

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL
TENOFVIR EN LA MASA MINERAL
OSEA DE PACIENTES CON
INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH**



ANDRÉS LUIS RUIZ SANCHO

GRANADA, 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Andrés Luis Ruiz Sancho
D.L.: GR 852-2013
ISBN: 978-84-9028-450-6

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral ha sido realizado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario San Cecilio, Granada, bajo la dirección de los doctores Dr. D. Jorge Parra Ruiz, Dr. D. Leopoldo Muñoz Molina, Dr. D. José Hernández Quero.

Directores:

J. Parra Ruiz

L. Muñoz Molina

J. Hernández Quero

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, y sin ningún género de duda, quiero agradecer y tener en cuenta a los pacientes, son la razón de ser de mi trabajo tanto clínico como científico. Son la raíz de mi vocación, a los que me dedico y considero mis prójimos.

Agradecer al Servicio de Medicina Interna, desde celadores, pinches, auxiliares, enfermeras, residentes y compañeros médicos. Especialmente agradecer a la Unidad de Enfermedades Infecciosa con todos sus componentes porque sin su trabajo éste trabajo no habría sido posible. Agradecer al Servicio de Microbiología, al Servicio de Análisis Clínico y al servicio de Medicina Nuclear igualmente, tampoco sería posible éste trabajo sin el suyo.

Gracias a Valme, gracias a su trabajo el mío ha sido posible.

Tengo que agradecer a Maria Angeles y a Pepe su ejemplo médico y humano.

Tengo que darles las gracias a tantos profesionales que me han enseñado a ser médico, quiero resaltar a José Luis Aguilar, Antonio Diez, José María Bermúdez, Francisco González, Don José Rico Irlles, Don Blas Gil Extremera. A los compañeros de Patología General. Y agradecer a Antonio Rodríguez Cuartero.

Gracias a mis directores de Tesis, Jose, Jorge y Leo. Jose siempre un maestro. Jorge ejemplo de tesón y conocimiento. Leo fiel consejero.

Gracias a mis amigos, la suerte que tengo de contar con ellos.

Gracias a mi familia. Gracias a mis hermanos, Ana, Diego, Luis, Fernando, África, Teresa y Benjamín. Ejemplo y motor de mi vida.

Gracias a mis padres, a su entrega y sacrificio.

Gracias a Patricia, a su generosidad, paciencia y amor.

Y gracias a Dios

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

1.-INTRODUCCIÓN

1.1.- Infección por el VIH.

1.1.1.- Antecedentes históricos

1.1.2.- Características generales del VIH

1.1.2.1.- Taxonomía

1.1.2.2.- Estructura

1.1.2.3.- Ciclo Biológico

1.1.3.- Fármacos antirretrovirales

1.1.3.1.- Inhibidores de la transcriptasa inversa (RT).

1.1.3.1.- Inhibidores de la RT análogos de los nucleósidos/nucleótidos (ITIAN).

1.1.3.2.- Inhibidores de la RT no análogos de los nucleósidos (ITINAN).

1.1.3.2.- Inhibidores de la proteasa (IP)

1.1.3.3.- Inhibidores de la entrada y la fusión.

1.1.3.4.- Inhibidores de la integrasa.

1.1.4.- Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral.

1.1.4.1.- Alteraciones metabólicas y de la distribución de la grasa corporal.

1.1.4.2.- Toxicidad cutánea.

1.1.4.3.- Toxicidad digestiva.

1.1.4.4.- Toxicidad hepática.

1.1.4.5.- Toxicidad neuropsiquiátrica.

1.1.4.6.- Toxicidad muscular.

1.1.4.7.- Toxicidad renal.

1.1.5.- Afectación ósea en la infección crónica por el VIH.

1.1.5.1.- Acción del VIH sobre la desmineralización ósea.

1.1.5.2.- Efecto del tratamiento antirretroviral en la enfermedad ósea.

1.1.5.3.-Mecanismos de los antirretrovirales relacionados con la desmineralización ósea.

1.1.5.3.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos. Tenofovir.

1.1.5.3.2. Inhibidores de la proteasa.

1.1.5.3.3. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

1.1.5.3.4. Reconstitución inmunológica.

1.2.- Densidad mineral ósea.

1.2.1.- Osteoporosis/ Osteopenia.

1.2.2.- Densitometría ósea.

1.3.- Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF).

1.3.1.- Estructura y mecanismo de acción.

1.3.2.- Actividad *in vitro*.

1.3.3.- Farmacocinética.

1.3.3.1.- Absorción.

1.3.3.2.- Distribución.

1.3.3.3.- Eliminación.

1.3.3.4.- Farmacocinética en situaciones especiales.

1.3.3.5.- Dosificación.

1.3.4.- Interacciones farmacológicas.

1.3.4.1.- Antirretrovirales.

1.3.4.2.- Otros fármacos.

1.3.5.- Eficacia.

2.- OBJETIVOS.

2.1.- Objetivo general.

2.2.- Objetivos específicos.

3.- PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1.- Población de estudio.

3.1.1. Criterios de inclusión.

3.1.2. Criterios de exclusión.

3.2.- Intervenciones

3.3.- Diseño del estudio.

3.4.- Determinaciones clínicas

3.4.1.- Densitometría ósea, DXA.

3.4.2.- Determinaciones laboratorio.

3.5.- Análisis estadístico.

3.5.1.- Estadística descriptiva.

3.5.2.- Estadística inferencial

4.- RESULTADOS.

4.1.- Características de la población estudiada.

4.2.- Relación entre la masa mineral ósea y la exposición al Tenofovir.

4.3.- Prevalencia de Osteoporosis y Osteopenia.

4.3.1.-Factores relacionados con el desarrollo de Osteoporosis y de Osteopenia.

4.4.- Relación entre la masa mineral ósea y la exposición a los Inhibidores de la proteasa.

5.- DISCUSIÓN.

5.1.- Efectos del Tenofovir sobre la desmineralización ósea.

5.2.- Relación entre el Tenofovir y el diagnóstico de Osteoporosis/Osteopenia.

5.3.- Relación entre los Inhibidores de la Proteasa y la desmineralización ósea.

6.- CONCLUSIONES.

7.- RESUMEN.

8.- BIBLIOGRAFIA.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC: Epivir, lamivudina.

ABC: Abacavir.

AUC: Área bajo la curva.

ADN: Ácido dexoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATVr: Atazanavir potenciado con ritonavir.

AZT: Zidovudina.

CDC: Centers for Disease Control.

CONUT: Índice de Control Nutricional.

CV: carga viral del VIH.

D4T: Estavudina.

ddI: Didanosina.

DMO: Densidad mineral ósea.

DRVr: Darunavir potenciado con ritonavir.

DXA ó DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual, densitometría.

EFV: Efavirenz.

ENF: Enfuvirtide.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ETR: Etravirina.

FA: Fosfatasa alcalina.

FG: Filtrado glomerular.

FOSr: Fosamprenavir potenciado con ritonavir.

FTC: Emtricitavina.

HTLV: Virus linfotrópico humano.

IDV: Indinavir.

IL-1: Interleukina 1.

IL-6: Interleukina 6.

IMC: Índice de masa corporal.

INF- γ : Interferon gamma.

IP: Inhibidor de la proteasa.

- IP/r:** Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.
- ITIAN:** Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos.
- ITIANt:** Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos.
- ITINAN:** Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.
- LAV:** Virus asociado a linfadenopatías.
- LPVr:** Lopinavir potenciado con ritonavir.
- LSC:** Cambio menos significativo; del inglés *Least significant Changes*.
- LTR:** repetición terminal larga.
- MAPKinasa:** protein-kinasas activadas por mitógenos.
- M-CSF:** Factor estimulante de colonias de macrófagos.
- MRP:** Proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos.
- MVC:** Maraviroc.
- NFV:** Nelfinavir.
- NFκB:** factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B.
- NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey.
- NVP:** Nevirapina.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- OPG:** Osteoprotegerina.
- PMO:** Proteína morfogénica ósea.
- PPARγ:** receptor de peroxisoma-proliferador activado gamma.
- PTH:** Hormona paratiroidea.
- RAL:** Raltegravir.
- RANKL:** ligando del receptor activador del factor nuclear κB.
- RANK:** receptor activador del factor nuclear κB.
- RPV:** Rilpiravina.
- RT:** Transcriptasa inversa.
- RTV:** Ritonavir.
- RUNX-2:** Factor de transcripción relacionado Runt.
- SQV/r:** Saquinavir potenciado con ritonavir.
- TAR:** Tratamiento antirretroviral.
- TARGA:** Tratamiento antirretroviral de gran actividad.
- TDF:** Tenofovir disoproxil fumarato.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TPV: Tipranavir.

TRAF-6: receptor de TNF asociado al factor 6.

VHB: Virus de hepatitis B.

VHC: Virus de hepatitis C.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Vit D: Vitamina D.

1 - INTRODUCCIÓN

1.1.- Infección por el VIH.

1.1.1.- Antecedentes históricos.

A principios del siglo XX aparecen las primeras investigaciones sobre los retrovirus. Se identifican en animales unos agentes transmisibles capaces de inducir leucemias y tumores: los retrovirus.

En el año 1970, Temin¹ y Baltimore² descubrieron la transcriptasa inversa (RT) demostrando que el ciclo de vida de los retrovirus, virus que su material genético es el ácido ribonucleico (ARN), incluían una forma intermedia de ácido dexoxirribonucleico (ADN) que denominaron provirus.

A final de la década de los 70 del pasado siglo, se comunicó en Hospitales de San Francisco y New York, varios casos de pacientes jóvenes, previamente sanos, la aparición de infecciones oportunistas y tumores hasta entonces únicamente descritos en pacientes trasplantados o con enfermedades oncológicas, que recibían terapia inmunosupresora^{3,4,5}. Este nuevo proceso inmunodepresor, de etiología desconocida en el momento, se denominó Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En los siguientes años se constató una progresiva extensión de la enfermedad con una amplia distribución geográfica. Estos datos, junto con los antecedentes epidemiológicos de los pacientes, llevaron a sospechar la etiología infecciosa del síndrome y a postular como vías de transmisión los contactos sexuales, la inyección de sangre o hemoderivados, así como, la vía transplacentaria. Dadas las características epidemiológicas del síndrome el déficit inmunitario, debido a una disminución selectiva de linfocitos CD4, la investigación se centró en la posibilidad de un retrovirus como agente causal.

El primer retrovirus humano, el virus linfotrópico-T humano de tipo I (HTLV-I), causante de la leucemia de células T del adulto fue aislado en 1980 por Poiesz⁶. Dos años después fue descubierto el HTLV-II por Kalyanaraman⁷ en un enfermo afectado de leucemia de células peludas. El grupo de investigadores dirigidos por Montagnier aisló un virus linfotrópico en un ganglio de un paciente con linfadenopatías al que denominaron virus asociado a la linfadenopatía (LAV)⁸. Asimismo el grupo de Robert Gallo describió otro retrovirus⁹, al que denominaron virus linfotrópico humano de células T (HTLV-III). Posteriormente se confirmó que LAV y HTLV-III eran el mismo virus, admitiéndose una nueva denominación, la de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), para el agente causal del SIDA¹⁰. En 1986, Clavel y colaboradores¹¹ describieron en pacientes con SIDA en África Occidental un virus antigénicamente relacionado que fue denominado VIH-2 para diferenciarlo del inicial que se denominó VIH-1.

1.1.2.- Características generales del VIH.

1.1.2.1.- Taxonomía.

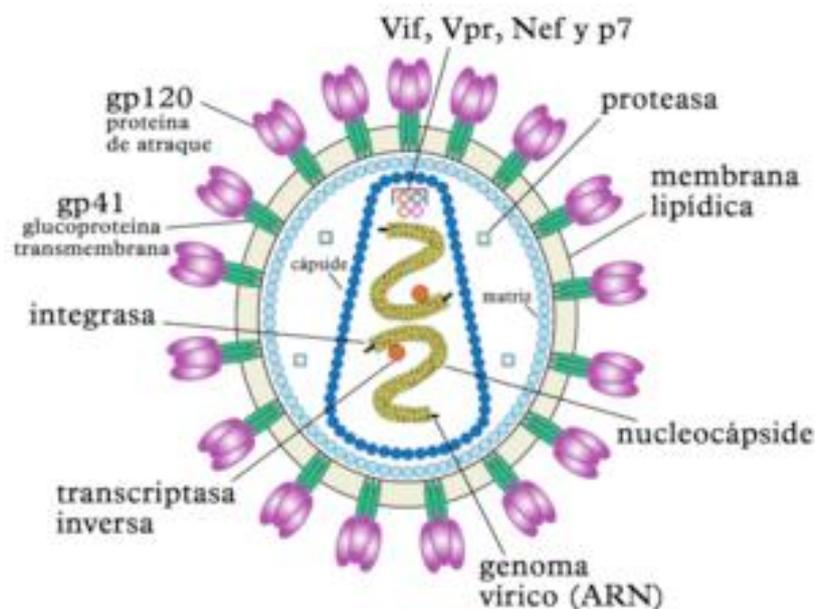
El VIH pertenece a la familia de *Retroviridae*, subfamilia de *Lentivirinae*. Los retrovirus constituyen una familia grande y diversa de virus ARN envueltos que se caracterizan por tener como material genético ARN en la partícula viral y ADN cuando se encuentran en la célula infectada. Utilizan como estrategia de replicación la transcripción del ARN del virión en un ADN lineal de doble cadena con la integración posterior en el genoma del huésped. El cambio de uno a otro tiene lugar por la acción

de una enzima ADN polimerasa dependiente de ARN presente en el virus, la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (RT). Los retrovirus infecciosos se agrupan en siete géneros¹². Los retrovirus humanos se clasifican en tres subfamilias: *Lentivirinae*, *Oncovirinae* y *Espumavirinae*¹³.

1.1.2.2.- Estructura del VIH -1.

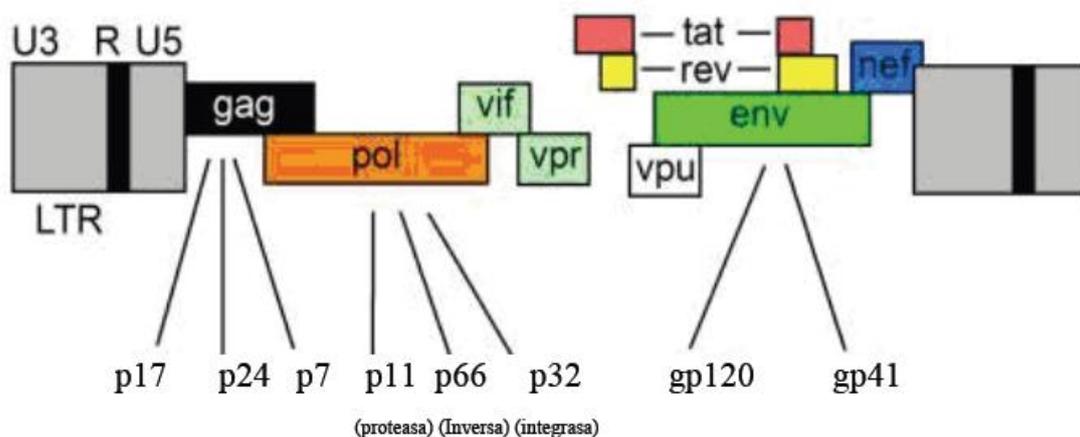
El VIH-1 está formado por una partícula esférica de 80-100 nm. Posee una envoltura lipido-proteica derivada de la célula del huésped, donde se insertan las glucoproteínas en 72 proyecciones externas y antígenos de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II derivadas también de las células huésped. La envoltura rodea a una nucleocápside icosaédrica denominada *core*, en cuyo interior se localiza el material genético y determinadas enzimas necesarias para el ciclo vital^{14,15}. (Figura 1.1.2.2.1).

Figura 1.1.2.2.1. Estructura del VIH-1.



El genoma del virus es un ARN de cadena única formado por dos hebras idénticas de 9.8 Kb de polaridad positiva (figura 1.1.2.2.2). Emplea la enzima transcriptasa inversa, presente en el virión para replicarse, dando lugar al ADN proviral que se integra en el genoma de la célula huésped. Este genoma viral posee tres genes estructurales principales; los denominados *gag*, *pol*, y *env*; y seis genes reguladores llamados *nef*, *tat*, *rev*, *vpr*, *vif* y *vpu*. En su forma de provirus, el genoma viral se encuentra flanqueado por unas secuencias repetidas (LTR) que le permiten la integración en el genoma celular y en las que se localizan los elementos reguladores de la iniciación de la transcripción viral.

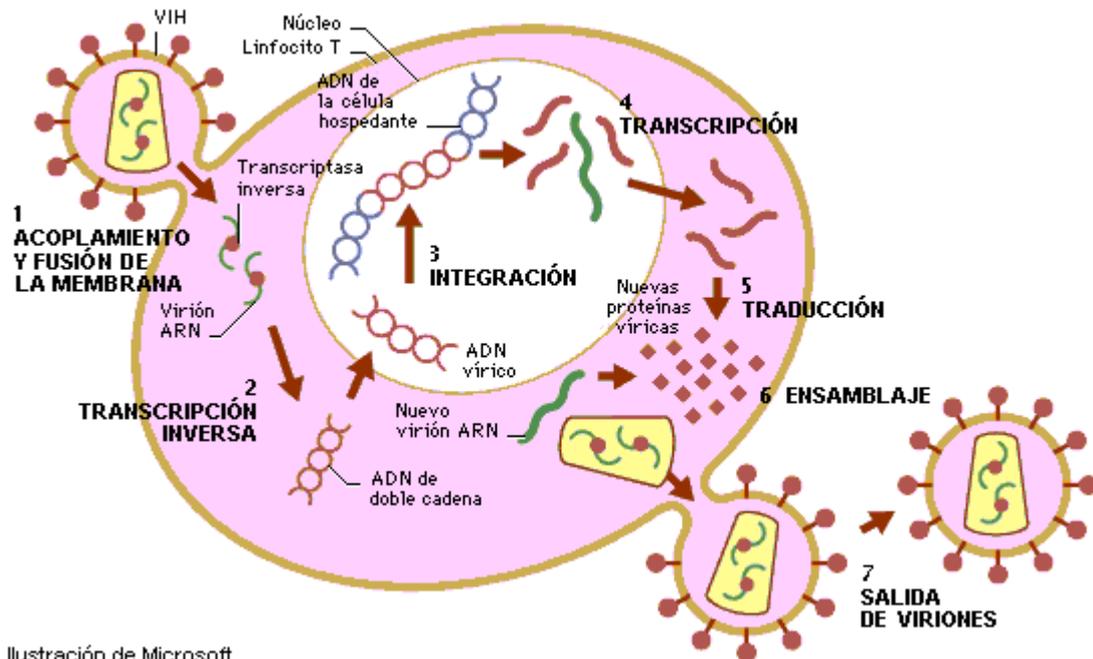
Figura 1.1.2.2.2. Genoma del VIH-1.



1.1.2.3.- Ciclo biológico del VIH-1.

El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas bien diferenciadas (figura 1.1.2.3.1): la fase temprana, que culmina con la integración del ADN proviral en el genoma celular. Y la fase tardía, que implica la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa¹⁶.

Figura 1.1.2.3.1. Ciclo Biológico del VIH.



El ciclo vital del virus comienza con la unión del virus al receptor de CD4 de la superficie celular, seguida por la fusión de la envoltura viral con la membrana celular y la liberación del core viral dentro del citoplasma. Se completa el proceso de la transcripción inversa y el DNA proviral se integra en el genoma de la célula huésped para formar el provirus. En presencia de una estimulación apropiada de la célula

huésped la LTR (repetición terminal larga) viral 5' es activa desde el punto de vista de la transcripción y se producen transcritos de ARNm viral. Estos en un principio se empalman para codificar mensajes cortos para las proteínas virales Tat, Rev, y Nef, pero Rev influye en el mecanismo de empalme celular, en el sistema de transporte del ARN o en ambos para producir ARNm sin empalmes que codifica proteínas estructurales y que también proporciona una fuente de transcritos genómicos para nuevas partículas virales.

No es propósito en esta tesis doctoral detallar las diferentes fases del ciclo biológico del VIH por considerarlo fuera del interés del trabajo, remitiendo a los lectores a la literatura detallada al respecto¹⁶.

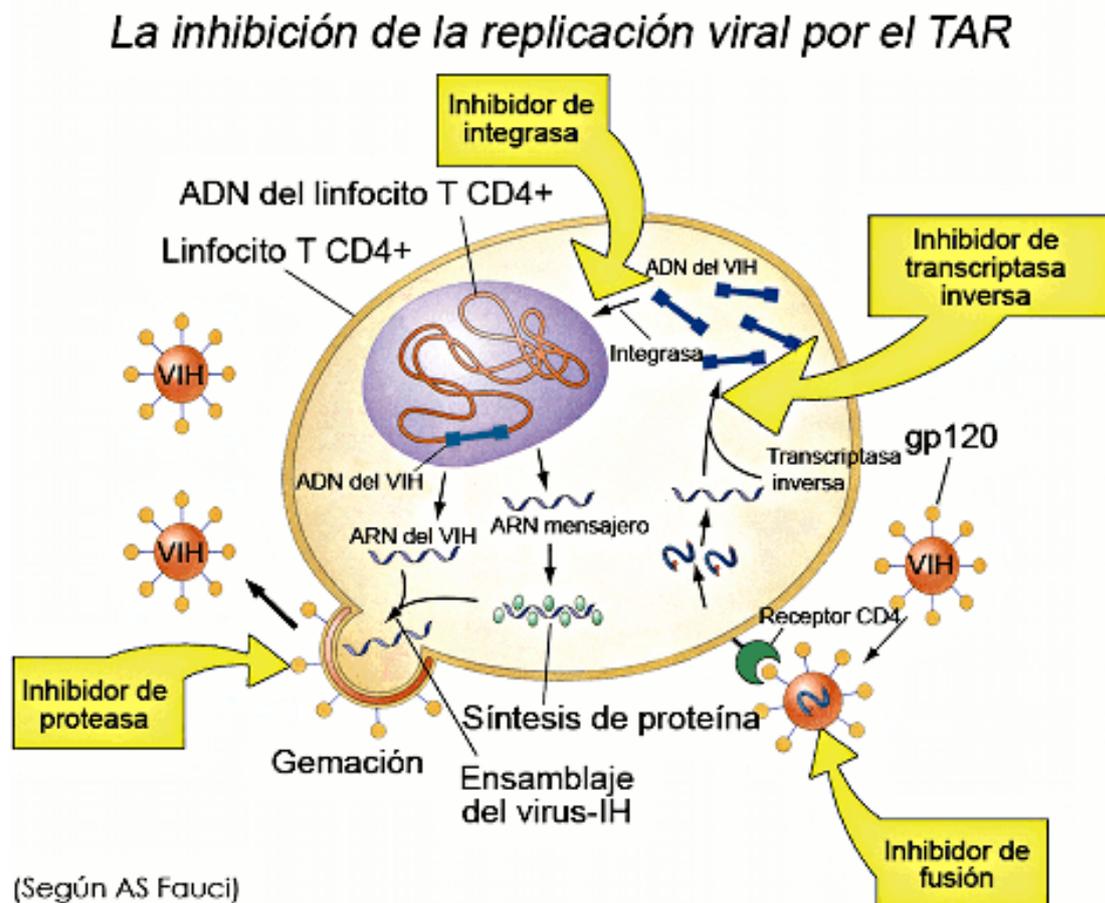
1.1.3.- Fármacos antirretrovirales.

La erradicación completa del VIH no es posible con los fármacos antirretrovirales de los que disponemos actualmente. Ya que los virus que se encuentran integrados en el ADN celular, en estado de latencia en los linfocitos T CD4 desde los estadios iniciales de la infección aguda son capaces de persistir durante largo tiempo a pesar de que se logre una supresión prolongada de la replicación viral y de la viremia como demuestran los trabajos de Chun¹⁷ y Wong¹⁸. Los objetivos que llevan a iniciar el tratamiento antirretroviral son: reducir la morbilidad relacionada con el VIH y prolongar la supervivencia; mejorar la calidad de vida de los pacientes; restaurar y preservar la función inmunológica; lograr una supresión de la carga viral (CV); y prevenir la transmisión vertical del VIH.

Se deben diseñar estrategias terapéuticas que eviten o retrasen la selección de mutaciones que causen resistencias cruzadas y que limitarían la eficacia de los regímenes terapéuticos posteriores. Para lograr el éxito terapéutico, el paradigma actual de tratamiento debe contener tres fármacos activos pertenecientes a varias familias farmacológicas¹⁹. Esto supondrá una barrera genética, farmacocinética y farmacodinámica que dificultará al VIH desarrollar resistencias a los fármacos antirretrovirales^{20, 21}.

Cada clase de antirretrovirales ha sido diseñada para bloquear específicamente alguna de las diferentes fases del ciclo vital del VIH (figura 1.1.3.1).

Figura 1.1.3.1. Mecanismo de acción de los fármacos antirretrovirales.



Los fármacos antirretrovirales aprobados hasta el momento se clasifican en cuatro grupos principales: inhibidores de la RT análogos de los nucleósidos o nucleótidos (ITIAN); inhibidores de la RT no análogos de nucleósidos (ITINAN); inhibidores de la proteasa (IP); inhibidores de la entrada y la fusión; e inhibidores de la integrasa (tabla 1.1.3.1).

1.1.3.1.- Inhibidores de la transcriptasa inversa.

La RT, enzima fundamental en el ciclo biológico del VIH, es un heterodímero compuesto de dos subunidades denominadas p66 y p51. En la subunidad p66 se localiza el sitio activo de la enzima, formada por el dominio polimerasa unido al dominio RNasa H. El dominio polimerasa tiene una morfología peculiar, ya que recuerda la forma de una mano derecha, con tres subdominios denominados *fingers* (dedos), *palm* (palma), *thumb* (pulgar). La RT sintetiza ADN y utiliza como molde ARN (actividad ADN polimerasa ARN dependiente) o ADN (actividad ADN polimerasa ADN dependiente), y degrada ARN cuando se encuentra formando parte del complejo ARN-ADN (actividad RNasa H).

Los inhibidores de la RT se clasifican en dos grandes grupos en base a sus características moleculares, que determinan mecanismos de inhibición distintos para ambos grupos de fármacos:

-Inhibidores de la RT Análogos de los Nucleósidos o Nucleótidos (ITIAN).

-Inhibidores de la RT No Análogos de Nucleósidos (ITINAN).

Tabla 1.1.3.1. Fármacos antirretrovirales aprobados por la FDA.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA
ITIAN: ANALOGOS DE LOS NUCLEOSIDOS/NUCLEOTIDOS
ZIDOVUDINA (AZT)
DIDANOSINA (ddI)
ZALCITABINA (ddC)
ESTAVUDINA (d4T)
EMTRICITABINA (FTC)
LAMIVUDINA (3TC)
ABACAVIR (ABC)
TENOFOVIR DF (TDF)
ITINAN: NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS
NEVIRAPINA (NVP)
DELAVIRDINA (DLV)
EFAVIRENZ (EFV)
ETRAVIRINA (ETV, antes TMC-125)
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP_s)
NELFINAVIR (NFV)
SAQUINAVIR (SQV)
INDINAVIR (IDV)
RITONAVIR (RTV)
LOPINAVIR (LPV)
ATAZANAVIR (ATV)
FOSAMPRENAVIR (FPV)
TIPRANAVIR (TPV)
DARUNAVIR (DRV, antes TMC-114)
INHIBIDORES DE LA ENTRADA Y LA FUSION
ENFUVIRTIDE (ENF, antes T-20)
MARAVIROC (MVC)
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA
RALTEGRAVIR (RAL)

1.1.3.1.1.- Inhibidores de la RT Análogos de los Nucleósidos/Nucleótidos (ITIAN).

Los fármacos inhibidores de la RT análogos de los nucleósidos son estructuralmente semejantes a los nucleósidos naturales y, al igual que éstos, requieren ser trifosforilados en el citoplasma celular por una fosfoquinasa para ser biológicamente activos. Una vez fosforilados, compiten con los dNTPs en su incorporación a la cadena de ADN sintetizada por la RT²², interrumpiendo su proceso de síntesis, ya que carecen de grupo hidroxilo en la posición 3' del azúcar y los nuevos nucleótidos no se pueden unir a la cadena de ADN sintetizada.

Los inhibidores de la RT análogos de los nucleótidos actúan de forma similar a los análogos de los nucleósidos pero, al estar parcialmente fosforilados, necesitan menos fosforilaciones en el interior de la célula para ser activos.

En este grupo se encuentran: Zidotimidina o Zidovudina (AZT), Didanosina (ddI), Zalcitabina (ddC), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Emitricitabina (FTC), Abacavir (ABC) y Tenofovir (TDF).

De ellos, el Tenofovir (TDF) es un nucleótido inhibidor de la RT análogo de la timidina, con actividad *in vitro* frente a retrovirus y hepadnavirus. Se administra por vía oral como profármaco, Tenofovir disoproxil fumarato, convirtiéndose una vez absorbido en Tenofovir, que es la forma activa. A diferencia de los otros fármacos del grupo el TDF está monofosforilado, por lo que requiere menos reacciones metabólicas intracelulares para adoptar su forma activa. Por ser objeto de estudio de esta tesis será descrito con más detalle más adelante.

1.1.3.1.2.- Inhibidores de la RT No Análogos de Nucleósidos (ITINAN).

Los ITINAN no requieren activación metabólica intracelular. No se incorporan a la cadena de ADN a diferencia de los ITIAN. Los ITINAN se unen de forma no competitiva a un lugar cercano al centro catalítico de la enzima, una región hidrofóbica de la subunidad p66²³. Esta unión conduce a un cambio conformacional en la estructura de la enzima, que impide la colocación correcta del complejo molde-iniciador imposibilitando la polimerización del ADN²⁴.

Éstos fármacos no son activos frente a cepas de VIH-1 del grupo O ni frente al VIH-2. Algunas cepas del subtipo F también parecen mostrar una menor sensibilidad a estos fármacos²⁵.

Este grupo lo componen: Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Delavirdina (DLV), Etravirina (ETV). Recientemente ha aparecido una nueva generación de ITINAN con la introducción de la Rilpiravina (RPV)²⁶ con similar eficacia, menos efectos secundarios y nuevas vías de administración.

1.1.3.2. Inhibidores de la Proteasa.

La proteasa del VIH es un homodímero constituido por dos subunidades de 99 aminoácidos codificadas en el extremo 5' del gen *pol* que interaccionan con el sustrato a través de una hendidura situada en la zona de contacto entre ambas subunidades. Esta enzima actúa en la fase final del ciclo de replicación viral, participando en el procesamiento de las poliproteínas *Gag* y *Gag-Pol*.

Los fármacos inhibidores de la proteasa (IPs) se unen al centro activo de esta enzima compitiendo con sus sustratos naturales (*Gag* y *Gag-Pol*) lo que resulta en la formación de partículas virales inmaduras, y por lo tanto no infecciosas²⁷.

Este grupo está compuesto por: Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), Saquinavir (SQV), Lopinavir (LPV), Fosamprenavir (FOS), Atazanavir (ATV), Tipranavir (TPV), Darunavir (DRV)

1.1.3.3. Inhibidores de la entrada y la fusión.

Los inhibidores de la entrada se adhieren a las proteínas de superficie de las células T o a las proteínas de superficie del VIH. Para que el VIH se una y pueda entrar en las células T, las proteínas de la capa externa del VIH deben unirse a las proteínas de superficie de las células T. Los inhibidores de la entrada evitan que este proceso ocurra. Algunos inhibidores de la entrada se adhieren a las proteínas gp120 ó gp41 de la capa externa del VIH²⁸. Otros inhibidores utilizan la proteína CD4 ó los receptores de las quimiocinas CCR5 ó CXCR4 de la superficie de las células T²⁹. Si los inhibidores de la entrada logran adherirse eficientemente a las proteínas, están quedando bloqueadas impidiendo al VIH unirse a la superficie de las células T e integrarse en éstas células.

Este grupo de antirretrovirales lo componen: Enfuvritida (ENF, T-20), Maraviroc (MVC).

1.1.3.4. Inhibidores de la integrasa.

Los fármacos de este grupo actúan inhibiendo la acción de la integrasa del VIH, lo que bloquea la integración del ADN del virus en el ADN de la célula. Hasta el momento raltegravir (RAL) es el único fármaco de este grupo aprobado por la FDA y la EMEA³⁰. Una nueva generación de inhibidores de la integrasa, como elvitegravir (EVG) y Dolutegravir (DTG) se encuentra en diferentes momentos de desarrollo³⁰.

1.1.4. Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral.

Los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral (TAR) se caracterizan por aparecer con una frecuencia elevada, son de una gravedad moderada o alta y precisan de un manejo clínico complejo. Alguno de ellos puede afectar a la adherencia al TAR y es una de las causas principales de cambio justificado de la terapia de combinación antirretroviral en el paciente^{31,32,33}.

Clínicamente, la gravedad de los efectos adversos al TAR, a medio y largo plazo, es una de las principales causas de suspensión y modificación del tratamiento. Habiéndose establecido que la toxicidad del TAR puede justificar entre el 58% y el 64% de los cambios de tratamiento^{34,35}. Además se han analizado las causas de ingresos hospitalarios de los pacientes VIH encontrándose la toxicidad del TAR como responsable de un 6.4% de los mismos³³.

1.1.4.1. Alteraciones metabólicas y de la distribución de la grasa corporal.

La etiopatogenia de las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal parece de origen multifactorial, y es el TAR una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de éste tipo de alteraciones. Existen, además, efectos diferenciales para cada familia de antirretrovirales. Ambos efectos adversos aparecen frecuentemente asociados, aunque no necesariamente tienen porque aparecer juntos y aún se desconoce cuál es la exacta interrelación entre ambos. Su importancia clínica radica, en un primer lugar en su capacidad para incrementar el riesgo cardiovascular y en segundo lugar a la afectación negativa sobre la estética del paciente conllevando efectos negativos psicológicos y sociales en particular la alteración en la distribución de la grasa corporal³⁶.

Inicialmente las alteraciones metabólicas y de la distribución de la grasa corporal fueron descritas en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP) y al poco de introducirse éstos fármacos en la práctica clínica, hoy día está bien establecido que las alteraciones de la grasa pueden aparecer también en pacientes que han sido tratados exclusivamente con ITIAN, solos o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (ITINAN).

En el caso de la alteración de los lípidos es la hipertrigliceridemia la alteración más característica asociada a la infección por el VIH. En pacientes no tratados los triglicéridos se elevan con la progresión de la infección por el VIH por un mecanismo mediado por citoquinas pro inflamatorias. En los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, los triglicéridos pueden elevarse con los IPs en general y con efavirenz en particular. En el caso de los IPs la elevación de los triglicéridos parece que es

proporcional a la dosis de ritonavir utilizada como potenciador³⁷. Aunque se han demostrado diferencias en la capacidad de elevar los triglicéridos y en el perfil cardiovascular entre lopinavir/ritonavir y atazanavir según los resultados del estudio SLOAT³⁸.

Los incrementos de colesterol total y LDL colesterol junto con la reducción de HDL colesterol tienen un impacto negativo aumentando considerablemente el riesgo cardiovascular. La reducción de HDL colesterol es un efecto de la infección por el VIH que no logra restablecerse con el tratamiento antirretroviral.

Otras alteraciones metabólicas es la hiperlactacidemia que es relativamente frecuente en pacientes tratados con ITIAN. El efecto secundario específico del grupo más importante de los ITIAN es un cuadro de acidosis láctica con esteatosis hepática que es de baja incidencia pero muy importante porque si no se detecta a tiempo puede llegar a ser mortal. La etiología se achaca a la toxicidad mitocondrial que producen los ITIAN.

1.1.4.2.- Toxicidad cutánea.

Todos los grupos de antirretrovirales presentan, en mayor o menor medida, toxicidad a nivel cutáneo. Sequedad cutánea y de mucosas se ha descrito con Zidovudina, Didanosina y Lamivudina. Úlceras en la mucosa oral con Zalcitabina y Nevirapina. Hiperpigmentación cutánea, Zidovudina. Exantema puede aparecer con cualquiera de los IPs, con Nevirapina, Efavirenz y Etravirina. Foliculitis, sequedad, descamación y prurito con Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir. Alopecia con Indinavir, Ritonavir^{39,40}. La importancia clínica de la toxicidad cutánea es variable, desde trastornos fácilmente controlables con mayor cuidado, higiene e hidratación de la piel, hasta manifestaciones

clínicas graves que obligan a la suspensión del tratamiento implicado. En este sentido, las reacciones adversas clínicamente más importantes son el exantema asociado a Nevirapina y la reacción de hipersensibilidad a Efavirenz⁴¹.

1.1.4.3.- Toxicidad digestiva.

La toxicidad sobre el sistema gastrointestinal asociada al TAR es muy frecuente. Se traducen habitualmente como náuseas, vómitos y diarrea. La diarrea es un efecto adverso característico y frecuente de todos los IP⁴². La etiología es multifactorial y su manejo clínico se basa en una buena información al paciente haciendo que se incorporen medidas higiénicas y dietéticas, junto con la utilización de fármacos antieméticos (metoclopramida, domperidona) o de fármacos antidiarréicos (loperamida, metamucil, fibra soluble).

1.1.4.4.- Toxicidad hepática.

