



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**ESTUDIO PILOTO DE TENOFOVIR Y SU ASOCIACION CON
OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL CENTRAL
NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS.**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de especialista en

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

ARACELI CRUZ RODRIGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS

ASESOR DE TESIS: DR. EMILIO REYES JIMENEZ

MÉXICO, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTUDIO PILOTO DE TENOFOVIR Y SU ASOCIACION CON
OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL CENTRAL
NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS.**

Autor: Araceli Cruz Rodríguez

Dr. Luis Javier Castro D' Franchis

Director de Tesis
Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Dr. Emilio Abraham Reyes Jiménez

Asesor de Tesis
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo

Dr. Jorge Zepeda Zaragoza
Director del Hospital Central Norte Pemex

Dra. Guadalupe Griselda Muzquiz Barrera
Jefa de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

INDICE:

- 1.- Introducción
- 2.- Marco teórico
- 3.- Planteamiento del problema
- 4.- Justificación
- 5.- Objetivos
- 6.- Material y métodos
- 7.- Resultados
- 8.- Discusión
- 9.- Bibliografía

1.-INTRODUCCIÓN

La osteoporosis, una enfermedad con alta prevalencia, es caracterizada por disminución en la masa ósea, deterioro de tejido óseo, disrupción de la arquitectura ósea y compromiso en la fuerza ósea, incrementando el riesgo de fractura, la osteoporosis es común en pacientes con VIH, y es una causa importante de morbimortalidad.¹⁵

El advenimiento de la terapia HAART en las últimas dos décadas condujo a una marcada mejoría en la enfermedad, sin embargo aun no existe el tratamiento para la erradicación de la enfermedad. La terapia HAART ha cambiado dramáticamente el curso de la infección por VIH transformándola de una infección fatal a una enfermedad crónica y relativamente manejable, mejorando tanto la supervivencia como la calidad de vida. Hoy en día el tratamiento ya no está enfocado únicamente en la infección por VIH, también incluye el monitoreo de las enfermedades oportunistas y el control de las complicaciones metabólicas, cardiovasculares, hepáticas, renales y óseas. En particular, las alteraciones óseas han sido observadas en el curso de la infección por VIH, convirtiéndose en un punto clave para el manejo de los pacientes con VIH especialmente por un posible desarrollo de fracturas, condicionando mayores comorbilidades. El mayor número de lesiones óseas detectables en este grupo de pacientes están relacionadas a la desmineralización ósea (osteopenia/osteoporosis y osteomalacia). La osteoporosis es una enfermedad silenciosa hasta que se complica con fracturas, fracturas que generalmente ocurren con el menor trauma, o en ocasiones sin evidencia de este.

El riesgo de fractura vertebral, de columna o de muñeca en la población en general dramáticamente incrementa después de los 65 años en mujeres y después de los 70 años en hombres, como se comento anteriormente este riesgo incrementa en pacientes con VIH, en diversos metaanálisis se mostro una prevalencia general de osteoporosis del 15% en los pacientes infectados por VIH con un promedio de edad de 41 años.

La fisiopatología de la enfermedad ósea en el paciente con VIH es compleja y multifactorial, representando una compleja interacción entre la infección por VIH, los factores de riesgo comunes de osteoporosis exacerbado por consecuencias de la infección crónica por VIH, tabaquismo, alcoholismo, bajos niveles de vitamina D y uso de antirretrovirales. También existe relación en cuanto a la carga viral, esto secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica sobre la remodelación ósea.

En los pacientes infectados por VIH, la disminución en la densidad mineral ósea está más relacionada con la disminución de peso, pero también con la deficiencia de estrógenos y testosterona, glucocorticoides, mal absorción, uso de tabaco, ingesta de alcohol u opiáceos, cuenta de linfocitos CD4, duración de la infección con VIH, lipodistrofia, resistencia a la insulina e hiperlactemia.⁴

Diversos estudios han mostrado una disminución en la densidad mineral ósea, principalmente en los primeros dos años de iniciar la terapia antirretroviral, observando una disminución del 2-6%.² después de 96 semanas iniciada la terapia antiretroviral⁴.

2.-MARCO TEÓRICO

La infección por el VIH se ha convertido en un factor de riesgo significativo para la reducción de la DMO. La osteoporosis es ahora una complicación reconocida de la infección crónica por el VIH, y la preocupación por el aumento de riesgo de fragilidad fracturas está creciendo. Tasas de prevalencia de osteopenia y osteoporosis en las cohortes con infección por el VIH varían entre 22-71% y 3-33%, respectivamente. Además de los factores tradicionales, la infección por el VIH, su tratamiento y comunes comorbilidades están potencialmente implicadas en la patogénesis.²³

La desmineralización del hueso es una característica normal de la edad. Hombres y mujeres normalmente comienzan a perder densidad mineral ósea alrededor de los 35 años, a una tasa de 0.5- 1%/ año.²⁴

Epidemiología de la reducción de la densidad mineral ósea en pacientes con infección por VIH

La reducción en la densidad mineral ósea en pacientes con infección por VIH es común. En un reciente metanálisis, 67% de los pacientes con infección por VIH tenían osteopenia u osteoporosis. Cuando el estudio fue limitado a pacientes con T score < -2.5, la prevalencia fue de 15%, el cual fue hasta tres veces más común que en pacientes seronegativos. El más importante problema de la prevalencia en la disminución de la densidad mineral ósea es el grado y la velocidad con que la densidad mineral ósea disminuye.²⁴

Sin embargo, los resultados son muy variables en cuanto a la prevalencia de osteopenia y osteoporosis, en parte debido a los diferentes criterios utilizados en la literatura para definir estas condiciones. La tasa de prevalencia de osteopenia en cohortes infectadas por el VIH ha sido descrito que van desde 22% a 71% con tasas de la osteoporosis que varían de 3% a 33% de pérdida de hueso. Algunos estudios prospectivos demuestran que el inicio de la terapia antiretroviral se acompaña de un aumento precoz de la resorción ósea que conduce a disminución de la densidad mineral ósea, aproximadamente 2-6% en los primeros 1-2 años de tratamiento. Este hallazgo ha sido consistente en todos los estudios y parece ser independiente del tratamiento antiretroviral específico utilizado, aunque los regímenes con tenofovir por lo general tienen una mayor reducción en la densidad mineral ósea, cuando se inicia en pacientes no tratados previamente. La osteopenia se mostró a desarrollar en alrededor de un tercio de los pacientes con infección por VIH tratados durante una mediana de 7 años de seguimiento, con el momento de la progresión es más corta (es decir, sólo 2 años) en aquellos pacientes con una situación basal normal baja DMO valores. Por otra parte, los hombres avanzaron con mayor rapidez que las mujeres, aunque en las mujeres es más común pasar de osteopenia avanzada para la osteoporosis con la mayor rapidez sólo 1 año.²⁸

La osteoporosis es un desorden óseo caracterizado por resistencia ósea disminuida⁷, incrementando el riesgo de fractura. La osteoporosis secundaria es definida como una pérdida ósea, alteraciones en la microarquitectura ósea y presencia de fracturas por fragilidad debido a una enfermedad o algún tratamiento¹¹. Las causas de osteoporosis secundarias más frecuentes en el hombre son el hipogonadismo, alcoholismo y exposición a glucocorticoides, mientras que la deficiencia de estrógenos premenopausica y la deficiencia de glucocorticoides son las más comunes en las mujeres.⁴ Las fracturas por osteoporosis son un tema de importancia en el sistema de

salud; ya que su presencia aumenta el riesgo de futuras fracturas y su mortalidad incrementa en un 20% más allá del periodo inicial de la lesión.²³

La OMS clasifica la densidad mineral ósea como normal, osteopenia u osteoporosis de acuerdo al número de desviaciones estándar por debajo del valor promedio de una persona sana, del mismo género y del joven, del mismo grupo étnico (T score). En mujeres postmenopausicas y hombres mayores de 50 años, un T score menor o igual a -2.5 en cadera o columna lumbar se define como osteoporosis. Osteopenia es definida como un T score entre -1 y -2.49. En la población de la tercera edad, el riesgo de fractura incrementa al doble por cada desviación estándar que disminuya por debajo del promedio de la gente joven. Para pacientes menores de 50 años, el Z score () es preferido, un valor menor o igual a -2.0 se considera anormal.

