

**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE ALTERACIONES
OSTEOARTICULARES EN LA INFECCIÓN POR EL VIH
Junio 2010**

**GRUPO DE EXPERTOS DEL PLAN NACIONAL
SOBRE EL SIDA Y DE GESIDA**



Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida



COORDINADORES

ROSA POLO

Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida
Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid.

EUGENIA NEGREDO

Fundación de la Lluita contra el Sida.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

FRANCISCO JAVIER PASCUA

Servicio de Medicina Interna.
Hospital San Pedro de Alcántara.
Complejo Hospitalario de Cáceres.

REDACTORES (por orden alfabético)

VICENTE ESTRADA

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

JUAN FLORES

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas
Hospital Arnau. Valencia

M. JOSÉ GALINDO

Servicio de Medicina interna-Infeciosas
Hospital Clínico. Valencia

JESÚS ALBERTO GARCÍA VADILLO

Servicio de Reumatología
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

FÉLIX GUTIÉRREZ

Unidad de Enfermedades Infeciosas.
Hospital Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández, Alicante.

JAIME LOCUTURA

Sección de Medicina Interna-Infeciosas
Hospital General Yagüe. Burgos

REBECA LONGUEIRA SUAREZ

Unidad de infecciosas-Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

ANA MARIÑO

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas.
Hospital Arquitecto Marcide. Área Sanitaria de Ferrol.

ANTONIO OCAMPO

Unidad de infecciosas- Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

ROSA POLO

Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida
Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid.

PABLO ROJO

Sección de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.
Hospital 12 Octubre. Madrid.

REVISORES (por orden alfabético)**JESÚS ALBERTO GARCÍA VADILLO**

Servicio de Reumatología
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

HERNANDO KNOBEL

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas
Hospital del Mar. Barcelona

MARÍA JOSÉ MELLADO

Servicio de Pediatría
Hospital Carlos III. Madrid

EUGENIA NEGREDO

Fundación de la Lluita contra el Sida.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

FRANCISCO JAVIER PASCUA

Servicio de Medicina Interna.
Hospital San Pedro de Alcántara.
Complejo Hospitalario de Cáceres.

MARGARITA PÉREZ MARCOS

Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida
Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid.

JESÚS SANZ

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Agradecimientos: la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida y la junta directiva de Gesida agradecen las aportaciones y opiniones de los doctores José M^a Miró, María Luisa Álvarez, María Coronado, Enrique Redondo y Pedro Ferrer, que han contribuido a mejorar la redacción y a enriquecer el contenido del documento.

Este documento está avalado por el Consejo Asesor del Plan Nacional sobre el Sida.

ABREVIATURAS

AAN: Anticuerpos antinucleares

AB: Angiomatosis bacilar

AI: Artritis infecciosa

AN: Análogos de nucleósidos/nucleótidos

DE: Desviaciones estándar

DMO: Densidad mineral ósea

DEXA ó DXA: Densitometría axial de rayos X de doble energía

ED: Espondilodiscitis

FR: Factor reumatoide

FRAX: Herramienta de evaluación del riesgo de fractura

IOA: Infecciones osteoarticulares

IP ó IPs: Inhibidores de la proteasa

IV: intravenosa

LNH: Linfoma no Hodgkin

MO: Masa ósea

NA: No análogos de nucleósidos

NAV: Necrosis avascular

OM: Osteomielitis

OP: Osteoporosis

OTNC: Osteonecrosis de cadera

PCR: Proteína c reactiva

RMN: Resonancia magnética nuclear

SIRI: Síndrome Inflamatorio de Respuesta Inmune/ de Reconstitución Inmune

SK: Sarcoma de Kaposi

SSA: Componente sérico de la amiloide A

TAC: Tomografía axial computarizada

TARV: Tratamiento antirretroviral

TCC: Tomografía computerizada cuantitativa

UDVP: Usuarios de drogas vía parenteral

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VO: vía oral

T-score: número de DE de la densidad mineral ósea de un individuo en comparación con una población de referencia normal.