Los ITIAN son los fármacos antirretrovirales menos hepatotóxicos, a pesar del cuadro de acidosis láctica con esteatosis hepática que es específica de éste grupo y es un cuadro grave. Los inhibidores de la proteasa, especialmente potenciados con Ritonavir, pueden producir elevaciones graves de las encimas hepáticas. Ya sea por toxicidad directa o como una manifestación del síndrome de reconstitución inmune en paciente co-infectados con el VHB y/o con VHC. En cuanto a los ITINAN, la hepatotoxicidad es un efecto adverso frecuente de Nevirapina y Efavirenz, no así de la Etravirina^{41,43}.

Esta toxicidad hepática de los ITINAN parece ser más incidente cuando existe coinfección con virus hepatotrópo VHB y VHC⁴⁴. El manejo clínico de la hepatotoxicidad se base en descartar otros factores causales (hepatitis virales, alcoholismo, etc.). Realizar una vigilancia estrecha con controles analíticos periódicos, en el caso de un aumento de transaminasas mayor de 5 veces el valor límite de la normalidad considerar la supresión del tratamiento, siendo esto obligado si el aumento de transaminasas es mayor de 10 veces el valor límite de la normalidad, existiese clínica de hipersensibilidad, fallo hepático o acidosis láctica.

1.1.4.5.- Toxicidad neuropsiquiátrica.

Es el perfil de toxicidad característico de Efavirenz. Aparece con una frecuencia del 20-25% y es dosis dependiente. Se manifiesta en las primeras semanas de tratamiento, su etiología no es conocida, pero parece estar relacionada con niveles plasmáticos de Efavirenz superiores a 4 mg/mL⁴⁵.

Otras toxicidades neurológicas que merecen ser comentadas es la Neuropatía periférica. Ésta afectación se ha asociado a algunos ITIAN (Zalcitabina, Didanosina, Estavudina) con una frecuencia elevada, entre el 12%-45%. La etiología parece estar relacionada con una interacción entre citoquinas y factores de crecimiento neuronal o con la existencia de neuropatía previa u otros factores precipitantes (alcoholismo, desnutrición, diabetes, etc.). Las manifestaciones clínicas son similares con presencia de hipoestesia, parestesia y dolor en extremidades⁴⁶.

1.1.4.6.- Toxicidad muscular.

La Zidovudina mediante mecanismo de toxicidad mitocondrial es capaz de provocar miopatía de forma infrecuente pero es potencialmente grave⁴⁷. Otro fármaco con potencial toxicidad muscular es el raltegravir, con el que se han descrito casos de rabdomiolisis⁴⁸.

1.1.4.7.- Toxicidad renal.

La enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH se está poniendo de manifiesto como una de las comorbilidades más frecuentes. Las manifestaciones que pueden aparecer son muy variadas, pero uno de los problemas más habituales es la nefrotoxicidad de algunos fármacos y entre ellos destaca el Tenofovir.

La nefropatía afecta a más del 20% de pacientes con VIH, pasando desapercibida pues cerca del 75% de los casos de enfermedad renal no son diagnosticados, y sólo se identifican cuando existe un despistaje adecuado⁴⁹. La prevalencia de la enfermedad renal en la población VIH es superior a la existente en la población general⁵⁰, y cuando se estratifica la prevalencia de enfermedad renal de acuerdo a los diferentes grados de deterioro de la función renal se observa que entre un 3%-10% de la población VIH presenta deterioro de la función renal estadio 3 o superior⁵¹.

La hipofosforemia es uno de los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes asociados al VIH. En la era TAR de gran actividad se ha llegado a describir hasta en un 30% de pacientes, posiblemente por la implicación de algunos antirretrovirales. Dentro de las causas de hipofosforemia están: desnutrición, alcoholismo, pérdidas gastrointestinales,

osteomalacia, hiperparatiroidismo y síndrome de Fanconi. Éste último poco habitual pero que aparece por alteración tubular proximal^{52,53}. Los síntomas de hipofosforemia pueden darse de forma insidiosa, con poca expresividad y de forma inespecífica como astenia, dolores musculares y óseos, o bien de forma aguda pudiendo llevar a rbdomiolisis, hipotensión y hemolisis.

El Tenofovir, objeto de este trabajo de investigación se elimina, al igual que el fósforo, por el riñón a través de balance glomero-tubular, por lo que su homeostasis se altera si hay patología tubular, y fundamentalmente tubular proximal. Asimismo ya está bien demostrado que el Tenofovir puede provocar toxicidad renal desarrollando disfunción tubular y además esta toxicidad es dependiente de la dosis del TDF^{54,55}.

En este sentido y en relación al daño tubular antes mencionado, se han comunicado casos de osteomalacia relacionados con descenso de la reabsorción tubular de fósforo^{56,57,58}, siendo difícil de predecir qué porcentaje de pacientes con esta anomalía tubular van a desarrollar esta enfermedad, que podría constituir un efecto secundario a largo plazo sobre el metabolismo mineral óseo.

1.1.5.- Afectación ósea en la infección crónica por el VIH.

La presencia de osteoporosis u osteopenia se ha demostrado en la infección crónica por el VIH. La prevalencia de osteoporosis se estima en un 15%, siendo tres veces mayor que en individuos sanos⁵⁹. Tanto la osteopenia como la osteoporosis están empezando a ser de las complicaciones metabólicas más frecuentes en individuos infectados por el VIH⁶⁰. En un estudio realizado en nuestro país sobre 671 pacientes y con una media de seguimiento de 2.5 años la osteopenia y la osteoporosis se diagnosticaron con una prevalencia del 48% y del 23% respectivamente⁶¹.

Asimismo es conocida la presencia de osteonecrosis asociada a la infección por el VIH^{62,63}.

Estudios epidemiológicos han demostrado un mayor riesgo de fracturas en individuos VIH en comparación con la población general^{64,65}. Además, la población infectada por el VIH en los países Occidentales gracias a la presencia del TARGA está envejeciendo, por lo tanto, podemos esperar un aumento de la mortalidad y morbilidad relacionada con las enfermedades óseas en éstos pacientes⁶⁶.

Los factores que pueden predisponer al paciente con infección crónica por el VIH a un incremento en la prevalencia de osteoporosis no se han dilucidado completamente.

Existen múltiples factores que pueden predisponer a los pacientes infectados por el VIH a una disminución de la masa mineral ósea. La infección VIH en sí misma y el uso de TARGA son dos elementos que afectan a la masa mineral ósea⁶⁶.

Estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han demostrado asociaciones específicas con la disminución de la masa mineral ósea: regímenes de tratamiento que incluyen

inhibidores de la proteasa⁶⁷⁻⁶⁹; inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos/nucleósidos⁶⁹⁻⁷⁵; bajo índice de masa corporal (IMC) o bajo peso^{70,76,77}; edad avanzada⁷⁶; sexo femenino⁷⁶; consumo de tabaco⁷⁷; lipoatrofia⁷⁰; co-infección con virus hepáticos en mujeres⁷⁸; y un bajo recuento de células CD4⁷⁶.

Existe aún controversia sobre la pérdida de masa ósea en los pacientes VIH sobre qué responsabilidad tiene la infección en sí misma y cuanto se debe al tratamiento antiretroviral⁶⁶.

1.1.5.1.- Acción del VIH sobre la desmineralización ósea.

Existen estudios que sugieren que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana puede acelerar la desmineralización ósea, ya sea por el virus por sí mismo, por el estado inflamatorio crónico y la activación del sistema inmunológico. Estudios in vitro han demostrado que las proteínas virales pueden tener un efecto inhibitorio sobre la función osteoblástica^{79,80} y también efectos sobre la osteoclastogénesis⁸¹. (Tabla 1.1.5.1).

Figura 1.1.5.1.1. Homeostásis ósea

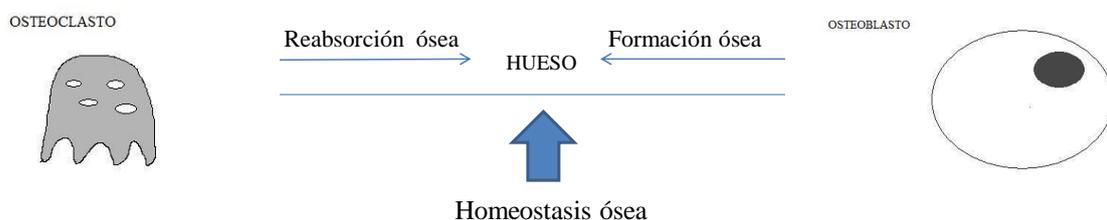
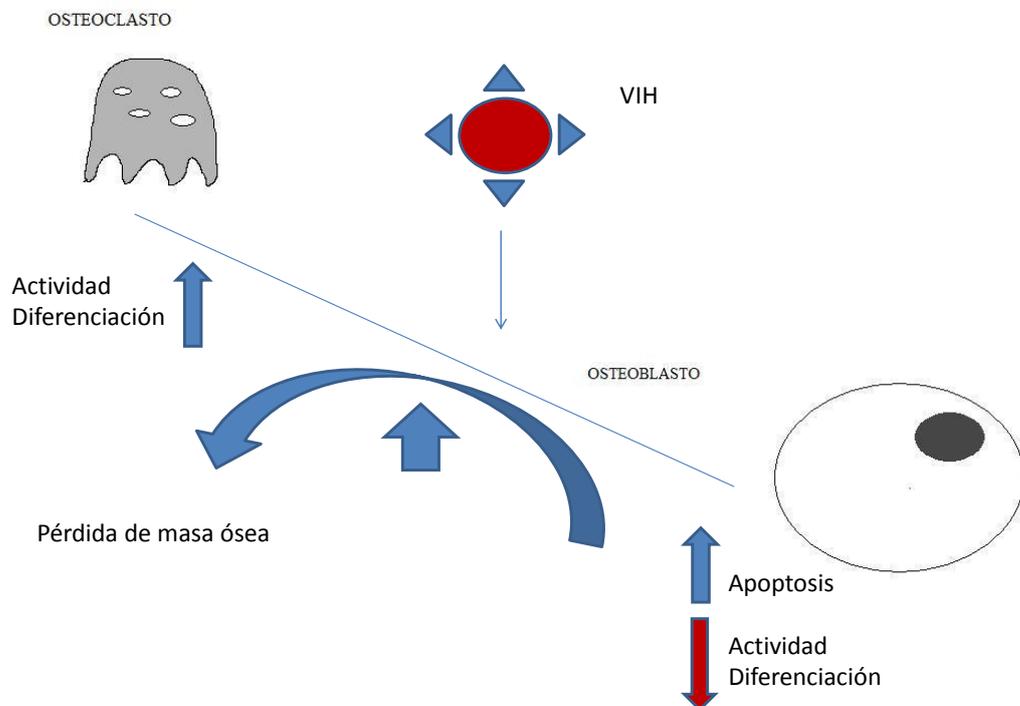


Tabla 1.1.5.1.1- Efectos de la infección VIH en las células óseas.

	Osteoblastos	Osteoclastos
Proteínas virales	Disminución de la función osteoblástica y aumento de la apoptosis. Disminuyen la diferenciación hasta osteoblastos	Aumento de la actividad osteoclástica.
Activación inmune y situación proinflamatoria	TNF α puede inducir apoptosis	RANKL, M-CSF y TNF α aumenta la diferenciación y su actividad

TNF: factor de necrosis tumoral; RANKL: receptor activado para el ligando del factor nuclear B; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos

Figura 1.1.5.1.2. Efecto del VIH sobre las células óseas.



La proteína del VIH gp120 aumenta la apoptosis entre los osteoblastos primarios⁷⁹. Asimismo, reduce el depósito de calcio, la actividad de la fosfatasa alcalina y disminuye la expresión relacionada con el factor de transcripción 2 (RUNX-2)⁷⁹.

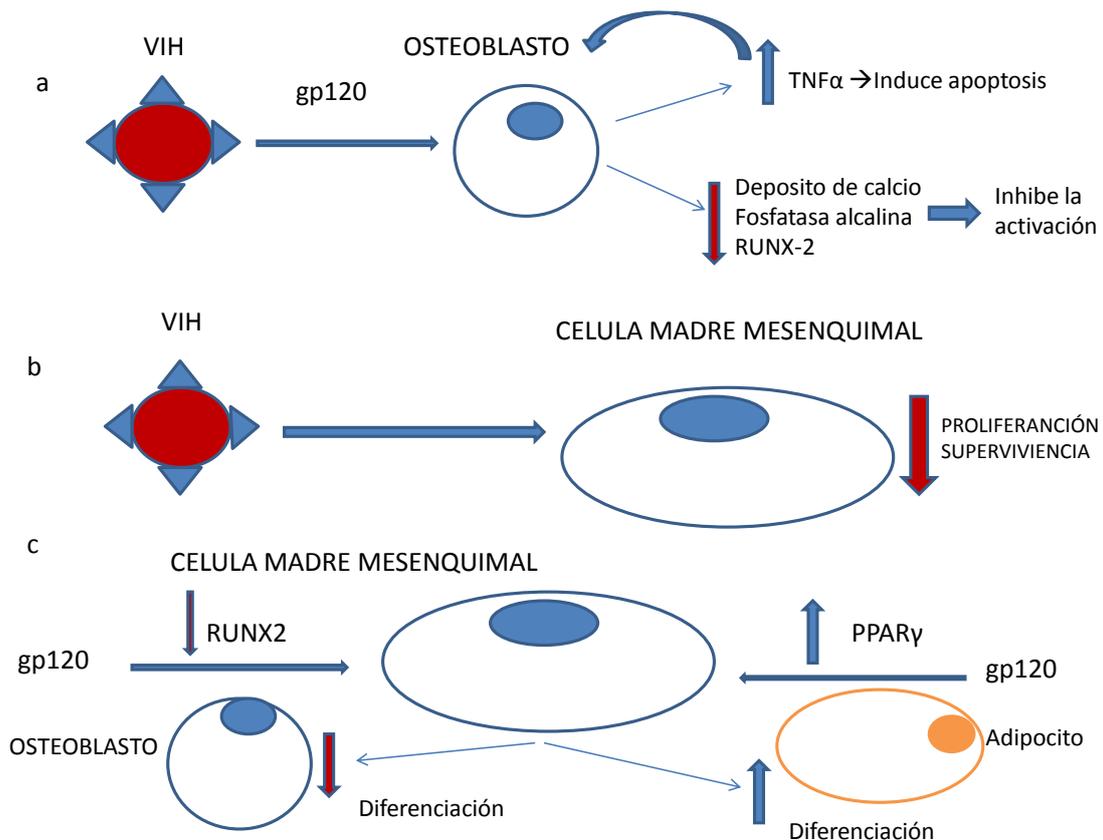
El VIH induce un deterioro de la diferenciación celular de células mesenquimales a osteoblastos pudiendo esto contribuir a una disminución de la actividad osteoblástica^{80,82}. Además de inhibir la proteína RUNX-2, la gp 120 es capaz de desencadenar la activación del receptor de peroxisoma-proliferador activado gamma (PPAR γ) provocando ambas situaciones una predilección de la diferenciación de la célula mesenquimal de osteoblastos a adipocitos^{80,82}.

La gp120 del VIH puede modular la función y el desarrollo de los osteoclastos. Se sabe que esta proteína activa la expresión de diferentes moléculas en las células mononucleares circulantes en sangre como el ligando de receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL), el cuál ejerce un papel central en el aumento de la actividad osteoclástica⁸¹. También la proteína reguladora del VIH (Vpr) aumenta la expresión de RANKL en células mononucleares circulantes⁸³. La suma del aumento de RANKL junto con los macrófagos infectados por el VIH produce un aumento significativo de la producción y secreción del factor estimulantes de colonias de macrófagos (M-CSF), favoreciendo esta citoquina la diferenciación a osteoclastos⁸⁴.

Existen evidencias que la inflamación sistémica que acompaña a la infección por el VIH puede estar asociada con cambios en la formación y reabsorción ósea^{85,86}. Se ha visto que la suma de RANKL y M-CSF junto con otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) aumentan la diferenciación a osteoclastos y la actividad osteoclástica, lo que favorece la reabsorción ósea⁸⁷. El TNF α produce apoptosis en los

osteoblastos primarios por mecanismo paracrinos y autocrinos⁷⁹. Algunos autores han encontrado correlación entre los niveles plasmáticos de carga viral del VIH y la concentración de TNF α ⁸⁸, y entre los marcadores de reabsorción ósea y la activación del TNF α ⁸⁵.

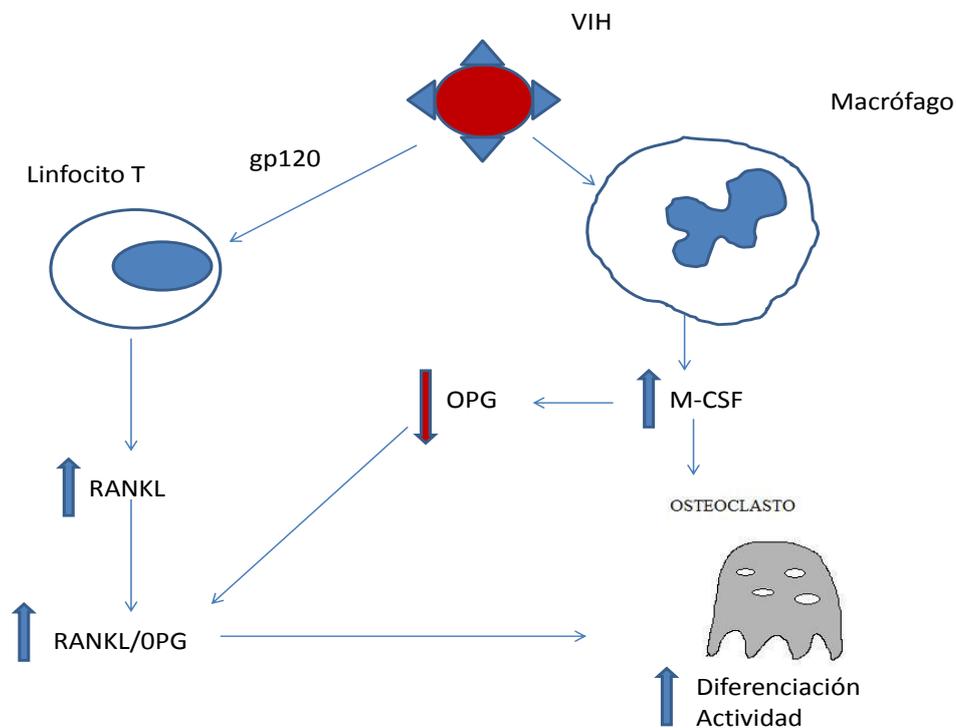
Figura 1.5.1.3. Mecanismos de acción en la afectación del VIH sobre el osteoblasto.



En algunas investigaciones clínicas se ha evidenciado una mayor prevalencia de osteopenia y/o osteoporosis en paciente infectados por el VIH no tratados con antirretrovirales que en el grupo control de no infectados por el VIH^{76,90,91}, y en algunos de estos estudios la duración de la infección por el VIH se ha correlacionado con la desmineralización ósea^{76,90}. Aunque estos datos sugieren que la infección por el

VIH en sí misma puede acelerar la desmineralización ósea, el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los trabajos no permite ajustar el riesgo con los tradicionales factores de riesgo para la baja densidad mineral ósea. Muchos de estos factores de riesgo tradicionales como el bajo peso, la inactividad física, el consumo reducido de calcio y vitamina D, el consumo de alcohol y tabaco, la exposición a opiáceos son más prevalentes en los individuos infectados por el VIH que en la población general⁶⁶.

Figura 1.5.1.4. Mecanismo de acción del VIH en el osteoclasto.



Las medidas basales de la DMO de los 600 pacientes naïve que han participado en el ensayo clínico GS903 ha facilitado información de gran interés para determinar la afectación del VIH y los antirretrovirales sobre la mineralización ósea⁹¹. En este estudio, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis fue del 26% y del 3%, respectivamente, significativamente mayor que en la población general, siendo la media

de edad de 36 años⁹¹. La menor DMO se asoció a menor peso, género masculino y mayor edad.

En resumen, existe una creciente evidencia que indica que la infección por el VIH juega un papel importante en la desmineralización ósea que se observa en estos pacientes y que puede ser mayor en aquellos sujetos con determinados factores de riesgo. Aunque el VIH tiene una responsabilidad *per se*, la activación inmune y la situación proinflamatoria asociada a una infección descontrolada del VIH también contribuye. Ésta situación se asocia con un incremento en la producción de citoquinas que interactúan con los osteoclastos y osteoblastos afectando a la mineralización ósea.

1.1.5.2.- Efecto del tratamiento antirretroviral en la enfermedad ósea.

La contribución del tratamiento antirretroviral a la desmineralización ósea en los pacientes infectados por el VIH continúa siendo un punto de controversia⁶⁶.

La relación entre el tratamiento antirretroviral y la presencia de osteopenia/osteoporosis se ha observado en determinados estudios^{67,68,70,72,93-95}. Aunque otros trabajos no han encontrado influencia entre el TARGA y la pérdida mineral ósea, no hallando diferencias entre pacientes naïve e individuos en tratamiento antirretroviral^{90, 96-99}. Un estudio sobre 492 pacientes VIH seguidos de la corte de Aquitaine describe la presencia de osteopenia en el 50% de los individuos y del 30% de osteoporosis pero en el análisis multivariante no encuentra relación significativa entre la pérdida de masa ósea y la exposición al TARGA ni a una clase específica de fármaco¹⁰⁰.

A pesar de los datos opuestos referidos, en un meta análisis realizado por Brown y Qauish⁵⁹ la odds ratio para osteoporosis estaba aumentada 2.4 veces más en pacientes con TARGA que en pacientes naïve. En este mismo estudio, así como en el trabajo de Fernández-Rivera⁶⁷, se demuestra una mayor prevalencia de baja DMO en pacientes expuestos a Inhibidores de la Proteasa con una odds ratio para mayor riesgo de osteoporosis de 1.6 en los pacientes en tratamiento con IP⁵⁹.

La controversia sobre el efecto del tratamiento antirretroviral sobre la disminución de la DMO en pacientes VIH podría explicarse por la deficiencia de algunos estudios⁶⁰.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad se ha basado clásicamente en el uso de ITIAN junto con IP ó ITINAN. La diferente composición del TARGA con distinta afectación sobre el hueso, de cada uno de los elementos, puede generar diferencias dentro de la misma cohorte⁶⁰. La eficacia y la duración del TARGA pueden afectar de forma notable a la biología ósea y por lo tanto a la relación entre antirretrovirales y hueso^{101,102}.

Además, algunos trabajos han realizado estudios densitométricos en columna vertebral, otros en cadera o en ambas localizaciones. La elección de dónde realizar la densitometría no es insignificante, el esqueleto se compone de dos diferentes tejidos óseos: el hueso trabecular (que compone el 20% del hueso y su principal acción es la homeostasis mineral) y el hueso cortical (80% del hueso y su función es de soporte). La densitometría de columna lumbar va a explorar el hueso trabecular y la densitometría de cadera da más información sobre la afectación del tejido cortical. Los estados de mayor recambio óseo, como la osteoporosis asociada al VIH, afecta de manera más extensa y precoz al hueso trabecular que al hueso cortical que se afecta más tardíamente¹⁰³.

Debido a los resultados controvertidos sobre el TAR y la desmineralización ósea es conveniente un análisis detenido sobre los trabajos de los diferentes grupos de investigación.

Una amplia muestra de pacientes participantes en el INSIGHT *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* (SMART) study¹⁰⁴, ensayo clínico internacional que compara un tratamiento intermitente antirretroviral guiado por el nivel de CD4 en comparación con un tratamiento continuo, apoya la tesis de la desmineralización ósea atribuible al TAR¹⁰⁴. En este estudio, se investigó la DMO mediante densitometría ósea realizándose absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de cadera y columna lumbar de forma anual a 214 pacientes con un periodo de seguimiento de 2.4 años. El tratamiento antirretroviral continuado se asoció con una disminución DMO en comparación con el tratamiento intermitente¹⁰⁴. En los 5473 pacientes del estudio SMART se registraron 12 fracturas, 10 de la cuales se dieron en el grupo de tratamiento continuo (RR 4.9; 95% IC(1.1-22.5))¹⁰⁴.

Datos del estudio iPrEx, ensayo clínico internacional frente a placebo, rdbdomizado, doble ciego que evalúa el uso de FTC/TDF en la profilaxis pre exposición en relaciones homosexuales entre varones, valoran la afectación del TAR sobre la DMO en ausencia de infección por el VIH¹⁰⁵. Se ha observado una disminución significativa de la DMO en el brazo de FTC/TDF frente a placebo, de una forma leve pero estadísticamente significativa a semana 24¹⁰⁵.

Actualmente existe el acuerdo que durante el tratamiento antirretroviral, y especialmente al comienzo, se produce una aceleración en la pérdida de masa ósea que puede ser de diferente intensidad según el tratamiento usado⁶⁶. Aún así, la asociación

entre las diferentes familias de antirretrovirales y fármacos concretos no ha mostrado consistencia en los diferentes estudios.

La afectación de los IP en la desmineralización ósea se ha descrito en unos estudios, y no ha sido confirmada en otros trabajos existiendo resultados contradictorios, refiriendo desde descensos hasta incrementos en la DMO con esta familia de antiretrovirales^{67, 77, 97,101,107,108}. En algunos ensayos clínicos se ha evaluado el efecto en el hueso del cambio de IP a otra familia antirretroviral no viéndose cambios en la mineralización ósea^{109,110}.

Los cambios en la DMO de individuos infectados por el VIH que inician tratamiento antirretroviral se han analizado en detalle en algunos ensayos clínicos realizados en los últimos años. (Tabla 1.5.1.2.).

Aunque algunos investigadores¹⁰⁹, incluidos los del estudio SMART¹⁰⁴, no han encontrado una asociación entre la desmineralización ósea y la composición del TARGA, otros investigadores si han descrito diferencias significativas en la intensidad de la desmineralización ósea dependiendo del tratamiento antirretroviral usado⁷².

En el estudio MEDICLAS⁷², la desmineralización ósea fue mayor con AZT/3TC y LPV/r que aquellos con NVP y LPV/r, lo que sugiere la implicación de los ITIAN en la desmineralización.

Los resultados del estudio GS903⁹¹, en donde se compara el Tenofovir vs Estavudina, indican que la pérdida de DMO se inicia tras comenzar el tratamiento y puede ser de diferente magnitud según el régimen de ITIAN usado.

Tabla 1.5.1.2. Principales ensayos clínicos que analizan cambios en la DMO con diferentes pautas de tratamiento.

Estudio	Nº	Regímenes comparados	Tiempo	Pérdida de masa ósea	Fin de seguimiento	
					Osteopenia Osteoporosis	Incidencia de fracturas
Gilead 903 ⁹¹	600	TDF,3TC,EFV vs D4T, 3TC, EFV	3 años	TDF,3TC,EFV >D4T, 3TC, EFV (fémur: 2.8 vs 2.4%; columna 2.2 vs 1%)	No diferencias	No diferencias
ANRS 121 sub-study ¹⁰⁸	71	IP/r, ITINAN vs IP/r, ITIAN vs ITINAN, ITIAN	1 año	IP/r, ITINAN y IP/r, ITIAN > ITINAN, ITIAN (columna IP/r, ITINAN 4.4%, IP/r, ITIAN 5.8%, ITINAN, ITIAN 1.5%)	No diferencias	No diferencias
Abbott 613 ¹⁰⁹	106	AZT, 3TC, EFV vs AZT, 3TC, LPV/r seguido por LPV/r	2 años	2.5% No diferencia entre grupos	No diferencias	No diferencias
MEDICLAS ⁷²	50	AZT, 3TC, LPV/r vs NVP, LPV/r	2 años	AZT, 3TC, LPV/r > NVP, LPV/r (fémur 6.3 vs 2.3%; columna 5.1 vs 2.6%)	No diferencias	No diferencias
ASSERT ⁷⁴	385	TDF, FTC vs ABC, 3TC en combinación con EFV	1 año	TDF, FTC > ABC, 3TC (fémur 3.6 vs 1.9%, columna 2.4 vs 1.6%)	No diferencias	No diferencias
STEAL ⁷⁵	357	TDF, FTC vs ABC, 3TC	2 años	TDF, FTC > ABC, 3TC (media de diferencia en el T score en fémur 0.16 IC 95% (0.08-0.23))	No diferencias	No diferencias
ACTG 5224s ⁶⁹	269	TDF, FTC vs ABC, 3TC con EFV ó ATV/r	2 años	TDF, FTC > ABC, 3TC (fémur 3.9 vs 2.6% p=0.025, columna 3 vs 1.3% p=0.4) ATV/r vsEFV (columna 3.2 vs 1.7 p=0.035, fémur 3.4 vs 3.1 p=0.59)	No diferencias	No diferencias
ACTG5142 ¹¹⁰	503	AZT,3TC vs D4T 3TC vs TDF, 3TC en combinación con LPV/r ó EFV vs LPV/r, EFV	2 años	TDF (DMO 2.31- 3.98%)> otros ITIAN (DMO 1.59- 2.35%) Tendencia de mayor pérdida con LPV/r vs EFV (2.61 vs 1.89%)	No diferencias	No diferencias

AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; DDI: Didanosina; D4T: estadovudina; NVP: Nelfinavir; EFV: Efavirenz; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado; INTINAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NVP; Nevirapina; TDF: Tenofovir; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir/Ritonavir.

En este estudio la desmineralización se evidencia en los primeros meses de tratamiento y tiende a estabilizarse, siendo cuantitativamente limitado y al menos a corto plazo con escasa relevancia clínica. En el ensayo después de tres años de seguimiento se evidenció una mayor disminución de la DMO en el grupo de Tenofovir frente a Estavudina⁹¹. En el estudio extendido y abierto de este trabajo después de seis años de seguimiento se ha visto una disminución adicional de la DMO en los pacientes que cambiaron de Estavudina a Tenofovir⁷³.

En el estudio ASSERT⁷⁴, ensayo clínico en fase IV en el que 385 naïve se randomizan para recibir ABC/3TC o TDF/FTC, también se demuestra una diferente desmineralización ósea dependiendo del tratamiento ITIAN utilizado. Se describe una leve desmineralización ósea en los dos brazos del estudio siendo significativamente mayor en el brazo de TDF/FTC⁷⁴. Similares resultados se obtuvieron en el estudio STEAL⁷⁵, ensayo clínico en pacientes en tratamiento antirretroviral estable con supresión virológica randomizados a recibir ABC/3TC o TDF/FTC durante 2 años. Mayor desmineralización ósea se observó, también, en los pacientes con TDF y no se encontraron diferencias en la incidencia de fracturas⁷⁵.

El estudio ACTG5142¹¹⁰ ha brindado una gran información sobre el impacto de diferentes combinaciones de TAR sobre la DMO. El estudio diseñado con pacientes naïve que se aleatorizaron a Efavirenz junto con dos ITIAN versus Lopinavir/Ritonavir junto con dos ITIAN versus Efavirenz con Lopinavir/Ritonavir. Previo a la randomización se eligió Zidovudina/Lamivudina, Estavudina/Lamivudina ó Tenofovir /Lamivudina como pares de ITIAN. Hubo una disminución significativa en la DMO a la semana 48, y que persistió a semana 96 en cada uno de los diferentes tratamientos¹¹⁰.

Entre las ramas que incluían ITIAN, especialmente con el uso de TDF, hubo un mayor impacto sobre la DMO que en otros tratamientos¹¹⁰.

Los recientes datos del ACTG A5224s, sub estudio del ACTG A5202, ensayo clínico fase III, ciego, prospectivo y aleatorizado a ABC/3TC o TDF/FTC con EFV o ATV/r en tratamiento de inicio clarifican la contribución de diferentes TAR en la desmineralización ósea⁶⁹. Todos los tratamientos parecen producir una desmineralización ósea inicial que se estabiliza tras la semana 48. Pero en el grupo de TDF/FTC es mayor la desmineralización ósea tanto en cadera como en columna lumbar que en los tratados con ABC/3TC y ATV/r demuestra una mayor desmineralización en columna lumbar que EFV⁶⁹. La disminución de la DMO ocurre predominantemente en las primeras 48 semanas, y existe una distribución similar de las fracturas en todos los brazos⁶⁹.

Estos trabajos demuestran que existen diferencias a corto plazo en la pérdida de DMO entre los diferentes tratamientos pero no queda claro si persisten las diferencias a largo plazo y su importancia clínica. Datos de la *US Cohort* demostraban estabilidad de la DMO en varones jóvenes VIH positivo en tratamiento antirretroviral de forma estable⁷⁷ y recientes datos europeos sugieren que una proporción de estos sujetos pueden progresar a osteoporosis a largo plazo^{111,112}.

En resumen, la información de la que actualmente disponemos sugiere que el tratamiento antirretroviral favorece la desmineralización ósea. La pérdida de densidad mineral ósea aparece pronto tras iniciar el tratamiento antirretroviral y tiende a estabilizarse después de uno o dos años. La importancia en el grado de afectación puede ser mayor con algunos tratamiento que con otros. Aunque la asociación de los

diferentes esquemas de tratamiento o los fármacos para el VIH no han demostrado ser consistentes, la mayoría de los ensayos clínicos han encontrado que los regímenes de tratamiento que incluyen Tenofovir demuestran una mayor desmineralización que sus comparadores. Esto sugiere, que el Tenofovir tiene un papel más importante que otros en cuanto a la afectación ósea. Los inhibidores de la proteasa pueden contribuir a la desmineralización aunque su papel es más controvertido.

1.1.5.3.- Mecanismos de los antirretrovirales relacionados con la desmineralización ósea.

Los tratamientos antirretrovirales pueden afectar al metabolismo óseo de diferentes maneras, desde la acción directa de los fármacos en las células que intervienen en el remodelado óseo o indirectamente aumentando la pérdida de fosforo por el riñón, modificando el metabolismo de la vitamina D o modificando el metabolismo de la hormona paratiroidea (PTH). En algunos casos se ha sugerido que la afectación ósea puede ser expresión de la toxicidad mitocondrial asociada a los análogos de los nucleósidos y de la movilización del calcio para compensar la hiperlactacidemia⁶⁶. (Tabla 1.1.5.3).

También los antirretrovirales pueden favorecer la desmineralización a través de cambios asociados a la reconstitución del sistema inmunológico.

Tabla 1.1.5.3. Efectos de los antirretrovirales en el componente celular óseo, metabolismo de la Vitamina D, metabolismo de la PTH, metabolismo del fósforo.

	Osteoblastos	Osteoclastos	Vitamina D, PTH, metabolismo del fósforo
IP	Disminución de la actividad (IDV, RTV)	Aumento de la actividad (SQV, RTV, NFV, IDV)	Inhibición de la actividad enzimática de 25-hidroxilasa y 1 α -hidroxilasa (RTV, IDV, NFV)
ITIAN		Aumento de la actividad (AZT, ddI, 3TC)	Pérdida de fosfato atreves del riñón, disminución de la reabsorción intestinal de fosfato (TDF). Elevación de PTH (TDF) Disminución de la función de 1 α -hidroxilasa (TDF)
ITINAN			Aumento del metabolismo de la 25 hidroxí-vitamina D atreves de la regulación al alza de 24-hidroxilasa

3TC: lamivucina; AZT: Zidovucina; IDV: Indinavir; IP: Inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos/nucleósidos; ITINAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleótidos; NFV; Nelfinavir; PTH: hormona paratiroidea; RTV: Ritonavir; TNF: Tenofovir

Un número de estudios experimentales ha demostrado que algunos antirretrovirales disminuyen in-vitro la formación ósea mediante la inhibición de la función osteoblástica y algunos además tienen efecto directo sobre los osteoclastos.

En cultivos de células óseas se ha encontrado que diferentes IP pueden tener efectos heterogéneos sobre el hueso, sugiriendo que algunos IP pueden producir

desmineralización ósea incrementando la resorción osteoclástica y la inhibición de la función reestructora osteoblástica^{81,113,114}.

También se ha descrito que la Zidovudina, Didanosina y Lamivudina pueden activar la osteoclastogénesis¹¹⁵. Basados en la asociación encontrada entre la osteopenia y la hiperlactacidemia⁷⁰, se postula también que la desmineralización en algunos casos puede ser expresión de la toxicidad mitocondrial asociada al tratamiento con ITIAN o consecuencia del efecto tampón de la hidroxapatita cálcica del hueso en el exceso de producción de ácido láctico (producido fundamentalmente en hígado) y posteriormente excretado por orina⁷⁰.

Se han descrito mecanismos indirectos en la pérdida de masa ósea por la afectación de los fármacos antirretrovirales sobre el metabolismo de la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y la homeostásis del fósforo.