Mecanismo fisiopatológico de la infección por VIH en la densidad mineral ósea.

El hueso se compone de colágeno tipo I y de cristales de hidroxipatita de calcio. Los osteoblastos son involucrados en la formación de hueso y organización del componente extracelular del hueso, se derivan a partir de células mesenquimatosas, que son multipotentes y potencialmente podrían convertirse en adipocitos, condrocitos o células musculares. Los osteoclastos participan en la resorción ósea. En general la formación de hueso y la resorción están en equilibrio, requiriendo de una compleja red de señalización intercelular entre las unidades celulares. En cualquier punto de esta comunicación podría ser interrumpida por toxinas o por el mismo proceso de la enfermedad.²³

La patogénesis de la enfermedad ósea en los pacientes con VIH es poco clara. La falla en alcanzar el pico de la densidad mineral ósea es comunmente citado como una causa de disminución de densidad mineral ósea en personas que están infectadas por VIH antes de los 30 años, la edad en la que el pico de densidad mineral ósea es alcanzada.²⁰

Aunado al efecto directo de la replicación del VIH, el proceso de apoptosis juega un rol muy importante en la patogénesis. La disminución en la cuenta de linfocitos CD4 esta relacionada con la interaccion de las proteínas del virus (gp120) con el receptor de CD4, incrementando la actividad osteoclastica y disminuyendo la formación ósea por apoptosis de los osteoblastos, la apoptosis de los osteoblastos está directamente relacionada con el incremento de TNF α y su actividad esta disminuida conforme disminuyen los niveles de calcio y fosfatasa alcalina.⁸

En la regulación de la remodelación ósea interviene un elevado número de factores, tanto locales como generales. Ante la necesidad de remodelación, los osteoclastos son activados, los cuales envían a la superficie ósea, cuya finalidad es atracción de mayor número de osteoclastos y la estimulación de los osteoblastos para que produzcan M-CSF y RANKL (ligando del receptor RANK),⁹ esta última se considera la citocina más importante en la homeostasis ósea. La inducción en la secreción de RANKL por los linfocitos T durante la infección por VIH es probablemente resultado de la interacción de los linfocitos T con el receptor GP 120 de la superficie virica, esta proteína se ha encontrado que interactúa con osteoblastos e induce su apoptosis mediada por TNF⁵. La pérdida de los osteoblastos asociado con un incremento en RANKL promueve una pérdida en la densidad mineral ósea. Una vez destruida la cantidad adecuada de hueso, los osteoclastos son inhibidos por varios factores, dentro de los cuales la osteoprotegerina (OPG) juega un papel importante, uniéndose al

RANKL para que no actué sobre el RANK, otro factor que inhibe a los osteoclastos es el TGF- β .⁸ Además otra vía de señalización comienza a activarse Wnt/ LRP5 (proteína 5 relacionada al receptor de lipoproteína) esta estimula a los osteoblastos, sin embargo rápidamente es inhibida por la molécula Dkk-1, esta última inducida por TNF.²⁷

Se considera que la acción del VIH sobre el hueso ocurre de forma indirecta, mediada por una elevada producción de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL]-1, IL-6 o factor de necrosis tumoral [TNF]) que aumentan la actividad osteoclástica. Además del efecto sobre la secreción de citoquinas, el VIH estimula la liberación del receptor del activador del factor nuclear kappa B (RANKL), que estimula la pérdida de masa ósea al favorecer la diferenciación de los osteoclastos.

Los estadios avanzados de la infección VIH (CD4 < 20 células/ml) se correlacionan con niveles altos de TNF y con una elevación de marcadores de resorción ósea, lo que podría explicar la mayor pérdida de masa ósea en estos pacientes.

La baja densidad mineral ósea y osteoporosis secundaria en pacientes con VIH probablemente cuenta con varios factores asociados e involucra una compleja interacción entre el virus, factores de riesgo tradicionales de osteoporosis (como edad, sexo, grupo étnico), la consecuencia de la infección crónica por VIH (inflamación y pérdida de peso), alcoholismo, tabaquismo, bajos niveles de vitamina D y tratamiento antirretroviral.⁵

La asociación entre la severidad de la enfermedad por VIH y la baja densidad mineral ósea es bien establecida. Un análisis reciente de Grant y colaboradores demostró que la pérdida en la densidad mineral ósea es mayor en pacientes con cuenta de linfocitos CD4 disminuida, particularmente los que cuentan con CD4 <50 células/mm, aunado a una carga viral incrementada o al inicio de tratamiento con tenofovir.²¹

Factores de riesgo

- Factores de riesgo tradicional: Sexo, edad, índice de masa corporal bajo, sedentarismo, uso de esteroides, duración de menopausia, tabaquismo, alcoholismo, antecedente familiar de fracturas, amenorrea, menopausia prematura, depósito de grasa en médula ósea, disminución de masa muscular
- Infección por VIH
- Hipogonadismo; disminución de la producción de testosterona, más común en pacientes con antecedente de infecciones oportunistas, síndrome de desgaste, desnutrición.²³
- Lipoatrofia que contribuye a la pérdida de masa ósea. Así como en la población en general, la grasa visceral está asociada con densidad mineral ósea disminuida
- Coinfección con virus hepatitis C disminuye la densidad mineral ósea, incrementando el riesgo de fracturas.
- El rol del calcio y la vitamina D. El calcio juega un rol crucial en el desarrollo y mantenimiento óseo. El calcio interactúa con el fósforo en el cuerpo para formar fosfato cálcico, proporcionando fuerza al hueso
- Medicamentos
El tratamiento antirretroviral ha recibido mucha atención por potencial causante de pérdida de masa ósea (inhibidores de proteasa, análogos de nucleosidos), otros medicamentos involucrados son esteroides, anticonvulsivantes.

Agregado a los factores de riesgo tradicionales de la osteoporosis, la alteración inmunológica, la inflamación crónica, aunado a el tratamiento antirretroviral, muestra un impacto negativo en la densidad mineral ósea.

