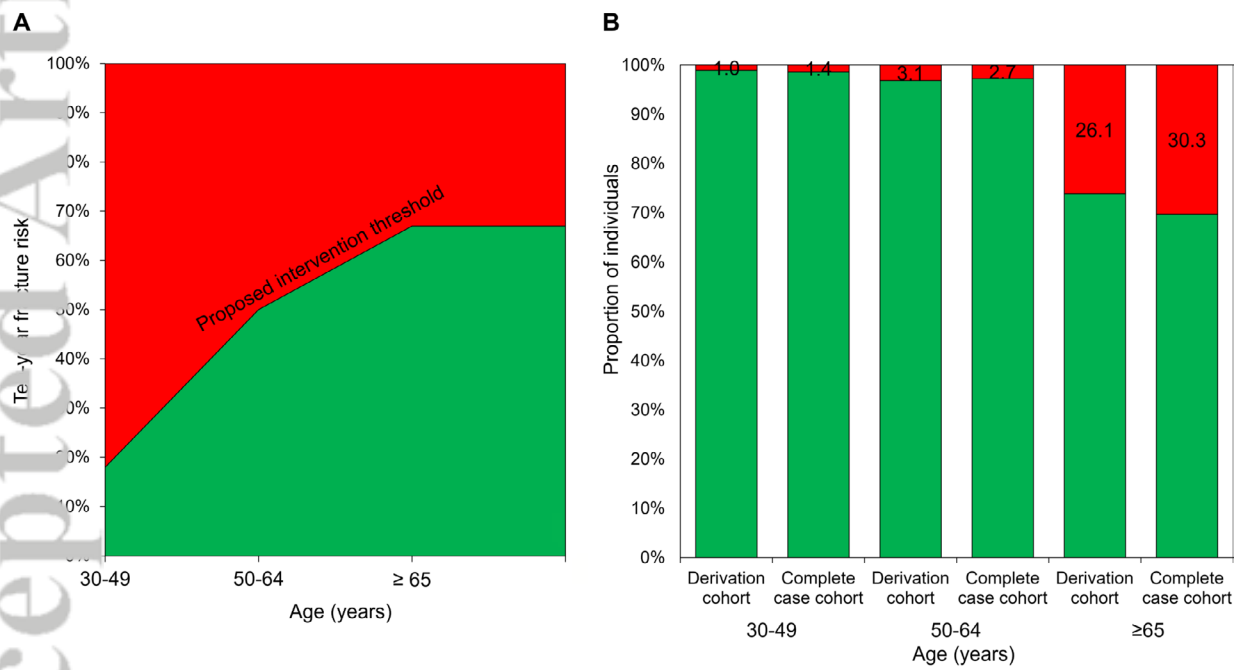


Figure 5.tif



Universidad
de Alcalá