La vitamina D es una hormona esencial en el mantenimiento de la estructura ósea sana. Aumenta la biodisponibilidad del fósforo en el hueso. Los efectos en el remodelado óseo se ejercen por la 1,25 dihidroxi-colecalciferol (calcitriol ó 1,25 dihidroxi-vitamina D₃). La activación de la vitamina D hasta 1,25 dihidroxi Vitamina D se inicia con la 25 hidroxilación en el hígado mediante la 25 hidroxilasa. Tras esto la segunda hidroxilación, 1 α hidroxilación, ocurre en las células renales del túbulo proximal por la 1 α hidroxilasa. El catabolismo de la vitamina D se debe a la acción de la 24 hidroxilasa. El déficit mantenido de vitamina D lleva a la osteomalacia por una disminución de la disponibilidad de fosfatos en el hueso¹¹⁶. El déficit de vitamina D se define como unos valores de 25 hidroxil-vitamina D menores de 20 ng/ml (50 nmol/l), la insuficiencia de vitamina D se define con valores de 25 hidroxil-vitamina D menores de 30 ng/ml

(75nmol/l). La insuficiencia de vitamina D se ha descrito entre el 60-90% de los pacientes infectados por el VIH dependiente de la edad y la raza ó etnia¹¹⁷⁻¹²³. En algunos estudio epidemiológicos la insuficiencia de vitamina D se ha asociado con el TAR^{119,120,124}, teniendo las fármacos antirretrovirales efectos sobre el metabolismo de la vitamina D. Hay datos que indican que tanto ITIAN, ITINAN como IP pueden tener efectos sobre la vitamina D, la PTH y la homeostasis del fósforo.

Tabla 1.1.5.3.1. Fármacos antirretrovirales y hueso.

Clase	Fármaco	Efecto	Mecanismo	Referencias
ITIAN	Didanosina Zalcitabina	Ablandamiento de matriz ósea	Movilización del calcio para compensar hiperlactacidemia	Carr et al. ⁷⁰
	Zidovudina Lamivudina Didanosina	Aumento de osteoclastogénesis	Mejora la osteoclastogénesis mediada por RANKL	Pan et al. ¹¹⁵ .
	Tenofovir	Déficit de Vitamina D e hipofosfatemia	Nefrotoxicidad	Izzedine et al. ¹²⁵ . Peyrière et al. ¹²⁶ . Barrios et al. ¹²⁷ . Labarga et al. ¹²⁸ .
IP	Saquinavir Ritonavir	Mejora de osteoclastogénesis	Supresión IFN γ mediante la inhibición RANKL	Fakruddin et al. ¹²⁹ .
	Indinavir Ritonavir	Impiden la actividad osteoblástica	Reducción del depósito de calcio y de la actividad de la FA	Malizia et al. ¹³⁰ .
	Ritonavir Indinavir Nelfinavir	Déficit de Vitamina D	Inhibición de 1- α -hidroxilasa y de 25-hidroxilasa	Dusso et al. ¹³¹ . Cozzolino et al. ¹³² .

FA: fosfatasa alcalina; IFN- γ : interferon gamma; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa; RANKL: receptor activado del factor nuclear ligando κ B.

Los últimos datos aportados en este sentido en un trabajo de revisión realizado por Childs K et al.¹³³ sobre el déficit de vitamina D y el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH concluye que el déficit de vitamina D, el hiperparatiroidismo secundario y la desmineralización ósea son comunes en éstos pacientes. Se encuentra una asociación del uso de Efavirenz con una reducción en los niveles de 25-hidroxi-vitamina D, la presencia de hiperparatiroidismo asociado con el Tenofovir y un incremento del recambio óseo junto con desmineralización asociado al tratamiento antirretroviral¹³³. Aún así, la significación clínica no es clara especialmente en pacientes jóvenes. Suplementar con vitamina D a estos pacientes ha mostrado beneficio sobre los niveles de PTH, pero no sobre la DMO¹³³.

1.1.5.3.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos. Tenofovir.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos son fármacos que han sido ampliamente usados en el tratamiento antirretroviral. Su estructura química de nucleósido inhibe la transcriptasa inversa produciendo una terminación precoz del ADN pro viral. Por su estructura pueden inhibir la ADN polimerasa mitocondrial, llevando a la acidosis láctica, uno de sus característicos efectos secundarios. Se ha postulado que la toxicidad mitocondrial media en la producción de desmineralización ósea ya sea por efecto directo o por la producción de hiperlactacidemia y el efecto tampón que se requiere de la hidroxapatita cálcica del hueso⁷⁰. También se ha descrito que la Zidovudina, Didanosina y Lamivudina pueden

activar de forma directa la osteoclastogénesis¹¹⁵, afectando esto a la desmineralización ósea.

De todos los fármacos usados en el tratamiento antirretroviral el Tenofovir, objeto de este trabajo, es el más involucrado en la afectación ósea. Existen números estudios y dado los resultados discordantes sigue siendo un tema de estudio y controversia. Hay estudios que demuestran una disminución leve de la DMO aunque estadísticamente significativa con el uso de Tenofovir con respecto a los tratamientos comparados^{66,69,71,73,74,75,91,105,110}. Esta desmineralización suele ocurrir al inicio del tratamiento, siendo en las primeras 24-48 semanas^{69,110}. Otro grupos de estudios no han encontrado diferencias en la responsabilidad de la desmineralización ósea del TNF frente a sus comparadores^{59,90,96,98,99,100,104,109}.

Se han estudiado diferentes mecanismos por lo que el Tenofovir puede provocar afectación ósea. Muchas de estas alteraciones pasan por la nefropatía tubular asociada al TNF^{52,54,55,56,57,135}. Se han descrito alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, alteraciones en la PTH, y en la homeostasis del fósforo^{125,126,127,128,133,134}.

Las alteraciones de la homeostasis del fósforo y las alteraciones de metabolismo de la vitamina D asociadas a la toxicidad renal se considera el principal mecanismo por lo que el Tenofovir podría disminuir la DMO y producir osteomalacia^{57,125-128,135}.

La osteomalacia se ha descrito en algunos pacientes en tratamiento con Tenofovir^{56,57,58}, muchos de los cuales tenían nefrotoxicidad con hipofostatemia^{58,135,136}.

Como ya describimos en capítulos anteriores, la toxicidad renal del Tenofovir se presenta como disfunción tubular y por daño al epitelio del túbulo proximal de forma

directa y dependiente de dosis^{54,55} permitiendo la aparición de hipofosfatemia. La hidroxilación de la 25 hidroxivitamin D a 1,25 (OH)₂Vitamina D ocurre en las células del túbulo proximal. La alteración en estas células podría afectar a la actividad de la Vitamina D. Aunque en una reciente investigación no se ha encontrado una menor función de la 1 α hidroxilación en los pacientes en tratamiento con tenofovir¹²².

También se ha descrito recientemente el aumento de la concentración plasmática de hormona paratiroidea en pacientes en tratamiento con regímenes que incluyen Tenofovir¹³⁴. El incremento de la PTH aparece de forma precoz al inicio del tratamiento y de forma más evidente en los individuos que parten con niveles subóptimos de vitamina D¹³⁴. Esta situación de hiperparatiroidismo puede estar involucrada en la desmineralización ósea atribuida al Tenofovir^{66,134}.

Los mecanismos de desmineralización ósea asociado al Tenofovir parecen ser más complicados y no enteramente debidos a la pérdida de fosfatos, y la disminución de los metabolitos de la vitamina D asociados a la toxicidad tubular proximal.

La asociación entre el TDF y la nefrotoxicidad no se ha confirmado en todos los estudios, así en un estudio publicado en 2006¹³⁷, demostraba una leve hipofosfatemia en paciente tratados con Tenofovir con función renal normal que no fue estadísticamente significativo con los no expuestos al TDF. En los estudios GS902¹³⁸ y en GS 907¹³⁹, trabajos realizados con un gran número de pacientes sin historia de enfermedad renal se encontró la misma incidencia de elevación de Creatinina así como de hipofosfatemia en los brazos de TDF comparados con placebo a las 24 semanas.

El estudio GS 903⁷¹, un gran estudio a 144 semanas, doble ciego, randomizado en pacientes naïve confirma los resultados obtenidos previamente en los estudios antes mencionados.

Como se apuntaba con anterioridad, la disparidad en los resultados de los diferentes trabajos de investigación mantiene la controversia, y por lo tanto, el interés sobre la investigación de la afectación ósea del Tenofovir. Motivo de esta tesis doctoral.

1.1.5.3.2. Inhibidores de la proteasa.

La 1 α -hidroxilasa y la 25-hidroxilasa son enzimas monooxigenasas del citocromo P450¹⁴⁰. Los inhibidores de la proteasa son unos potentes inhibidores de las enzimas hepáticas del citocromo P450, así que se puede esperar interferencias en la activación de la vitamina D⁶⁶. In vitro, Ritonavir, Indinavir, y Nelfinavir disminuyen la actividad de la 25-hidroxilasa hepática y la actividad de la 1 α -hidroxilasa en los macrófagos y se asocian con una mayor degradación del calcitriol, provocando todo esto una disminución en la actividad de la vitamina D^{131,132}. Aún así, la relación en la clínica entre IP y vitamina D no está clara y sigue siendo controvertida. Algunos estudios han descrito la asociación entre el Ritonavir y bajos niveles de vitamina D¹²³ y otros han encontrado niveles elevados de 25-hidroxi-vitamina D en infectados por el VIH en tratamiento con IP comparados con pacientes en tratamiento con ITINAN ó naïve¹¹⁹.

Se ha sugerido que los inhibidores de la proteasa pueden tener una mayor afectación sobre la 1 α -hidroxilasa, responsable de la conversión de 25-hidroxi-vitamina D a 1,25

dihidroxi-vitamina D en el túbulo renal, permitiendo esto el aumento de 25-hidroxi-vitamina D con menores niveles de 1,25-dihidroxi-vitamina D¹²³.

Los efectos de los inhibidores de la proteasa sobre los osteoclastos se han estudiado en modelos experimentales¹⁴¹. Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir y Ritonavir han mostrado actividad pro-osteoclástica, no así Lopinavir y Amprenavir. Otros trabajos han demostrado que Saquinavir y Ritonavir favorecen la actividad de los osteoclastos a través de la supresión del bloqueo fisiológico a la señal RANKL producido por el INF γ mediando por la degradación del receptor de TNF asociado al factor 6 (TRAF-6)¹²⁹.

RANKL aumenta la expresión de TRAF-6 en el citoplasma provocando la activación de del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B (NF- κ B) y la vía de las protein-kinasas activadas por mitógenos (MAPKinasa)¹⁴² involucradas en la supervivencia y en la diferenciación de los osteoclastos. En otro trabajo se muestran con Ritonavir¹⁴³ los efectos opuestos, bloqueándose la osteoclastogénesis por la alteración de la señal inducida por RANKL. Estos hallazgos sugieren una compleja interacción entre los IP y los osteoclastos.

También se ha estudiado la relación entre los IP y la célula madre mesenquimal y su diferenciación a osteoblastos. Existen experimentos que indican que Nelfinavir y Lopinavir inhiben la formación ósea y el depósito de calcio por una disminución en la actividad osteoblástica¹²⁹. Malazia et al.¹³⁰ investigan la acción de cuatro inhibidores de la proteasa (Nelfinavir, Saquinavir, Indinavir, Ritonavir) sobre los osteoblastos primarios. Encuentran una disminución significativa de la actividad osteoblástica (disminución de la fosfatasa alcalina, disminución del depósito de calcio y de la expresión de RUNX-2) con Indinavir y Ritonavir.

Todos estos trabajos sugieren que algunos inhibidores de la proteasa pueden provocar una pérdida ósea mediada por el incremento de la resorción osteoclástica y una inhibición de la actividad constructora de los osteoblastos.

1.1.5.3.3. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

El Efavirenz puede inducir la actividad enzimática del citocromo P450 esto puede incrementar el metabolismo de la 25-hidroxi-vitamina D a compuestos inactivos a través del aumento de la actividad de la 24-hidroxilasa¹⁴⁴. Brown et al.¹⁴⁵ describen que al iniciar del TAR con Efavirenz se asocia con una disminución significativa en 25 hidroxi-vitamina D con un incremento del riesgo de hipovitaminosis D comparado con los tratamiento sin Efavirenz. Este efecto se mantiene significativo después de ajustar por los valores basales de 25-hidroxi-vitamina D, la raza, y la estación¹⁴⁵. Mueller et al.¹²² en los datos del estudio Swiss también encuentran que los sujetos que inician tratamiento que contienen ITINAN (89% Efavirenz) tienen una mayor disminución de niveles de 25-hidroxi-vitamina D que los individuos con regímenes de tratamiento basados en IP después de 12 meses¹²². La exposición al Efavirenz se ha asociado de forma independiente con insuficiencia y déficit de vitamina D en un análisis transversal de los datos basales del estudio SUN¹²³. Más información sobre la relación del uso de Efavirenz con el déficit de vitamina D se ha obtenido del estudio MONET, ensayo clínico que incluye sujetos con supresión viral en tratamientos basados en el uso de ITINAN o IP que se simplifican a Darunavir/Ritonavir¹⁴⁶. En el momento del cribado niveles bajos de vitamina D se asociaron con la estación del año, la raza y el uso de

Efavirenz y Zidovudina. La simplificación del tratamiento a DRVr durante el ensayo permitió un aumento en los niveles de vitamina D¹⁴⁶. Los resultados del estudio ECHO, ensayo clínico doble ciego randomizado en pacientes infectados VIH-1 naïve que se asigna a tratamiento con Rilpivirina ó Efavirenz, indican que los efectos de otros ITINAN pueden ser diferentes a los del Efavirenz¹⁴⁷. En este estudio se observa una disminución significativa de los niveles de 25-hidroxi.vitamina D en la semana 48 en los pacientes tratados con Efavirenz en comparación con los tratados con Rilpivirina¹⁴⁷. Además los pacientes con insuficiencia de 25-hidroxi-vitamina D en el momento basal tienen menor riesgo de desarrollar un déficit grave de vitamina D con Rilpivirina que con Efavirenz¹⁴⁷. Todos estos datos sugieren que el Efavirenz podría asociarse con mayor riesgo de déficit de vitamina D, pero el mecanismo exacto que este fármaco tiene sobre el metabolismo de la vitamina D, su impacto clínico en el tiempo, si existiera, está todavía por aclarar.

1.1.5.3.4. Reconstitución inmunológica.

En los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral se inicia de forma rápida una reconstitución del sistema inmunológico. Aparece una redistribución de las células T CD4 con un aumento de las células CD4 memoria desde los tejidos linfoides⁶⁶. La recuperación con el tratamiento antirretroviral de las células T alcanza su auge a las 12 semanas de iniciar el tratamiento, periodo que coincide con la mayor desmineralización ósea asociada al TAR. Durante la reconstitución inmunológica, se llevan a cabo cambios en la circulación y la concentración de citoquinas, incluido el RANKL, que

podría ejercer diferentes efectos reguladores en la formación resorción ósea⁸⁶. Por lo tanto, se ha propuesto un determinado papel de la reconstitución de linfocitos T en la desmineralización asociada al TAR. Datos clínicos y experimentales de un estudio conducido por Ofotokun et al.¹⁴⁸ sugieren que la reconstitución inmune pueden tener un papel relevante en la desmineralización asociada al tratamiento antirretroviral. En este trabajo, que sigue a pacientes naïve que inician tratamiento, existe un incremento precoz en la resorción ósea, que se eleva a la semana 12 y se mantiene significativamente elevado hasta la semana 24, acompañado de una elevación de RANKL¹⁴⁸. Por medio de la transferencia de linfocitos T a ratones *knockout* para el receptor β de células T detectaron un incremento en la resorción ósea con una marcada pérdida e DMO. Esto se ha asociado con la elevación de RANKL y TNF α dentro de las mismas 12 semanas en los que se produce el aumento de la resorción en los individuos que inician tratamiento antirretroviral¹⁴⁸.

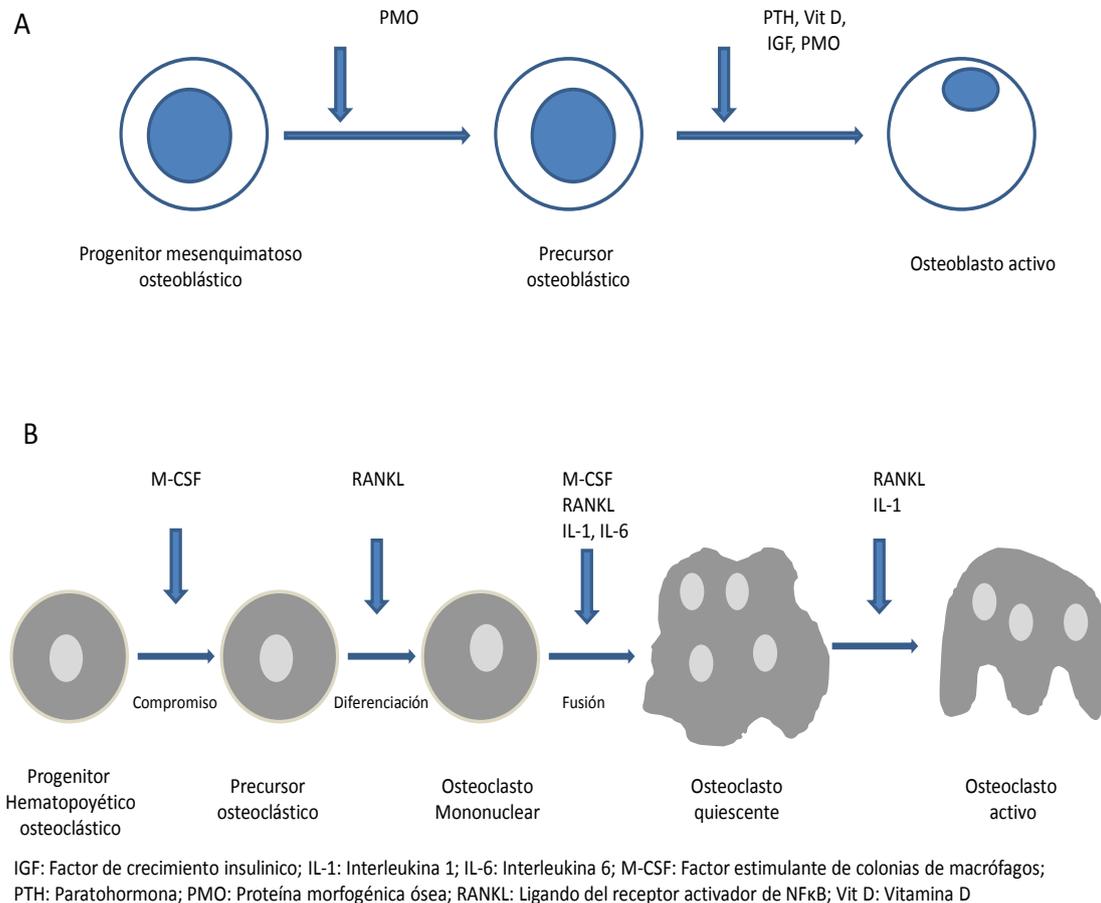
1.2. –Densidad mineral ósea.

El hueso es un tejido dinámico en constante remodelado a lo largo de la vida. La estructura del hueso compacto y esponjoso le confiere la resistencia y la densidad adecuada para el ejercicio de su función. Además, el hueso supone un reservorio de calcio, magnesio, fósforo y otros iones necesarios para la homeóstasis del organismo¹⁴⁹.

El componente celular fundamental son: los osteoblastos y los osteoclastos. Los osteoblastos sintetizan y secretan la matriz orgánica. La mineralización de la matriz tanto en el hueso trabecular como en las osteonas del hueso compacto cortical comienza poco después de ser secretada la matriz y no finaliza hasta pocas semanas después. Los osteoblastos derivan de células de origen mesenquimatoso¹⁴⁹. Los osteoclastos se encargan de la resorción ósea. Son células multinucleadas que se forman por la fusión de las células hematopoyéticas primitivas, relacionadas con la serie mononuclear fagocítica. (Figura 1.2.1.)

Los componentes extracelulares del hueso están formados por una fase mineral sólida íntimamente unida a una matriz orgánica, formada fundamentalmente por colágeno del tipo 1 en 90-95%¹⁴⁹. La porción no colágena de la matriz orgánica contiene diferentes proteínas: albúmina, glucoproteínas, osteocalcina, osteonectina, osteopontina, sialoproteínas, y otras proteínas en menor proporción. Algunas de estas proteínas pueden funcionar iniciando la mineralización y promoviendo la unión de la fase mineral a la matriz. La fase mineral está formada fundamentalmente por fosfato cálcico en la forma de hidroxapatita cálcica. Se crea un material bifásico muy adecuado para resistir las fuerzas mecánicas.

Figura 1.2.1. Vías de desarrollo de Osteoblastos(A) y Osteoclastos (B).



La resistencia del hueso está determinada por la masa ósea o densidad mineral ósea (DMO)¹⁵⁰. Existen otros determinantes de la fortaleza ósea no dependientes de la DMO como la arquitectura ósea (tamaño, forma y geometría del hueso); microarquitectura (grosor trabecular, perforación de las trabéculas, conexión entre las trabéculas, espesor cortical y porosidad cortical); la acumulación de daños; propiedades de la matriz, de su mineralización y las propiedades minerales (tamaño del cristal y orientación).

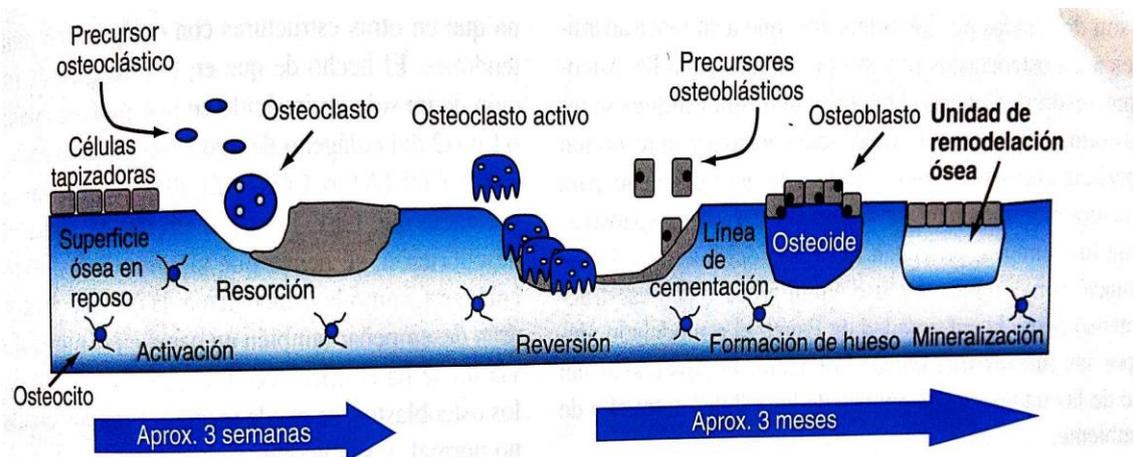
La investigación de la calidad ósea ha proporcionado información sobre la patogenia de la osteoporosis y una mejor comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos

usados para tratar la osteoporosis, pero con la excepción de los marcadores óseos todavía no es posible medir la calidad ósea de rutina en la práctica clínica¹⁵⁰.

Exploraciones como la tomografía computerizada cuantitativa, y técnicas de resonancia magnética que son capaces de investigar la estructura trabecular están siendo desarrolladas comercialmente para ser usadas en la clínica en los próximos años. Por ahora, en ausencia de fracturas por fragilidad, la densidad mineral ósea es el mejor predictor para el riesgo de fracturas.

El hueso es un tejido vivo que se mantiene gracias al proceso denominado remodelado óseo. (Figura 1.2.2)

Figura 1.2.2. Remodelado óseo.



El tejido óseo envejecido y deteriorado se renueva por los osteoclastos y es resintetizado por los osteoblastos. La cantidad de hueso que se retira es similar a la que se produce, no hay ganancia ni pérdida neta en la masa mineral ósea. Éste equilibrio se mantiene normalmente hasta la cuarta década de la vida en la que la resorción ósea supera a la formación conduciendo a un lento declive de la DMO, elemento propio del envejecimiento¹⁵¹. La pérdida ósea se acelera a los 5-10 años después de la menopausia en las mujeres mientras que en los hombres se mantiene una pérdida de la DMO de forma lineal. Los huesos de las mujeres suelen ser más pequeños y delgados que los de los hombres teniendo una incidencia de fracturas 2.58 veces superior^{152,153}.

El remodelado óseo es un proceso complejo sensible a los cambios en varios sistemas metabólicos y bioquímicos. Numerosas patologías pueden afectar a este remodelado. La relación entre el sistema inmunológico y el esquelético cada vez tiene mayor importancia^{154,155}. Los osteoclastos derivan, como hemos visto, de células del sistema mononuclear fagocítico, su diferenciación y activación está regulada principalmente por el ligando del receptor activador NF- κ B (RANKL). Esta citoquina se identificó por primera vez como un mediador de crecimiento de linfocitos T y mediadora en la función de células dendríticas¹⁵⁶ y también se le ha reconocido un papel en el control de la autoinmunidad y la respuesta inmune en la piel¹⁵⁷. La osteoclastogénesis inducida por RANKL está controlada por la osteoprotegerina (OPG), que es un receptor para RANKL que impide que RANKL se una al receptor RANK en los osteoclastos¹⁵⁸. Históricamente, se ha considerado que la osteoclastogénesis está regulada por la producción de RANKL y OPG desde los osteoblastos¹⁵⁹. Se ha ido demostrando, en los últimos años, la implicación del sistema inmune, así células del linaje de linfocitos B se han identificado como reguladores críticos en la osteoclastogénesis basal e importantes

supresores de la resorción ósea en virtud de la producción de OPG¹⁶⁰. Asimismo, los linfocitos T colaboran con los linfocitos B para la estabilización de la resorción ósea, por la estimulación en la producción de OPG por los linfocitos B mediada por los linfocitos T^{160,161}. En contraste con la producción de hueso facilitada por la OPG, los estados inflamatorios, los linfocitos T y B activados son una fuente de RANKL. La producción de RANKL por los linfocitos con la consiguiente desmineralización ósea se ha visto en patologías como: la osteoporosis postmenopáusica¹⁶², enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide¹⁶³, en la pérdida de hueso alveolar en la infección periodontal¹⁶⁴.

La medición de la masa mineral ósea nos permite diagnosticar la osteoporosis, predecir el riesgo de fractura y monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento específico.

La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de columna vertebral, de cadera y de antebrazo son los métodos para el diagnóstico de osteoporosis en ausencia de fractura de fragilidad y el mejor método para evaluar los cambio en el tiempo de la DMO^{165,166}.

La fractura por fragilidad son aquellas que se producen en reposo o por un bajo impacto, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación y ocurren principalmente en húmero, muñeca, vértebras y caderas¹⁶⁷

1.2.1.- Osteoporosis/Osteopenia.

La Osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente en los humanos, representa uno de los grandes problemas de salud pública¹⁶⁸. Es una enfermedad silenciosa hasta que aparecen sus complicaciones, las fracturas. Fracturas que pueden ocurrir de forma espontánea o con mínimos traumatismos. Estas fracturas son frecuentes y tienen una gran relevancia clínica y sobretodo personal y suponen un problema económico de gran magnitud¹⁶⁹. La Osteoporosis puede ser diagnosticada, prevenida y en consecuencia tratada antes de que ocurran las fracturas. La prevención, el diagnóstico y el tratamiento deben de ser una obligación en el manejo clínico de cualquier paciente¹⁶⁹.

La Osteoporosis se ha definido como una enfermedad ósea que afecta a la resistencia del hueso predisponiendo a un mayor riesgo individual de fracturas¹⁷⁰. Se caracteriza por una reducción de la masa ósea (o densidad), un deterioro del tejido óseo con alteración de la arquitectura del hueso, un compromiso en la resistencia y un aumento en el riesgo de desarrollar fracturas y por último la presencia de fracturas por fragilidad¹⁶⁹. Siguiendo los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Osteoporosis se define como una DMO en cadera, columna vertebral o antebrazo menor o igual de 2.5 desviaciones estándar de la media de una población de referencia joven sana, también denominado la puntuación T (T-score). Así, la Osteoporosis se define, según la OMS, por T-score ≤ -2.5 . Los individuos que se encuentran por debajo del intervalo entre 1 desviación estándar por debajo de la puntuación T y por encima de 2.5 por debajo de la puntuación T ($-2.5 > \text{T-score} \geq -1$) tienen baja DMO u Osteopenia y se consideran con un mayor riesgo de desarrollar

Osteoporosis (Tabla 1.2.1.1). Hay que tener en cuenta que muchas de las fracturas se producen en individuos con baja DMO¹⁶⁹.

Tabla 1.2.1.1. Criterios diagnósticos de Osteoporosis por DMO según OMS.

Diagnóstico	T-score
Normal	≥ -1 DE
Baja masa ósea, Osteopenia	Entre -1 y -2.5 DE
Osteoporosis	≤ -2.5 DE
Osteoporosis grave o establecida	≤ -2.5 DE y fractura por fragilidad
DE: Desviación estándar	

La Osteoporosis afecta a un gran número de personas, de ambos sexos, de cualquier raza y su prevalencia aumenta con la edad¹⁶⁹. La prevalencia en España en mujeres mayores de 50 años se ha estimado entre un 30%-35%¹⁷¹. En España 100000 fracturas se consideran por fragilidad¹⁷² y un 35% de mujeres mayores de 50 años y hasta un 52% de las mayores de 70 años tienen una DMO que cumplen criterios de osteoporosis de la OMS¹⁷³. La *National Osteoporosis Foundation* estima que más de 10 millones de estadounidenses tienen osteoporosis y 33.6 millones tienen baja DMO en cadera¹⁶⁹.

Las fracturas por fragilidad son el mayor problema clínico de la osteoporosis. Las fracturas más frecuentes son las vertebrales, de fémur proximal (cadera), y antebrazo distal (muñeca)¹⁶⁹. Las fracturas se pueden seguir con una recuperación completa, dolor

crónico, discapacidad y muerte¹⁶⁹. También producen síntomas psicológicos, el más llamativo es la depresión y la pérdida de la autoestima debido al dolor, a la limitación física, a los cambios en los estilos de vida y alteraciones estéticas. La ansiedad y el miedo impiden la recuperación. La alta morbilidad y la dependencia asociada con estas fracturas alteran las relaciones interpersonales y el rol social del paciente y sus familiares¹⁶⁹. La fractura de cadera provoca un aumento de mortalidad de un 10% a un 20% en el año siguiente a la fractura¹⁶⁸. Además, la fractura de cadera, se asocia con un mayor riesgo de futuras fracturas con un riesgo de 2.5 veces más¹⁷⁴. Aproximadamente el 20% de los pacientes que sufren fractura de cadera requieren ingreso en residencia y sólo el 40 % tienen una recuperación completa volviendo al nivel previo de independencia¹⁶⁸. La mortalidad también está aumentada en los pacientes con fracturas vertebrales, que además producen complicaciones como dolor crónico de espalda, pérdida de peso y cifosis. Si se producen varias fracturas vertebrales torácicas se produce una enfermedad restrictiva pulmonar.

Los costes económicos de la osteoporosis también es conveniente tenerlos en cuenta. Las fracturas osteoporóticas suponen una pesada carga económica para la sociedad y para cualquier sistema sanitario. En Estados Unidos causan más de 432000 ingresos hospitalarios, unas 2.5 millones de visitas médicas y aproximadamente 180000 ingresos en residencias¹⁶⁸. El coste al sistema sanitario de las fracturas osteoporóticas se ha estimado en Estados Unidos en 17 billones de dólares en el año 2005, la prevalencia de la fractura de cadera entre el resto de fracturas es del 14% mientras que el gasto que supone entre el resto de fracturas es del 72%¹⁷⁵.

En la aproximación diagnóstica de los pacientes con sospecha de Osteoporosis se debe de hacer una historia clínica y un examen físico detallado. Existen numeras condiciones que median en el desarrollo de Osteoporosis/Osteopenia y aumentan el riesgo de fracturas osteoporóticas (Tabla 1.2.1.2)¹⁶⁹.

Tabla 1.2.1.2. Condiciones, enfermedades, fármacos que contribuyen a la Osteoporosis y las fracturas.

Factores del estilo de vida		
Déficit de ingesta de calcio	Déficit de Vitamina D	Exceso de Vitamina A
Alto consumo de cafeína	Alto consumo de sal	Ingesta de aluminio(antiácidos)
Consumo de alcohol	Consumo de tabaco	Baja actividad física
Inmovilización	Caídas	Bajo peso
Factores genéticos		
Fibrosis Quística	Homocisteinuria	Osteogénesis imperfecta
Ehlers-Danlos	Hipofosfatasa	Enfermedad de Gaucher
Hipercalciuria idiopática	Porfiria	Enfermedades de metabolismo del glucógeno
Síndrome de Marfan	Síndrome de Riley-Day	Hemocromatosis
Síndrome de Menkes	Antecedentes familiares de fractura de cadera	
Estados de hipogonadismo		
Insensibilidad a los andrógenos	Hiperprolactinemia	Síndrome de Turner
Síndrome de Klinefelter	Anorexia nerviosa	Bulimia
Panhipopituitarismo	Amenorrea atlética	Fallo ovárico prematuro
Enfermedades endocrinológicas		
Insuficiencia suprarrenal	Diabetes Mellitus	Tirotoxicosis
Síndrome de Cushing	Hiperparatiroidismo	
Enfermedades gastrointestinales		
Enfermedad Celiaca	Enfermedad inflamatoria intestinal	Cirrosis biliar primaria

By-pass gástrico	Cirugía gastrointestinal	Malabsorción
Pancreatitis	Hepatitis	
Enfermedades hematológicas		
Hemofilia	Mieloma múltiple	Mastocitosis sistémica
Leucemias y linfomas	Enfermedad de células peludas	Talasemias
Enfermedades autoinmunes		
Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante
Otras condiciones y enfermedades		
Alcoholismo	Enfisema	Distrofia muscular
Amiloidosis	Insuficiencia renal terminal	Nutrición parenteral
Transplante de médula ósea	Acidosis metabólica crónica	Epilepsia
Insuficiencia cardiaca congestiva	Escoliosis	Fractura previa en adulto
Depresión	Esclerosis múltiple	Sarcoidosis
Fármacos		
Heparina	Quimioterapia oncológica	Agonistas de la hormona gonadotrópica
Antiepilépticos	Ciclosporina y Tacrolimus	Litio
Inhibidores de la aromatasa	Medroxiprogesterona	Barbitúricos
Glucocorticoides (≥ 5 mg/día prednisona o equivalente ≥ 3 meses)		

Tras esto hay que evaluar la DMO mediante DXA y se recomienda estimar el riesgo de fractura de manera individual. Para esto, la OMS ha creado un algoritmo diagnóstico para estimar el riesgo de fractura a los 10 años de manera individual, la herramienta de evaluación de riesgo de fractura (FRAX[®], *Fractures Risk Assessment Tool*)¹⁷⁶. (Tabla 1.2.1.3).

Tabla 1.2.1.3. Factores de riesgo incluidos en FRAX®

Edad	Sexo
Índice de masa corporal	Fractura osteoporótica previa
Osteoporosis secundaria	Historia familiar de fractura de cadera
DMO en cuello femoral	Tabaco
Alcohol	Artritis reumatoide
Glucocorticoides (≥ 5 mg/día prednisona o equivalente ≥ 3 meses)	

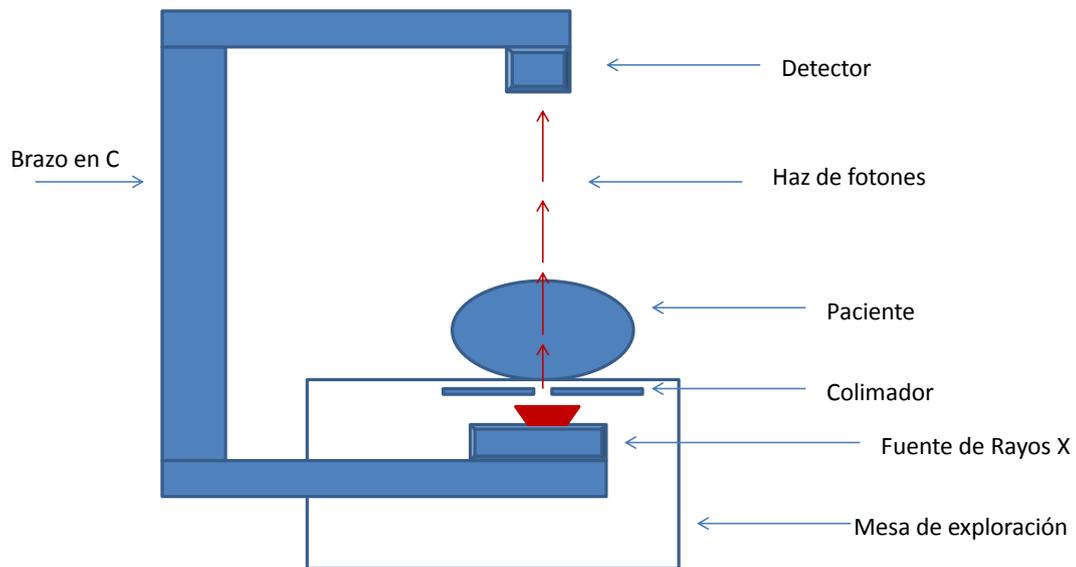
Para mujeres pre-menopáusicas, hombre menores de 50 años y niños no se deben aplicar los criterios diagnósticos de la OMS. En estos grupos el diagnóstico no debe hacerse sólo en base a la DMO. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica no recomienda utilizar el T-score¹⁷⁸. Para éstas poblaciones, la puntuación-Z (Z-score) es la recomendada. El Z-score a diferencia del T-score, que compara con la media de DMO de una población joven y sana, compara la DMO del paciente con la media de DMO de una población de referencia de la misma edad, sexo y etnia. Así, un valor de menos de 2 desviaciones estándar por debajo de la media (Z-score < -2) es considerado como “baja densidad mineral ósea para su edad”. Y los que presentan valores por encima de menos de 2 desviaciones estándar (Z-Score > -2) se consideran “dentro de rango para su edad”¹⁷⁸.