Z-score: número de DE de la densidad mineral ósea de un individuo en relación a una población de su mismo sexo, raza y edad

INDICE

1. Introducción

2. Bases Fisiopatológicas de las alteraciones óseas en la infección VIH

2.1. Osteonecrosis

2.2. Osteoporosis

2.2.1. Factores de riesgo

2.2.2. Papel del VIH

2.2.3. Papel del TARV

2.3. Resumen

1. Técnicas diagnósticas del aparato osteoarticular

1.1. Pruebas analíticas

1.1.1. Analítica convencional

1.1.2. Pruebas inmunológicas

1.1.3. Balance metabólico

1.1.4. Estudio del líquido sinovial

1.2. Pruebas de imagen

1.2.1. Radiografía convencional

1.2.2. Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética

1.2.3. Ecografía

1.3. Otras técnicas

1.3.1. Densitometría ósea

1.3.2. Medicina nuclear

1.4. Recomendaciones

2. Osteopenia y osteoporosis

2.1. Evaluación clínica

2.1.1. Indicaciones de la DXA en pacientes con infección VIH

2.1.2. Uso del algoritmo FRAX en pacientes con infección VIH

2.1.3. Recomendaciones

2.2. Manejo Terapéutico

2.2.1. Introducción

2.2.2. Consideraciones antes de iniciar el tratamiento

2.2.3. Indicaciones de tratamiento

2.2.4. Medidas no farmacológicas

2.2.5. Medidas farmacológicas

2.2.6. Recomendaciones

3. Osteonecrosis

- 3.1. Introducción
- 3.2. Tipos y clasificación
- 3.3. Clínica y exploración física
- 3.4. Diagnóstico
- 3.5. Tratamiento
- 3.6. Recomendaciones

4. Infecciones y tumores osteoarticulares

- 4.1. Infecciones
 - 4.1.1. Introducción
 - 4.1.2. Clasificación
 - 4.1.3. Etiología
 - 4.1.4. Clínica
 - 4.1.5. Diagnóstico
 - 4.1.6. Tratamiento
 - 4.1.7. Recomendaciones
- 4.2. Tumores óseos
 - 4.2.1. Introducción
 - 4.2.2. Sarcoma de Kaposi
 - 4.2.3. Linfoma
 - 4.2.4. Mieloma
 - 4.2.5. Recomendaciones

5. Otras alteraciones osteoarticulares

- 5.1. Manifestaciones inflamatorias
 - 5.1.1. Artralgias y mialgias inespecíficas
 - 5.1.2. Artritis asociadas al VIH
 - 5.1.3. Espondiloartropatías seronegativas
 - 5.1.3.1. Artritis reactiva
 - 5.1.3.2. Artritis psoriásica
 - 5.1.3.3. Espondiloartritis
- 5.2. Enfermedades autoinmunes
 - 5.2.1. Síndrome seco
- 5.3. Otras manifestaciones
- 5.4. Tratamiento

6. Alteraciones óseas en niños infectados por el VIH

6.1. Clasificación

6.2. Clínica y factores de riesgo

6.2.1. Osteonecrosis

6.2.2. Disminución de masa ósea

6.3. Diagnóstico

6.3.1. Osteonecrosis

6.3.2. Osteoporosis

6.4. Tratamiento

6.5. Recomendaciones

7. Referencias bibliográficas

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se caracteriza por la presencia de múltiples manifestaciones clínicas que pueden afectar a cualquier órgano, aparato o sistema. Las enfermedades osteoarticulares pueden aparecer en cualquier momento de la evolución clínica de la infección, aunque la mayoría de ellas son más frecuentes en etapas tardías, y en ocasiones llegan a ser invalidantes para el paciente. Por todo ello, en los últimos años esta patología ha ido adquiriendo cada vez un mayor protagonismo, obligando a los profesionales a conocer cuáles son las alteraciones óseas más importantes con el fin de diagnosticarlas de forma temprana y asegurar un correcto manejo, tratándolas en caso necesario.