En 1995, la introducción de HAART en el tratamiento de la infección por VIH ha conducido a una dramática y sustancial disminución en la mortalidad y morbilidad relacionada al VIH.⁸

A partir del año 2000, surgen varios trabajos de corte transversal que comunican una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con infección por VIH comparada con la población general, que oscila según las series entre el 20-68% y el 20% respectivamente.³¹ La diversidad de frecuencias halladas podría deberse a una serie de circunstancias: al mayor o menor número de localizaciones óseas mediadas por DEXA; el empleo de criterios diagnósticos densitométricos diferentes (T score frente a Z score), al rango de edades de los pacientes, y a las variedades entre genero, siendo en general más frecuente en hombres.³⁰

El TDF (tenofovir) considerado como análogo de nucleótido¹⁴, que actúa como inhibidor competitivo de las formas fosforiladas de la adenosina, se ha convertido en uno de los agentes más ampliamente prescritos, secundario a su potencia y a la supresión viral duradera cuando se combina con otros fármacos²³. Se administra como prodroga: el disoproxil fumarato de Tenofovir, el cual incrementa su biodisponibilidad al tomarse con alimentos hasta 39%, ya que en su forma original no se absorbe bien por vía oral. Tiene vida media sérica que va de 12-14 horas, lo que permite una dosis única diaria. Su principal vía de excreción es a nivel renal, excretado por filtración glomerular y secreción activa tubular.²²

El fármaco es similar en estructura a dos nefrotoxinas conocidas; cidofovir y adefovir. Ambas drogas pueden causar daño en túbulo renal proximal lo que resulta en la pérdida de fosfato.²³

El mecanismo por el cual causa disminución de la densidad mineral ósea, esta enfocado en que afecta la función del epitelio tubular renal y probablemente las alteraciones óseas estén asociadas en parte a la tubulopatía proximal renal que produce el fármaco. El TDF, ante situaciones que disminuyan su metabolismo o provoquen descenso del filtrado glomerular, se convierte en nefrotóxico y puede llevar a un deterioro irreversible de la función renal. Existe una hipofosfatemia como expresión de una tubulopatía denominada síndrome de Fanconi, que se caracteriza por: proteinuria, glucosuria, fosfaturia e hipofosfatemia, hiperpotasuria e hipopotasemia, y acidosis metabólica. La fosfaturia crónica provoca osteopenia con hormona paratiroidea (PTH) suprimida. Los pacientes suelen presentarse con debilidad muscular, dolor óseo y fatiga. En un estudio realizado, se observó que la administración prolongada y a altas dosis de TDF se relacionaba con alteraciones típicas del síndrome de Fanconi y osteomalacia.¹⁰

La asociación entre acidosis láctica y osteopenia apunta al posible origen de la desmineralización ósea en la toxicidad mitocondrial a nivel de los osteoblastos, secundaria al tratamiento con inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa. La hipótesis patogénica de la toxicidad mitocondrial ósea se basa en la descripción previa de osteoporosis ligada a delecciones del ADN mitocondrial en hombres seronegativos, en algunos casos con acidosis láctica asintomática y sin otros datos clínicos de enfermedad mitocondrial.³²

Diagnóstico

La densitometría ósea de cadera y columna lumbar está enfocada en determinar las variaciones de la densidad mineral ósea, y podría discriminar entre el hueso cortical y el trabecular. Por lo tanto la densitometría ósea deberá ser desarrollada en todos los pacientes, al menos en su primera visita, para predecir el riesgo de fractura como varios estudios prospectivos lo han demostrado.⁸ Un metanálisis extenso indica que el riesgo de fractura de cadera incrementa 2.6 por cada desviación estándar que disminuya la densidad mineral ósea del cuello femoral.¹⁷

El método diagnóstico para la detección de VIH será la densitometría ósea y está indicado en todos los adultos que presenten alguna condición o estén tomando algún medicamento relacionado con la pérdida mineral ósea. Considerar la densitometría ósea si presenta ≥ 1 de los siguientes factores; mujer postmenopausica, hombre mayor de 50 años, antecedente de fractura de bajo impacto, alto riesgo de caídas, hipogonadismo clínico, uso de esteroide oral (mínimo 5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses).¹⁶

Para el diagnóstico de osteoporosis es necesario evaluar la presencia de fractura por fragilidad, que se define como aquella que ocurre tras un mínimo traumatismo o tras una caída desde la propia altura. Las más frecuentes son las fracturas vertebrales, del tercio distal de radio, del húmero y de cadera, y se excluyen las fracturas de tobillo, cráneo y macizo facial.³

De acuerdo a la densitometría ósea se utilizara la clasificación diagnóstica de la OMS; la cual consiste en:

Clasificación diagnóstica de la OMS según los resultados obtenidos en la DXA	
Normal	T score mayor a -1
Osteopenia	T score entre -1 y -2.5
Osteoporosis	T score inferior a -2.5

Las guías internacionales de la Sociedad Clínica de Densitometría (ISCD) recomienda utilizar el T score con el valor de punto de corte que indica la OMS en mujeres postmenopausicas. Aunque falten datos consistentes, es aceptado que el mismo método sea aplicado para hombres mayores de 50 años, se recomienda usar el Z score, sin embargo aún no esta claro el punto de corte para definir osteopenia u osteoporosis en este grupo de pacientes, por lo que se recomiendan los siguientes puntos: pacientes con valor menor de -1 son clasificados en tener baja masa ósea, severa reducción en la densidad mineral ósea se observa en valores de Z score -2.¹⁸

Marcadores de remodelación ósea

El hueso es un órgano metabólicamente activo que continúa su renovación aunque el crecimiento óseo haya terminado, el principal proceso en el hueso del adulto es la remodelación ósea.¹²

Con respecto a la determinación de marcadores de remodelado en el cribado de la enfermedad ósea en pacientes con VIH.³

Dentro de los marcadores de remodelación ósea, los mas característicos fue una disminución en los niveles de osteocalcina (un marcador de formación ósea) y altos niveles de C-telopeptido (un marcador de resorción ósea) que correlaciona con un

aumento en la concentración de factor de necrosis tumoral e incremento en la severidad de la enfermedad.²⁶

La fosfatasa alcalina es una enzima que cataliza la hidrólisis de esteres de ácido fosfórico, se produce en diferentes órganos; principalmente hígado, tejido óseo, intestino y placenta,²⁸ es de utilidad para la evaluación de la actividad osteoblástica. Altas concentraciones séricas de fosfatasa alcalina han mostrado ser predictor de pérdida mineral ósea y mayor incidencia de fracturas.¹⁹ Este parámetro es de utilidad en el diagnóstico de enfermedades óseas como, enfermedad de Paget's, hiperparatiroidismo primario y metástasis óseas. Sin embargo no es de utilidad como índice de osteoformación, y es poco sensible y específica para diagnóstico de osteoporosis. El incremento en la sensibilidad y especificidad ha incrementado al identificar la isoenzima específica de hueso.²⁸

Utilidad de FRAX

FRAX evalúa edad, sexo, peso, estatura, antecedente de fractura, historia parenteral de fractura de cadera, tabaquismo, uso de glucocorticoides, antecedente de artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, ingesta de alcohol y densidad mineral ósea de cuello de fémur.⁵ La finalidad de la evaluación de FRAX es calcular la probabilidad a 10 años de fractura de cadera y de una fractura osteoporótica mayor (definida como fractura vertebral, de cadera, de humero), tomando en cuenta la densidad mineral ósea del cuello del fémur y de algunos factores de riesgo.² Se considera alto riesgo para fractura de cadera cuando FRAX sea mayor de 3% y para fractura mayor un FRAX de 10% a partir de los 50 años.³ El uso de FRAX se limita únicamente para pacientes mayores de 40 años¹⁶.

Además, la población VIH tiene factores de riesgo adicionales que pueden contribuir a este riesgo, entre los que destacan la duración prolongada de la infección VIH, recuento de CD4 bajo (inferior a 200/mm³), exposición prolongada a tenofovir, hipogonadismo y existencia de hábitos tóxicos. Por otra parte, en la infección VIH existe un envejecimiento prematuro que supone una incidencia precoz de la enfermedad cardiovascular y probablemente también de afectación ósea, lo que justifica el cribado de esta en edades más jóvenes.