1.2.2. Densitometría ósea.

Medir la masa mineral ósea permite en la clínica diagnosticar la Osteoporosis, predecir el riesgo de fractura y monitorizar la respuesta al tratamiento. Medir la DMO en cualquier parte del esqueleto y con una variedad de tecnologías puede predecir el riesgo de fracturas¹⁷⁸, la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, densitometría ósea) de columna lumbar, cadera y antebrazo es el único método para el diagnóstico de Osteoporosis en ausencia de fracturas por fragilidad y la mejor técnica para monitorizar los cambios de DMO en el tiempo por numerosas razones^{165,166}. Los estudios biomecánicos han demostrado una fuerte asociación entre la resistencia mecánica y la DMO medida por DXA¹⁷⁹. En estudios de cohortes prospectivos, existe también una fuerte asociación entre el riesgo de fractura y la DMO medida por DXA¹⁷⁸. La OMS basa su criterio diagnóstico en los datos de DXA, y es uno de los parámetros para valorar el riesgo de fractura en el índice FRAX[®]¹⁷⁶. Asimismo, en ensayos clínicos randomizados demuestran reducciones en el riesgo de fracturas con tratamiento médico seleccionando a los pacientes por la medición de DXA¹⁸⁰. Existe una relación entre la disminución del riesgo de fractura con tratamiento médico con el aumento de la DMO medida por DXA¹⁸¹, aunque esta reducción de riesgo atribuible al aumento de DMO es variable. Es, por último, un método muy preciso¹⁸² y con escasa exposición a la radiación¹⁸³.

La DXA es un instrumento que consiste en una mesa de exploración en donde se tumba el paciente, un brazo en “C” móvil con un tubo de rayos X a continuación del paciente y un detector por encima del paciente. (Figura 1.2.2).

Figura 1.2.2. Esquema de DXA.



El tubo de rayos X genera un haz de fotones con dos niveles diferentes de energía (energía dual), un colimador debajo de la mesa limita la dispersión del haz de fotones dirigiéndolo al área de interés. La diferente atenuación del haz de fotones cuando atraviesa los tejidos corporales con distinta composición diferencia el hueso de los tejidos blandos y permite cuantificar la masa mineral ósea. Un tejido más denso y más grueso contiene más electrones y permite pasar menos fotones hasta el detector. Un ordenador con un programa informático diseñado apropiado completa el sistema de DXA¹⁸⁴.

La radiación a la que se expone el paciente es muy baja, es similar a la radiación de fondo que recibimos diariamente¹⁸³. La dispersión más allá del borde de la mesa es insignificante. No es necesario ningún blindaje para el técnico, ni el lugar precisa de una protección especial.

La DXA mide el contenido mineral del hueso (en gramos) y el área ósea (en centímetros cuadrados) dando como resultado de la DMO en gr/cm^2 . El T-score es el valor usado para el diagnóstico de Osteoporosis y se calcula restando la media de la DMO de una población joven y sana de referencia y dividiendo por la desviación estándar de la población de adultos jóvenes. El Z-score utiliza una población de similares características en edad, sexo y etnia que la del paciente para comparar la DMO, se obtiene de igual manera restando la media de la DMO de esta población de referencia y dividiéndolo por la desviación estándar de esta población de referencia¹⁸⁴.

Existen diferentes modelos en la tecnología usada para la DXA, que pueden tener diferente métodos para crear el haz de fotones, diferentes algoritmos para detectar el borde óseo, diferencias en la composición del tamaño y de los tejidos corporales, diferencias en la calibración y diferentes tipos de detectores de fotones¹⁸⁴. Por todo esto es necesario que la DXA esté validada¹⁸⁴.

La DXA se utiliza para el diagnóstico de Osteoporosis y Osteopenia, sirve para estimar el riesgo de fractura y para monitorizar los cambios en la DMO en el tiempo¹⁸⁵.

Las indicaciones para realizar la medición de la DMO se han publicado en numerosas guías clínica. Éstas varían según la población, los factores de riesgo considerados, la definición de fractura de fragilidad, la metodología usada, el nivel de evidencia científica y la opinión de los expertos. De todas las guías publicadas, las indicaciones

para la realización de la DMO de la guía de la *National Osteoporosis Foundation* son de las más aceptadas por ser comprensible y de mayor utilidad en la práctica clínica¹⁸⁴. (Tabla 1.2.2)¹⁶⁹.

Tabla 1.2.2. Indicaciones para la medición de la DMO

Mujeres ≥ 65 años, Varones ≥ 70 años, independientemente de los factores de riesgo clínico.

Hombres y mujeres posmenopáusicas entre 50 a 69 años en los que existe una preocupación por su perfil de riesgo clínico.

Mujeres durante la menopausia si existen un factor de riesgo específico para el riesgo de fractura, como bajo IMC, fractura previa, o medicación de riesgo.

Adultos que hayan sufrido una fractura después de los 50 años.

Adultos con una enfermedad o condición que se asocie con baja DMO o pérdida ósea.

Adultos en tratamiento con medicación que produce pérdida de masa ósea. Por ejemplo, Glucocorticoides (≥ 5 mg/día prednisona o equivalente ≥ 3 meses).

Cualquiera que sea considerado para tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

Cualquiera en tratamiento para la osteoporosis, para monitorizar el tratamiento.

Cualquiera sin tratamiento en los que se evidencia desmineralización ósea y sean subsidiarios de tratamiento.

Mujeres postmenopáusicas que suspendan el tratamiento con estrógenos y cumplan algunos de los criterios antes indicados

La DXA está contraindicada en mujeres embarazadas, o que puedan estar embarazadas debido a la radiación, aunque esta sea muy baja. En estos casos se debe de posponer la

prueba hasta la finalización del embarazo o que este sea descartado. Como cualquier otra prueba médica, no se debe realizar la DXA a menos que los resultados vayan a tener un papel en el manejo clínico del paciente. Puede que no sea posible realizar DXA de la cadera o de la columna lumbar en algunos pacientes por su incapacidad o por no entrar en la mesa de exploración. También se debe tener en cuenta que la medición de la DMO no es válida en determinadas situaciones como en los casos de alteraciones esqueléticas, osteoartritis grave, cirugía o escoliosis¹⁸⁴.

Los criterios diagnósticos de la OMS para la Osteoporosis utilizan el T-score medido por DXA en el cuello femoral¹⁸⁶. La *National Osteoporosis Foundation* y la *International Society for Clinical Densitometry* sugieren que el diagnóstico de Osteoporosis en la práctica clínica se haga utilizando el menor T-Score medido por DXA en columna lumbar (L1-L4), total del fémur proximal o en el cuello femoral^{169,177}. Si se utiliza el antebrazo se mide en el 33% del radio.

Utilizar el menor T-Score de los diferentes lugares referidos, columna lumbar, cadera y antebrazo, es un buen predictor de riesgo de fracturas igual de consistente que la clasificación de la OMS¹⁷⁶.

Las bases de datos de referencia deben de ser uniformes y estandarizadas en hombres y mujeres de todos los grupos étnicos. La OMS recomienda usar la base de datos de la *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) III de medidas del cuello femoral en mujeres adultas jóvenes caucásicas¹⁸⁶.

La *International Society for Clinical Densitometry* también recomienda el uso de la base de datos NHANES III de adultos jóvenes caucásicos para el cálculo del T-Score de cadera en todos los grupos étnicos, con el uso de una base de datos femenina para

mujeres y masculina para hombres¹⁷⁷. Las bases de datos para el cálculo del Z-score tienen que estar igualadas para la edad, sexo y etnia.

La clasificación de la OMS para el diagnóstico de la Osteoporosis se puede usar en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas de todas las étnias¹⁶⁵. Se eligió el T-score \leq -2.5 porque identifica sobre el 30% de las mujeres postmenopáusicas que tienen Osteoporosis que es aproximadamente el mismo riesgo de fractura por fragilidad en esta población¹⁸⁷.

En las mujeres pre-menopáusicas la clasificación de la OMS no se debe utilizar, porque la relación entre DMO y riesgo de fractura no se ha establecido correctamente. El valor de Z-score es el utilizado en mujeres pre-menopáusicas. El diagnóstico de Osteoporosis se establece clínicamente en presencia de fracturas por fragilidad o cuando existe una baja densidad mineral ósea y la presencia de factores de riesgo para fracturas¹⁸⁸.

En los hombres, la clasificación de la OMS se puede usar en mayores de 50 años¹⁸⁶. En los hombres jóvenes, como en las mujeres pre-menopáusicas, se usa el Z-score y el diagnóstico clínico se hace por la presencia de fractura de fragilidad o cuando existe baja densidad ósea y algún factor de riesgo de fracturas¹⁸⁹.

Repetir la medición de la DMO se recomienda en los pacientes que están siendo tratados para la Osteoporosis, estos pacientes tienen como objetivo estabilizar o incrementar la DMO. En los individuos que no están en tratamiento y que se evidencia una desmineralización ósea se debe repetir la medición porque podría llevarles al beneficio del tratamiento. Los cambios en la DMO o su estabilización pueden dar información clínica de interés, asumiendo que las técnicas sean validadas y por lo tanto comparables. Siempre que sea posible, lo más conveniente es utilizar el mismo

instrumento para seriar los estudios de DXA. No es posible cuantificar los cambios en DMO en medidas realizadas por diferentes instrumentos a menos que se hayan hecho estudios de calibración. Se podría comparar la DMO medida en gr/cm^2 , y no el T-score, si existen diferencias en las bases de datos¹⁸⁴.

El cambio menos significativo (LSC, del inglés *least significant change*) con un 95% de nivel de confianza se debe de establecer para cada centro en dónde se realizan densitometrías y para cada tecnología con un examen de precisión in-vivo siguiendo unos criterios bien establecidos¹⁹⁰. LSC se define como un cambio de 2.77 veces el error de precisión para cada lugar anatómico medido para una determinada tecnología y se expresa como un valor absoluto medido en gr/cm^2 . Los valores para el error de precisión son suministrados por el fabricante y son más adecuados que los calculados en cada centro para obtener el LSC.

La repetición de la medición de la DMO debe de hacerse cuando los resultados pueden influir en el tratamiento y la cantidad esperada del cambio sea igual o superior al LSC^{177,190}. Se puede considerar repetir la medición de la DMO uno o dos años después de iniciar el tratamiento farmacológico, o a los 6 meses de haber iniciado tratamiento con glucocorticoides o puede que no debemos repetir la prueba si esperamos pocos cambios o los resultados no vayan a influir en la toma de decisiones clínicas¹⁸⁴.

El mejor lugar para monitorizar los cambios es aquel que responda más rápidamente al tratamiento, o si no se está en tratamiento el que tenga el valor de LSC más bajo. Normalmente se utiliza la columna lumbar y si este lugar no es posible entonces se considerará el fémur proximal. Las imágenes óseas que van a ser comparadas deben de ser examinadas cuidadosamente, asegurándose una correcta posición, con una buena

identificación del borde óseo. Si se compara la columna lumbar, las vértebras deben de ser bien identificadas, si es en la cadera o el antebrazo se debe medir y comparar la misma área ósea.

1.3. Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF).

El Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos comercializado para el tratamiento de la infección por el VIH. Tiene actividad frente a diferentes cepas del VIH-1, el VIH-2 y frente al virus de la hepatitis B (VHB).

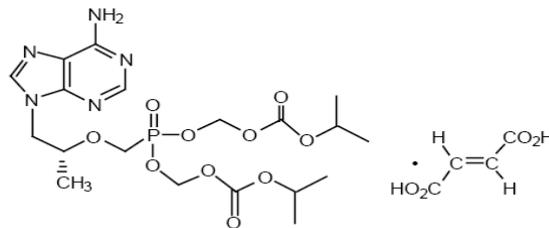
1.3.1. Estructura y mecanismo de acción.

El Tenofovir es un fármaco antirretroviral con estructura de nucleótido acíclico (9-[(R)-2-(fosfometoxi)propil] adenosina monohidrato) desarrollado por Gilead Sciences. El Tenofovir tiene un profármaco, Tenofovir disoproxil fumarato (Tenofovir DF) (GS-4331-05, PMPA oral, Bis-POC-PMPA) (Figura 1.3.1) que permite su administración por vía oral. La fórmula molecular es $C_{19}H_{30}N_5 O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$ y su peso molecular 635.52 daltons, mientras que el peso molecular del Tenofovir es de 287.2 daltons¹⁹¹. Este pro fármaco precisa de la hidrólisis del diéster para convertirse en Tenofovir y las posteriores fosforilaciones por enzimas intracelulares para convertirse en Tenofovir Difosfato. A diferencia de los análogos de los nucleósidos el Tenofovir sólo precisa dos fosforilaciones para ser activo¹⁹².

El Tenofovir Difosfato inhibe la transcriptasa inversa del VIH compitiendo con el sustrato natural, deoxiadenosina 5'-trifosfato, y tras su incorporación a la cadena de ADN da lugar a la terminación de ésta. El Tenofovir Difosfato es un inhibidor débil de la ADN –polimerasa α y β y de la ADN polimerasa γ mitocondrial humanas. Ensayos

in-vitro han demostrado que Tenofovir no tiene efecto en la síntesis de ADN mitocondrial ni en la producción de lactato a concentraciones de hasta 300 $\mu\text{mol/l}$ ^{191,192,193,194}.

Figura 1.3.1. Estructura química del Tenofovir DF.



Gilead Sciences

1

1.3.2. Actividad in vitro.

Tiene actividad in-vitro frente a retrovirus y hepadnavirus. La concentración sérica necesaria para inhibir un 50% (CI_{50}) de la cepa silvestre de VIH de referencia de laboratorio es de 1-6 $\mu\text{mol/l}$ en líneas celulares linfoides. Tenofovir actúa contra el VIH 1 subtipos A, B, C, D, E, F, G, y O. Es activo frente al VIH-2 con una CI_{50} 4'9 $\mu\text{mol/l}$. Tiene también actividad frente al virus de la hepatitis B (VHB) con una CI_{50} 1'1 $\mu\text{mol/l}$ en células HepG22.2.15^{191,195,196}.

El Tenofovir pertenece a una nueva clase de fármacos antirretrovirales, aunque actúa inhibiendo a la transcriptasa inversa en un mecanismo similar a los análogos de los nucleósidos. Se han objetivado resistencias cruzadas con estos fármacos en la infección por el VIH. Muestra plena actividad frente al VIH resistente a los inhibidores de la

transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos. Y no presenta resistencia cruzada con los inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la entrada y la fusión, debido a sus diferentes mecanismos de acción.

El Tenofovir es activo frente al VHB resistente a la Lamivudina que presenta las mutaciones en la región YMDD. La evidencia actual sugiere que el desarrollo de resistencias frente a TNF en el VHB es poco frecuente y la observaciones comunicadas derivan de pacientes co-infectados por el VIH-1 y el VHB^{195,196}.

1.3.3. Farmacocinética.

La farmacocinética del tenofovir DF ha sido evaluada en voluntarios sanos y en pacientes VIH sin encontrar diferencias entre ambos grupos de sujetos¹⁹³. (Tabla 1.3.3)¹⁹⁷.

1.3.3.1. Absorción.

El Tenofovir presenta una baja biodisponibilidad, sin embargo administrado como pro fármaco tenofovir DF presenta una biodisponibilidad mayor, 25% si se toma en ayunas. Administrado con alimentos ricos en grasas, la biodisponibilidad aumenta hasta un 40%^{192,193}. El pro fármaco es estable en medio ácido, por lo que se mantiene inalterado en el estómago. En el plasma el pro fármaco es hidrolizado por esterases plasmáticas y se convierte en Tenofovir y formaldehído¹⁹¹.

Tabla 1.3.3. Farmacocinética del Tenofovir¹⁹⁷.

Dosis y parámetros farmacocinéticos	
Dosis adultos	300 mg al día oral con alimentos
Dosis en menores 18 años	No se ha establecido eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.
Biodisponibilidad oral	25% en ayunas, 40% con comidas muy grasas
Pico sérico-valle (tras 300mgr 1 vez al día)	362ng/ml – 64.4ng/ml
Semivida de eliminación (fase terminal)	12-18 h
Fijación protéica	<7'2%
Volumen de distribución	800 ml/kg aprox
Metabolismo	Hidrólisis rápida del profármaco por esterasas plasmáticas a tenofovir; metabolismo escaso. No es sustrato, inductor o inhibidor del citocromo P450
Eliminación	Principalmente renal, filtración glomerular y secreción tubular activa (70-80% de la dosis se recupera inalterada en orina)
<i>Dosis en situaciones especiales</i>	
Insuficiencia hepática	No requiere ajuste de dosis
Insuficiencia renal	Pacientes con aclaramiento de creatinin < 50 ml/min es necesario reducir la dosis (ver tabla 2)
Embarazo	Categoría B de la FDA: los estudios en animales no han mostrado toxicidad, no existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas

La farmacocinética es independiente de la dosis en el rango 75-300 mg/día y no se modificó con la administración de formas múltiples. Con las dosis de 75, 150 y 300 mg de Tenofovir DF junto con alimentos las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Tenofovir fueron de 62, 148 y 362 ng/ml (0'2, 0'5, 1'2 μM) respectivamente. Las áreas bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo de Tenofovir son de 0'7, 1'5, 3'3 μg/h/ml (2'4, 4'2, 11'4 μM/h) respectivamente. El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) fue de 1±0'4h en ayunas y de 2 h con alimentos¹⁹².

1.3.3.2. Distribución.

El Tenofovir apenas se una a proteínas plasmáticas (<7'2%) y presenta un volumen de distribución elevado en estado de equilibrio estacionario. Se distribuye por la mayoría de los tejidos y las concentraciones más altas se encuentran en el riñón, hígado y contenido intestinal. Es captado por las células en donde se convierte en su forma difosfato activa¹⁹⁸. El pro fármaco es más lipofílico por lo que, in-vitro, penetra fácil y rápidamente al interior del linfocito, donde se convierte en Tenofovir. Las concentraciones de Tenofovir Difosfato que se alcanzan en el interior del linfocito son 1000 veces superiores que las plasmáticas¹⁹⁸. Puede que su capacidad lipofílica, así como el contener una fosforilación le proporcione ventajas sobre los análogos de los nucleósidos para inhibir la replicación viral. Estas características son más relevantes en los macrófagos ya que estos tienen una capacidad de fosforilación reducida y son muy importantes en el desarrollo de la infección VIH en sistema nervioso central.

Tenofovir es sustrato de la glucoproteína-P, así que su absorción y distribución se pueden ver alteradas en presencia de fármacos u otras sustancias que puedan aumentar o reducir la eficacia del transportador¹⁹⁹.

1.3.3.3. Eliminación.

El metabolismo sistémico del Tenofovir es escaso. El Tenofovir no es sustrato del citocromo P450, por lo tanto no altera el metabolismo de otros fármacos a este nivel¹⁹¹. La mayor parte del fármaco (70-80%) se excreta inalterado a través de la orina por filtración glomerular y secreción tubular activa a través del transportador de aniones orgánicos humanos 1 (TAOh1)¹⁹¹. El aclaramiento renal es de unos 150 ml/h/Kg y no está relacionado con la dosis. Su aclaramiento total es de 203 ml/h/Kg tras una dosis única de 3 mg/Kg y después de 7 días de tratamiento continuado se reduce a 153 ml/h/Kg^{192,193}.

La vida media de eliminación es de 4 a 8 horas tras su administración por vía intravenosa, de 12 a 13 horas tras su administración oral en ayunas como pro fármaco y para los intervalos de dosis de 75-300 mg y de 10-14 en su administración oral con alimentos. La vida media de eliminación del Tenofovir Difosfato en el interior del linfocito activado es de 12-15 horas y de 33 a 55 horas en el resto de linfocitos^{192,193}.

1.3.3.4. Farmacocinética en situaciones especiales.

Estudios realizados en pacientes infectados por el VIH y en voluntarios sanos no han demostrado diferencias en los parámetros farmacocinéticos de Tenofovir DF. Tampoco

influye sobre los parámetros farmacocinéticos del fármaco el sexo, la edad ni el peso corporal. No hay datos definitivos en niños ni en ancianos¹⁹².

En pacientes no infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada-grave no se ha demostrado alteración de la farmacocinética de Tenofovir DF por lo que no es necesario ajuste de dosis.

En la insuficiencia renal, dada su eliminación renal, se altera la farmacocinética del Tenofovir DF y es necesario aumentar el intervalo posológico. Se han realizados estudios en pacientes con infección VIH y diferentes grados de afectación renal para determinar el ajuste de dosis para los mismo. Así en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50ml/min es necesaria una modificación de la dosis^{193,197}. (Tabla 1.3.3.4).

Tabla 1.3.3.4. Ajuste de dosis del TNF en pacientes con insuficiencia renal.

	Aclar Creat (ml/min)	Aclar Creat (ml/min)	Hemodialisis
	30-49	10-29	
Intervalo recomendado para un comprimido de Tenofovir	Cada 48 h	Cada 72-96 h	Cada 7 días después de una sesión de hemodialisis

Tenofovir se elimina a través de la hemodialisis en una ratio de extracción aproximadamente del 50%². En los períodos interdiálisis la concentración de tenofovir aumenta sustancialmente tras 48h, alcanzando una media de 1032 Cmax de 1032 ng/ml. No se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir DF en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min sin hemodiálisis ni en pacientes con diálisis peritoneal u otros tipos de dialisis^{191,192}.

1.3.3.5. Dosificación.

Tenofovir está comercializado en España por Gilead Sciences con el nombre comercial de Viread®, se encuentra en presentaciones co-formuladas como Truvada® (TDF, FTC), Atripla® (TDF, FTC, EFV). Cada comprimido contiene 300 mg de Tenofovir DF que es equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil y a 136 mg de Tenofovir.

La dosis habitual de Tenofovir DF es de 300 mg una vez al día junto con alimentos, preferiblemente ricos en grasas. No hay datos para realizar recomendaciones en pacientes mayores de 65 años. Es conveniente tener especial precaución en estos pacientes, prestando atención a la función renal. Sí se ha estudiado la eficacia y la seguridad en adolescentes²⁰⁰. En estudios de farmacocinética en niños desde 5 a 18 años se han estudiado la dosificación recomendando para pesos de 20-40 kg dosis de 150 mg de TNF, de 40-55 kg dosis de 225 mg de TNF, y en pesos a partir de 55 kg la dosis de adulto de 300 mg de TNF²⁰¹. Aunque no se ha establecido de forma definitiva la eficacia y la seguridad en niños.

Como se ha dicho previamente, en los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min es necesario un ajuste de dosis. Por otra parte con el uso de Tenofovir DF se ha descrito insuficiencia renal, daño tubular, así como hipofosfatemia^{56,202}. Por lo tanto, es necesario monitorizar la función renal antes y durante el tratamiento con este fármaco. Así como debe evitarse el uso concomitante con otros fármacos nefrotóxicos⁵⁴. En pacientes con insuficiencia hepática no es necesario el ajuste de dosis.

En cuanto al embarazo y la lactancia, el Tenofovir DF pertenece a la categoría B de la FDA. Los estudios realizados en roedores a dosis muy superiores de las que se usan en humanos no han mostrado reducción de la fertilidad o de la toxicidad fetal. En macacos

se ha visto una reducción del peso al nacer y de la longitud de algunos huesos, así como la reducción del fósforo sérico. En estos estudios en macacos se mostraron una tasa de transferencia placentaria de Tenofovir en todos los momentos prenatales evaluados¹⁹⁷. Recientes datos del ensayo clínico DART en mujeres embarazadas no han encontrado efectos adversos en los TAR con TDF versus TAR sin TDF ni en el embarazo, ni alteraciones congénitas, ni alteraciones del crecimiento, ni efectos adversos a nivel renal o en el hueso a 4 años de seguimiento²⁰³. En otros recientes ensayos clínicos se recomienda valorar la función renal de las embarazadas, pero no discontinuar el tratamiento con TDF²⁰⁴. Se ha propuesto el uso habitual del TNF en la prevención de la transmisión materno-fetal²⁰⁵.

La lactancia materna está contraindicada en mujeres infectadas con el VIH en los países desarrollados debido al riesgo de transmisión posnatal. Estudios en animales han mostrado que el Tenofovir es excretado a través de la leche¹⁹⁷.

1.3.4. Interacciones farmacológicas.

1.3.4.1 Antirretrovirales.

El Tenofovir se excreta por vía renal y no es sustrato del citocromo P450, así que no es de esperar interacciones con fármacos que utilizan esta vía de metabolización. Tan sólo se ha observado una reducción del CYP1A con dosis de Tenofovir 300 veces superior a la dosis que se utiliza del fármaco y no muestra afectación de otras subunidades. Las principales interacciones farmacológicas se describen en la (tabla 1.3.4.1)¹⁹⁷.

Tabla 1.3.4.1. Interacciones farmacocinéticas del Tenofovir.

Fármaco	Efecto del tenofovir sobre el otro fármaco	Efecto del otro fármaco sobre el tenofovir
ITIAN		
Abacabir	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
Emtricitabina	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
Estavudina	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
Lamivudina	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
Didanosina	Ajuste de dosis de ddI, pasar de 400 a 250 mgr en >60 kr, en <60kg no existe información suficiente	
ITINAN		
Efavirenz	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
IP		
Indinavir	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
Lopinavir/ritonavir	Ausencia de interacción	+30% AUC(sin importancia clínica)
Atazanavir	-26% AUC atazanavir. Utilizar atazanavir potenciado	+25% AUC (sin importancia clínica)
Otros fármacos		
Nefrotóxicos y/o fármacos que inhiben la secreción tubular	Evitar asociación o monitorizar estrechamente la función renal	Evitar asociación o monitorizar estrechamente la función renal
Anticonceptivos orales	Ausencia de interacción	
Metadona	Ausencia de interacción	

Micofenolato mofetilo	Incremento de la eficacia antirretroviral in-vitro, probable ausencia de interacción	
Ribavirina	Sin importancia clínica	
Tacrolimus	Ausencia de interacción, monitorizar la función renal	Monitorizar la función renal
Bupropion	Sin importancia clínica	

AUC: área bajo la curva. ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. IP: Inhibidor de la proteasa

Estavudina, Lamivudina y Emtricitabina en asociación con Tenofovir en voluntarios sanos ha demostrado ausencia de interacción. No se ha observado interacción farmacológica entre Tenofovir y Abacavir. Aunque se ha demostrado fracaso virológico temprano en pacientes en tratamiento con Abacavir, Tenofovir y Lamivudina²⁰⁶. Asimismo se ha demostrado que Tenofovir aumenta las concentraciones de Didanosina, por un mecanismo de inhibición de la purina-nucleósido-fosforilasa, reduciendo el metabolismo de primer paso y aumentando la absorción²⁰⁷. Se recomienda el ajuste de dosis de ddI en los pacientes con TNF, en aquellos pacientes con más de 60 kg se recomienda reducir la dosis de 400 mg a 250 mg al día; se ha observado una eficacia similar con ambas dosis de Didanosina²⁰⁸. En pacientes de menos de 60 kg no se dispone de información suficiente, aunque muchos autores utilizan dosis de ddI de 200 mg/día. Ambos fármacos se pueden administrar juntos en ayunas o con una comida ligera y debe monitorizarse estrechamente la toxicidad de la Didanosina²⁰⁸. Se ha descartado interacción de estos fármacos a nivel de la fosforilación en PBMC²⁰⁷. Se han publicado múltiples trabajos que han estudiado la toxicidad de la Didanosina en

combinación con Tenofovir²⁰⁹. Los efectos secundarios más destacables son pancreatitis, hiperlactacidemia, diabetes, disminución del recuento de linfocitos CD4 y descompensación hepática en cirróticos.

En voluntarios sanos, no se ha demostrado interacción del Tenofovir con el Efavirenz.

La administración de Tenofovir con Lopinavir/Ritonavir aumenta el área bajo la curva (AUC) del Tenofovir de 2.870 a 3.740 /ng/h/ml, la concentración plasmática mínima de 60'8 a 91'8 ng/ml, mientras que la concentración plasmática máxima y la vida media del Tenofovir no se altera, estos cambios no tiene significación clínica y no requieren ajuste de dosis. El Tenofovir no altera de manera significativa la farmacocinética de Lopinavir/Ritonavir²¹⁰.

Se ha demostrado una interacción entre Tenofovir DF y Atazanavir en sentido negativo para éste último. En administración conjunta siempre se debe administrar potenciado con Ritonavir. Los mecanismos de esta interacción no están claros, pero parece que ocurre en el momento de la absorción²¹¹.

1.3.4.2.- Otros fármacos.

Dada su eliminación renal, la asociación con fármacos que pueden afectar a la función renal son las asociaciones a las que hay que prestar mayor atención. Se pueden aumentar las concentraciones del Tenofovir así como la de los otros fármacos. En estos casos siempre es necesario un control estrecho de la función renal.

El cidofovir es un antiviral que se elimina a través del mismo transportador renal (TAOh1) que el Tenofovir, por lo que la farmacocinética de ambos fármacos puede verse modificada si se administran conjuntamente^{191,192}.

El Tenofovir no interacciona con la metadona²¹², ni con los anticonceptivos orales²¹³.

La coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) en los pacientes con el VIH es frecuente y el tratamiento de rivabirina con interferón pegilado es el tratamiento de elección. En estudios in-vitro no se ha demostrado interacción entre Tenofovir y Rivabirina, que es un análogo de las purinas por lo que es improbable la aparición de toxicidad con esta asociación²¹⁴. En un estudio clínico no se demostró mayor toxicidad renal en paciente coinfectados por el VIH y el VHC que recibieron tratamiento para la hepatitis C mientras tomaban TDF²¹⁵.

En cuanto a terapia inmunosupresora en pacientes VIH trasplantados hay autores que recomiendan el uso del micofenolato mofetilo ya que éste ha demostrado in-vitro aumentar el efecto antirretroviral de Abacavir, Didanosina y Tenofovir dependiente de la dosis²¹⁶. En pacientes trasplantados hepáticos no se ha visto que el Tenofovir interaccione con el tacrólimus.

1.3.5. Eficacia.

La experiencia clínica inicial con TDF se generó en paciente multitratados y sin respuesta al TAR, mediante estrategias en las que el fármaco se añadía como optimización de tratamientos parcialmente activos o en el diseño de regímenes de rescate^{217,218,219}. En este escenario TDF se combinó con prácticamente todos los antirretrovirales disponibles, incluyendo los inhibidores de la proteasa potenciados. Pero el diseño de estos estudios, en los que los fármacos acompañantes utilizados se individualizaban en función de los antecedentes de cada paciente y del perfil de resistencias, se hizo muy difícil extraer conclusiones acerca de la eficacia y tolerancia

de combinaciones concretas. Posteriormente se demostró la utilidad de TDF para el tratamiento de pacientes naïve²²⁰.

En la actualidad el TDF es uno de los ITIAN/Nt recomendados en combinación con FTC o 3TC junto con un ITINAN o un IP para el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes naïve. Un metanálisis realizado en el año 2007 que incluyó los estudios publicados en pacientes naïve con EFV, tras analizar los datos de 7 ensayos clínicos con 3807 pacientes, concluye que la combinación de TDF con FTC o 3TC fue la combinación que mejores resultados daba en un algoritmo de tiempo hasta el fracaso virológico²²¹.

Desde su autorización por la EMEA en Febrero de 2002, se dispone de una gran cantidad de información acerca de la eficacia y seguridad del fármaco. La mayor parte de esta información viene derivada de dos grandes estudios que han evaluado la eficacia del TDF asociado a ITINAN.

El estudio 903⁷¹, ensayo clínico fase III, de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, en el que se comparó la eficacia y la seguridad de TDF más 3TC frente a d4T más 3TC, ambos en combinación con EFV en 602 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, mostrando la no inferioridad de la combinación TDF+3TC frente a d4T+3TC.

Por otro lado, el estudio 904²²², ensayo clínico en fase III, de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico, abierto y de brazos paralelos, que comparó la eficacia y la seguridad de TDF más FTC con la de 3TC más AZT coformulados, ambos en combinación con EFV, en 517 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, mostró una mayor eficacia de la combinación TDF+FTC versus AZT+3TC (84% vs 73%; IC 95% 4-19%; p=0.002).

La ausencia inicial de información acerca de la utilización de TDF en regímenes basados en IP y la comunicación de algunos casos de nefrotoxicidad en pacientes tratados con TDF que recibían concomitantemente IP generaron algunas dudas acerca del uso conjunto. Sin embargo, la selección de TDF en combinación de nucleósidos empleada en un número creciente de ensayos clínicos que utilizan los IP/r como tercer agente han ofrecido una oportunidad inmejorable para analizar la eficacia y la seguridad de estas combinaciones.

El TDF, o junto con su combinación fija con FTC en dosis fijas, es un fármaco sencillo de tomar y bien tolerado, que ha demostrado suprimir de forma importante y duradera la CV en pacientes naïve y con TAR previo, cuando se administra con FTC o 3TC y con IP/r o sin RTV.

En la actualidad se cuenta con datos suficientes procedentes de ensayos clínicos y estudios de cohortes que corroboran esta afirmación. De un lado, la eficacia virológica con estudios recientes, tanto en pacientes naïve como pretratados, realizados con TDF solo o coformulado con FTC en combinación con ATV/r²²³, LPV/r²²⁴, SQV/r²²⁵ o DRV/r²²⁶.

La eficacia virológica (CV-VIH<50 copias/mL en el análisis por intención de tratar) de las distintas pautas de IP/r asociado a TDF/FTC osciló entre un 64% y un 84% sin diferencias entre ellos en las comparaciones analizadas. Estas tasas de eficacia son equiparables a las de otros estudios de tratamiento de inicio y no arrojan ninguna duda acerca de la utilidad antiviral de las combinaciones. En el único estudio de rescate con la combinación de TDF+IP/r, la tasa de respuesta fue inferior, reflejando la necesidad de incluir un mayor número de nuevos fármacos activos en este tipo de tratamientos.

También la eficacia inmunológica ha quedado contrastada, con incrementos de linfocitos CD4 al año que oscilan entre 100 y 200/ mm³, como es habitual en el TAR de inicio.

En cuanto al perfil de seguridad y los episodios adversos relacionados, las combinaciones de TDF con IP mostraron una adecuada tolerancia con pocos (y raramente graves) episodios adversos, tanto en pacientes naïve como en pretratados. Las alteraciones lipídicas asociadas al uso de IP/r se presentaron con una frecuencia no mayor de la esperada, e incluso menor a la comunicada con otras combinaciones de ITIAN.

En asociación con las nuevas familias de antirretrovirales, como es el caso de los inhibidores de la integrasa, el uso de TDF se ha demostrado igual de eficaz y seguro. Así en datos del ensayo clínico STARTMRK²²⁷, ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado a recibir TDF/FTC junto con raltegravir vs Efavirenz no se encuentran diferencias en las ramas de tratamiento comparadas mostrándose ambas combinaciones con similar supresión viral y respuesta inmunológica²²⁷.

Por último, y los más recientes datos sobre el Tenofovir son sobre la eficacia de la combinación de TDF/FTC en la profilaxis pre exposición en contactos sexuales.

Así los datos del estudio iPrex²²⁸, de muestran la eficacia de la combinación en la prevención de la transmisión del VIH en relaciones de varones homosexuales²²⁸.

Datos de Agosto del 2012 publicados en el New England Journal of Medicine sobre tres artículos para profilaxis pre exposición del VIH por transmisión sexual con la toma de una asociación de TDF muestran resultados discordantes, así en dos de ellos realizados uno en Uganda y Kenia²²⁹, otro en Botswana²³⁰ demuestran una tasa de infección menor que placebo y no así en el tercer trabajo²³¹ realizado en Kenia,

Suráfrica y Tanzania que no muestra menor tasa de infección y si más efectos secundarios en el brazo de TDF/FTC comparado con placebo, aunque destacan en la discusión la pobre adherencia al tratamiento como posible explicación de los resultados.

2.- OBJETIVOS

2.1. Objetivo General.

Estudiar el efecto de la administración crónica del Tenofovir, dentro de un esquema de tratamiento antirretroviral de gran actividad, sobre la masa mineral ósea mediante la realización de densitometría ósea en pacientes infectados por el VIH-1 con supresión virológica.

2.2. Objetivos Específicos.

1. Evaluar la exposición en el tiempo al Tenofovir en pacientes infectados por el VIH-1 con control virológico y su efecto en la densidad mineral ósea.
2. Conocer la prevalencia de Osteoporosis y Osteopenia en una cohorte de pacientes con infección crónica por el VIH-1 en tratamiento crónico antirretroviral y con control virológico sin otros factores de riesgo para osteoporosis asociados.
3. Describir los factores asociados a la Osteoporosis/Osteopenia en pacientes infectados por el VIH-1 en tratamiento antirretroviral crónico y con control virológico.
4. Conocer el efecto de la administración de los Inhibidores de la Proteasa sobre la DMO en pacientes infectados por el VIH-1 en tratamiento antirretroviral crónico y con control virológico.

3.- PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1. Población de estudio.