El objetivo de este documento es dar a conocer a la comunidad científica y a los profesionales que tratan a pacientes infectados por el VIH las alteraciones osteoarticulares más relevantes, así como su diagnóstico y tratamiento.

1.1. Metodología

El Panel está formado por un grupo de clínicos expertos en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH y reumatólogos. Estos profesionales han sido designados por la Secretaría del PNS y la Junta Directiva de Gesida. Los miembros se han dividido en grupos formados por un redactor y varios consultores para actualizar cada capítulo de las recomendaciones. Tres miembros del panel actúan como Coordinadores.

Para la actualización de estas guías se han revisado los datos más relevantes y actualizados de las publicaciones científicas o comunicaciones a congresos. Con esta recopilación el redactor de cada grupo ha escrito su capítulo, siendo revisado por los consultores. Posteriormente cada capítulo ha sido remitido a los coordinadores y finalmente ha sido ensamblado en el documento final, en el que se resaltan las novedades. Con posterioridad el documento ha sido discutido y consensuado en una reunión presencial de los coordinadores y redactores. Tras ello, el documento ha sido expuesto durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales a los que va dirigido y quien esté interesado pueda sugerir matices o cambios que el Panel puede aceptar *a posteriori*.

El grado de evidencia científica aportado por un estudio de investigación es esencial si sus resultados van a matizar una recomendación de práctica clínica. La jerarquización de la evidencia está ligada a la solidez del diseño de cada estudio y es un concepto

epidemiológico y bioestadístico incorporado en este tipo de documentos y a la Medicina Basada en la Evidencia.

Para la elaboración de estas recomendaciones es fundamental el análisis de ensayos clínicos controlados que demuestren de modo claro los resultados de cada intervención terapéutica, pero también incluimos la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de caso-control. Por ello se han seguido los niveles de recomendación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de EE.UU según están recogidos en la tabla adjunta:

Fuerza de la recomendación

Nivel A: Buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso

Nivel B: Moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso

Nivel C: Escasa evidencia para apoyar la recomendación

Calidad de la recomendación

I: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado

II: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, o de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de 1 centro), o de series temporales, o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.

III: Evidencia de opiniones de expertos, basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos.

2. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LAS ALTERACIONES ÓSEAS EN LA INFECCIÓN VIH

Revisar de forma unificada la fisiopatología de las diversas alteraciones osteoarticulares que se dan en los enfermos con infección por el VIH es imposible, ya que poco tienen que ver, en cuanto a su patogenia, las infecciones con la pérdida de densidad mineral ósea. Nos centraremos por ello en las dos entidades cuyo aumento de incidencia en la población VIH más interés suscita: la osteonecrosis y osteopenia/osteoporosis.

2.1 OSTEONECROSIS

Únicamente en una de estas dos entidades, la osteonecrosis o necrosis avascular, es posible invocar una única vía etiopatogénica, ya que la muerte del hueso es el fenómeno común resultante de la disminución del flujo sanguíneo, siendo éste secundario a oclusión vascular (fenómenos tromboembólicos) o a daño de la pared del vaso (traumatismo, radiación o compresión extrínseca).

Se han publicado varios estudios en los que se comunican incidencias anuales que van de 0,080 a 1,33%.^{1,2,4} La incidencia de osteonecrosis sintomática en población general se estima entre 0,010 y 0,135%.^{3,4} A diferencia de lo que sucede en población general, en la que la incidencia de osteonecrosis permanece estable, la observada en los pacientes con VIH podría estar aumentando. Esto se ha puesto de manifiesto en un estudio de Morse et al en el año 2007 en que la incidencia de OTNC en los pacientes VIH fue 100 veces superior a la de la población general, con un resultado de 0,65 casos por cada 100 personas/año². Una prevalencia similar ha sido encontrada en un estudio reciente llevado a cabo en nuestro entorno en el que también se realizó una RMN de caderas a 97 pacientes asintomáticos, en 4 de los cuáles se encontró una NAV (necrosis avascular)⁴.