Aunque la disminución de la densidad mineral ósea ha sido reconocida en los pacientes infectados por el VIH desde hace una década, la evidencia de la consecuencia clínica de este no está totalmente clara, lo que refleja el hecho de que los pacientes infectados por el VIH suelen ser menores y la morbilidad relacionada con la osteoporosis es compleja y se desarrolla en un período más largo de tiempo. Un estudio poblacional reciente evaluó el riesgo de fracturas en la infección por el VIH pacientes.²³

Manejo

La decisión de tratamiento en osteoporosis es principalmente evaluando el riesgo de fracturas por fragilidad.

Las guías publicadas por la Sociedad Clínica Europea de SIDA indican evaluar el riesgo de fractura y niveles de vitamina D cada 2 años.

El riesgo de fractura puede ser estimado usando la herramienta de FRAX (esta herramienta es útil para pacientes mayores de 40 años y subestima el riesgo de fractura en pacientes más jóvenes). Si está presente algún otro factor de riesgo o si el

FRAX indica un incremento en el riesgo de fractura, se deberá realizar una densitometría ósea de cuello de fémur o columna lumbar.³³

3. Planteamiento del problema

Siendo entonces el planteamiento del problema el siguiente. ¿Existe en nuestros pacientes con VIH y en tratamiento con tenofovir mayor incidencia de osteoporosis?, y si es así; ¿La presencia de osteopenia u osteoporosis se relaciona con la carga viral o con el tiempo de uso del tenofovir?

En base a lo referido, se espera que efectivamente los pacientes en tratamiento con tenofovir presenten mayor incidencia de osteoporosis, y que esta, este presente o sea mayor en pacientes con mayor carga viral.

4. Justificación

Academica: Obtener el grado de especialista en Medicina Interna.

La supervivencia ha mejorado considerablemente y no es razonable anticipar casi normal la esperanza de vida. La morbilidad y la mortalidad relacionada con el SIDA y la inmunodeficiencia ha condicionado ser temas críticos en la calidad de vida de los pacientes con infección crónica por el VIH y ahora son un importante foco de la investigación del VIH. El costo del aumento de la supervivencia ha sido la toxicidad antirretroviral y el aumento de las comorbilidades relacionadas con la edad, que incluyen problemas metabólicos importantes, por eso la importancia de conocer la incidencia de una complicación metabólica de importancia como lo es la osteoporosis en pacientes de la clínica de VIH del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

El virus de la inmunodeficiencia humana VIH actualmente ha cambiado la forma de progresión y presentación de complicaciones. Actualmente la terapia HART ha condicionado que ya no sea tan común en nuestro medio ver enfermos terminales. Actualmente el problema se convirtió en una enfermedad crónica degenerativa el cual presenta de forma precoz o más temprana complicaciones que se ven en personas mayores de 65 años como la disminución de la masa ósea. Con el uso continuo de antirretrovirales comenzamos a ver que la población de VIH ya no fallecen de las complicaciones de la inmunosupresión como era antes, ahora fallecen de complicaciones como síndrome metabólico, fracturas, problemas cardiovasculares, eventos vasculares cerebrales, por lo que el objetivo de este estudio es prevenir y estudiar este tipo de padecimientos en la población con VIH con enfoque especial en la disminución de la densidad mineral ósea.

Observaciones iniciales han revelado una fuerte correlación entre la pérdida de la densidad ósea en las personas infectadas por VIH, en particular en relación con el tenofovir.

En este estudio se trata de confirmar la relación que existe con la pérdida ósea y el uso de tenofovir, así como la relación con la carga viral, el conteo de linfocitos CD4.

4.1 Hipotesis

H1 : Existe asociación de osteoporosis, con uso de tenofovir en donde y cuando

H0: No existe asociación de osteoporosis, con uso de tenofovir en donde y cuando

5. Objetivo general y específicos

Objetivo principal: Demostrar la asociación de osteoporosis y el uso de tenofovir en pacientes derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos,

Objetivos específicos:

- Determinar el género más frecuente relacionado con el uso de tenofovir.
- Determinar la frecuencia de edad con respecto al uso de tenofovir
- Determinar la carga viral con mayor relación en el uso de tenofovir
- Determinar la evolución en relación con el uso de tenofovir
- Determinar la cuenta diferencial de linfocitos CD4 con respecto al uso de tenofovir.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Después de obtener la aprobación del Comité de Investigación y el comité de bioética del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, se procedió a realizar este estudio que es de tipo observacional, descriptivo, transversal. El estudio se manejó con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, descritas en el Título Sexto de Ejecución de la Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud, así como el manejo del expediente clínico según la Norma Oficial Mexicana (NOM-168-SSA1-1998).

6.1 Diseño

El estudio se describe como un estudio ambispectivo, transversal, analítico, observacional.

6.2 Universo de estudio

El universo se constituyó por pacientes con diagnóstico de VIH, recibiendo tratamiento con tenofovir, derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

6.3 Muestra

De un total de 40 pacientes en la clínica de VIH, únicamente se tomo en cuenta los que estén recibiendo tratamiento con tenofovir, obtenidos mediante la búsqueda en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria, posteriormente en la clínica de Infectología de dicha unidad se solicita densitometría ósea y carga viral.

6.4 Criterios de inclusión

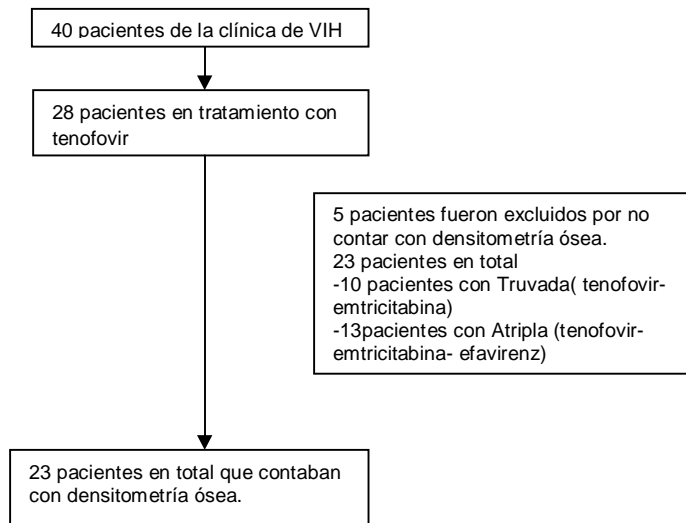
Los criterios de inclusión fueron ser derechohabientes de PEMEX, con adscripción al Hospital Central Norte, ser mayores de 18 años, ser portadores de VIH, que estén recibiendo tratamiento antirretroviral con tenofovir.

6.5 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron no ser derechohabientes del servicio de PEMEX, pacientes con diagnóstico previo de osteoporosis de causa alterna a la infección por VIH, pacientes embarazadas, pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral, pacientes con tratamiento diferente a tenofovir. Los criterios de eliminación fueron

pacientes que no cuenten con densitometría ósea, que perdieron derechohabencia o fallecieron durante el estudio.

Se obtuvieron mediante la búsqueda en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria 40 pacientes con diagnóstico de VIH, de los cuales 28 pacientes reciben tratamiento antirretroviral que incluye tenofovir, 14 pacientes con truvada (tenofovir – emtricitabina) y 14 pacientes con atripla (tenofovir- emtricitabina- efavirenz), de los 28 pacientes contaban con densitometría 23 pacientes (10 pacientes con tenofovir- emtricitabina y 13 pacientes con tenofovir- emtricitabina- efavirenz).



En mujeres postmenopausicas y hombres mayores de 50 años se tomo en consideración el T score, definiendo osteoporosis quienes presenten T score menor o igual a – 2.5 en cuello de femur o columna lumbar, osteopenia quienes presenten un T score entre -1 a – 2.49. En pacientes menores de 50 años, se considero el Z score en donde se considera anormal los que cuenten con un valor menor de -2.0.