La cohorte de pacientes con infección por VIH en seguimiento estable en la consulta externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario San Cecilio fue la muestra de la que se extrajeron los sujetos de estudio. De ellos, 186 se encontraban recibiendo Tenofovir dentro del esquema TARGA, bien como Atripla® (Tenofovir, Emicitrabina, Efavirenz), Truvada® (Tenofovir, Emicitrabina), o Viread® (Tenofovir).

Todos los pacientes que se encontraban recibiendo TDF fueron evaluados para la posible inclusión en el estudio. Del total 75 pacientes desestimaron participar en el estudio, 111 pacientes aceptaron participar en el estudio. De estos 111 pacientes 25 fueron excluidos por: no presentar supresión virológica, menopausia, embarazo, e hipogonadismo hipogonadotrófico. Finalmente 86 pacientes constituyen la muestra de éste trabajo.

Para comparar los datos de los pacientes se decidió incluir en el estudio una cohorte de pacientes con infección crónica por el VIH que, reuniendo las mismas características en cuanto a posibles factores confusores como edad, tiempo de evolución de la infección por el VIH, estadio CDC, Nadir de CD4, índice de masa corporal, consumo de tabaco, consumo de alcohol, estado nutricional, etc., se encontrase recibiendo TARGA con control virológico y que no hubiesen estado expuestos al Tenofovir. Un total de 58 pacientes que se encontraban en tratamiento antirretroviral con diferentes regímenes de tratamiento y que no se habían expuesto al TDF fueron evaluados para participar en el estudio, 18 fueron excluidos por las mismas razones que los pacientes del grupo de

TDF, por lo que finalmente 40 fueron incluidos como control para evaluar los datos de masa mineral ósea en pacientes en un TARGA sin TDF.

Para contrastar los datos de ambos grupos se ha incluido un grupo de pacientes con infección crónica por el VIH con las mismas características en cuanto a posibles factores confusores como edad, tiempo de evolución de la infección por el VIH, estadio CDC, Nadir de CD4, índice de masa corporal, consumo de tabaco, consumo de alcohol, estado nutricional, etc., y sin TARGA. Este grupo lo conforman 16 pacientes naïve.

Al total de los pacientes incluidos en el estudio (142) en los diferentes grupos, se les propuso continuar en una segunda fase de investigación para estudio evolutivo, 105 pacientes rechazaron continuar por la necesidad de un aumento de frecuencia en las visitas y más exploraciones, por lo que 37 pacientes continuaron el estudio evolutivo de los cuales 24 pertenecían al grupo de Tenofovir, 13 al grupo de no expuesto a TDF y ninguno de los naïve.

3.1.1. Criterios de Inclusión

- Aceptación del consentimiento informado.
- Infección crónica por el VIH en TARGA con control virológico que incluyese TDF, sin TDF el grupo control, y sin control virológico y sin tratamiento el grupo naïve.
- Régimen de vida ambulatorio.

- Buena adherencia a la consulta y al tratamiento.
- Carga viral indetectable (CV-VIH < 20 cp/ml), salvo en el grupo naïve.

3.1.2. Criterios de exclusión.

- No aceptación del consentimiento informado.
- En mujeres, embarazo o situación de menopausia o post menopausia.
- Antecedentes de patología que pudiese ser causa de afectación de la DMO.
- Antecedentes de Osteoporosis/osteopenia conocida.
- Carga viral VIH detectable (CV-VIH > 20 cp/ml), salvo en naïve.

3.2. Intervenciones.

Los pacientes fueron tratados y atendidos según los criterios habituales de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, siendo la única intervención no ordinaria la realización de DXA. No se realizaron extracciones de sangre adicionales ni intervenciones farmacológicas deferentes a las habitualmente practicadas a estos pacientes.

3.3. Diseño del estudio.

El diseño del estudio corresponde a un estudio transversal de casos y controles y una segunda fase de estudio de cohortes prospectivo. El protocolo de estudio ha incluido a todos los sujetos.

-Historia clínica, exploración física. Valoración de parámetros antropométricos. Consumo de alcohol, tabaco. Actividad física, considerando como inactividad física menos de 3 horas de ejercicio físico a la semana, equivalente a caminar. Estado nutricional, valorado por el índice de Control Nutricional (CONUT).

-Realización de analítica básica, determinación de carga viral VIH, nivel de CD4.

-Estudio de densitometría ósea mediante DXA en cadera y columna lumbar.

En la fase de estudio prospectivo se ha realizado a todos los sujetos participantes:

-Historia clínica, exploración física. Valoración de valores antropométricos. Consumo de alcohol y tabaco. Actividad física, considerando como inactividad física menos de 3 horas de ejercicio físico a la semana, equivalente a caminar. Estado nutricional, valorado por el índice de Control Nutricional (CONUT).

-Realización de analítica básica, determinación de carga viral VIH, nivel de CD4.

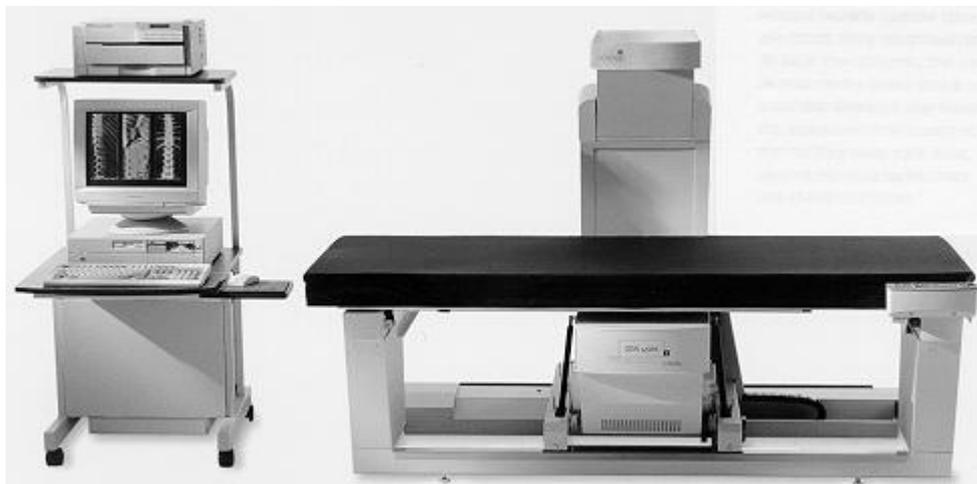
-Estudio de densitometría ósea mediante DXA en cadera y columna lumbar al menos 12 meses después de la anterior DXA.

3.4.- Determinaciones clínicas.

3.4.1. Densitometría ósea, DXA.

La densitometría ósea se ha realizado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Cecilio utilizando como instrumento de medida el densitómetro Hologic QDR 4500A. (Figura 3.4.1).

Figura 3.4.1. Densitómetro Hologic QDR 4500A ²³².



Las mediciones de cadera se realizan en cuello de fémur izquierdo en todos los individuos. Las mediciones de columna lumbar se realizan sobre las vértebras lumbares de L1 a L4, y se ha tomado el valor medio de todas las mediciones de columna lumbar.

Las bases de datos utilizadas para el cálculo de T-score y Z-score son las bases de datos NHANES III, recomendada por la OMS y la *National Osteoporosis Foundation*, de adultos jóvenes caucásicos para el cálculo del T-Score en todos los grupos étnicos, con

el uso de una base de datos femenina para mujeres y masculina para hombres. Las bases de datos para el cálculo del Z-score están igualadas para la edad, sexo y etnia²³².

El densitómetro produce radiación ionizante en forma de rayos X con dos diferentes energías para el análisis y usa un haz láser para situar la exploración. La radiación emitida es baja, es similar a la radiación natural de fondo recibida en un día.

El diagnóstico de Osteoporosis se ha establecido siguiendo las directrices de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica y la *National Osteoporosis Foundation*. El valor de Z-score es el valor que se ha utilizado en mujeres premenopáusicas. El diagnóstico de Osteoporosis se establece clínicamente en presencia de fracturas por fragilidad o cuando existe una baja densidad mineral ósea y la presencia de factores de riesgo para fracturas¹⁸⁸.

En los hombres, la clasificación de la OMS se puede usar en mayores de 50 años¹⁸⁶. En los hombres jóvenes, como en las mujeres premenopáusicas, se usa el Z-score y el diagnóstico clínico se hace por la presencia de fractura de fragilidad o cuando existe baja densidad ósea y algún factor de riesgo de fracturas¹⁸⁹.

3.4.2. Determinaciones de laboratorio.

Las muestras de sangre se analizaron en el Servicio de Análisis Clínico del Hospital Clínico San Cecilio para las muestras habituales de bioquímica que incluía glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, transaminasas, gammaglutaril transferasa, fosfatasa alcalina, proteínas totales, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos.

En el área de Hematología del Hospital Clínico se analizó la muestra habitual para hemograma y el recuento de Linfocitos CD4.

La medición de la CV-VIH se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Servicio de Microbiología Clínica mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa con un corte de indetectabilidad en menos de 20 copias/mm

Se ha utilizado como sistema de cribado nutricional el índice Control Nutricional (CONUT).

Para evaluar el grado de fibrosis hepática se ha utilizado el Índice de Forns.

3.5. Análisis estadístico.

3.5.1. Estudio descriptivo

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0 para Windows, Chicago, EEUU). Los datos cuantitativos se expresan como media \pm desviación estándar, los cualitativos como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) y se consideraron como estadísticamente significativo valores p inferiores a 0.05.

3.5.2- Estadística inferencial

Dependiendo de la hipótesis a investigar y las variables implicadas se han realizado diferentes test. Inicialmente se realizó análisis de la varianza de un factor para

comparar tres medias; empleando comparaciones múltiples pos-hoc (a posteriori) mediante el test de Bonferroni o de Games-Howell, dependiendo de que las varianzas sean iguales o distintas (test de homocedasticidad de Levene).

Para comparar medias en dos grupos se han empleado el “t de Student” o el test de Welch (si las varianzas eran distintas) cuando se comparaban entre muestras independientes.

Para la asociación de variables cualitativas se realizó el test de X^2 comprobando que se cumplieran las condiciones de validez del mismo. En su defecto, se recodificaron las variables en tablas de contingencia 2x2, aplicándose entonces el test exacto de Fisher. Para dichas tablas 2x2 se calcularon los odds ratios y sus intervalos de confianza al 95%.

Para el estudio de la evolución de los parámetros relacionados con la osteoporosis se utilizó el modelo lineal general de medidas repetidas y la prueba T de Student para muestras apareadas. Para el análisis de la asociación de variables cualitativas de parámetros evolutivos de osteoporosis se empleó el test de McNemar.

Finalmente, para comprobar la influencia de las principales variables predictoras estudiadas en las variables “resultado” (relacionadas todas ellas con la osteoporosis) se construyeron modelos de regresión lineal múltiple o de regresión logística binaria, según el caso, obteniéndose los correspondientes coeficientes ajustados. Para ello se empleó el método introducir y en algunos casos se permitió trabajar con un nivel de significación del 10%.

4.-RESULTADOS

4.1.- Características basales de la población estudiada.

Las características demográficas de la población y las características que definen la población de estudio se muestran en las siguientes tablas: tabla 4.1.1 y tabla 4.1.2.

Tabla 4.1.1. Características de los pacientes incluidos en el estudio transversal.

Características	Casos-TDF N=86	Control sin TDF N= 40	Naïve N=16	Total N=142	p
Edad media, años (DE)	43.56 (9.3)	42.6 (9.1)	38.5 (5.9)	42.7 (9.0)	ns
Sexo varón, n° (%)	60 (69.7%)	25 (62.5%)	12 (75%)	97 (68%)	ns
Peso kg, media (DE)	70.63 (12.33)	64.66 (12.15)	73.37 (9.75)	69.26 (12.31)	ns
IMC kg/m², media (DE)	24.44 (3.85)	22.74 (3.15)	24.70 (2.44)	23.99 (3.60)	ns
Estadio CDC SIDA n° (%)	43 (50%)	23 (57%)	6 (37.5%)	72 (50.7%)	ns
Nadir CD4 (DE)	228.14 (141.79)	196.93 (124.58)	289.31 (152.13)	226.24 (139.9)	ns
CD4 (DE)	662.2*† (291.56)	752* † (357.08)	351.69† (202.88)	652.58*† (322.56)	*ns †p<0.001
Tiempo VIH meses, media (DE)	110.23*† (79.9)	143.57*† (94.36)	26.31† (47.02)	110.16*† (87.54)	*ns †p<0.001
Tiempo de tratamiento, meses, media	60.87 (52.27)	81.20 (77.09)	--	71.03 (61.77)	ns

(DE)					
Co-infección VHC, n° (%)	21 (24.4%)	18 (45%)	2 (12.5%)	41 (28.8%)	P=0.018
Tabaquismo, n°(%)	47 (54.6%)	18 (45%)	7 (43.7%)	72 (50.7%)	ns
Tabaco, caja/año, media (DE)	118.76 (155.12)	119.76 (161.22)	106.56 (197.74)	117.67 (160.84)	ns
Alcohol, n° (%)	25 (28.7%)	15 (37.5%)	6 (37.5%)	46 (32.4%)	ns
Alcohol, gr/d media(DE)	13.24 (22.70)	16.25 (22.83)	15.62 (21.59)	14.35 (22.50)	ns
Índice de Forns, media (DE)	3.96 (1.60)	4.35 (2.23)	3.84 (0.96)	4.06 (1.75)	ns
Diabetes mellitus, n° (%)	4 (4.6%)	4 (10%)	1 (6.25%)	9 (6.33%)	ns
HTA, n° (%)	8 (9.3%)	4 (10%)	1 (6.25%)	13 (9.15%)	ns
Inhibidores Proteasa, n° (%)	22 (25.6%)	25 (62.5%)	--	47 (33.1%)	p<0.001
Efavirenz, n° (%)	68 (79.1%)	22 (55%)	--	90 (63.3%)	p<0.001

En ninguno de los grupos se encontró individuos que cumplieren criterios de inactividad física, considerando como inactividad física menos de 3 horas de ejercicio físico a la semana equivalente a caminar.

Todos los individuos se encontraban en bajo riesgo de desnutrición según la clasificación CONUT.

En el grupo de los pacientes en tratamiento con Tenofovir, la exposición media al fármaco fue de 34.23 meses con una desviación estándar de 24.5.

No existen diferencias significativas en la distribución de los pacientes en los diferentes grupos clasificatorios de la CDC para la clasificación de la infección crónica por el VIH. Tampoco existen diferencias significativas en la práctica de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH en los diferentes grupos.

Como se demuestra en la tabla 4.1.1 existe una diferencia en los niveles de linfocitos CD4 y del tiempo de evolución de la infección por el VIH entre el grupo de naïve y los otros dos grupos. No existen diferencias entre el grupo de expuestos a TDF y el grupo control en tratamiento sin TDF. Éstas diferencias son esperables y con plausibilidad clínica. En pacientes naïve es lógica una menor evolución de la infección por el VIH así como tener unos niveles menores de linfocitos CD4.

Si destaca una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los pacientes co-infectados por el VHC, con una mayor presencia de co-infectados en el grupo control en tratamiento sin exposición al TDF siendo del 45%, mientras que en el grupo de casos y en control naïve el porcentaje de co-infectados es de 24.4% y 12.5% respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.018$). Aunque, no existen diferencias significativas en el grado de fibrosis hepática valorado por el índice de Forns.

Otro dato destacable es la diferente distribución en la exposición a los Inhibidores de la proteasa y al Efavirenz. Así en el grupo control en tratamiento sin exposición al TDF el porcentaje de pacientes en tratamiento con IP es del 62.5% frente al 25.6% del grupo de casos expuesto al TDF con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$).

En el mismo sentido clínico, en el grupo de casos expuestos al TDF el porcentaje de pacientes con Efavirenz fue del 79.1% frente al 55% del grupo control en tratamiento sin exposición al TDF. Ésta diferencia se podría explicar por el uso del tratamiento combinado de los que forman parte el TDF junto con el EFV (Atripla®).

En la siguiente tabla, tabla 4.1.2 se muestran las características de los grupos de la fase prospectiva del trabajo.

Tabla 4.1.2. Características de los pacientes incluidos en el estudio prospectivo.

Características	Casos-TDF N=24	Control sin TDF N= 13	p
Edad media, años (DE)	44.58 (10.0)	43.8 (7.6)	ns
Sexo varón, n° (%)	15 (62.5%)	6 (46.2%)	ns
Peso kg, media (DE)	67.75 (11.36)	62.18 (14.43)	ns
IMC kg/m², media (DE)	24.01 (3.7)	22.4 (3.4)	ns
Estadio CDC SIDA n° (%)	12 (50%)	8 (61%)	ns
Nadir CD4 (DE)	232.46 (158.14)	236.92 (160.27)	ns
CD4 (DE)	716.70 (275.83)	862.6 (340.23)	ns
Tiempo entre DXA meses, media, (DE)	19.75 (10)	22.46 (15.6)	ns
Tiempo de tratamiento, meses, media (DE)	89.58 (58.61)	103.5 (82.3)	ns
Co-infección VHC, n° (%)	2 (8.3%)	4 (30.8%)	ns
Tabaquismo, n°(%)	11 (45.8%)	4 (30.8%)	ns
Tabaco, caja/año, media	76.9 (111.7)	63.1 (114.1)	ns

(DE)			
Alcohol, n° (%)	8 (33.3%)	2 (15.4%)	ns
Alcohol, gr/d media(DE)	14.16 (22.4)	6.15 (15.02)	ns
Índice de Forns,media (DE)	4.03 (1.15)	3.71 (1.16)	ns
Inhibidores Proteasa, n° (%)	4 (16.7%)	7 (53.8%)	p=0.025
Efavirenz,n° (%)	22 (91.6%)	8 (61.5%)	p=0.039

Al igual que en el estudio transversal, en ninguno de los grupos se encontró individuos que cumplieren criterios de inactividad física, considerando como inactividad física menos de 3 horas de ejercicio físico a la semana equivalente a caminar. Todos los individuos se encontraban en bajo riesgo de desnutrición según la clasificación CONUT.

No existen diferencias significativas en la distribución de los pacientes en los diferentes grupos clasificatorios de la CDC para la clasificación de la infección crónica por el VIH. Tampoco existen diferencias significativas en la práctica de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH en los grupos.

El tiempo medio de exposición al Tenofovir en el grupo de casos fue de 50.29 meses con una desviación típica de 24.2.

En la fase de estudio prospectivo, como se demuestra en la tabla 4.1.2 aunque existe un diferente porcentaje de pacientes con co-infección por el VHC entre los grupos caso-

TDF y control siendo del 8.3% y del 30.8% esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0.09$).

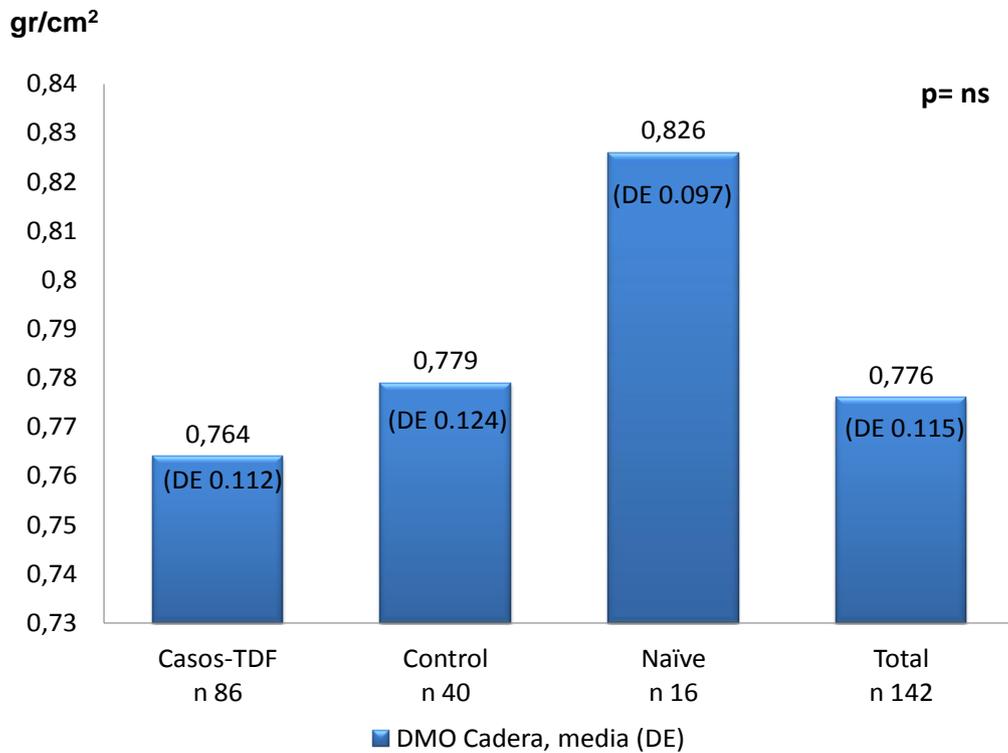
En cuanto a la distribución de los inhibidores de la proteasa se mantiene una diferente distribución, estando con IPs el 53.8% de los individuos del grupo control frente al 16.7% del grupo de casos, siendo esta distribución estadísticamente significativa ($p=0.025$). Y una diferente distribución en el tratamiento con Efavirenz, en el grupo de caso con TDF, el porcentaje de individuos con EFV es del 91.6% frente al 61.5% de los individuos del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.039$).

4.2.- Relación entre la masa mineral ósea y la exposición al Tenofovir.

Los datos del estudio transversal sobre la afectación mineral ósea del Tenofovir frente a sus comparadores se expresan a continuación en las siguientes figuras.

En la figura 4.2.1 se aprecia la distribución de la densidad mineral ósea media analizada en cadera, expresada en gr/cm^2 . Se aprecia una menor DMO en los pacientes expuestos a Tenofovir sin llegar a tener una diferencia estadísticamente significativa.

Figura 4.2.1. Distribución de la densidad mineral ósea (DMO) en cadera.



En la siguientes gráficas, figura 4.2.2 y figura 4.2.3, se muestra la distribución media de los índices T score y Z score de cadera. En ambas gráficas se aprecia una disminución de éstos dos índices en el grupo de expuestos al Tenofovir, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas.

Figura 4.2.2. Distribución del T score de cadera.

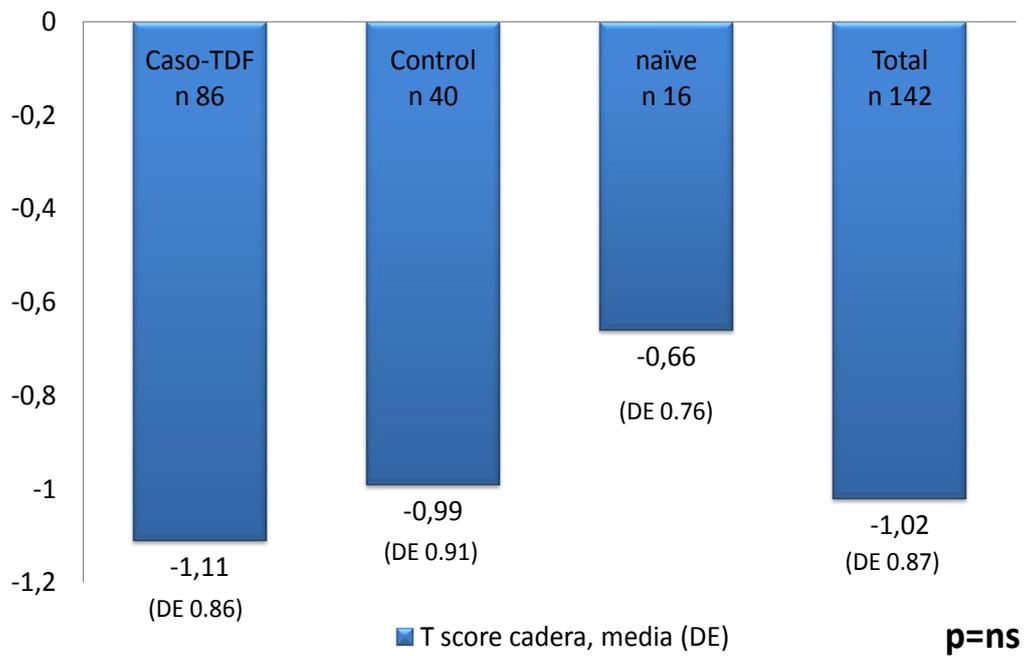
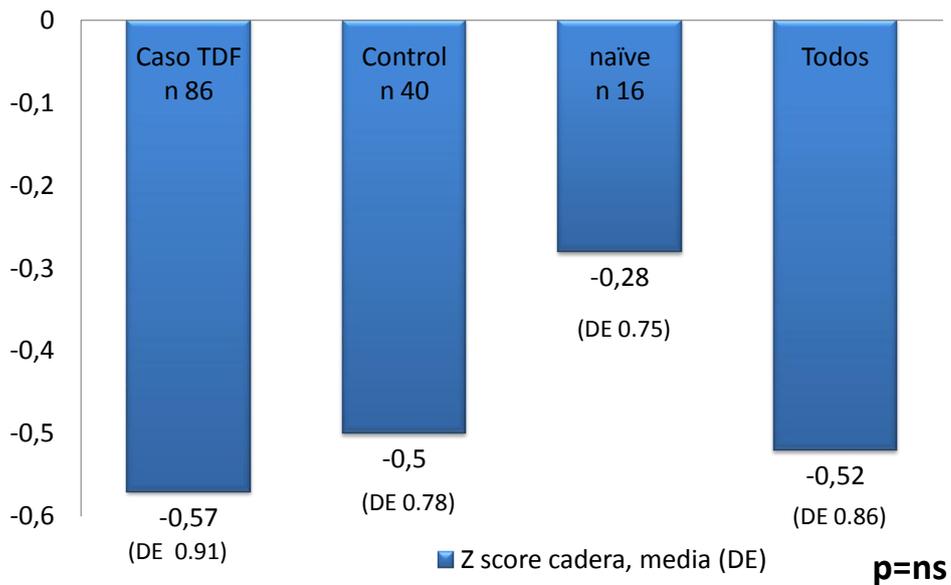


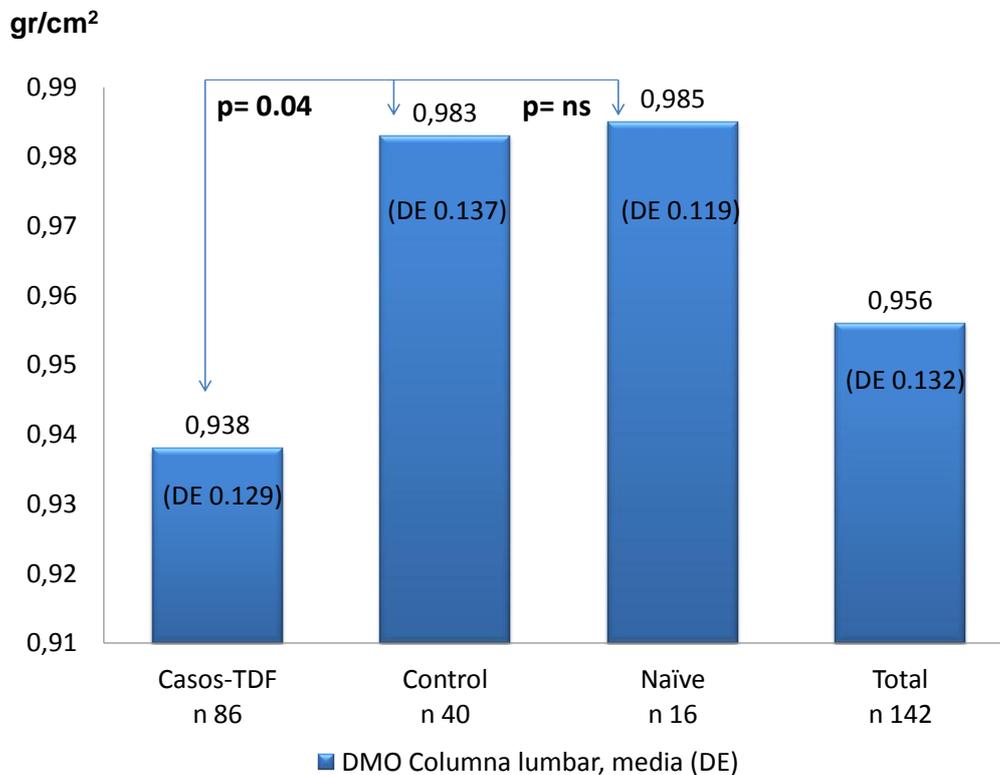
Figura 4.2.3. Distribución del Z score de cadera.



En todos los grupos existe una disminución tanto del T score como del Z score en cadera sin existir diferencias estadísticamente significativas.

A continuación se muestra la distribución media de la densidad mineral ósea en columna lumbar, medida en gr/cm^2 , así como la media de las medidas del T score y Z score en columna lumbar. En las siguientes gráficas se muestran los resultados: figura 4.2.4; figura 4.2.5, figura 4.2.6.

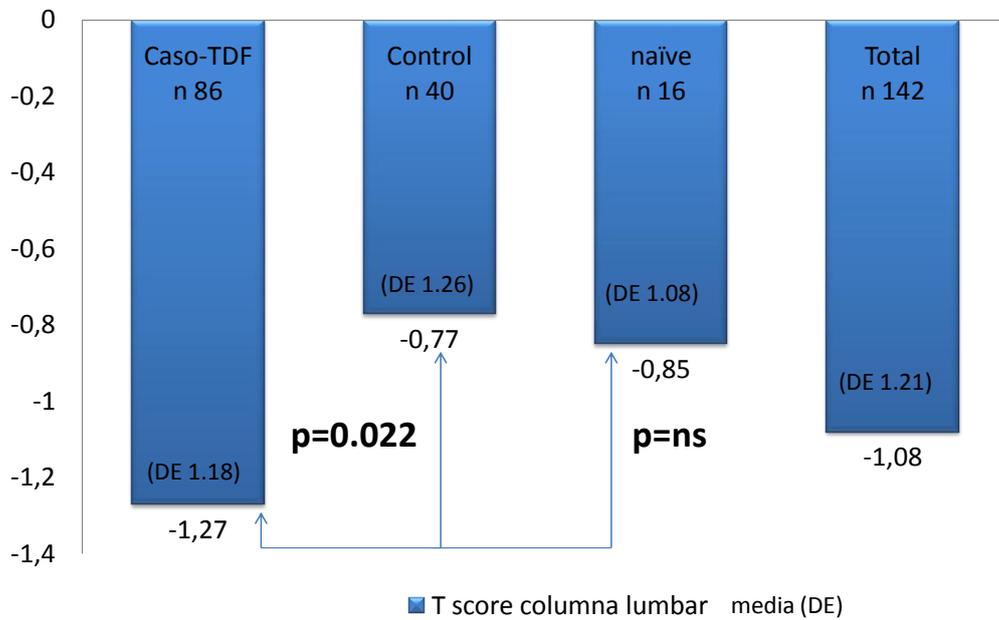
Figura 4.2.4. Distribución de la DMO en columna lumbar.



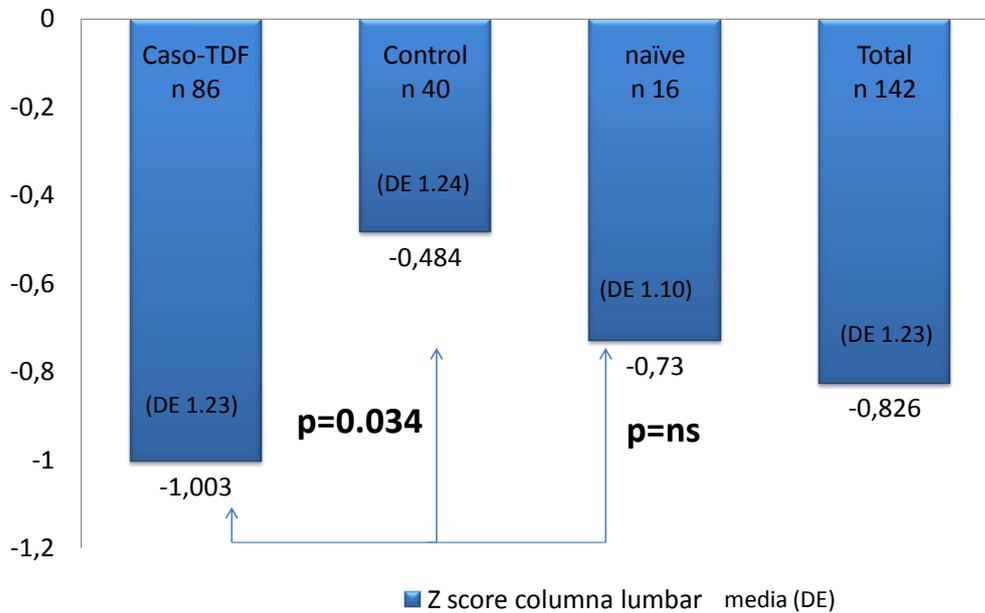
En esta gráfica se muestra la distribución media de la densidad mineral ósea en columna lumbar en la que se aprecia en el grupo de casos expuesto al TDF una media de DMO de 0.938 gr/cm² (DE 0.129) siendo menor que en el grupo control en tratamiento sin exposición al TDF, DMO 0.983 gr/cm² (DE 0.137), de forma estadísticamente significativa (p=0.04).

En los siguientes gráficos se muestra el resultados de los valores T score y Z score de columna lumbar.

Figura 4.2.5. Distribución de T score de columna lumbar.



En la figura 4.2.5 se muestra la distribución de los valores de T score en columna lumbar. Se aprecia una disminución de este índice en todos los grupos, existiendo un valor medio de T score en el grupo de expuestos al Tenofovir de -1.27 (DE 1.18) siendo estadísticamente significativo menor que en el grupo de no expuestos al TDF, T score -0.77 (DE 1.26). No se encuentra diferencias significativas con respecto al grupo de naïve.

Figura 4.2.6. Distribución del Z score en columna lumbar.

En la figura 4.2.6. se muestran los valores de Z score de columna lumbar de los diferentes grupos del estudio transversal. Se aprecia, como en la gráfica anterior, una disminución en todos los grupos del valor de Z score en columna lumbar. En el grupo de expuestos al TDF la disminución media del Z score es de -1.003 (DE 1.23) siendo el valor medio del grupo control en tratamiento sin exposición al TDF de -0.484 (1.24) y del grupo de pacientes naïve de -0.73 (DE 1.10). Existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes en tratamiento con TDF con respecto al grupo de pacientes en tratamiento sin exposición a éste fármaco.

Existe una disminución de la DMO, así como de el T score y Z score , en columna lumbar en los pacientes en tratamiento con Tenofovir en comparación con los pacientes en tratamiento sin éste fármaco.

Los datos del estudio prospectivo se relatan a continuación. En las siguientes figuras 4.2.7 y 4.2.8 se muestra los resultados de los análisis de la densidad mineral ósea media de cadera y columna lumbar en el grupo de casos expuestos a TDF y el grupo control en tratamiento sin exposición al TDF, así como los valores de T score y Z score en cadera y columna lumbar.

Figura 4.2.7. Distribución de la DMO de cadera y columna lumbar de la segunda DXA. Media (DE).