En los últimos años han aparecido diferentes artículos en los que incluyen al tratamiento antirretroviral eficaz (TARV) con IPs (inhibidores de la proteasa) como uno de los factores causantes de NAV junto con el resto de factores ya enunciados y establecen una relación entre el tiempo de tratamiento y la aparición de la NAV. La conclusión de todos ellos es la necesidad de vigilar al paciente en TARV con el fin de diagnosticar a tiempo esta complicación⁵⁻⁶

Los distintos factores de riesgo invocados en la osteonecrosis de la población VIH (tabla I) son en su mayor parte los mismos que los de la población general, y actúan por una de las dos vías citadas

Tabla 1: Factores de riesgo de osteonecrosis en población VIH

<ul style="list-style-type: none"> - Hiperlipidemia (32%) - Alcohol (28%) - Tabaco (<50%) - Pancreatitis (16%) - Corticoides (12%) - Hipercoagulabilidad (déficit de proteína S; Ac Anticardiolipina) (12%) - Uso de drogas IV 	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis (asociada a VIH; LES; A Reumatoide) - Embarazo - Hiperuricemia - Radioterapia /Quimioterapia - Microfracturas - Osteomielitis - Pentamidina - ¿TARV? - Baja cifra de CD4
--	---

2.2 OSTEOPOROSIS

Más complicado es revisar la etiopatogenia de ese complejo al que llamamos osteoporosis, cuya definición más comúnmente aceptada es la de la conferencia de consenso del NIH en 1993: “enfermedad generalizada del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y alteración de la microarquitectura del hueso, con aumento de la fragilidad del mismo y consecuente tendencia a las fracturas”. Si bien la OMS propició un año después una definición más operativa (inicialmente limitada a mujeres postmenopáusicas, pero más tarde usada en la clínica para otras poblaciones), estableciendo el conocido límite de 2,5 DE de puntuación T (“T score”) en la densitometría ósea, por debajo del cual se diagnostica osteoporosis densitométrica, la definición del NIH nos permite recordar que la resistencia ósea depende tanto de la densidad mineral ósea como de la calidad del hueso. Cabe señalar que la media de densidad mineral ósea (DMO) de una población con fracturas osteoporóticas sólo se diferencia en 0,5-1 DE (es decir, un 5-10 %) de la de una población sin fracturas, y que la pérdida de masa ósea no es más que uno de los factores de riesgo para las fracturas por fragilidad.

Estas consideraciones son especialmente relevantes al hablar de osteoporosis y VIH, ya que la gran mayoría de las publicaciones sobre el tema – desde las primeras de la era pre-TARV⁷ o TARV⁸ - se refieren a alteraciones de la DMO y no a fracturas osteoporóticas, y no ha sido hasta fechas recientes cuando se han empezado a notificar incrementos en las fracturas por fragilidad, tanto en los pacientes que suspenden el TARV frente a los que siguen con él⁹ como en los pacientes VIH frente a los no VIH¹⁰.

A pesar pues de lo inadecuado de la medición exclusiva de la DMO para valorar la osteoporosis, es lo que podemos medir en la clínica, y conviene conocer las razones por las que disminuye. Puede ser por:

- Pico (valor máximo alcanzado en la vida) de masa ósea bajo
- Reabsorción aumentada
- Formación ósea disminuida

La contribución relativa de cada uno de estos elementos es difícil de determinar, si bien en la mayoría de los casos el incremento de la resorción sería el factor de mayor impacto.

2.2.1 Factores de riesgo de osteoporosis

En la población general se invocan múltiples factores:

- Mayor edad
- Factores genéticos: sexo (más frecuente en la mujer); raza, agrupación familiar (mayor incidencia en hijas de madres osteoporóticas), osteopatías hereditarias (osteogénesis imperfecta); constitución (bajo peso).
- Factores hormonales: exposición a hormonas sexuales (mayor incidencia en menopausia precoz); hipertiroidismo; hiperparatiroidismo; hipercortisolismo; diabetes.
- Estilo de vida y factores dietéticos: aporte de calcio y vitamina D; estado nutricional; ejercicio físico; alcohol; tabaco
- Otras enfermedades: malabsorción, hepatopatías, enfermedades inflamatorias (a. reumatoide), mieloma.
- Fármacos: corticoides, anticonvulsivantes, citostáticos, benzodiacepinas, heparina.