Los datos fueron organizados en una hoja de Excel de Office 2010, el análisis estadístico se realizó mediante la prueba de χ^2 , los resultados se presentarán en las gráficas salidas del programa y tablas realizadas en Excel 2010.

Variables

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN TEORICA	INDICADORES
Cd 4	cuantitativa continua	Nivel de Cd 4 en pacientes con VIH	Linfocitos tipo CD4 son las células principales que se afectan tras la infección por VIH	<200 /mm ³ >200/mm ³
Estadio de enfermedad	cualitativa nominal	Estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de la OMS	Clasificación de la CDC para categorizar la enfermedad	Estadio A: Infección primaria y pacientes

			de acuerdo a la cuantificación de CD4 junto con las categorías clínicas.	asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada. A1: > 500 cel/mm3 A2: 200-499 cel/mm3 A3: <200 cel/mm3 B: Pacientes con síntomas relacionados con la infección por VIH pero que no se categorizan en la categoría clínica C. B1: > 500 cel/mm3 B2: 200-499 cel/mm3 B3: <200 cel/mm3 C : Pacientes con cuadros clínicos compatibles con definición de SIDA. C1: > 500 cel/mm3 C2: 200-499 cel/mm3 C3: <200 cel/mm3
Carga viral	cuantitativa continua	Nivel de carga viral en pacientes con VIH	Cuantificación de la infección por virus VIH que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales.	Indetectable Detectable
Análogo nucleosido de transcriptasa reversa	cualitativa nominal	Antiretroviral usado como tratamiento en VIH	Fármacos que inhiben a la polimerasa de DNA dependiente de RNA y codificada por VIH.	Con tratamiento Sin tratamiento.
Análogo no	cualitativa	Antiretroviral	Fármacos que	Con

nucleosido de transcriptasa reversa	nominal	usado como tratamiento en VIH	inhiben a la polimerasa de DNA dependiente de RNA y codificada por VIH que se unen a la subunidad p66 de la transcriptasa reversa	tratamiento Sin tratamiento
Inhibidor de proteasa	cualitativa nominal	Antiretroviral usado como tratamiento en VIH	Fármaco que bloquea a la proteasa una enzima requerida para el ensamblaje de los viriones de VIH.	Con tratamiento Sin tratamiento
Osteoporosis	cuantitativa continua	Nivel de densidad mineral ósea de acuerdo a la densitometría ósea	T score < -2.5 de acuerdo a la densidad mineral ósea	T score < -2.5
Osteopenia	cuantitativa continua	Nivel de densidad mineral ósea de acuerdo a la densitometría ósea	T score < -1 a -2.5 de acuerdo a la densidad mineral ósea	T score < -1 a -2.5

Recursos

-Humanos: Pacientes de la clínica de VIH del Hospital Central Norte Pemex

- Materiales: Expedientes electrónicos, densitometría ósea, computadora y cédula para captura de datos.

- Financieros: No requeridos.

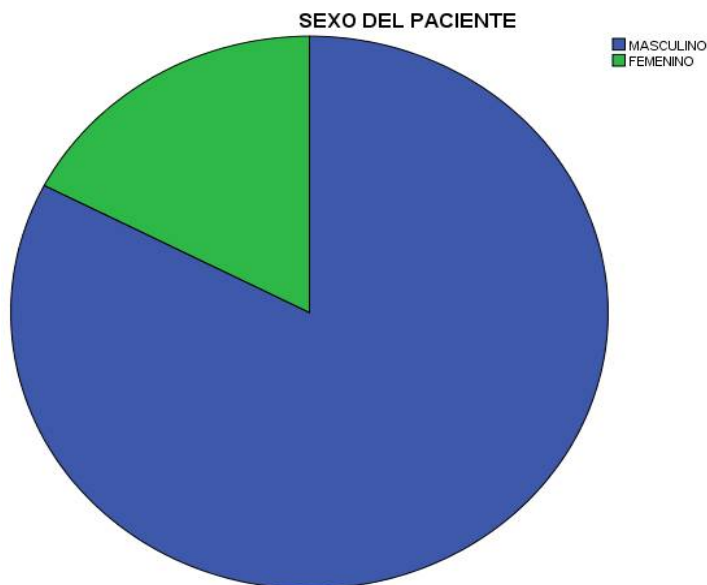
7. Resultados

El primer proceso estadístico al que sometimos nuestra muestra fue al cálculo de frecuencias con el objetivo de tener una descripción numérica que nos facilitara el reconocimiento de dicho estudio, las variables que se sometieron con el fin de cumplir los objetivos y la hipótesis presentada en el protocolo fueron sexo, edad, vía de transmisión, carga viral, tratamiento, número de CD4 y densitometría ósea; de tal proceso obtuvimos los siguientes resultados:

De la variable identificada como Sexo obtuvimos que la frecuencia máxima esperada se localiza en la categoría masculino fueron 19 pacientes de los 23 incluidos, que equivalen al 82,6% del total de la muestra. El grupo femenino se encuentran los 4

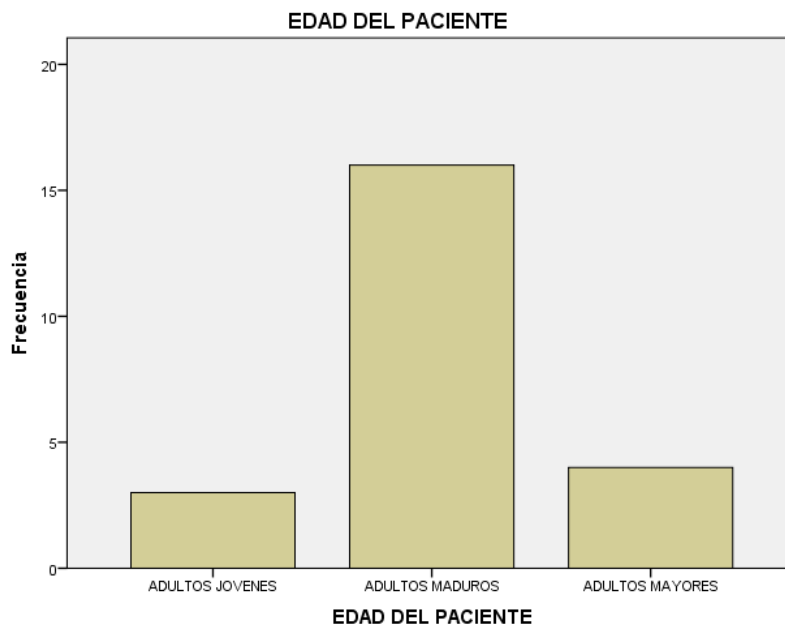
pacientes restantes que representan el 17,4% de nuestro estudio. Por lo cual, podemos tener certeza en decir que el tamaño de la muestra se inclinó hacia la determinación biológica masculina.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido MASCULINO	19	82,6	82,6
FEMENINO	4	17,4	100,0
Total	23	100,0	



La siguiente variable sometida es edad del paciente la cual fue previamente clasificada en grupos etarios de la siguiente manera: Adulto Joven 19-34 años, Adulto Maduro 35-59 años, Adulto Mayor más de 60 años. Contando ya con dicha clasificación, la categoría que presentó la frecuencia máxima fue Adulto Maduro, donde se contabilizaron a 16 de los 23 pacientes, es decir, 69,6% del total de nuestra muestra, le sigue la categoría Adulto Mayor con 4 pacientes (17,4%) y finalmente la categoría Adulto Joven con 3 pacientes equivalentes al 13% de nuestra muestra. Mostrándose la distribución gráfica mediante barras de la siguiente manera.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido ADULTOS JOVENES	3	13,0	13,0
ADULTOS MADUROS	16	69,6	82,6
ADULTOS MAYORES	4	17,4	100,0
Total	23	100,0	