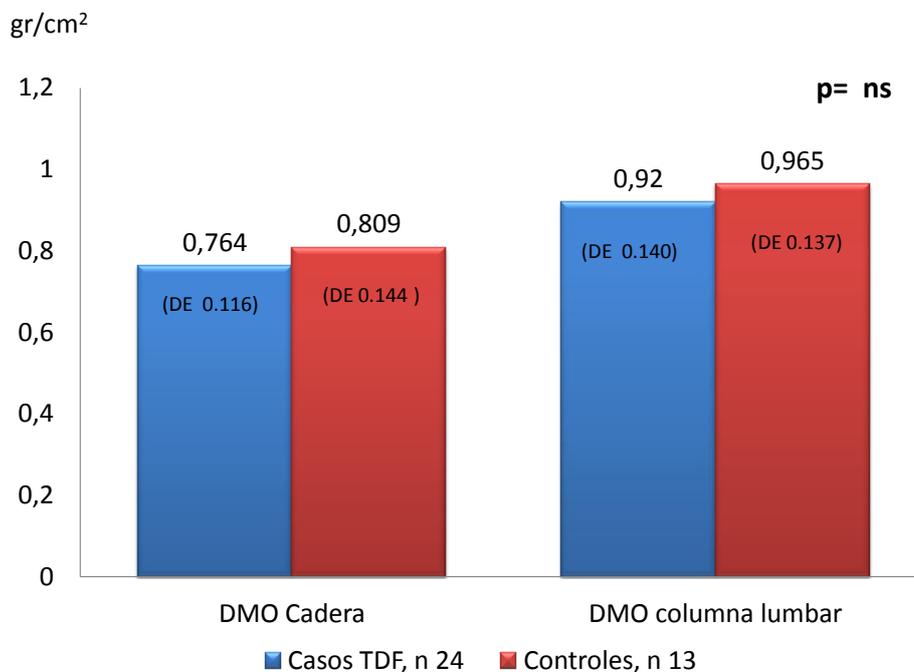
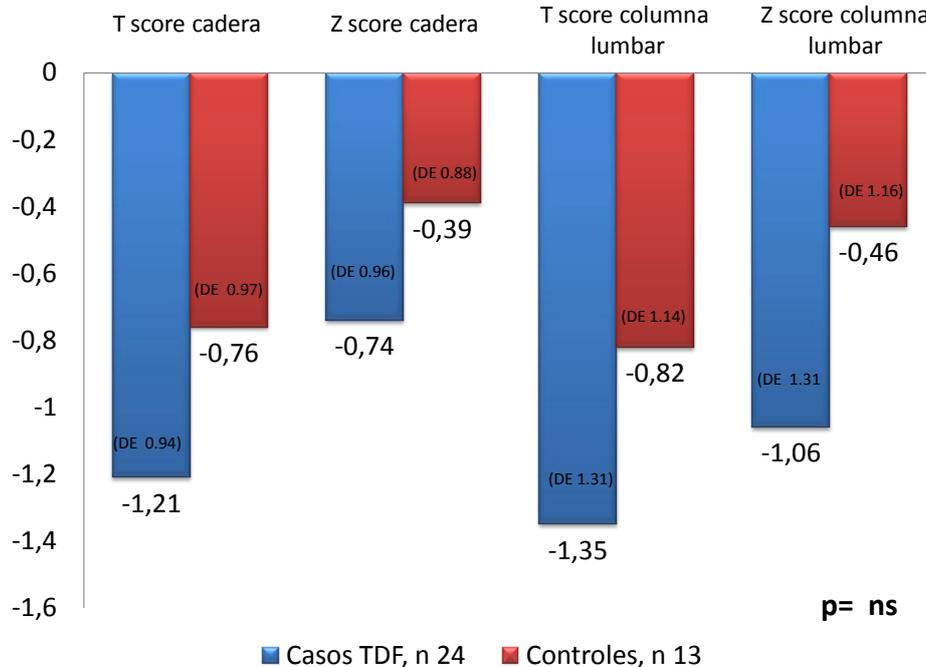


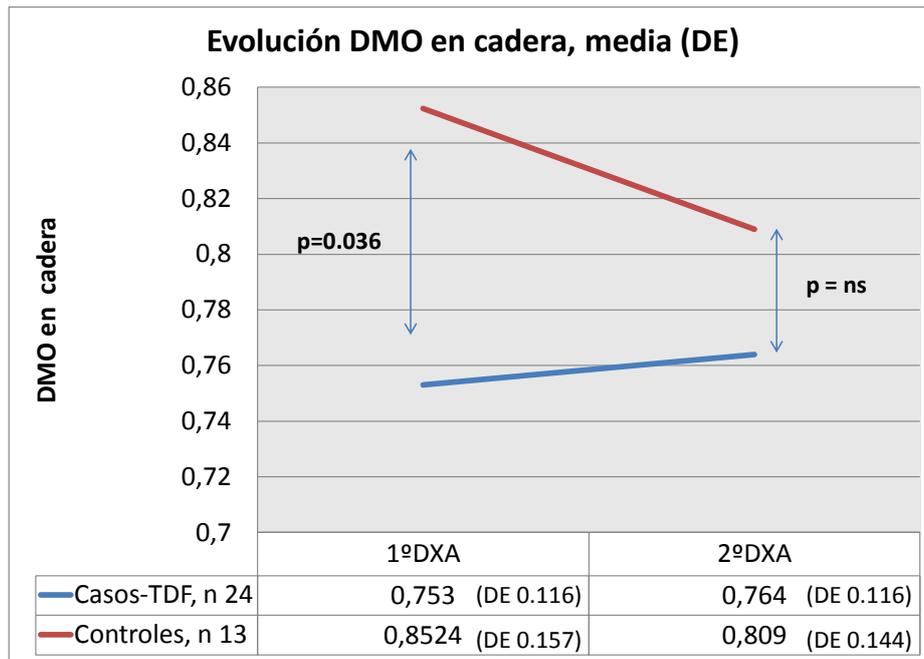
Figura 4.2.8. Distribución de T score y Z score de cadera y columna lumbar en la segunda DXA. Media (DE).



El tiempo medio entre densitometrías fue de 20.7 meses. En el momento de la primera densitometría la exposición media al Tenofovir era de 34.2 meses de media, siendo de 50.29 meses en el momento de la segunda densitometría. A continuación se muestran los resultados de la primera y segunda densitometría de los grupos del estudio prospectivo y los resultados del análisis de medidas repetidas para los valores de densidad mineral ósea y los valores de T score y de Z score de cadera y columna lumbar.

En la gráfico de la figura 4.2.9 se muestra la evolución de la densidad mineral ósea en cadera.

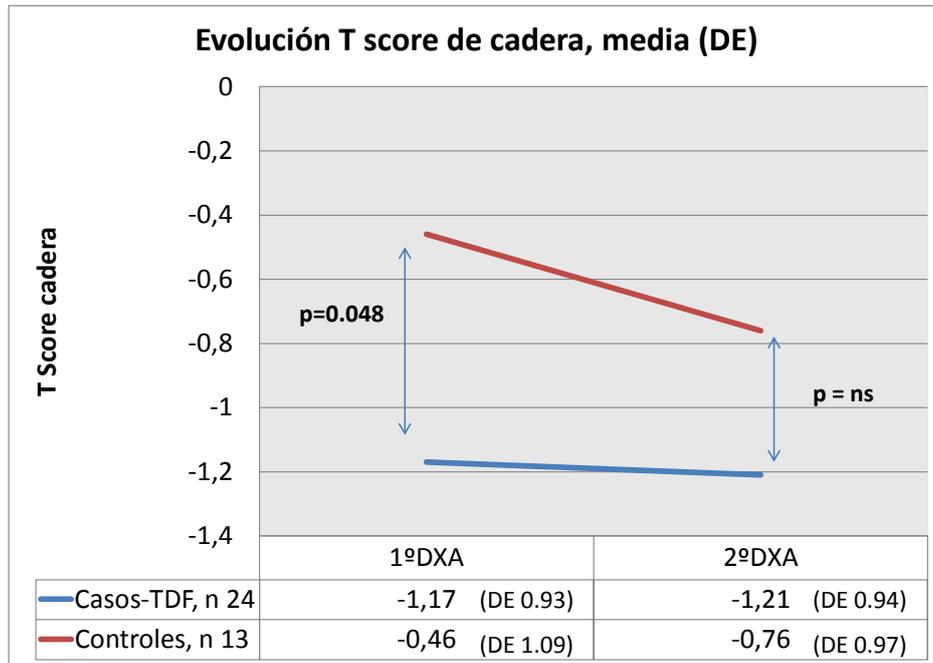
Figura 4.2.9. Evolución de la DMO en cadera.



En este gráfico se puede apreciar, la DMO media de cadera en la primera densitometría en el estudio prospectivo y la evolución hasta la segunda densitometría. En la primera densitometría la masa mineral en cadera de los casos expuestos al Tenofovir es de 0.753 gr/cm² (DE 0.116) mientras en los no expuestos es de 0.852 gr/cm² (DE 0.157) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En la segunda medida, en el grupo expuesto a TDF se mantiene una menor masa mineral ósea (0.764 gr/cm²) que en el grupo control (0.809 gr/cm²) pero se pierde la diferencia estadística. En el análisis de medidas repetidas no existe diferencia significativa entre los grupos.

En la figura que se expone a continuación refleja la evolución del valor de T score en cadera.

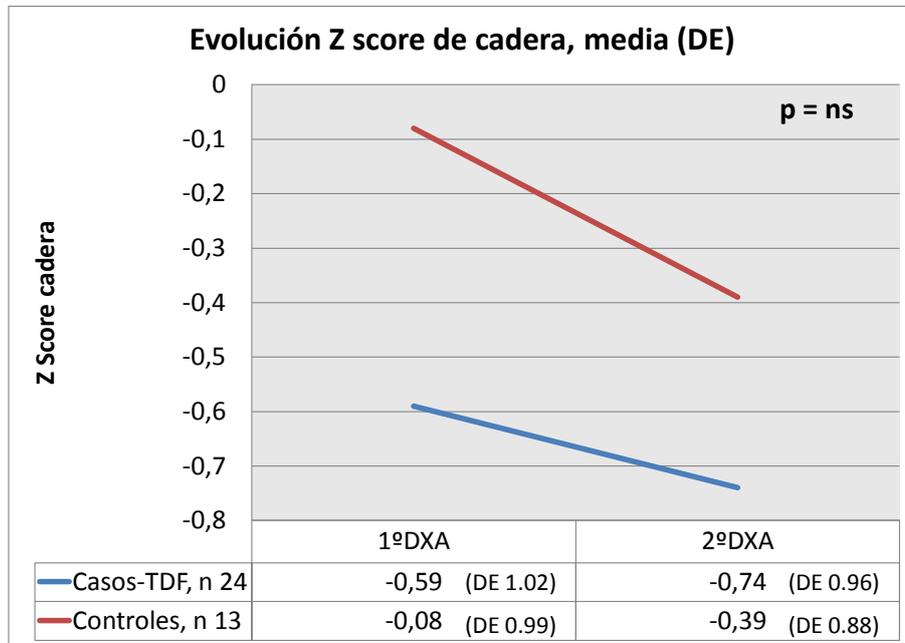
Figura 4.2.10. Evolución del T score en cadera.



En este gráfico se exhibe el T score de cadera. En la primera DXA ambos grupos presentan una disminución del T score, siendo menor en el grupo de casos expuestos al TDF (-1.17) con respecto a los controles (-0.46) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En la segunda densitometría se mantiene la disminución del valor de T score, sin diferencias en el análisis de medidas repetidas. Y se pierde la significación estadística en la diferencia entre los grupos de casos y controles. Cabe reseñar que el valor medio del T score en los casos expuestos al TDF, al ser menor de -1, es diagnóstico de osteopenia. Esto conlleva una diferencia clínica, ya que el valor medio de T score se encuentra en rango de Osteopenia y no así el de los controles.

En la siguiente figura el dato que se enseña es el valor de Z score de cadera.

Figura 4.2.11. Evolución del Z score en cadera.

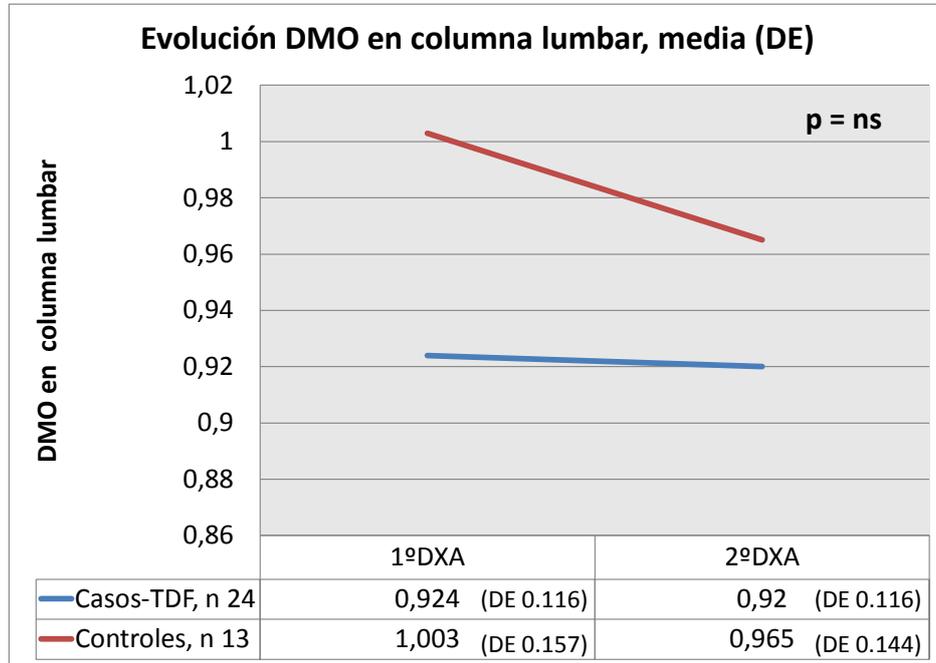


En el figura 4.2.11 vemos el valor de Z score de cadera y como ocurría previamente en ambos grupos está descendido y se mantiene el descenso en la segunda densitometría siendo algo menor en ésta última medida. En este caso no se ha encontrado diferencias estadísticas entre los grupos en la primera determinación, ni en la segunda, ni en el análisis de medidas repetidas.

A continuación, se exponen los estudios evolutivos en columna lumbar.

En la gráfica que a continuación se exhibe se reflejan los valores medios de densidad mineral ósea en columna lumbar.

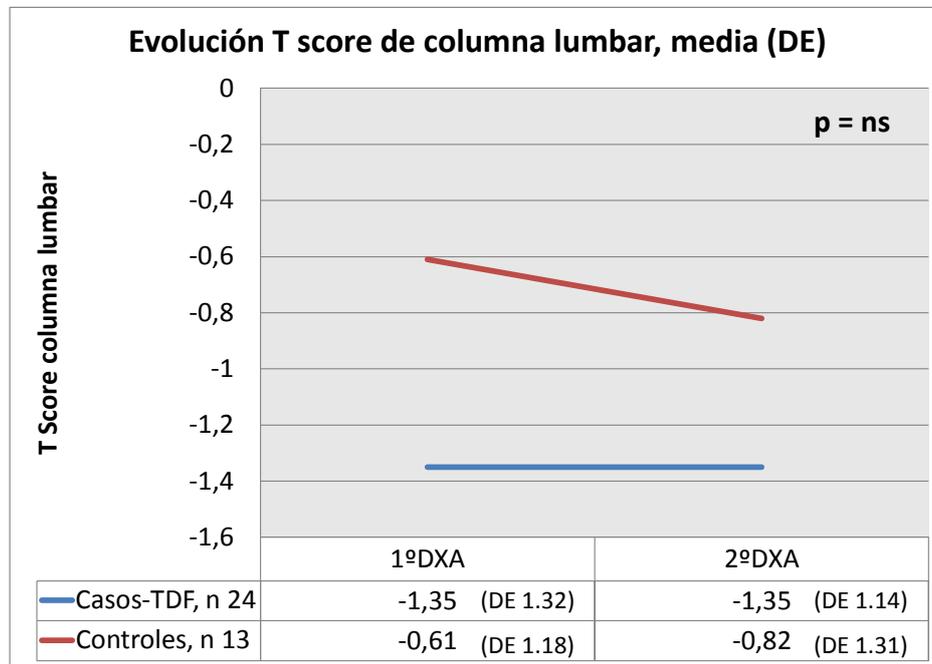
Figura 4.2.12. Evolución de la DMO en columna lumbar.



En el gráfico se aprecia una menor DMO en el grupo de casos con respecto al grupo control, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Esta diferencia se mantiene similar en ambos grupos en la segunda densitometría.

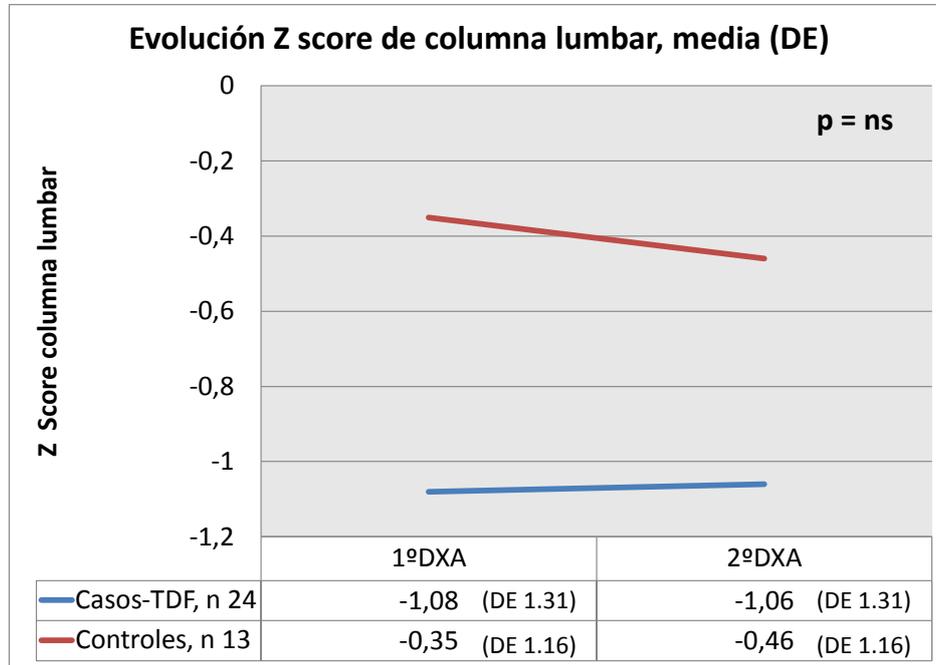
En la figura 4.2.13 y en la figura 4.2.14 se muestran las evoluciones de los valores de T score y Z score de columna lumbar respectivamente.

Figura 4.2.13. Evolución del T score de columna lumbar.



En la gráfica se aprecia un menor valor de T score en el grupo de casos tanto en la primera como en la segunda densitometría con respecto al grupo control y que se mantiene estable en el tiempo. La diferencia no es estadísticamente significativa. No existen diferencias en el análisis de medidas repetidas. Como ocurría en el valor de T score de cadera, el valor medio del T score de columna lumbar de los casos expuesta a Tenofovir es menor de -1, por lo tanto, diagnóstico de osteopenia. Así, el valor medio del T score de columna lumbar se encuentra en rango diagnóstico de osteopenia y no así el del grupo control existiendo una diferencia clínica relevante.

Figura 4.2.14. Evolución del Z score de columna lumbar.



En esta gráfica vemos la evolución del valor de Z score y como ocurre en los resultados previos en el grupo de casos el valor de Z score es menor tanto en la primera como en la segunda densitometría aunque no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa. Los valores se mantienen disminuidos pero estables en el tiempo.

4.3. Prevalencia de Osteoporosis y Osteopenia.

El diagnóstico de Osteoporosis y Osteopenia se realiza basándose en la clasificación de la OMS y en las recomendaciones de la *National Osteoporosis Foundation*, como se describe en capítulos previos. Para las poblaciones de mujeres pre-menopáusicas y varones jóvenes (menores de 50 años) se recomienda el uso del Z score para el diagnóstico de Osteoporosis. Debido a la edad media de nuestra población (42.7 años) y a los criterios de inclusión del estudio, se utiliza el Z score como criterio de diagnóstico. Así, un Z score < -2 y una condición añadida que favorezca el desarrollo de osteoporosis o la producción de fractura de fragilidad, como es el caso de la infección crónica por el VIH, daría el diagnóstico clínico de Osteoporosis en ausencia de fractura de fragilidad.

Para la aproximación diagnóstica a Osteopenia, nos tenemos que guiar por el valor T score. Así sería criterios de Osteopenia un valor de T score menor de -1 y mayor de -2.5 .

En cada tres pacientes (2.1%) cumplen criterios de Osteoporosis.

La distribución de los diagnósticos entre casos expuestos al TDF y no expuestos se relata en la siguiente tabla. No se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en esta distribución, aunque todos los diagnósticos se hayan dado en el caso de los expuestos al TDF.

Tabla 4.3.1. Distribución del diagnóstico de osteoporosis en cadera por casos y controles.

	No Osteoporosis	Osteoporosis	Total
Controles, n (%)	56 (100%)	0 (0%)	56 (39.43%)
Casos-TDF, n (%)	83 (96.51%)	3 (3.48%)	86 (60.56%)
Total, n (%)	139 (97.9%)	3 (2.1%)	142 (100%)

En cuanto a la distribución de las diferentes características entre los pacientes con osteoporosis y sin ella en cadera se exponen en la siguiente tabla, tabla 4.3.2.

Tabla 4.3.2. Características de los pacientes con osteoporosis en cadera y sin osteoporosis en cadera.

Características	No Osteoporosis n 139	Osteoporosis n 3	P
Edad media, años (DE)	42.7 (9.0)	39.6 (8.9)	ns
Sexo mujer, n° (%)	42 (30.2%)	3 (100%)	p= 0.03
Peso kg, media (DE)	69.62 (12.18)	52.66 (6.42)	p= 0.018
IMC kg/m², media (DE)	24.03 (3.62)	21.99 (2.05)	ns
Estadio CDC SIDA n° (%)	71 (51.07%)	2 (66.66%)	ns
Nadir CD4 (DE)	227.3 (140.8)	177.0 (89.2)	ns
CD4 (DE)	648,73 (323.27)	831.33 (274.25)	ns
Co-infección VHC, n° (%)	41 (29.4%)	0 (0%)	ns
Tabaquismo, n°(%)	69 (49.6%)	3 (100%)	ns

Tabaco, caja/año, media (DE)	115.75 (161.05)	206.66 (148.68)	ns
Consumo alcohol, n (%)	45 (32.3%)	1 (33.3%)	ns
Alcohol, gr/d media(DE)	14.45 (22.64)	10.0 (17.32)	ns
Índice de Forns,media (DE)	4.08 (1.75)	3.17 (2.01)	ns
Inhibidores Proteasa, n° (%)	51 (36.69%)	1 (33.3%)	ns
Efavirenz,n° (%)	88 (63.3%)	2 (66.6%)	ns

En ninguno de los grupos había sedentarismo y todos los individuos se encontraban en el estadio sin riesgo de desnutrición según el índice CONUT. No existe diferencia en la distribución en los grupos de riesgo. Aún a pesar del pequeño número de pacientes con diagnóstico de osteoporosis en cadera destacan las diferencias significativas tanto en el sexo como en el peso. Hecho lógico desde el punto de vista fisiológico.

La consideración de osteopenia en cadera ($-2.5 < T \text{ score} \leq -1$) se presenta en 77 de 139 pacientes, suponiendo un 55.4%.

La distribución de la consideración de osteopenia en cadera entre casos expuestos al TDF y controles se describe en la siguiente tabla, tabla 4.3.3.

Tabla 4.3.3. Distribución de la consideración de osteopenia en cadera en función de casos y controles.

	No Osteopenia	Osteopenia	Total
Controles, n (%)	27 (48.21%)	29 (51.78%)	56 (40.28%)
Casos-TDF, n (%)	35 (42.16%)	48 (57.83%)	83 (59.71%)
Total, n (%)	62 (44.6%)	77 (55.4%)	139 (100%)

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles en cuanto a la consideración de Osteopenia en cadera.

En cuanto a la distribución de las características de los pacientes con consideración de osteopenia en cadera se detallan en la siguiente tabla, tabla 4.3.4.

Tabla 4.3.4. Características de los pacientes con osteopenia y sin osteopenia en cadera.

Características	No Osteopenia 62 (44.6%)	Osteopenia 77 (55.4%)	P
Edad media, años (DE)	41.11 (9.09)	44.14 (8.85)	p=0.049
Sexo mujer, nº (%)	21 (33.8%)	21 (27.27%)	p=ns
Peso kg, media (DE)	72.73 (12.22)	67.11 (11.63)	p=0.006
IMC kg/m², media (DE)	25.05 (3.41)	23.21 (3.59)	p=0.003
Estadio CDC SIDA nº (%)	24 (36.36%)	47 (61.03%)	p=ns
Nadir CD4 (DE)	272.89 (138.83)	190.60 (132.19)	p<0.001
CD4 (DE)	619.42 (332.99)	672.32 (315.42)	p=ns

Co-infección VHC, n° (%)	17 (27.41%)	24 (31.16%)	p=ns
Tabaquismo, n°(%)	29 (46.77%)	40 (51.94%)	p=ns
Tabaco, caja/año, media (DE)	119.34 (179.95)	112.85 (145.20)	p=ns
Consumo alcohol, n (%)	21 (33.87%)	24 (31.16%)	p=ns
Alcohol, gr/d media(DE)	14.51 (21.55)	14.40 (26.63)	p=ns
Índice de Forns,media (DE)	3.66 (1.45)	4.42 (1.89)	p=0.01
Inhibidores Proteasa, n° (%)	25 (40.32%)	26 (33.76%)	p=ns
Efavirenz,n° (%)	33 (53.22%)	55 (71.42%)	p=0.02

En ninguno de los grupos había sedentarismo y todos los individuos se encontraban en el estadio sin riesgo de desnutrición según el índice CONUT. No existe diferencia en la distribución en los grupos de riesgo.

En esta tabla se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con osteopenia y sin ella. En el grupo de osteopenia presenta mayor edad media, un menor peso y un menor índice de masa corporal. Asimismo presenta un menor nadir de CD4 que refleja partir de una situación con mayor deterioro del sistema inmune.

Además, sin una diferencia significativa en la distribución de la co-infección por VHC, destaca una mayor puntuación en el índice de forns en los pacientes con osteopenia. Aunque, la diferencia clínica en la puntuación media en el índice de forns tiene escasa relevancia, el dato sugiere que mayor grado de fibrosis hepática se correlaciona con más incidencia de osteopenia. Hay que mencionar el mayor porcentaje de Efavirenz en el grupo de pacientes con osteopenia.

En columna lumbar los individuos que cumplen criterios diagnósticos de osteoporosis son 29, lo que supone un 20.42% de la población.

La distribución de la osteoporosis en columna lumbar entre casos expuestos al TDF y controles se describe en la siguiente tabla, tabla 4.3.5.

Tabla 4.3.5. Distribución del diagnóstico de osteoporosis en columna lumbar por casos y controles.

	No Osteoporosis	Osteoporosis	Total
Controles, n (%)	47 (83.92%)	9 (16.07%)	56 (39.43%)
Casos-TDF, n (%)	66 (76.74%)	20 (23.25%)	86(60.56%)
Total, n (%)	113 (79.57%)	29 (20.42%)	142 (100%)

En la tabla se refleja una mayor prevalencia de osteoporosis en columna lumbar en el grupo de casos expuestos al TDF, pero no se encuentra diferencia estadística entre los grupos. Aún así, se comprueba una elevada prevalencia de Osteoporosis en columna lumbar en todos los grupos, para ser una población joven.

En cuanto a la distribución de las diferentes características entre los pacientes con osteoporosis y sin ella en columna lumbar se exponen en la siguiente tabla, tabla 4.3.6.

Tabla 4.3.6. Características de los pacientes con osteoporosis y sin osteoporosis en columna lumbar.

Características	No Osteoporosis n 113	Osteoporosis n 29	P
Edad media, años (DE)	43.24 (9.18)	40.72 (8.23)	ns
Sexo varón, n° (%)	73 (64.60%)	24 (82.75%)	p=0.046
Peso kg, media (DE)	69.45 (12.41)	68.51 (12.14)	ns
IMC kg/m², media (DE)	24.19 (3.55)	23.22 (3.73)	ns
Estadio CDC SIDA n° (%)	55 (48.67%)	18 (62.06%)	ns
Nadir CD4 (DE)	234 (138.62)	193.62 (142.50)	ns
CD4 (DE)	668.21 (335.07)	591.69 (264.60)	ns
Co-infección VHC, n° (%)	33 (29.20%)	8 (27.58)	ns
Tabaquismo, n°(%)	52 (46.01%)	20 (68.96%)	ns
Tabaco, caja/año, media (DE)	113.49 (166.73)	133.96 (136.84)	ns
Consumo alcohol, n (%)	35 (30.97%)	11 (37.93%)	ns
Alcohol, gr/d media(DE)	13.97 (22.68)	15.86 (22.12)	ns
Índice de Forns,media (DE)	4.00 (1.68)	4.30 (2.01)	ns
Inhibidores Proteasa, n° (%)	42 (37.16%)	10 (34.48%)	ns
Efavirenz,n° (%)	72 (63.71)	19 (65.51)	ns

En ninguno de los grupos había sedentarismo y todos los individuos se encontraban en el estadio sin riesgo de desnutrición según el índice CONUT. No existe diferencia en la distribución en los grupos de riesgo.

En esta tabla se puede apreciar en el grupo de osteoporosis en columna lumbar una mayor presencia de sexo varón en comparación con el grupo de no osteoporosis y está diferencia es estadísticamente significativa. En el resto de características comparadas no se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

La consideración de osteopenia en columna lumbar la cumplen 52 pacientes lo que supone un 46.01%.

La distribución de la consideración de osteopenia en columna lumbar entre casos expuestos al TDF y controles se describe en la siguiente tabla, tabla 4.3.7.

Tabla 4.3.7. Distribución de la consideración de osteopenia en columna lumbar en función de casos y controles.

	No Osteopenia	Osteopenia	Total
Controles, n (%)	29 (61.70%)	18 (38.29%)	47 (41.59%)
Casos-TDF, n (%)	32 (48.48%)	34 (51.51%)	66 (58.40%)
Total, n (%)	61 (53.98%)	52 (46.01%)	113 (100%)

Aunque existe un porcentaje de osteopenia del 51.5% en el grupo de expuestos al TDF frente al 38.29 % en el grupo de controles, esta diferencia no es estadísticamente significativa. Cabe señalar como anteriormente la alta prevalencia de osteopenia en todos los grupos.

En cuanto a la distribución de las diferentes características entre los pacientes con consideración de osteopenia y sin ella en columna lumbar se exponen en la siguiente tabla, tabla 4.3.8.

Tabla 4.3.8. Características de los pacientes con osteopenia y sin osteopenia en columna lumbar.

Características	No Osteopenia 61 (53.98%)	Osteopenia 52 (46.01%)	P
Edad media, años (DE)	42.7 (9.8)	43.8 (8.3)	p=ns
Sexo mujer, n° (%)	26 (42.62%)	14 (26.92%)	p=ns
Peso kg, media (DE)	69.22 (11.66)	69.73 (13.34)	p=ns
IMC kg/m², media (DE)	24.24 (3.43)	24.12 (3.73)	p=ns
Estadio CDC SIDA n° (%)	26 (42.62%)	29 (55.76%)	p=ns
Nadir CD4 (DE)	258.80 (142.31)	206.23 (129.83)	P=0.04
CD4 (DE)	706.28 (359.32)	623.56 (301.50)	p=ns
Co-infección VHC, n° (%)	19 (31.14%)	14 (26.92%)	p=ns
Tabaquismo, n°(%)	28 (45.16%)	24 (46.15%)	p=ns
Tabaco, caja/año, media (DE)	129.17 (184,14)	95.09 (143.26)	p=ns
Consumo alcohol, n (%)	19 (31.14%)	16 (30.76%)	p=ns
Alcohol, gr/d media(DE)	12.78 (19.33)	15.36 (26.21)	p=ns
Índice de Forns,media (DE)	3.91 (1.62)	4.09 (1.75)	p=ns
Inhibidores Proteasa, n° (%)	24 (39.34%)	18 (34.61%)	p=ns
Efavirenz,n° (%)	35 (57.37%)	37 (71.15%)	p=ns

En ninguno de los grupos había sedentarismo y todos los individuos se encontraban en el estadio sin riesgo de desnutrición según el índice CONUT. No existe diferencia en la distribución en los grupos de riesgo.

En esta tabla que muestra las características de los grupos de los pacientes con osteopenia en columna lumbar y sin ella no existen diferencias significativas en las variables estudiadas salvo en el nadir de CD4. En el grupo de osteopenia en columna lumbar existe un menor nivel del nadir de CD4 (206.2) con respecto al grupo sin osteopenia (258.8) siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Debido a que el diagnóstico de osteoporosis u osteopenia se basa en el que aparezca está condición en uno de los lugares medidos, podemos referir que la prevalencia de osteoporosis en nuestra cohorte de pacientes estudiados es del 20.41% y la prevalencia de osteopenia del 55.4%.

4.3.1. Factores relacionados con el desarrollo de Osteoporosis/Osteopenia.

A continuación detallamos las variables en las que se han encontrado diferencias entre los pacientes con osteoporosis, osteopenia y los que no lo presentan.

En la tabla 4.3.2, en dónde se reflejan las características de los pacientes con osteoporosis y sin ella en cadera cabe destacar las diferencias que se encuentran en cuanto al sexo y al peso. Así en el grupo de osteoporosis existe más proporción de mujeres con una diferencia significativa. En el grupo de osteoporosis la media del peso

52.66 kg es menor que con respecto a los pacientes sin Osteoporosis 69.62 kg siendo la diferencia estadísticamente significativa, $p=0.018$.

En cuanto a la osteopenia en cadera, como se puede analizar en la tabla 4.3.4, en el grupo de pacientes con osteopenia se evidencia una mayor edad, un menor peso, un menor nadir de CD4, un mayor índice de forns y un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con Efavirenz. En el grupo de osteopenia en cadera la edad media es 44.14 años frente a 41.11 años en el grupo sin osteopenia con una $p=0.049$. La media del peso en el grupo de osteopenia se encuentra en 67.11 kg frente a 72.73 kg en el grupo de los que no presentan osteopenia con una $p=0.006$. En el mismo sentido la media del índice de masa corporal es de 23.21 kg/m² frente a 25.05 kg/m² en el grupo sin osteopenia con una $p=0.003$. El nadir de CD4 medio en el grupo de osteopenia es de 190.6 cel/cc frente a 272.8 cel/cc en el grupo sin osteopenia con una $p<0.001$. Lo que refleja que los individuos con osteopenia han tenido un mayor grado de inmunosupresión. El índice de Forns aumentado en el grupo de osteopenia 4.42 frente a 3.66 con una $p=0.01$, indica que a mayor grado de fibrosis hepática puede existir más osteopenia. Aunque la puntuación obtenida en ambos grupo carece de significación clínica, ya que ambos valores son de normalidad. Por último, en cuanto a la osteopenia en cadera, existe una distribución con diferencia estadísticamente significativa en la toma de Efavirenz, existiendo una proporción del 71.4% de individuos con éste fármaco en el grupo de Osteopenia con respecto a un 53.2% de los pacientes sin osteopenia, $p=0.02$.

En los pacientes con diagnóstico de osteoporosis en columna lumbar, como se observa en la tabla 4.3.6, es el sexo masculino la única diferencia que se encuentra con respecto a los que no presentan osteoporosis. El porcentaje de varones en el grupo de

osteoporosis es de 82.7% frente al 64.6% de los que no tienen osteoporosis en columna lumbar, siendo $p=0.046$.

En la tabla 4.3.8, en la que se describen las características de los pacientes con osteopenia en columna lumbar, no existen diferencias entre los pacientes que presentan osteopenia frente a los que no la presentan, salvo en el nadir de CD4. En el grupo de osteopenia en columna lumbar la media de nadir de CD4 fue de 206.23 cel/cc frente a una media de nadir de CD4 en el grupo sin Osteopenia de 258.8 cel/cc con una $p=0.04$. Esto indica, como en la osteopenia de cadera, que el grupo de osteopenia de columna lumbar ha tenido mayor grado de inmunosupresión.

En resumen, parece que influyen en la presencia de osteoporosis y osteopenia: la mayor edad; el menor peso; el menor índice de masa corporal; mayor grado de fibrosis hepática, evaluado por el índice de Forns; un menor nadir de CD4, o lo que es lo mismo, haber tenido un mayor grado de inmunosupresión; y la exposición al Efavirenz.

En cuanto al sexo, se produce un comportamiento desigual. El sexo femenino parece estar relacionado con la presencia de osteoporosis en cadera. Y el sexo masculino aparece en mayor proporción en los individuos con osteoporosis en columna lumbar.

Como se ha descrito previamente, para comprobar la influencia de las principales variables predictivas estudiadas en las variables “resultado” (relacionadas todas ellas con la osteoporosis, osteopenia) se construyeron modelos de regresión lineal múltiple o de regresión logística binaria, según el caso, obteniéndose los correspondientes coeficientes ajustados. Para ello se empleó el método introducir y el algunos casos se permitió trabajar con un nivel de significación del 10%.

En la tabla 4.3.1.1 se muestran los resultados del modelo de regresión lineal múltiple para la variable resultado de diagnóstico de osteoporosis por Z score de columna lumbar.

Tabla 4.3.1.1. Modelo de regresión lineal múltiple para Z score lumbar.

Modelo de regresión lineal múltiple

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-1,025	,454		-2,259	,033
	Sexo	,103	,117	,040	,880	,387
	Edad	-,001	,006	-,011	-,229	,820
	Nadir CD4	,001	,000	,081	1,850	,076
	Coinfeccion VHC	,240	,164	,071	1,468	,154
	Tiempo de VIH en meses hastatiempo 0	,001	,001	,068	1,354	,187
	Inhibidores proteasa en T0	,098	,129	,034	,761	,454
	IMC Kg/m2 T0	,021	,015	,064	1,359	,186
	Casos	,238	,122	,090	1,946	,062
	Z score Columna Lumbar 1° DXA	,953	,041	,976	23,444	,000

Variable dependiente: diagnóstico osteoporosis por z score lumbar.

La tabla muestra, que de las variables predictivas tan sólo el Z score de la primera densitometría, el pertenecer al grupo de Casos-TDF y el nadir de CD4 se demuestran

asociados a un mayor valor absoluto de Z score. Es decir, a una mayor diagnóstico de Osteoporosis.

A continuación se comprobó la bondad de ajuste mediante el análisis de los residuales. Se realizaron diferentes modelos de regresión lineal múltiple para las distintas variables cuantitativas “resultado” relacionadas con la desmineralización ósea que no se han recogido al resultar las asociaciones muy colineales.

Finalmente se ha realizado un análisis de regresión logística binaria para dos variables cualitativas, el diagnóstico de osteoporosis por el Z score de columna lumbar en la 1º DXA y la diferencia entre ésta y el diagnóstico de osteoporosis por el Z score de columna lumbar en 2º DXA, los resultados se muestran en las siguientes tablas: tabla 4.3.1.2 y tabla 4.3.1.3.

Tabla 4.3.1.2. Regresión logística binaria 1º.

Regresión logística binaria

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) Sexo(1)	-1,260	,575	4,805	1	,028	,284
IMC 1º DXA	,005	,075	,004	1	,948	1,005
Caso.control(1)	,382	,484	,623	1	,430	1,465
Edad	-,037	,025	2,147	1	,143	,964
Z score 1º DXA	-1,013	,355	8,141	1	,004	,363
Constante	-,562	1,951	,083	1	,773	,570

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Sexo, IMCT0, Caso.control, Edad, Z score 1º DXA.

Tabla 4.3.1.3. Regresión logística binaria 2°.

Regresión logística binaria						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-,955	,416		-2,293	,029
	Sexo	,270	,113	,350	2,384	,024
	IMC Kg/m2 T0	,001	,016	,008	,048	,962
	Casos y control	,176	,124	,221	1,421	,166
	Edad	,023	,006	,561	3,853	,001
	DCI.Zscore en T0	,012	,059	,033	,207	,837

Variable dependiente: Diferencia de diagnóstico Osteoporosis por Z score 1° DXA y 2° DXA.

A igualdad de las demás variables el sexo femenino y la edad son las variables que predicen la caída del Z score. Así, las mujeres disminuye el Z score en promedio 0.27 con respecto al hombre en el periodo de seguimiento. Y por cada año la caída en el Z score de promedio es de 0.023.

4.4. Relación entre la masa mineral ósea y la exposición a los Inhibidores de la proteasa.

Se han analizados los índices densitométricos en función de la exposición a Inhibidores de la proteasa en el estudio transversal. Así como se ha hecho el análisis en la primera densitometría como en la segunda densitometría, para evaluar la evolución en el tiempo, de los individuos del estudio prospectivo.

Se encontraban en tratamiento con IP 52 pacientes, un 36.6% de la población, en el estudio transversal.

La distribución de los inhibidores de la proteasa fue de: Lopinavir/r 40 (76.9%), Atazanavir/r 6 (11.5%), Saquinavir/r 3 (5.7%) y Darunavir/r 3 (5.7%).

Las características de los grupos de estudio transversal atendiendo a la toma de inhibidores de la proteasa se muestran en la tabla 4.4.1.

Como se puede ver en la tabla 4.4.1, existen diferencias entre el grupo de Inhibidores de la proteasa frente a los que no tienen esta condición. En el grupo de IP, existe un mayor porcentaje de pacientes que se clasifican en estadio SIDA por el CDC, un 61.5% frente a 45.5% de los pacientes sin IP, $p=0.048$.

Tabla 4.4.1. Características de los individuos según exposición a los inhibidores de la proteasa del estudio transversal.

Características	No Inhibidores Proteasa, n 90	Inhibidores proteasa, n 52	p
Edad media, años (DE)	42.5 (9.3)	43.1 (8.5)	ns
Sexo varón, n° (%)	59 (65.5%)	38 (73.0%)	ns
Peso kg, media (DE)	69.58 (12.44)	68.71 (12.19)	ns
IMC kg/m², media (DE)	24.07 (3.54)	23.86 (3.72)	ns
Estadio CDC SIDA n° (%)	41 (45.5%)	32 (61.5%)	p=0.048
Nadir CD4 (DE)	233.91 (138.02)	212.96 (143.46)	ns
CD4 (DE)	656.67 (305.90)	645.52 (352.51)	ns
Tiempo de evolución VIH meses, media (DE)	102.84 (79.61)	122.84 (99.34)	ns
Tiempo de tratamiento, meses, media (DE)	63.53 (62.01)	53.46 (61.42)	ns
Co-infección VHC, n° (%)	20 (22.2%)	21 (40.3%)	p=0.018
Tabaquismo, n°(%)	48 (53.3%)	24 (46.1%)	ns
Tabaco, caja/año, media (DE)	121.52 (166.96)	111.00 (151.01)	ns
Alcohol, n° (%)	31 (34.4%)	15 (28.8%)	ns
Alcohol, gr/d media(DE)	14.77 (22.19)	13.63 (23.24)	ns
Índice de Forns,media (DE)	4.012 (1.648)	4.149 (1.933)	ns
Tenofovir, n (%)	62 (68.8%)	24 (46.1%)	p=0.002
Tiempo de exposición TDF meses, media (DE)	23.81 (25.27)	15.48 (24.97)	ns

También el grupo de pacientes con IP presenta más porcentaje de co-infección con el VHC, un 40.3% frente a 22.2% de los pacientes sin IP, $p= 0.018$.

Existe una diferencia entre la toma de TDF entre los grupos, siendo el porcentaje de los pacientes con IP del 46.1% frente a los pacientes sin IP que están en tratamiento con el TDF en un 68.8%, $p=0.002$.

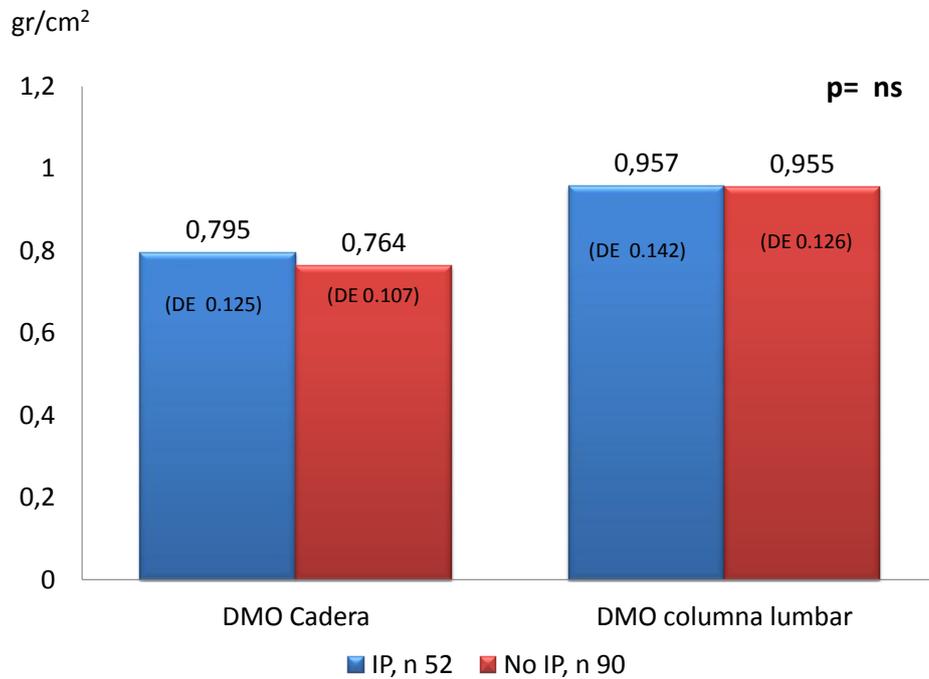
De esta forma, en el grupo de pacientes con IP presentan más estadio SIDA, más porcentaje de co-infección con el VHC y menos exposición al TDF con respecto al grupo de pacientes sin IP. En el resto de variables no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

En ninguno de los grupos había sedentarismo y todos los individuos se encontraban en el estadio sin riesgo de desnutrición según el índice CONUT. Y no existe diferencia en la distribución en los grupos de riesgo.

Se muestran a continuación los datos densitométricos, en el estudio transversal, en función de la toma de inhibidores de la proteasa, figura 4.4.1 y figura 4.4.2.

En la figura 4.4.1 se muestra el valor medio, expresado en gr/cm^2 , de la densidad mineral ósea, tanto en cadera como en columna lumbar, de los individuos según presencia de IP o no IP. No existen diferencias estadísticamente significativas como se exhibe en la gráfica.

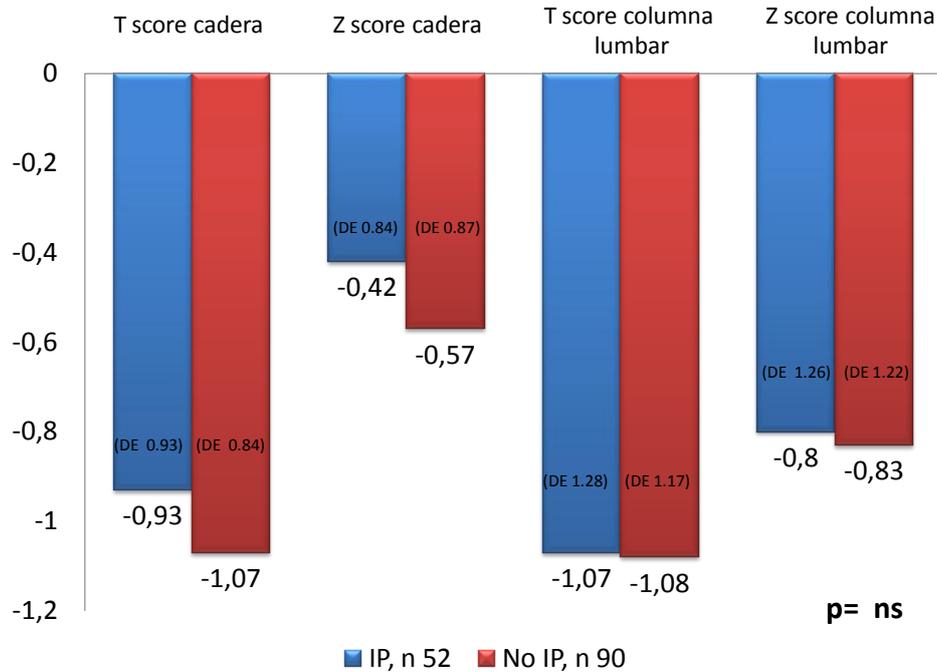
Figura 4.4.1. DMO en cadera y columna lumbar en los individuos con IP y sin IP.



En el siguiente gráfico, figura 4.4.2, se muestran los valores de T score y Z score tanto en cadera como columna lumbar según la exposición a los inhibidores de la proteasa, se expresa la media y la desviación estándar.

En el gráfico, se puede observar, que hay una disminución de todas las medidas en ambos grupos, pero sin diferencias entre los grupos.

Figura 4.4.2. Valores de T score y Z score de cadera y columna lumbar según presencia de IP o no.



En el estudio transversal no se encuentra afectación en la masa mineral ósea ni en los valores densitométricos en función de la toma de Inhibidores de la proteasa. Si se observa una disminución de éstos valores en todos los grupos.

En el estudio prospectivo se encontraban en tratamiento con Inhibidores de la Proteasa 9 pacientes un 24.32%. La distribución de los diferentes inhibidores de la proteasa era la siguiente: Lopinavir/r 7 (77.7%), Atazanavir/r 1 (11.1%), Darunavir/r 1 (11.1%).

A continuación se exponen en la tabla 4.4.2 las características de los grupos del estudio prospectivo atendiendo a la presencia o no de inhibidores de la proteasa.

Tabla 4.4.2. Características de los individuos según exposición a los inhibidores de la proteasa del estudio prospectivo.

Características	No Inhibidores Proteasa, n 28	Inhibidores proteasa, n 9	p
Edad media, años (DE)	43,7 (DE 9.6)	45.1 (9.6)	ns
Sexo varón, n° (%)	18 (64.2%)	3 (33.3%)	ns
Peso kg, media (DE)	67.8 (12.7)	59.33 (10.4)	ns
IMC kg/m², media (DE)	23.70 (3.42)	22.97 (5.23)	ns
Estadio CDC SIDA n° (%)	15 (53.5%)	5 (55.5%)	ns
Nadir CD4 (DE)	225.71 (158.92)	259.89 (155.60)	ns
CD4 (DE)	658.54 (288.93)	799.89 (248.19)	ns
Tiempo de evolución VIH meses, media (DE)	107.96 (69.08)	135.55 (83.63)	ns
Tiempo de tratamiento, meses, media (DE)	76.39 (64.19)	87.11 (60.00)	ns
Tiempo entre DXA, media (DE)	19.14 (10.60)	25.55 (15.89)	ns
Co-infección VHC, n° (%)	5 (17.8%)	1 (11.1%)	ns
Tabaquismo, n°(%)	12 (42.8%)	2 (22.2%)	ns
Tabaco, caja/año, media (DE)	70.46 (119.71)	51.22 (81.62)	ns
Alcohol, n° (%)	9 (32.14%)	1 (11.1%)	ns

Alcohol, gr/d media(DE)	12.14 (21.31)	8.88 (17.63)	ns
Índice de Forns,media (DE)	3.75 (1.48)	3.34 (0.87)	ns
Tenofovir, n (%)	21 (75%)	3 (33.3%)	p=0.032
Tiempo de exposición TDF meses, media (DE)	28.96 (24.81)	16.77 (32.05)	ns

En ninguno de los grupos había sedentarismo y todos los individuos se encontraban en el estadio sin riesgo de desnutrición según el índice CONUT. Y no existe diferencia en la distribución en los grupos de riesgo.

Los datos del estudio prospectivo en función de los inhibidores de la proteasa se muestran a continuación en las siguientes figuras, figura 4.4.3, figura 4.4.4; figura 4.4.5, figura 4.4.6, figura 4.4.7, figura 4.4.8.

En la figura 4.4.3 se exponen los datos de densidad mineral ósea en cadera, y en la figura 4.4.4 la densidad mineral ósea en columna lumbar, expresado en gr/cm^3 .

En las figuras 4.4.5 y 4.4.6 se exponen los valores de T score y Z score para cadera en los individuos según su exposición a los IP, en la primera y segunda densitometrías.

Y para finalizar, en las figuras 4.4.7 y 4.4.8 se muestran los valores de T score y Z score en columna lumbar, según estén con IP, en la primera y segunda densitometría.

Figura 4.4.3. Evolución DMO en cadera según IP en 1º DXA y 2º DXA.

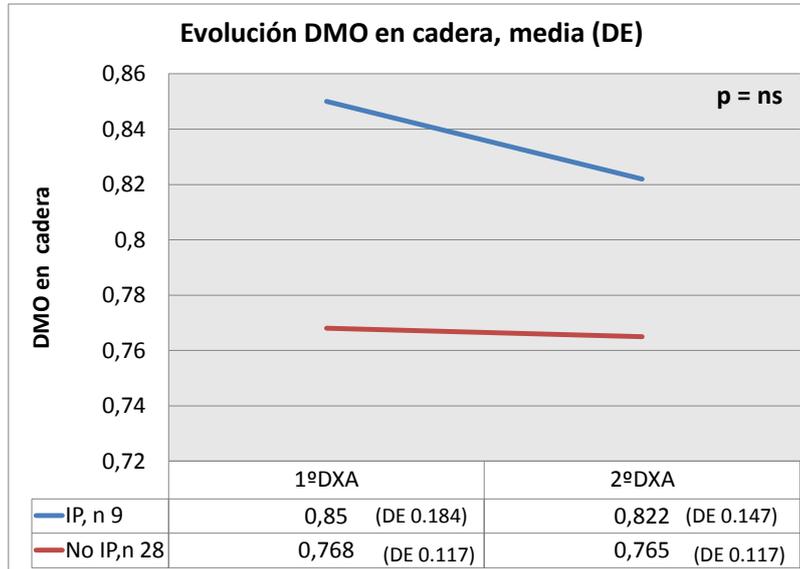


Figura 4.4.4. Evolución DMO en columna lumbar según IP en 1º DXA y 2º DXA.

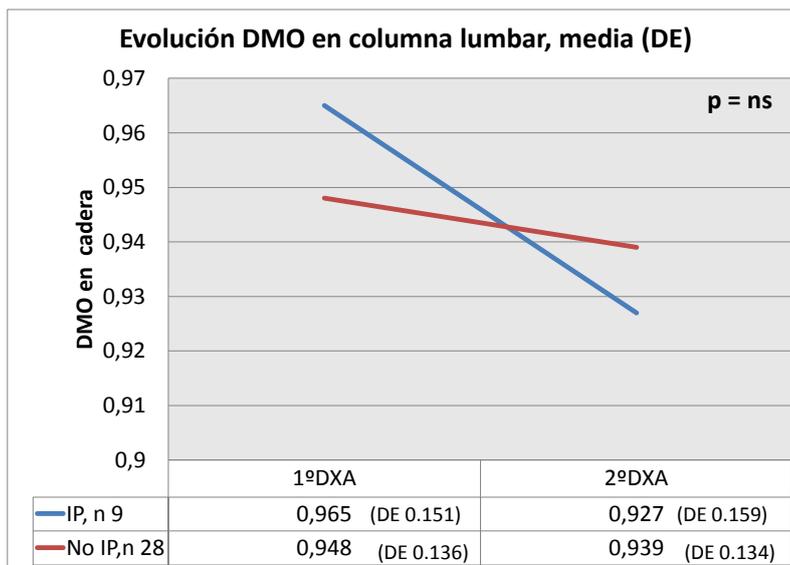


Figura 4.4.5. Evolución T score de cadera según IP en 1º y 2º DXA.

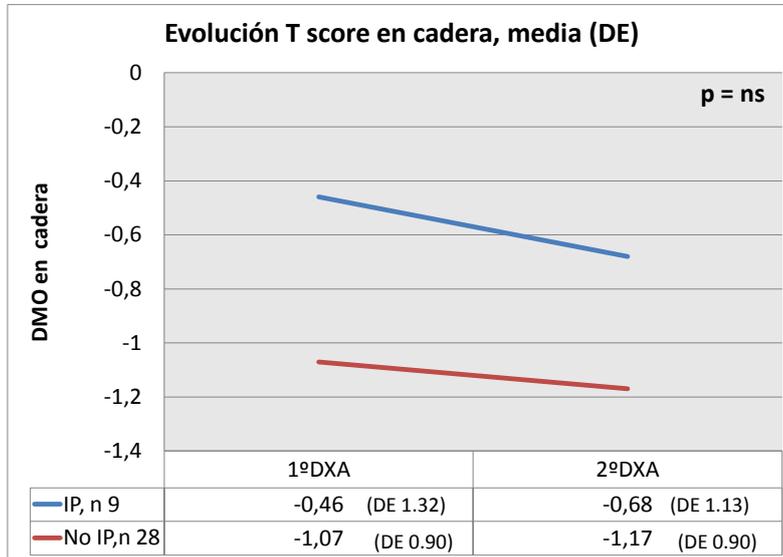


Figura 4.4.6. Evolución Z score de cadera según IP en 1º DXA y 2º DXA.

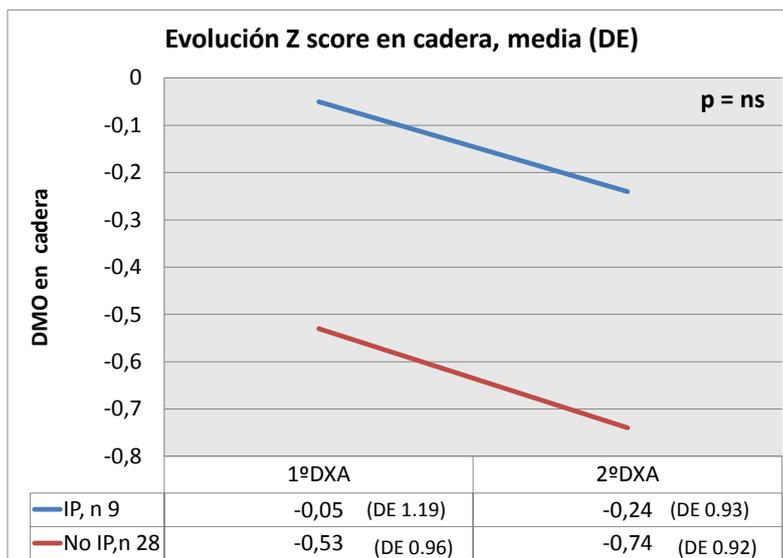


Figura 4.4.7. Evolución T score de columna lumbar según IP en 1º DXA y 2º DXA.

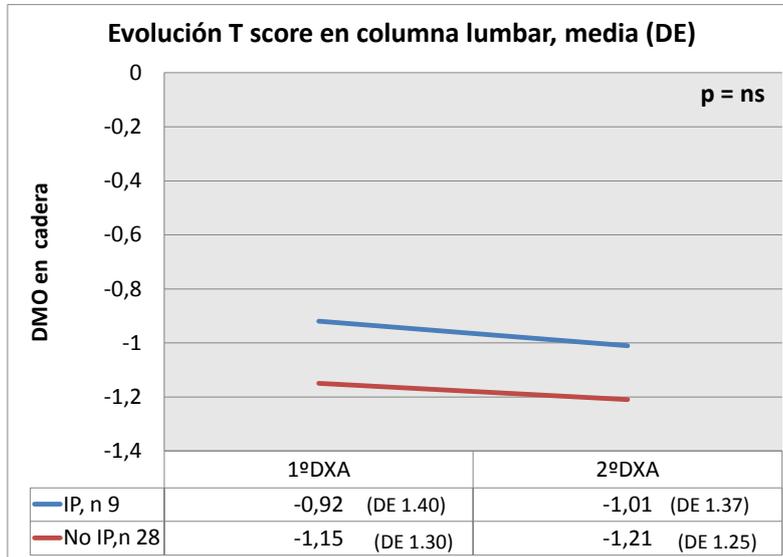
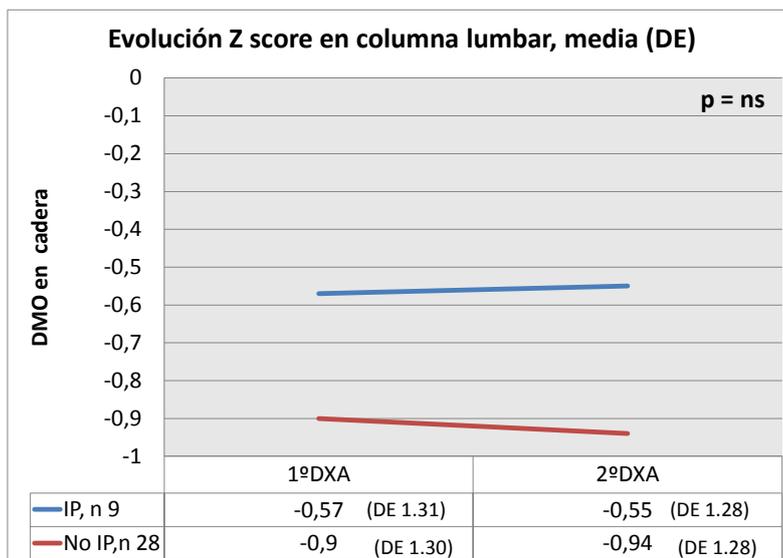


Figura 4.4.8. Evolución Z score de columna lumbar según IP en 1º DXA y 2º DXA.



Como se muestra en los gráficos en ninguna de las mediciones se encuentran diferencias estadísticas. Los valores de T score y Z score se encuentran disminuidos tanto en pacientes en tratamiento con Inhibidores de la proteasa como en los que no los tienen. Tanto los valores de T score como de Z score en la primera densitometría como en la segunda son menores en los pacientes sin inhibidores de la proteasa que en aquellos que los toman, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Tanto en el estudio transversal como en el prospectivo no se han encontrado diferencias entre los pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa con respecto a los que no los tienen en los diferentes estudios densitométricos.

5.-DISCUSIÓN

Las alteraciones del metabolismo óseo y como consecuencia la aparición de osteoporosis y osteopenia están empezando a ser de las complicaciones metabólicas más frecuentes en individuos con infección crónica por el VIH⁶⁰.

Existen diversos estudios epidemiológicos^{64,65} que han demostrado un mayor riesgo de fracturas en individuos infectados por el VIH en comparación con la población general. El aumento de la supervivencia en los países Occidentales, gracias al empleo de tratamiento antirretroviral de gran actividad, está aumentando la edad de los pacientes con infección crónica. Debido a este envejecimiento, podemos esperar un aumento de la mortalidad y morbilidad relacionado con las enfermedades óseas en éstos pacientes⁶⁶.

El manejo clínico de los individuos con infección crónica por el VIH es cada vez más complejo, si además, añadimos el problema asociado a las alteraciones metabólicas óseas como son las fracturas por fragilidad y su consiguiente morbi-mortalidad^{168,169,174} hacen de esta alteración un problema importante. En el manejo de los pacientes con VIH hay que atender a los clásicos problemas asociados con la infección VIH, las enfermedades oportunistas, el tratamiento de la infección con el conocimiento de las mejores estrategias terapéuticas para cada individuo. Esto implica, no sólo conocer los tratamientos más adecuados sino conocer y prevenir las complicaciones de los efectos secundarios de los fármacos empleados.

En las recomendaciones de GESIDA²³³ para las alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH se recalca la importancia de estas alteraciones. Destaca que la disminución mineral ósea es la afectación ósea más frecuente en los pacientes con infección crónica por el VIH. Se recomienda la realización de una densitometría a

pacientes con infección crónica por el VIH mayores de 50 años y/o que presenten factores de riesgo asociados o antecedentes de fracturas por fragilidad²³³.

El riesgo de fracturas osteoporóticas está aumentado en los individuos con infección crónica por el VIH^{64,65}, como se ha comentado anteriormente. La relación entre el riesgo de fractura osteoporótica con el tratamiento antirretroviral no se había demostrado hasta hace pocos meses en que un estudio de Bedimo R., et al²³⁴ sobre una cohorte de 56660 pacientes en Estados Unidos con una media de seguimiento de 5.4 años por paciente encuentran un leve incremento del riesgo de fracturas osteoporóticas asociado a la exposición al Tenofovir y a los Inhibidores de la proteasa.

5.1. Efecto del Tenofovir sobre la desmineralización ósea.

El Tenofovir es un fármaco ampliamente usado en los esquemas de tratamiento de gran actividad^{71, 220-222}. En la actualidad es uno de los fármacos recomendados en combinación con FTC ó 3TC junto con un ITINAN o un IP para el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes naïve. La combinación de TDF con FTC ó 3TC junto con EFV es la combinación que mejores resultados da en un algoritmo de tiempo hasta el fracaso virológico²²¹.

También se está utilizando el TDF en combinación con FTC en la profilaxis pre-exposición en contactos sexuales^{105, 228-231}. Es un fármaco con eficacia contrastada y seguro en su manejo²¹⁹⁻²²⁷.

Su afectación sobre el metabolismo mineral óseo está siendo estudiada en los últimos años con gran interés. Existen diversos ensayos clínicos que investigan su relación con la desmineralización ósea.

En el estudio Gilead 903⁹¹, en dónde se compara el Tenofovir frente a Estavudina, muestra una mayor pérdida de densidad mineral ósea en el brazo del tratamiento con TDF. La desmineralización ocurre tras los primeros meses de comenzar el tratamiento y tiende a estabilizarse con el paso del tiempo. En la fase del estudio extendido y abierto, después de 6 años de seguimiento se vio una disminución adicional de la DMO en los pacientes con TDF. El estudio ASSERT⁷⁴, ensayo clínico con 385 pacientes, se compara el uso de TDF/FTC frente a ABC/3TC y se describe una leve desmineralización ósea en los dos brazos siendo significativamente mayor la desmineralización en los pacientes

con TDF/FTC. Los resultados del estudio STEAL⁷⁵, ensayo clínico en pacientes con tratamiento antirretroviral estable con supresión virológica randomizados a ABC/3TC o TDF/FTC durante 2 años, mostraron mayor desmineralización ósea en los pacientes con TDF, y no se encontraron diferencia en la incidencia de fracturas. En el estudio ACTG5142¹¹⁰, hubo una disminución significativa en la DMO a la semana 48, que persistió a la semana 96 en cada uno de los diferentes tratamientos empleados, pero entre las ramas que incluían TDF hubo un mayor impacto sobre la densidad mineral ósea. Los datos del estudio ACTG A5224s⁶⁹, muestran una desmineralización ósea inicial que se estabiliza tras la semana 48, en el grupo de TDF/FTC es mayor la desmineralización tanto en cadera como en columna lumbar. En resumen, estos ensayos clínicos han encontrado que las combinaciones de tratamiento en las que se incluye el Tenofovir tienen una mayor desmineralización ósea.

A pesar de los datos expuestos en estos ensayos clínicos existe controversia en la capacidad del TDF en afectar a la DMO. Como se ha relatado existen estudios que indican una relación entre el TDF y la desmineralización ósea^{66,69,71,73-75,91,105,110}. En otro grupo de estudios no encuentran diferencias en la responsabilidad de la desmineralización ósea^{59,90,96, 98,-100,104,109}.

Existen muchas variables que todavía impiden pronunciarse definitivamente sobre éste hecho. El propósito de nuestro trabajo era analizar la capacidad de afectación del TDF sobre la densidad mineral ósea en una cohorte de pacientes de la práctica clínica. En el diseño de nuestro estudio, se han incluido pacientes en seguimiento estable, adherentes al tratamiento, con control viral e inmunológico, para evitar los factores de confusión de la actividad propia de la infección por el VIH^{60,61} y de la reconstitución inmune¹⁴⁸.

En nuestro trabajo se ha incluido una población expuesta al Tenofovir con control viral (Casos-TDF, n=86) frente a un grupo de pacientes en tratamiento y con control viral que no se han expuesto al TDF (Controles sin TDF, n=40) y se les realizó una densitometría ósea para valorar los datos de afectación mineral ósea. Se ha incluido un pequeño grupo de pacientes naïve (Control Naïve, n 16) por la información adicional que podrían aportar. Se ha realizado una segunda parte en la que a un subgrupo de pacientes se les ha seguido en el tiempo realizándose una segunda densitometría, tras una media de 21 meses de evolución.

Los datos que aportamos, muestran una mayor desmineralización ósea en el grupo de Tenofovir en el momento de la primera densitometría en columna lumbar. La densidad mineral ósea en el grupo de Tenofovir fue menor que en el grupo de tratamiento sin TDF, 0.938 gr/cm^2 frente a 0.983 gr/cm^2 siendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). En el valor de T score de columna lumbar, existe una disminución en todos los grupos pero con una media de T score en el grupo de TDF de -1.27 frente a -0.77 en el grupo de tratamiento sin TDF ($p=0.022$), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Lo mismo ocurre para el Z score de columna lumbar, existe una disminución en todos los grupo, pero es mayor la disminución en el grupo de expuestos a TDF, Z score $-1,003$ frente a Z score de no expuestos a TDF -0.484 ($p=0.034$). Cabe reseñar que no sólo es que exista una diferencia estadística, sino que teniendo en cuenta el valor medio de T score en columna lumbar (T score -1.27), este valor se encuentra en rango diagnóstico de osteopenia, siendo de normalidad en el grupo de no expuestos a Tenofovir (T score -0.77), así que esta diferencia tiene relevancia clínica.

Las características basales de los grupos del estudio transversal no presentan homogeneidad entre el grupo casos con TDF frente al grupo control en tratamiento sin TDF. Existe una mayor porcentaje de individuos que presentan co-infección por el VHC en el grupo de controles con tratamiento sin TDF (45% frente a 24.4%, $p=0.018$). Este hecho podría enmascarar los resultados. Es conocido que las enfermedades crónicas hepáticas tienen mayor riesgo de osteoporosis²³⁵. Aunque no existe diferencia en el grado de fibrosis hepática, medida por el índice de Forns, entre los grupos. Siendo el grupo control en tratamiento sin TDF el que presenta mayor porcentaje de co-infección cabría esperar más osteoporosis en este grupo por esta característica. Esto hace, que las diferencias encontradas en los valores densitométricos entre los grupos podrían ser incluso más relevantes. Otra diferencia entre los grupos expuesto al TDF y en tratamiento sin TDF es la distribución entre Efavirenz y los inhibidores de la proteasa. Existe más porcentaje de IP en el grupo sin TDF (62.5% frente a 25.6%, $p<0.001$) y una menor exposición al Efavirenz (55% frente al 79.1% en el grupo de TDF, $p<0.001$). Esta diferencia podría deberse al uso en la práctica de las formulación combinada del TDF/FTC/EFV, Atripla®. Además de la posible preferencia de uso de IP en pacientes co-infectados por el VHC, para evitar la toxicidad hepática de los ITINAN. Está es otra diferencia en los grupos que podría artefactuar los resultados de los valores densitométricos de los grupos de TDF y en tratamiento sin TDF, pero ocurre al igual que la co-infección con VHC, los IP se han involucrado en una posible mayor desmineralización ósea⁶⁷ y al estar esto más prevalentes en el grupo control sin TDF hace que la diferencia encontrado en los valores de densitometría ósea entre el grupo de TDF y los que no están expuesto sea más considerable.

Los datos del estudio prospectivo, tras los estudios de las dos densitometrías, con una media de tiempo entre las dos densitometrías de 21 meses, no enseñan lo que ocurre con la exposición en el tiempo al Tenofovir. Las características basales de este subgrupo de 37 pacientes (24 casos-TDF y 13 controles sin TDF) expuesto en la tabla 4.1.2, mantiene, como en las características del estudio transversal, una diferencia en la distribución entre IP y Efavirenz en el mismo sentido que antes se exponía.

Los resultados de la primera densitometría del subgrupo del estudio prospectivo demuestran una menor mineralización ósea en cadera en el grupo de casos expuestos al TDF frente al grupo de controles sin TDF (DMO 0.753 frente a 0.8524, $p=0.036$). Así como, un menor valor de T score en cadera en los expuestos al TDF frente a los no expuestos (T score de cadera -1.17 frente a -0.46, $p= 0.048$), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Y como ocurría en el estudio transversal, los valores del grupo de pacientes de TDF en el T score es de menos de -1, dando a la diferencia un valor clínico al encontrarse la media de los valores de T score de los pacientes expuestos al TDF en rango diagnóstico de osteopenia.

En todos los grupos existe una disminución de la densitometría ósea, siendo menor en cadera en el grupo de casos con TDF como hemos reseñado. Esta disminución se mantiene estable en la segunda densitometría en todos los grupos y las diferencias que existían en la primera densitometría se pierden con el paso del tiempo. Estos datos concuerdan con los expuestos en los resultados de los ensayos clínico ACTG5142¹¹⁰, ACTG A5224s⁶⁹. En los que la desmineralización se mantiene estabilizada con el tiempo.

En resumen, podemos concluir que en los individuos con infección crónica por el VIH en tratamiento estable y con control viral tienen desmineralización ósea siendo esta desmineralización mayor en el grupo de pacientes en tratamiento con Tenofovir, principalmente en columna lumbar. Que esta desmineralización se mantiene estable en el tiempo en todos los grupos y que la diferencia entre los grupos se pierde con el tiempo.

5.2. Relación entre el Tenofovir y el diagnóstico de Osteoporosis / Osteopenia.

La presencia de osteoporosis y osteopenia está aumentada en los pacientes con infección crónica por el VIH y se estima tres veces superior a los individuos sanos⁵⁹. En un estudio realizado en nuestro país sobre 671 pacientes la prevalencia de osteopenia era del 48% y la de osteoporosis del 23%⁶¹. Otros datos de la literatura, como los descritos de la corte de Aquitaine describen la presencia de osteopenia en el 50% de los individuos con VIH y la osteoporosis en un 30%, pero no encontraron asociación con la exposición al TARGA ni a una clase específica de fármaco¹⁰⁰. La prevalencia de osteopenia encontrada en nuestra corte de pacientes es de 55.4% y la prevalencia de osteoporosis es del 20.4%, porcentajes similares a los descritos en la literatura con anterioridad.

Los factores que, hasta ahora, se han encontrado asociados al diagnóstico de osteoporosis en los pacientes con infección por el VIH son los factores clásicos para la desmineralización ósea: bajo índice de masa corporal o bajo peso^{70,76,77}, edad avanzada⁷⁶, sexo femenino⁷⁶, consumo de tabaco⁷⁷. Otros factores que se han involucrado propios de los pacientes con infección por el VIH son: co-infección con virus hepáticos⁷⁸, bajo recuento de células CD4⁷⁶. Y como se ha expuesto con anterioridad, el tratamiento antirretroviral con IP⁶⁷⁻⁶⁹ y el tratamiento con ITIAN⁶⁹⁻⁷⁵ con la controversia ya comentada.

En nuestro estudio los factores que se han encontrado asociados a esta mayor prevalencia de osteoporosis y osteopenia han sido el menor peso, un menor índice de masa corporal, el sexo, una mayor edad, un menor nadir de CD4, un mayor grado de fibrosis medida por el índice de Forns y una mayor exposición al Efavirenz.

En cuanto al sexo, existe un comportamiento desigual. El sexo femenino parece estar relacionado con la presencia de osteoporosis de cadera y el sexo masculino aparece en mayor proporción en los individuos con osteoporosis en columna lumbar. Al estar la presencia del Efavirenz en mayor porcentaje en el grupo de los expuestos al TDF, por el uso de las formulaciones combinadas podría ser éste un dato confusor.

Tras el análisis multivariante de los datos, construyéndose modelos de regresión lineal múltiple o de regresión logística binaria, según los casos, se demuestran asociados al diagnóstico de Osteoporosis: la puntuación de Z score previo, el nadir de CD4, el estar expuesto al Tenofovir, el sexo femenino y la mayor edad.

Es de sentido lógico que la puntuación del Z score se asocie con el diagnóstico de Osteoporosis, además siendo el valor utilizado para el diagnóstico.

En cuanto a la mayor edad y el sexo femenino, son variables clásicas asociadas a la Osteoporosis y ya descritas también en los individuos con infección por el VIH⁷⁶. Son datos de coherencia clínica obtenidas en nuestro trabajo.

En cuanto al nadir de CD4, que expresa el grado de inmunosupresión de los pacientes, también es un dato conocido previamente⁷⁶.

En cuanto a la exposición al TDF es la primera vez que se encuentra relación entre éste fármaco y el diagnóstico de Osteoporosis.