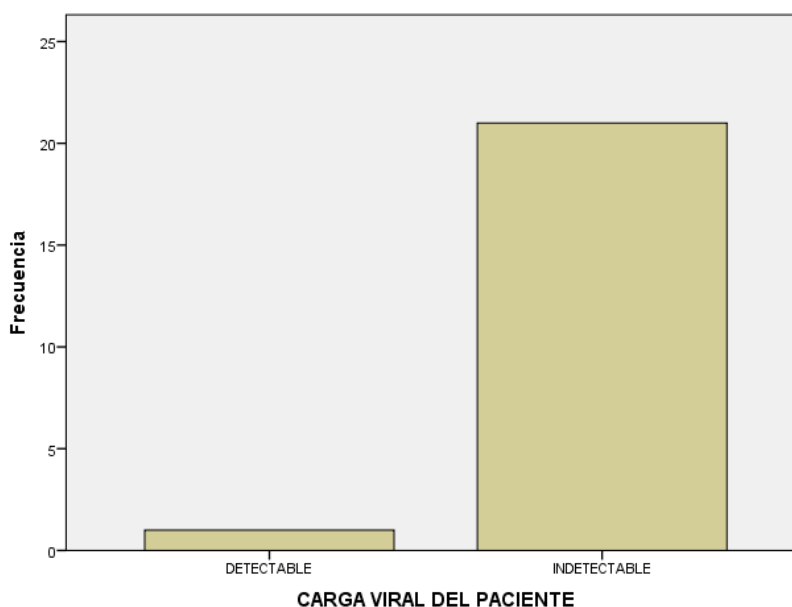


El estadio del VIH nos proporcionó tres categorías según la muestra: A, B y C donde hallamos que la frecuencia muestra una mayor distribución a comparación de las variables anteriores ya que la frecuencia máxima se presenta en la categoría C con 13 pacientes que equivalen al 56,5% le sigue la categoría A con 9 de los 23 pacientes que representan el 39,1% y solo un paciente se localizó en la categoría A3 y representa al 4,3% de la muestra. La distribución grafica de las categorías se encuentra a continuación.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido A	10	39,1	39,1
B	0	0	0
C	13	56,5	100,0
Total	23	100,0	

La variable carga viral del paciente fue categorizada en detectable e indetectable donde hallamos que sólo un paciente presentó carga viral detectable equivalente al 4,3% de la muestra obtenida.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido DETECTABLE	1	4,3	4,3	4,3
INDETECTABLE	22	95,7	95,7	100,0
Total	23	100,0	100,0	



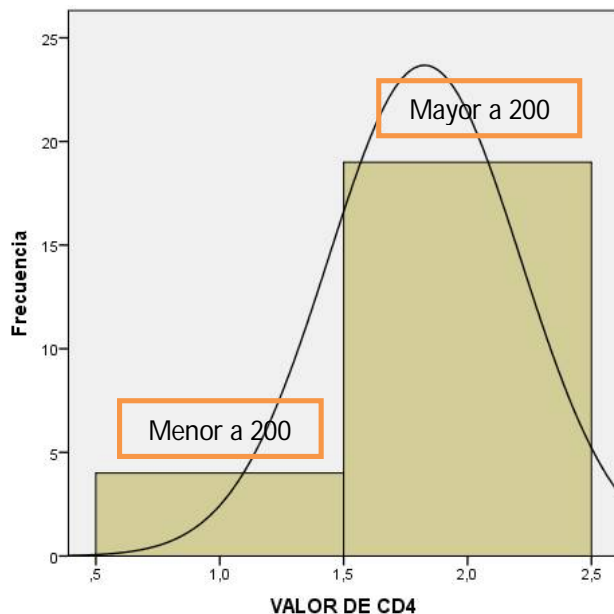
En cuanto a la variable tiempo de inicio del tratamiento en el paciente encontramos que poco más de la mitad de nuestra muestra cumplen un año o más con el tratamiento, es decir, 16 pacientes tienen más de doce meses con el tratamiento, estos equivalen al 69,6% del total de nuestra muestra; el resto, 7 pacientes (30,4%) tienen menos de un año con el tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido MENOR A UN AÑO	7	30,4	30,4	30,4
MAYOR A UN AÑO	16	69,6	69,6	100,0
Total	23	100,0	100,0	



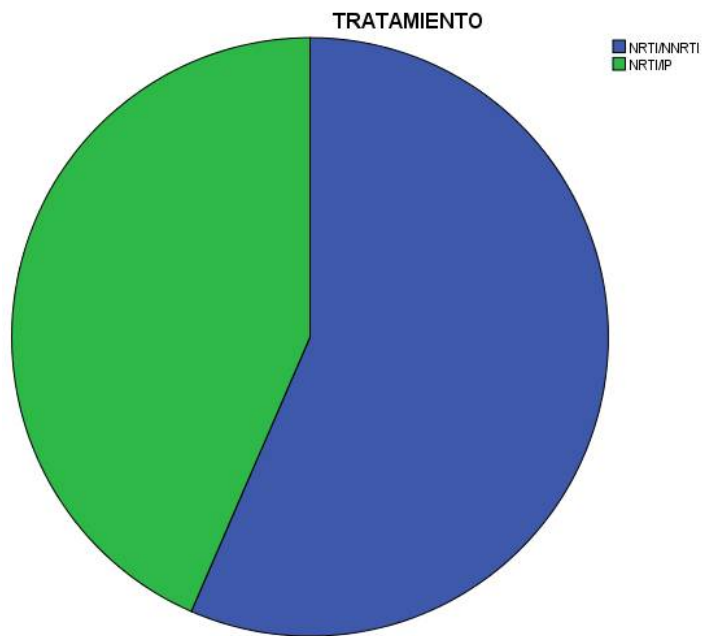
La variable valor de CD4 fue categorizada en menor a 200 y mayor a 200 y obtuvimos una marcada tendencia hacia los valores mayores a 200 en este indicador; 19 pacientes se encontraron en esta categoría y equivalen al 82,6% del total de nuestra muestra mientras que los 4 restantes no presentaron un valor mayor a 200 y sólo representan el 17,4%; es decir, la orientación de nuestra muestra se recarga en los valores de CD4 mayores a 200.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido MENOR A 200	4	17,4	17,4	17,4
MAYOR A 200	19	82,6	82,6	100,0
Total	23	100,0	100,0	



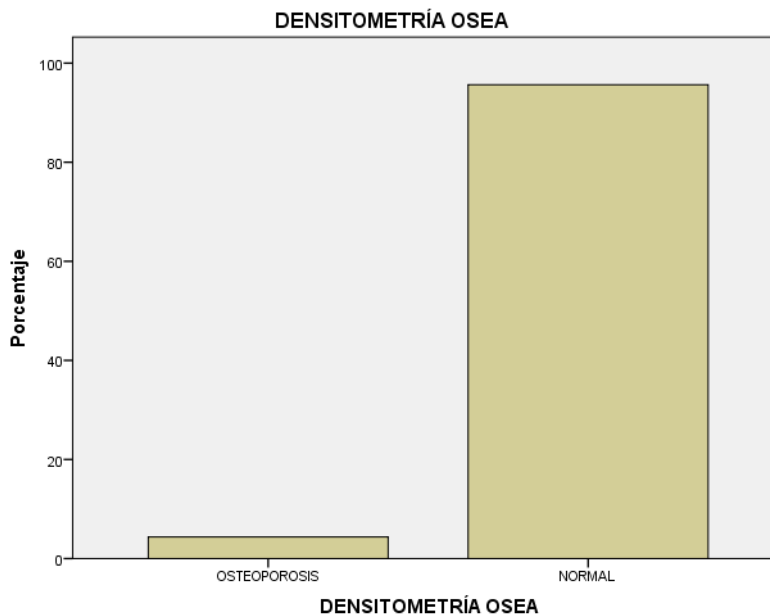
La variable tratamiento maneja dos categorías, la primera categoría son los inhibidores de la transcriptasa (NRTI/NNRTI) cuya composición medica consta de TENOFOVIR-EMTRICITABINA-EFAVIRENZ; la segunda categoría, aparte de tener a in inhibidor de transcriptasa también tiene un inhibidor de proteasa (NRTI/IP) y su composición médica se basa en TENOFOVIR-EMTRICITABINA-KALETRA o DARUNAVIR. Al cálculo de la frecuencia máxima encontramos que el 56,5% de nuestros pacientes se encuentran con NRTI/IP mientras que el 43,5% restante siguen un tratamiento con los medicamentos contenidos en NRTI/NNRTI.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NRTI/NNRTI	10	43,5	43,5	43,5
NRTI/IP	13	56,5	56,5	100,0
Total	23	100,0	100,0	



En la variable densitometría ósea observamos que el 4.3% de nuestra muestra presentó osteoporosis, osteopenia 56.5% y resultado normal en la densitometría el 39.1% de la población contenida en la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido OSTEOPOROSIS	1	4.3	4,3	4,3
OSTEOPENIA	13	56.5	56.5	56.5
NORMAL	9	39.1	39.1	100,0
Total	23	100,0	100,0	



Siendo el planteamiento del problema el siguiente:

¿Cuál es la relación de osteoporosis en nuestros pacientes con VIH en tratamiento con Tenofovir?; en base del resultado ¿La presencia de osteopenia u osteoporosis se relaciona con la carga viral, CD4, sexo, edad o con el tiempo de uso del Tenofovir?

En base a lo referido se espera encontrar que factor asociado al uso de tenofovir desarrolla más osteoporosis en pacientes con VIH.

Por lo tanto, nuestra hipótesis a comprobar queda planteada de la siguiente manera.

H1: Existe asociación de osteoporosis con el uso de Tenofovir en pacientes con VIH

H0: No existe asociación de osteoporosis con el uso de Tenofovir en pacientes con VIH.

Para comprobar la hipótesis hemos calculado la contingencia entre las variables tratamiento con Tenofovir y Densitometría ósea encontrando que, efectivamente, hay más carga de casos con desarrollo de osteopenia en relación con el medicamento, siendo el Atripla (tenofovir-emtricitabina-efavirenz) el que presenta mayor número de pacientes categorizados. Por lo tanto nuestra hipótesis de investigación queda comprobada. El uso de Tenofovir desarrolla osteopenia en los pacientes.

También hemos calculado la contingencia entre las variables Carga Viral y Densitometría ósea donde encontramos que los pacientes con carga viral indetectable tienden a presentar osteopenia, hasta el 85,8% de los pacientes con osteopenia presentaron esta carga viral a lo cual nos empuja a hacer una nueva propuesta sobre la presencia de osteopenia, ya que no necesariamente deben de tener valores altos en la carga viral para el desarrollo de osteopenia.

Al cálculo de la contingencia cuadrática o chi cuadrada (X^2) encontramos que la variable Tratamiento es la única que responde cuantitativamente a la comprobación de

la hipótesis ya que obtuvo un valor de chi de 6,609 calculado y un 5,991 en la tabla de distribución del mismo coeficiente manejándose en 2 grados de libertad y un P valor de 0,037 equivalente al 3,7% dentro del margen de error de 0,05=5% que respalda la hipótesis de investigación H1: El uso de Tenofovir desarrolla osteopenia u osteoporosis.

Estadísticos de prueba

	DENSITOMETRIA OSEA	TRATAMIENTO	VALOR DE CD4
Chi-cuadrado	1,087	6,609	,913
gl	1	2	21
Sig. asintótica	,297	,037	1,000

Para comprobar la hipótesis hemos calculado la contingencia entre las variables Tratamiento y Densitometría ósea encontrando que, efectivamente, hay más carga de casos con desarrollo de osteopenia en relación con los inhibidores de la transcriptasa (NRTI/NNRTI) cuya composición medica consta de TENOFOVIR-EMTRICITABINA-EFAVIRENZ presentando el mayor número de pacientes categorizados.

TRATAMIENTO*DENSITOMETRIA OSEA

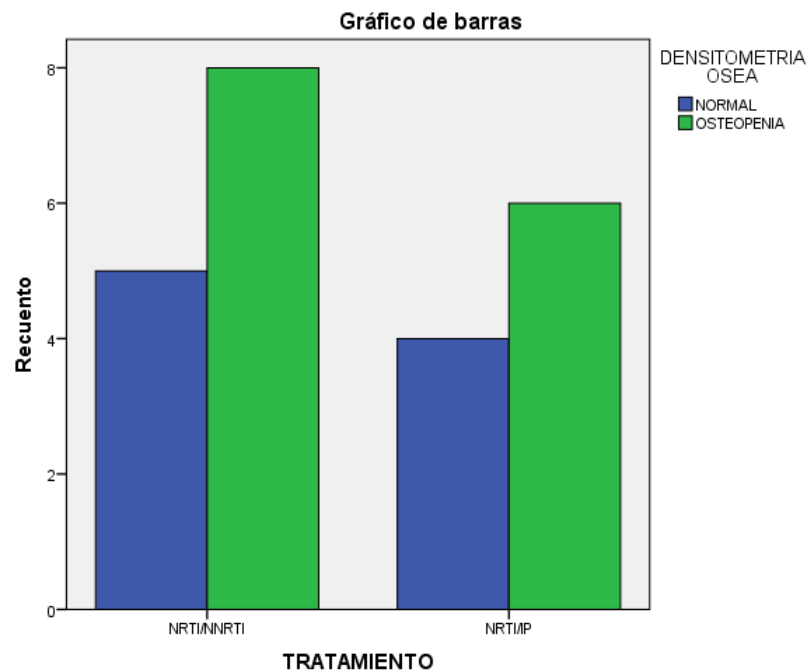
			DENSITOMETRIA OSEA		Total
			NORMAL	OSTEOPENIA	
TRATAMIENTO O	NRTI/NNRTI	Recuento	5	8	13
		% dentro de DENSITOMETRIA OSEA	55,6%	57,1%	56,5%
		% del total	21,7%	34,8%	56,5%
	NRTI/IP	Recuento	4	6	10
		% dentro de DENSITOMETRIA OSEA	44,4%	42,9%	43,5%
		% del total	17,4%	26,1%	43,5%
Total		Recuento	9	14	23
		% dentro de DENSITOMETRIA OSEA	100,0%	100,0%	100,0%

% del total

39,1%

60,9%

100,0%



11. DISCUSIÓN

La osteoporosis, es común en pacientes con VIH, y es una causa importante de morbimortalidad, incrementando ingresos hospitalarios por fracturas, disminuyendo la funcionalidad de los pacientes y aumentando los costos en el servicio de salud.¹⁵

Los estadios avanzados de la infección VIH (CD4 < 20 células/ml) se correlacionan con niveles altos de TNF y con una elevación de marcadores de resorción ósea, lo que podría explicar la mayor pérdida de masa ósea en estos pacientes.