Como se muestra en la tabla 1.5.1.2, en ninguno de los principales ensayos clínicos se ha encontrado diferencias al final del seguimiento para la osteoporosis y osteopenia.

Como se ha ido describiendo, la relación del TDF con la desmineralización ósea se mantiene en controversia y no se había relacionado con el diagnóstico de osteoporosis.

En nuestro trabajo se encuentra relación entre la exposición al Tenofovir y la desmineralización ósea medida por densitometría y esta desmineralización se mantiene estable en el tiempo. También encontramos relación entre la exposición al Tenofovir con el diagnóstico de osteoporosis.

Como críticas a nuestro trabajo, cabe destacar que se trata de un estudio transversal sobre una cohorte de pacientes no muy numerosa (N=142) y que la fase de estudio prospectivo participaron aún menos pacientes (N=37). Al ser pacientes extraídos de una cohorte clínica no presentan una aleatorización a los fármacos expuestos y además existen diferencias en los grupos tanto en su porcentaje de co-infección por el VHC como de exposición a Inhibidores de la proteasa. También puede existir un sesgo de selección al participar en el estudio los individuos más motivados y que cuiden más de su salud con mejor dieta, más ejercicio, menos hábitos tóxicos, aunque no existiesen diferencias en estas variables entre los grupos.

Sin duda ninguna, en el manejo de los pacientes con infección crónica por el VIH el abordaje debe tener en cuenta la afectación del metabolismo mineral óseo, por su frecuencia y por su importancia clínica relacionada con la morbilidad y mortalidad. En la historia clínica de éstos pacientes hay que incluir los factores relacionados con la osteoporosis. El manejo de los pacientes con infección por el VIH es cada vez más complejo y antes de atender a pautas rígidas de tratamiento se debe escoger el

tratamiento más adecuado para cada individuo. A la hora de usar el Tenofovir dentro de una pauta de tratamiento de gran actividad se debería tener en cuenta la edad, el género, el grado de inmunosupresión con el que se parte y tener valorar los factores clásicos asociados a la osteoporosis.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, cabría recomendar a los individuos que inician tratamiento con Tenofovir realizarse una densitometría ósea independientemente de la edad, valorar otros factores asociados a la desmineralización ósea, y según los resultados cabría modificar el tratamiento o hacer un seguimiento y un tratamiento específico si fuese necesario.

La evolución a largo plazo de los tratamientos antirretrovirales y su relación con el metabolismo óseo y sus posibles complicaciones deberían ser estudiadas en estudios prospectivos, diseñados al respecto, y con un seguimiento más prolongado.

5.3. Relación entre los Inhibidores de la Proteasa y la desmineralización ósea.

Los inhibidores de la proteasa son otros de los tratamiento implicados en la desmineralización ósea^{59,60,66}. En el meta análisis realizado por Brown y Qaquish⁵⁹ la odds ratio para el riesgo de osteoporosis con la exposición a IP es de 1.6.

Aunque la afectación de los inhibidores de la proteasa en la desmineralización ósea se ha descrito en unos estudios no ha sido confirmado en otros trabajos, existiendo datos contradictorios, se describen desde descensos hasta incrementos en la DMO con esta familia de antirretrovirales^{67,77,97,101,107,108}. En nuestro trabajo, también hemos se ha evaluado la relación entre la exposición a los IP y la densidad mineral ósea.

En el estudio transversal, las características de los pacientes expuesto a IP y no expuesto se muestran en la tabla 4.4.1. Existen diferencias entre los pacientes expuestos a los IP en el porcentaje de co-infección con el VHC, siendo del 40.3% en los pacientes con IP frente al 22.2% de los pacientes sin exposición a los IP, $p=0.018$. Estas diferencias se podrían deber al uso de éstos fármacos de forma preferencial en pacientes con co-infección por el VHC para evitar la toxicidad hepática de los ITINAN.

El porcentaje de pacientes en estadio SIDA según la clasificación de la CDC de los pacientes es también diferente, siendo del 61.5% de los pacientes con IP frente al 45.5% de los no expuestos, $p=0.048$. En este caso, en la clínica, puede elegirse de forma preferente los IP en diagnóstico de SIDA por su potencia y alta barrera genética.

También existe una diferente distribución del uso del TDF entre los grupos de pacientes con IP con respecto a los que no los tienen, siendo el porcentaje de TDF en los pacientes con IP de 46.1% frente al 68.8% de los pacientes sin IP, $p=0.002$. Conociendo ya la implicación del TDF sobre la desmineralización ósea, hace que los datos sobre la densidad mineral ósea no sean completamente fiables.

En el estudio transversal se ha encontrado una disminución de los valores densitométricos en ambos grupos sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes expuestos a los Inhibidores de la proteasa frente al grupo de los no expuestos a los IP.

En el estudio prospectivo, existía más igualdad en las características de los individuos. No existiendo diferencias en el porcentaje de co-infección por el VHC ni en el estadio SIDA. Sí mostraban, igualmente diferencias en el uso del TDF, siendo del 33.3% en los pacientes con IP mientras que en los no expuestos a IP el porcentaje era de 75%, $p=0.032$. Los datos del estudio prospectivo seguían mostrando una disminución de los valores densitométricos en todos los grupos sin mostrar diferencias entre ellos. Esta disminución, además, también se mantiene estable en el tiempo.

Debido fundamentalmente a la diferencia de distribución del TDF, y su afectación demostrada sobre la DMO, como ya hemos apuntado, la fiabilidad de los datos de la afectación de los Inhibidores de la proteasa es menor. No se ha encontrado diferencias sobre la desmineralización ósea entre los expuestos a los Inhibidores de la proteasa y los no expuestos a éste grupo de fármacos.

6.-CONCLUSIONES.

1. El tratamiento con Tenofovir, dentro de un esquema estable de tratamiento antirretroviral de gran actividad, en individuos con infección crónica por el VIH y con control viro-inmunológico, produce desmineralización ósea mayor en columna lumbar que en los no expuestos. Se demuestra una disminución de la densidad mineral ósea y una disminución de los valores de T score y Z score de columna lumbar mayor de los que no están en tratamiento con TDF. Y se relaciona la exposición al TDF con el diagnóstico de Osteoporosis y Osteopenia.
2. En los pacientes con infección crónica por el VIH con o sin tratamiento existe una desmineralización ósea tanto en cadera como en columna lumbar.
3. La desmineralización ósea atribuible al Tenofovir se mantiene estable en el transcurso del tiempo.
4. La prevalencia de Osteoporosis en esta cohorte de pacientes es de 20.4% y la prevalencia de Osteopenia del 55.4%.
5. La presencia de osteoporosis y osteopenia se relaciona con una mayor edad; el menor peso; el menor índice de masa corporal; mayor grado de fibrosis hepática; un menor nadir de CD4, o lo que es lo mismo, haber tenido un mayor grado de inmunosupresión; y la exposición al Efavirenz. En el análisis multivariante se relaciona el diagnóstico de Osteoporosis con la exposición al TDF, el nadir de CD4, el sexo femenino y la edad.
6. El tratamiento con Inhibidores de la proteasa, dentro de un esquema estable de tratamiento antirretroviral de gran actividad, en individuos con infección crónica por el VIH con control viro-inmunológico no produce mayor desmineralización

ósea. Los parámetros densitométricos, DMO, T score y Z score tanto en cadera como en columna lumbar se mantienen disminuidos tanto en expuestos a IP como no expuesto y estables en el tiempo.

7.-RESUMEN.

TESIS DOCTORAL: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TENOFOVIR EN LA MASA MINERAL OSEA DE PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH.

INTRODUCCIÓN: La infección por el VIH produce alteración del metabolismo óseo, favoreciendo la desmineralización ósea y la fracturas óseas por fragilidad. El tratamiento antirretroviral también ha sido involucrado en la producción de desmineralización ósea. El Tenofovir es uno de los fármacos más relacionados con este efecto. Existen datos contradictorios en la literatura, así algunos autores han encontrado relación con el tratamiento con TDF y la desmineralización ósea y otros autores no encuentran esta relación.

OBJETIVOS: Estudiar el efecto de la administración crónica del Tenofovir, dentro de un esquema de tratamiento antirretroviral de gran actividad, sobre la masa mineral ósea mediante la realización de densitometría ósea en pacientes infectados por el VIH-1 con supresión virológica.

PACIENTES Y MÉTODOS: El estudio consta de un estudio transversal de casos y controles y una segunda parte de estudio cohortes prospectivo.

Se incluyeron 86 pacientes en tratamiento crónico con Tenofovir dentro de un esquema estable de tratamiento antirretroviral y con supresión virológica. Se incluyeron como grupos de control, un grupo de 40 pacientes en tratamiento estable sin exposición al Tenofovir y un grupo de 16 pacientes naïve. A todos ellos se les realizó un estudio de densitometría ósea, para evaluar los parámetros relacionados con la densidad mineral ósea.

En la segunda parte del trabajo se mantuvieron 24 pacientes del grupo de Tenofovir y 13 pacientes del grupo en tratamiento sin exposición al Tenofovir, se les realizó una segunda densitometría, con al menos 12 meses de evolución, para evaluar la evolución en el tiempo de los parámetros densitométricos.

RESULTADOS: En el estudio transversal el grupo de pacientes expuesto a TDF muestran unos valores menores que en los no expuesto al TDF en la DMO de columna lumbar (TDF: 0.938 gr/cm^3 vs No TDF 0.983 gr/cm^3 , $p=0.04$), en el T score de columna lumbar (TDF: -1.27 vs No TDF -0.77 , $p=0.022$), y en el Z score de columna lumbar (TDF: -1.003 vs No TDF -0.48 , $p=0.034$). La exposición media al TDF hasta la primera densitometría fue de 34.2 meses.

En el estudio prospectivo en el momento de la primera densitometría el grupo de pacientes con TDF tienen una menor DMO en cadera (TDF: 0.852 gr/cm^3 vs No TDF 0.753 gr/cm^3 , $p=0.036$) y un menor T score de cadera (TDF -1.17 vs No TDF: -0.46 , $p=0.046$). Existe una disminución de los parámetros densitométricos en todos los grupos pero no existen diferencias entre los grupos, en el resto de parámetros densitométricos. En la segunda densitometría se mantiene la disminución de la densidad mineral ósea en todos los grupos, sin diferencias entre ellos y se pierde las diferencias significativas que existían en el primer análisis. Tampoco existen diferencias en el análisis de medidas repetidas.

La prevalencia de Osteoporosis de esta cohorte es del 20.4% y la prevalencia de Osteopenia del 55.4%.

La presencia de osteoporosis y osteopenia se relaciona con una mayor edad; el menor peso; el menor índice de masa corporal; mayor grado de fibrosis hepática; un menor

nadir de CD4, o lo que es lo mismo, haber tenido un mayor grado de inmunosupresión; y la exposición al Efavirenz. En el análisis multivariante se relaciona el diagnóstico de Osteoporosis con la exposición al TDF, al nadir de CD4, al sexo femenino y a la edad.

CONCLUSIONES: El tratamiento con Tenofovir, dentro de un esquema estable de tratamiento antirretroviral de gran actividad, en individuos con infección crónica por el VIH y con control viro-inmunológico, produce desmineralización ósea mayor en columna lumbar que en los no expuestos. Se demuestra una disminución de la densidad mineral ósea y una disminución de los valores de T score y Z score de columna lumbar mayor de los que no están en tratamiento con TDF. Se relaciona la exposición al TDF con el diagnóstico de Osteoporosis.

8.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Temin HM, Mizutani S. RNA dependent DNA polymerase in virions of Rous Sarcoma Virus. *Nature* 1970; 226 (5252): 1211-1213.
- 2.- Baltimore D. RNA dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses. *Nature* 1970; 226 (5252): 1209-1211.
- 3.- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: Initial manifestations of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.
- 4.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-1431.
- 5.- Durack DT. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305: 1465-1467.
- 6.- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a Patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77(12):7415-7419.
- 7.- Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982; 218: 571-573.
- 8.- 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* 1983; 220(4599):868-871.
- 9.- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220(4599):865-867.

- 10.- Biberfeld G, Brown F, Esparza J, et al. WHO Working Group on Characterization of HIV-Related Retroviruses: criteria for characterization and proposal for a nomenclature system. *AIDS* 1987;1(3):189-90.
- 11.- Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233(4761):343-346.
- 12.- Coffin J. Retrovirology: An overview. In: Wormser G, ed. *AIDS and Other Manifestations of HIV Infection*. Philadelphia: Pippin-cott-Raven; 1998:41.
- 13.- Boller K, König H, Sauter M, et al. Evidence that HERV-K is the endogenous retrovirus sequence that codes for the human teratocarcinoma-derived retrovirus HTDV. *Virology* 1993; 196: 349-353.
- 14.- Hoglund S, Ofverstedt LG, Nilsson A, et al. Spatial visualization of the maturing HIV-1 core and its linkage to the envelope. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8: 1-7.
- 15.- Althur LO, Bess JW, Sowder RC, et al. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implications for pathogenesis and vaccines. *Science* 1992; 258: 1935-1938.
- 16.- Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324(5):308-317.
- 17.- Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(15):8869-8873.
- 18.- Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278(5341):1291-5.

- 19.- AIDS Study Group/Spanish AIDS Plan . AIDS Study Group/Spanish AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults with human immunodeficiency virus infection (updated January 2010)." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(6): 361-391.
- 20.- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337(11):725-733.
- 21.- Drusano GL, Bilello JA, Stein DS, et al. Factors influencing the emergence of resistance to indinavir: role of virologic, immunologic, and pharmacologic variables. *J Infect Dis* 1998; 178(2):360-367.
- 22.- Winter H, Maeda Y, Mitsuya H, et al. Phosphodiester amidates of allenic nucleoside analogues: anti-HIV activity and possible mechanism of action. *J Med Chem* 1996; 39(17):3300-3306.
- 23.- Spence RA, Kati WM, Anderson KS, et al. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science* 1995; 267(5200):988-993.
- 24.- De Clercq E. Perspectives of non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Farmacologia* 1999; 54: 26-45.
- 25.- Fonjungo PN, Mpoudi EN, Torimiro JN, et al. Human immunodeficiency virus type 1 group m protease in cameroon: genetic diversity and protease inhibitor mutational features. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:837-845.
- 26.- Fernández-Montero JV, Vispo E, Anta L, et al. Rilpivirine: a next-generation non-nucleoside analogue for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:1007-1014.

- 27.- Tomasselli AG, Heinrikson RL. Targeting the HIV-protease in AIDS therapy: a current clinical perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1477:189-214.
- 28.- Berkhout B, Eggink D, Sanders RW. Is there a future for antiviral fusion inhibitors?. *Curr Opin Virol* 2012; 2(1):50-59.
- 29.- Maeda K, Das D, Nakata H, et al. CCR5 inhibitors: emergence, success, and challenges. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012; 25: in press.
- 30.- Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC Med* 2012; 10(1):34. In press.
- 31.- Knobel H, Escobar I, Polo R, et al. Recommendations from GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(4):221-231.
- 32.- Protopopescu C, Raffi F, Roux P, et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(3):599-606.
- 33.- Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010; 11(2): 104-113.
- 34.- O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, et al. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(4): 407-414.

- 35.- D'arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Phillips A, et al. Interruption of highly active antiretroviral therapy in HIV clinical practice: results from the Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4): 407-416.
- 36.- Trol JG. Approach to dyslipidemia, lipodystrophy, and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13(1):51-56.
- 37.- Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(12): 787-796.
- 38.- Soriano V, García-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1):200-205.
- 39.- Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part II. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, entry and fusion inhibitors, integrase inhibitors, and immune reconstitution syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(4): 563-569.
- 40.- Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part I. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(4): 561-562.
- 41.- Blas-Garcia A, Esplugues JV, Apostolova N. Twenty years of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: time to reevaluate their toxicity. *Curr Med Chem* 2011; 18(14): 2186-2195.

- 42.- Reust CE. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *Am Fam Physician* 2011; 83(12): 1443-1451.
- 43.- Domingo P. Role of etravirine in combination antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27 Suppl 2:46-51.
- 44.- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35(1): 182-189.
- 45.- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15(1):71-75.
- 46.- Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6(1):14-20.
- 47.- Scruggs ER, Dirks Naylor AJ. Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy. *Pharmacology* 2008; 82(2): 83-8.
- 48.- Croce F, Vitello P, Dalla Pria A, et al. Severe raltegravir-associated rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. *Int J STD AIDS* 2010; 21(11):783-785.
- 49.- Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 2008; 335(2): 89-94.

50.- Overton ET, Nurutdinova D, Freeman J, et al. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; 10(6):343-350.

51.- Colson AW, Florence E, Augustijn H, et al. Prevalence of chronic renal failure stage 3 or more in HIV-infected patients in Antwerp: an observational study. *Acta Clin Belg* 2010; 65(6):392-398.

52.- Day SL, Leake Date HA, Bannister A, et al. Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(3):301-304.

53.- Fux CA, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2007;12(8):1165-1173.

54.- Rodríguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(4): 545-549.

55.- Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'avolio A, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010; 24(7):1064- 1066.

56.- Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19(17):2031-2033.

57.- Badiou S, De Boever CM, Terrier N, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults? *J Infect* 2006; 52: 335-338.

58.- Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005; 6(5):341-346.

59.- Brown T, Qaqish R. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-2174.

60.- Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009; 23: 1297-1310.

61.- 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.

62.- Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, et al. Avascular necrosis of the bone in the HIV-infected patients: incidence and associated factors. *AIDS* 2002; 16: 481-483.

63.- Morse C, Mican J, Jones E, et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in the HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:739-748.

64.- Young B, Dao C, Buchacz K, et al. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatients Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1061-1068.

65.- Womack J, Goulet J, Gibert C, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. PLoS One 2011; 6: e17217.

66.- Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and Antiretroviral Therapy in Bone Disease. AIDS Rev 2011; 13: 109-118.

67.- Fernández-Rivera J, García R, Lozano F, et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including Protease Inhibitors in HIV-Infected patients. HIV Clin Trials 2003;4: 337-346.

68.- Tebas P, Powderly W, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14: F63.67.

69.- McComsey G, Kitch D, Daar E, et al. 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. JID 2011; 203: 1791-1801.

70.- Carr A, Miller J, Eisman J, et al. Osteopenia in HIV –infected men : association with lactic acidemia and the lower weight pre-antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 703-709.

71.- Gallant J, Staszewski S, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of Tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral –naïve patients: a 3 year randomized trial. 903 Study Group. JAMA 2004; 292: 191-202.

72.- Van Vonderen M, Lips P, van Agtmael M, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/Ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lpinavir/Ritonavir. *AIDS* 2009; 23: 1367-1376.

73.- Madruga J, Caseti I, Suleiman J, et al. Study 903E Team. The safety and the efficacy of switching stavudine to Tenofovir DF in combination with lamivudine and Efavirenz in HIV-1-infected patients: three-year-follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007; 8:381-390.

74.- Stellbrink H, Orkin C, Arribas J, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus Tenofovir-emitricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 963-972.

75.- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplifaction of antiviral therapy with Tenofovir-emitricitabine or abacabir-lamivudine: a randomized, 96 week trial. *Clin infect Dis* 2009; 49: 1591-1601.

76.- Overton T, Mondy K, Bush T, et al. Factor associated with low bone mineral density in a large cohort of HIV-infected US adults: baseline results from the SUN study. 14thCROI. 2007. Los Angeles. USA (abstract 836).

77.- Mondy K, Yarashesky K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in HIV-infected individual. *Clin Infec Dis* 2003; 36: 482-490.

78.- Lo Re V, Guaraldi G, Leonard M, et al. Viral hepatitis is associated with reduced bone mineral density in HIV- infected women but not men. *AIDS* 2009; 23:2191-2198.

79.- Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF α activation. *J Med Virol* 2008; 80: 1507-1514.

80.- Cotter E, Malizia A, Chew N, et al. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblasts function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1521-1530.

81.- Fakruddin J, Laurence J. HIV envelope gp-120 mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitor through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 2003; 278: 48251-48258.

82.- Cotter E, Mallon P, Doran P. Is PPAR γ a prospective player in HIV-1 associated bone disease?. *PPAR Res* 2009; 2009: 1-9.

83.- Fakruddin J, Laurence J. HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF-kappaB ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity. *Arch Virol* 2005; 150: 67-78.

84.- Gruber M, Weih K, Boone E, et al. Endogenous macrophages CSF production is associated with viral replication in HIV-1 infected human monocyte derived macrophages. *J Immunol* 1995; 154: 5528-5532.

85.- Aukrust P, Haug C, Ueland T, et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of

normalization of the bone-remodeling process during highly antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 145-150.

86.- Kong Y, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocytos development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-323.

87.- Wei S, Kitaura H, Zhou P, et al. IL-1 mediates TNF induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 282-290.

88.- Hittinger G, Poggi C, Delbeke E, et al. Correlation between plasma levels of cytokines and HIV-1 RNA copy number in HIV-infected patients. *Infection* 1998; 26:100-103.

89.- Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, et al. Osteopenia in HIV-infected patients is it the disease or is it the treatment?. *AIDS* 2001; 15: 807-808.

90- Bruera D, Luna N, David DO, et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1917-1923.

91.- Powderly W, Cohen C, Gallant J, et al. Similar incidence of osteopenia and osteoporosis in ART-naïve patients treated with Tenofovir DF or Stavidine in combination with Lamivudine and Efavirenz over 144 weeks. 903 Study Group. 12th CROI. 2005 Boston, USA (abstract 823).

92.-Moore AL, Vashisht A, Sabin Ca, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001; 15: 1731-1733.

93.- Vescini F, Borderi B, Buffa A, et al. Bone mass in HIV-infected patients: focus on the therapy and sex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 405-407.

94.- Madeddu G, Spanu A, Solinas P, et al. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 39-48.

95.- Bongiovanni M, Fausto A, Cicconi P, et al. Osteoporosis in HIV-infected subjects: a combined effect of highly active antiretroviral therapy and HIV itself?. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 503-504.

96.- Lawal A, engelson ES, Wang J, et al. Equivalent osteopenia in HIV-infected individuals studied before and during the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:278-280.

97.- Dubé MP, Qian D, Edmondson-Melançon H, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infec Dis* 2002; 35: 475-481.

98.- Amiel C, Ostertag A, Slama L, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 402-409.

99.- Landonio S, Quirino T, Bonfati P, et al. Osteopenia and osteoporosis in HIV + patients, untreated or receiving HAART. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2004; 58: 505-508.

100.- Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22:395-402.

101.- Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with Nelfinavir or Indinavir. *AIDS* 2001; 15: 1275-1280.

102.- Mallon PW, Miller J, Dooper DA, et al. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971-979.

103.- Eriksen E, Axelrod D, Melsen F, et al. *Bone histomorphometry*. New York: Raven Press; 1994.

104.- Grund B, Peng G, Gibert C, et al. INSIGHT SMART Body composition Substudy Group. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009; 23: 1519-1529.

105.- Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, et al. Effects of FTC/TNF on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the global iPrEX Study. 18th CROI 2011 Boston, USA (abstract 94LB).

106.-Rivas P, Gorgolas M, García-Delgado R, et al. Evolution of bone mineral density in AIDS patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/Ritonavir. *HIV Med* 2008; 9: 89-95.

107.- Dolan S, Kanter J, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2938-2945.

108.- Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. ANRS 121 Hippocampe study group. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naïve patients. *AIDS* 2009; 23: 817-824.

109.- Brown T, McComsey G, King M, et al. Loss bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 554-561.

110.- Huang J, Hughes M, Ridders, et al. AIDS Clinical Trial Group 5142 Study Team. Effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) selection on 96 week bone mineral density (BMD): result from ACTG 5142. 18th IAC; 2010, Vienna, Austria. (abstract WEAB0304).

111.- Cazavane C, Lawson-Ayayi S, Barthe N, et al. Changes in bone mineral density: 2 year follow-up of the ANRS C03 Aquitaine Cohort. 17th CROI 2010, San Francisco USA (abstract 747).

112.- Bonjoch A, Figueras M, Estancy C, et al. High prevalence of and progresión to low mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010; 24: 2827-2833.

113.-Jain R, Lenhard J. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Bio Chem* 2002; 277: 19247-19250.

114.- Wang m, Wei S, Faccio R, et al. The HIV protease inhibitor Ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. *J Clin Invest* 2004; 114: 206-213.

115.- Pan G, Kilby M, McDonald J. Modulation of osteoclastogenesis induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 1131-1141.

116.- Holick M. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drug Aging* 2007; 24: 1017-1029.

117.-Bang U, Shakar S, Hitz M, et al. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D in male HIV-positive patients: a descriptive cross-sectional study. *Scan j Infect Dis* 2010; 42:306-310.

118.- Rodriguez M, Daniels B, Gunawardene S, et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. *AIDS Res Hum reroviruses* 2009; 25:9-14.

119.- Van Den Bout-Van Den Beukel C, Fievez L, Michels M, et al. Vitamin D deficiency among HIV type-1 infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum retroviruses* 2008; 24:1375-1382.

120.- Wasserman P, Rubin D. High prevalent vitamin d deficiency and insufficiency in an urban cohort of HIV-infected men under care. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24: 223-227-

121.- Stephensen C, Marquis G, Kruzich L, et al. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1135-1141.

122.- Mueller N, Fux C, Ledergerber B et al. High prevalence of severe vitamin d deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010; 24:1127-1134.

123.- Dao C, Patel P, Overton E, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 396-405.

124.- Borderi M, Vescini F, Cozzi-Lepri A, et al. Prevalence of hipovitaminosis D among HIV+ Patients enrolled in a large Italiana Cohorts. 17th CROI 2010 San Francisco, USA (abstract 751).

125.- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq d, et al. Long-term renal safety of Tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral naïve HIV-1 infected patients. Data from double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 743-746.

126.- Peyriére H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with the Tenofovir therapy report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-273.

127.- Barrios A, Garcia Benayas T, González-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 960-963.

128.- Labarga P, Barreiro P, Martin Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with Tenofovir. *AIDS* 2009; 23: 689-696.

129.- Fakruddin Jm, Laurance J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon- γ /RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 2003; 278: 48251-48258.

130.- Malizia A, Cotter E, Chew N, et al. HIV protease inhibitors selectively induce gene expression alterations associated with reduced calcium deposition in primary human osteoblasts. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 243-250.

131.- Dusso A, Vidal M, Powderly WG, et al. Protease inhibitors inhibit in vitro conversion of 25(OH)-vitamin D to 1,25(OH)₂-vitamin D. *Antiviral Therapy* 2000; 6: 10-18.

132.- Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17: 513-520.

133.- Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS* 2012; 26(3): 253-262.

134.- Masiá M, Padilla S Robledano C, et al. Early changes in parathyroid hormone concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with Tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28: 242-246.

135.-Peyriere H, Reynes J Rouanet, et al. Renal tubular dysfunction associated with Tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-273.

136.- Gupta S. Tenofovir associated Fanconi Syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patients Care STDS* 2008; 22: 99-103.

137.- Buchacz K, Brooks JT, Tong T, et al. The HIV Outpatient study (HOPS) investigators Evaluation of hypophosphataemia in Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2006;7: 451-456.

138.- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from 48-week, randomized, double blind study. *AIDS* 2002; 16:1257-1263.

139.- Squires K, Pozniak AL, Pierone JG, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nucleoside-resistant HIV-1 Infection. A randomized Trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 313-320.

140.-Whitfield GK, Hsieh JC, Jurutka PW, et al. Genomic actions of 1,25 dihydroxy-vitamin D3. *J Nutr* 1995; 125:1690s-1694s.

141.-Jain Rg, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002; 277:19247-19250.

142.-Wong BR, Besser D, Kim N, et al. RANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signalin complex involving TRAF6 and c-Src. *Mol Cell* 1999; 4: 1041-1049.

143.- Wang MW, Wei S, Faccio R, et al. The HIV protease inhibitor Ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. *J Clin Invest* 2004; 114: 206-213.

144.- Mouly S, Lown KS, Komhauser D, et al. Hepatic but no intestinal CYP3A4 displays dose-dependent induction by efaviren in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 1-9.

145.- Brown T, McComsey G. Association between initiation of antiretroviral therapy with Efavirenz and crecreates in 25 hydroxyvitamin D. *Antivir Ther* 2010; 15: 425-429.

146.- Fox J, Peters B, Prakash M, et al. Improvement in vitamin d deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Res hum Retroviruses* 2011; 27:29-34.

147.- Wohl D, Doroana M, Orkin C, et al. Change in vitamin D levels smaller and risk of development of severe vitamin D deficiency lower among HIV-1 infected, treatment-

naïve adults receiving TMC278 compared with EFV: 48 week results from phase III ECHO trial. 18thCROI 2011, Boston , USA (Abstrac 79LB).

148.- Ofotokun I, Weitzmann N, Vunnava A, et al. HAART-induced immune reconstruction: a driving force behind bone resorption in HIV/AIDS. 18th CROI 2011, Boston, USA (abstract 78).

149.- Holick MF, Krane SM. Introducción al metabolismo óseo y mineral. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper L, et al. Editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Madrid: Mcgraw-Hill-Interamericana España, 2003; p. 2564-2578.

150.- Watts NB. Bone quality: getting closer to a definition. J Bone Miner Res 2002; 17:1148-1151.

150.- Watts NB. Bone quality: getting closer to a definition. J Bone Miner Res 2002; 17:1148-1151.

151.- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment for osteoporosis. Endocr Rev 2000; 21: 115-137.

152.- Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al. Bone density and fracture risk in men. J Bone Miner Res 1998; 13: 1915-1923.

153.- Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. Endocr Rev 1995; 16: 87-116.

154.-Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. Immunol Rev 2005; 208: 207-227.

155.- Weitzmann M, Pacifici R. T cell: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116: 360-375.

156.- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 90:175-179.

157.- Leibbrandt A, Penninger JM. Novel functions of RANK(L) signaling in the immune system. *Adv Exp Med Biol* 2010; 658:77-94.

158.- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-319.

159.- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4367-4370.

160.- Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood* 2007; 109: 3839-3848.

161.- Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, et al. . OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol* 1998; 161: 6113-6121.

162.- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221-1230.

163.- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-323.

164.- Han X, Kawai T, Eastcott JW, Taubman MA. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol* 2006; 76: 625-631.

165.- Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 75-83

166.- El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM* 2008; 101: 605-615.

167.- Tebé C, del Río LM, Casas L, et al. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gac Sanit* 2011; 25:507-512.

168.- US Department of Health and Human Services. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004.

169.- National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010. http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF_Clinician_Guide2009_v7.pdf.

170.- NHI Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-795.

171.- Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, et al. The population base prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). Bone 2010; 47:610–616.

172.- Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la Osteoporosis, Factores de riesgo. Clínica y Diagnóstico. An Sist Sanit Navar 2003; 26(Supl): 29-52.

173.- Osteoporosis postmenopáusicas. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp 2003; 203: 496-506.

174.- Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: Data from two longitudinal studies. Osteoporos Int 2003;14: 879-883.

175.- Burge RT, Dawson-Hughes B, Solomon D, et al. Incidence and economic burden of osteoporotic fractures in the United States, 2005-2025. J Bone Min Res. 2007; 22: 465-475.

176.- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. 2008 Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Center; 2008.

177.- International Society for Clinical Densitometry Official Positions. www.iscd.org. Updated 2007. Accessed July 2008.

178.- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254-1259.

- 179.- Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: Part I--Linear analysis. *J Biomech Eng* 1991; 113: 353-360.
- 180.- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-578.
- 181.- Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 231-236.
- 182.- Mazess R, Chesnut CH 3rd, Mc Clung M, Genant H. Enhanced precision with dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 14-17.
- 183.- Njeh CF, Fuerst T, Hans D, et al. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot.* 1999 Jan;50(1):215-236.
- 184.- Lewiecki EM. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. UpToDate 2012, last updated: Jun 15, 2012.
- 185.- Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141.
- 186.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 467-475.
- 187.- Melton LJ 3er, Chrschilles EA, Cooper C, et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-1010.
- 188.- Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 2004; 7: 17-29.

- 189.- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 6-21.
- 190.- Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002; 5 Suppl:S29-38.
- 191.- Tenofovir (Viread®). Gilead Sciences. Product monograph. October 2003. Disponible en: <http://www.gilead.com/pdf/viread-pi.pdf>.
- 192.- Azanza J, García Quetglas E, Sádaba B et al. Tenofovir pharmacology and interactions. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; Suppl 8: 2-6.
- 193.- Tuset M, Miró M. Farmacología del Tenofovir DF. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 2: 2-9.
- 194.- Gallant JE, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate (Viread) for the treatment of HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1: 415-422.
- 195.- Pham PA, Gallant JE. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006; 2: 459-469.
- 196.- Perry CM, Simpson D. Tenofovir disoproxil fumarate: in chronic hepatitis B. *Drugs*. 2009; 69: 2245-2256.
- 197.- Ruiz Sancho A, Soriano V. Tenofovir. En: García-Samaniego J, Editor. *Vademecum de las hepatitis virales*. Barcelona: Publicaciones Permanyer 2006; p: 49-61.

198.- Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-(2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl) adenine, a novel antihuman immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2380-2384.

199.- Van Gelder J, Deferme S, Naessens L, et al. Intestinal absorption enhancement of the ester prodrug tenofovir disoproxil fumarate through modulation of the biochemical barrier by defined ester mixture. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 924-930.

200.- Della Negra M, de Carvalho AP, de Aquino MZ, et al. A randomized study of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 3: 469-473.

201.- Bouazza N, Urien S, Hirt D, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 283-288.

202.- Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired tubular mitochondrialopathy. *Kidney Int* 2010; 78: 1060-1063.

203.- Gibb DM, Kizito H, Russell EC, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med* 2012; 9: Epub 2012 May 15.

204.- Johnson DC, Chasela C, Maliwichi M, et al. Tenofovir Use and Renal Insufficiency among Pregnant and General Adult Population of HIV-infected, ART-Naïve Individuals in Lilongwe, Malawi. *PLoS One* 2012;7. Epub 2012 Jul 27.

- 205.- Foster C, Lyall H, Olmscheid B, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: is it time to move on from zidovudine? *HIV Med.* 2009 Aug; 10: 397-406.
- 206.-Barreiro P, Jiménez-Nácher I, Garcia B, et al. Nucleosido/nucleotide back-bones for the treatment of HIV infection. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 812-822.
- 207.- Robin BL, Wilcox CK, Fridland A, Rodman JH. Metabolism of tenofovir and didanosina in quiescent or stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Pharmacotherapy* 2003; 23:695-701.
- 208.- Bongiovani M, Tordato F. Tenofovir plus Didanosine as Nrti backbone in HIV subjects. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2789-2793.
- 209.-Barrios A, Rendón AL, Negro E, et al. Paradoxical CD4-T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking Tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005; 19: 569-575.
- 210.- Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, et al. The effect of Lopinavir/Ritonavir on the renal clearance of Tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 268-272.
- 211.- Taburet A, Piketty MC, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2091-2096.

212.- Smith PF, Kearny BP, Cloen D, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 970-977.

213.- Kearny BP, Mathias A. Lack of effect of Tenofovir disoproxil fumarate on pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 924-929.

214.- Ramanathan S, Cheng A, Mittan A, et al. Absence of clinically relevant pharmacokinetic interaction between ribavirin and tenofovir in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 559-566.

215.- Sánchez-Conde M, Gil P, Sánchez-Somolinos M, et al. Hepatic and renal safety profile of Tenofovir in HIV-infected patients with hepatitis C, including patients on interferon plus rivavirin. *HIV Clin Trials* 2005; 6: 278-280.

216.- 16.Hossain MM, Coull JJ, Drusano GL, et al. Dose proportional inhibition of HIV-1 replication by micophenolic acid and synergistic inhibition in combination with abacavir, didanosine, and tenofovir. *Antiviral Res* 2002; 55:41-52.

217.- Mulato AS, Cherrinton JM. Anti-HIV activity of adefovir (PMEA) and PMPA in combination with antiretroviral compounds: in vitro analyses. *Antiviral Res* 1997; 36: 91-97.

218.- Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 612-617.

219.- Gilden D. Tenofovir: Gilead applies for approval; expanded access liberalized. *AIDS Treat News* 2001; 364: 1-3.

220.- Harrigan PR, Miller MD, McKenna P, et al. Phenotypic susceptibilities to tenofovir in a large panel of clinically derived human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1067-1072.

221.- Bartlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV Clin Trials* 2007; 8:221-226.

222.- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354:251-260.

223.- Squires KE, Johnson M, Yang R, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 363-370.

224.- González-García J, Cohen D, Johnson M, et al. Short communication: Comparable safety and efficacy with once-daily versus twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir DF in antiretroviral-naïve, HIV type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010; 26: 841-845.

225.- Walmsley S, Aghajanian A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50: 367-374.

- 226.- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; 23: 1679-1688.
- 227.- DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials* 2012;13:228-32.
- 228.- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587-2599.
- 229.- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012; 367: 399-410
- 230.- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367: 423-434.
- 231.- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367: 411-422. Epub 2012 Jul 11.
- 232.- National Health and Nutrition Examination Survey. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) Procedures Manual. January 2007.
- 233.- Grupo de expertos del Plan Nacional sobre Sida (PNS) y grupo de Estudio de Sida (GESIDA). Documento de consenso. Alteraciones articulares en la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 515-523.

234.- Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to Tenofovir and other antirretroviral agents. *AIDS* 2012; 26: 825-831.

235.- Collier J. Bone disorders in Chronic liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1271-1278.