La baja densidad mineral ósea y osteoporosis secundaria en pacientes con VIH probablemente cuenta con varios factores asociados e involucra una compleja interacción entre el virus, factores de riesgo tradicionales de osteoporosis (como edad, sexo, grupo étnico), la consecuencia de la infección crónica por VIH (inflamación y pérdida de peso), alcoholismo, tabaquismo, bajos niveles de vitamina D y tratamiento antirretroviral.⁵

La asociación entre la severidad de la enfermedad por VIH y la baja densidad mineral ósea es bien establecida. Un análisis reciente de Grant y colaboradores demostró que la pérdida en la densidad mineral ósea es mayor en pacientes con cuenta de linfocitos CD4 disminuida, particularmente los que cuentan con CD4 < 50 células/mm, aunado a una carga viral incrementada o al inicio de tratamiento con tenofovir.²¹

Los estadios avanzados de la infección VIH (CD4 < 20 células/ml) se correlacionan con niveles altos de TNF y con una elevación de marcadores de resorción ósea, lo que podría explicar la mayor pérdida de masa ósea en estos pacientes.

La baja densidad mineral ósea y osteoporosis secundaria en pacientes con VIH probablemente cuenta con varios factores asociados e involucra una compleja interacción entre el virus, factores de riesgo tradicionales de osteoporosis (como edad, sexo, grupo étnico), la consecuencia de la infección crónica por VIH (inflamación y pérdida de peso), alcoholismo, tabaquismo, bajos niveles de vitamina D y tratamiento antirretroviral.⁵

La asociación entre la severidad de la enfermedad por VIH y la baja densidad mineral ósea es bien establecida. Un análisis reciente de Grant y colaboradores demostró que la pérdida en la densidad mineral ósea es mayor en pacientes con cuenta de linfocitos CD4 disminuida, particularmente los que cuentan con CD4 <50 células/mm, aunado a una carga viral incrementada o al inicio de tratamiento con tenofovir.²¹

En este estudio piloto se concluyó que la densidad mineral ósea si se encuentra disminuida, sin embargo el mayor número de pacientes presentó osteopenia, esto en parte secundario al número de muestra de los pacientes y el tiempo de uso de tenofovir.

12. CONCLUSIÓN

-Existe mayor número de casos de disminución de densidad mineral ósea en relación con el uso de tenofovir. Por lo tanto nuestra hipótesis de investigación queda comprobada. El uso de Tenofovir desarrolla osteopenia en los pacientes.

RECOMENDACIONES

Es aconsejable el screening en todos los pacientes con uso de tenofovir para prevenir el riesgo de fracturas y de densidad mineral ósea disminuida que presentan estos pacientes, de esta manera disminuyendo sus comorbilidades.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. A.Carrero y P.Ryan. Tenofovir y enfermedad ósea en pacientes infectados por el VIH. Servicio de Medicina Interna, Hospital España, 2009.
2. Cosman Felicia, Lindsay Robert. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2014 Issue, Version 1.
3. Esteban Martínez, Esteban Jódar Gimeno, et. al. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con VIH. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.
4. McComsey Grace, Tebas Pablo, Shane Elizabeth, et. al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. Clinical infectious disease CID 2010:51
5. Challenges in the management of osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV infection. Osteoporosis and vitamin D Deficiency in HIV infection Volume 21 Issue 3 July 2013
6. Sharp Matt. HIV and bone health. 2011.
7. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ava edición. Mc Graw Hill

8. Borderi Marco, Gibellini Davide, Vescini Fabio, et. al. Metabolic bone disease in HIV infection. AIDS 2009; 23: 1297-1310.

9. Farreras

10. Bedimo Roger, Maalouf Naim, Zhang Song, et. al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. AIDS 2012; 26:000-000.

11. Hofbauer Lorenz, Hamann Christine, Ebeling Peter. Approach to the patient with secondary osteoporosis. European Journal of Endocrinology 2010; 162: 1009-1020

12. Haskelber Hila, Carr Andrew, Emery Sean. Bone turnover markers in HIV disease. AIDS review 2011; 13: 240-50.

13. Saccomanno Maristelle, Ammassari Adriana. Bone disease in HIV infection. Clinical cases in mineral and bone metabolism 2011; 8(1):33-36.

14. Mateo Lourdes, Holgado Susana, Mariñoso Maria Luisa. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV- infected patients. Clinical Rheumatology .2014.

15. Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV- infected patient: Evidence, clinical implications, and treatment strategies. J Infect disease 2012; 205:391-8.

16. EACS. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society guidelines: Prevention and management of non-infectious co-morbidities in HIV. October 2013.

17. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 2000; 312: 1254-59.

18. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, et al. Peripheral dual energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official positions. J Clin Densitom 2008; 11: 188-206.

19. Lorenzo Joseph, Canalis Ernesto. Metabolic bone disease. Textbook Williams Endocrinology . Pag 1305-1349.

20. Battalora Linda, Young Benjamin, Overton Edgar. Bones, fractures, antiretroviral therapy and HIV. Curr Infect Dis Rep (2014) 16: 393.

21. Grant PM, Kitch D, McComsey GA. Low baseline CD4 count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. Clin Infect Dis 2013; 57 (10).

22. Espinosa, Enfermedades infecciosas

23. Cotter Aoife, Powderly William. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir related toxicity. Best practice and research clinical Endocrinology and metabolism 25 (2011) 501-515.

24. Thomas Joegi, Doherty Sheelagh, HIV- infection a risk factor for osteoporosis. JAIDS Journal of Acquired Immune deficiency syndromes 2007, 33:281-291.

25. Glesby Marshall, Bone disorders in human immunodeficiency virus infection, *Clinical Infectious Disease* 2003; 73 91-97.
26. Mondy Kristin, Tebas Pablo. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious disease* 2003: 36.
27. Richardson J, Hill A., Johnston A, et.al. Fracture healing in HIV positive populations. *The Journal of bone and joint surgery* 2009; 90, 980- 984.
28. Maffezzoni Filippo, Porcelli Teresa, Karamouzis Ioannis, et.al. Osteoporosis in human immunodeficiency virus patients- an emerging clinical concern. *European Endocrinology*, 2014; 10 (1) 79-83.
29. Camozzi Valentina, Moro Luigi, Luisseto, et.al. Bone turnover markers in clinical practice and their potential use in HIV related bone disease. *HAART and correlated pathologist* 2009.
30. Mira Azriel, Jódar E, Martínez G. Alteraciones del metabolism mineral y óseo en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, *REEMO* 2004; 13 (3); 52-9.
31. Gutierrez F, Padilla S. Alteraciones del metabolism óseo y necrosis ósea avascular; ¿un problema más para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana?. *Med Clin* 2012; 119 (3) 103-8.
32. Varanasi SS, Francis RM, Berger CR, et.al. Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. *Osteoporosis*,1999; 10: 143-9
33. Powderly William, Osteoporosis and bone health in HIV, *Curr HIV/AIDS Rep* (2012) 9: 218-222.
34. Gibellini D., Borderi M., Vanino E., Molecular bases of osteoporosis in HIV: The role of the virus and antiretroviral therapy. *Clinical Review Bone mineral metabolism* (2012) 10: 236-245.
35. Rothman Micol, Bessesen Mary. HIV infection and osteoporosis: Pathophysiology, diagnosis and treatment Options. *Current Osteoporosis* (2012) 20: 270-277.