En los enfermos con VIH se pueden dar varios o muchos de estos factores. Su identificación y conocimiento, en alguno de los casos mediante la simple historia clínica, es relevante por varios motivos. En primer lugar, para incidir en aquellos modificables (esencialmente, alcohol y tabaco). Además, dadas las dificultades existentes en muchos lugares para la realización de DEXA, es importante seleccionar los pacientes con mayores riesgos no ligados al VIH para priorizar en ellos los estudios diagnósticos y las pertinentes actuaciones terapéuticas.

2.2.2 Papel del VIH

Un primer abordaje sobre el papel del VIH en la pérdida de masa ósea es considerar que diversos estudios de cohortes, muchos de ellos de tamaño muestral limitado, han demostrado una mayor prevalencia de disminución de la DMO en los pacientes VIH en relación con la población general, con cifras de osteopenia que van del 39 al 67%. Una publicación reciente sobre una población geográficamente cercana a España señala cifras de osteopenia de 54.6% en varones (IC 95%; 49.4-59.7) y 51.1% en mujeres (IC 95%; 42.6-59.6) y de osteoporosis de 33.7% en varones (IC 95%;, 28.8-38.6) y 8.3% en mujeres (IC 95%; 3.6-13.9)¹¹. No obstante, el diseño de estos trabajos (cohortes), con una gran heterogeneidad de los pacientes en múltiples aspectos (Sexo, raza, edad, tabaco, alcohol, fármacos antirretrovirales u otros, etc) impide extraer conclusiones sobre el papel específico del propio virus en la osteoporosis.

Aunque una revisión sistemática¹² de los estudios transversales realizados en adultos concluyó que la probabilidad de presentar osteopenia sería 6,4 veces mayor en los infectados por el VIH que en los no infectados y la de presentar osteoporosis 3,7 veces más elevada, es preciso indicar que no se pudo realizar un ajuste por posibles variables confusas, como la raza, la exposición a opiáceos, los niveles plasmáticos de estrógenos o el índice de masa corporal.

Más relevante es la contribución del ensayo GS 903¹³ el estudio más amplio de los que han evaluado la DO antes de iniciar TARV, en el que se encontró una prevalencia de osteopenia previa al inicio del TARV (23 y 28%, según el brazo) claramente mayor que la de la población general¹⁴

Existen estudios en los que se realizan análisis univariante y multivariante de los distintos posibles factores de desmineralización, además del VIH. En un trabajo realizado en Nueva York¹⁵ se investigó la contribución del VIH y otros factores a la desmineralización ósea en mujeres perimenopáusicas. Se compararon 263 mujeres infectadas por el VIH con 232 no infectadas, reclutadas simultáneamente y con características similares en cuanto a consumo de drogas y conducta sexual. Aunque la infección por el VIH se asoció de forma independiente con desmineralización ósea, las diferencias entre los dos grupos fueron modestas. En el análisis estratificado, el VIH no fue un predictor independiente de DMO baja en los pacientes de raza negra, sugiriendo que la raza negra puede aminorar el efecto del VIH sobre la pérdida de DMO. El tratamiento de mantenimiento con metadona se asoció también de forma independiente con DMO reducida. Los mismos investigadores llevaron a cabo un estudio en varones mayores con VIH o con factores de riesgo para adquirirlo en el que también encontraron que el efecto de la infección por el VIH fue modesto tras ajustar por otros factores de riesgo¹⁶. Como ocurrió en las mujeres perimenopáusicas, el tratamiento con metadona se asoció de forma independiente con DMO reducida. Además, en el análisis estratificado, la infección por el VIH no fue un predictor independiente de pérdida de DMO en hombres con sobrepeso u obesidad, indicando que un índice de masa corporal alto puede contrarrestar el efecto del VIH.

Uno de los estudios al respecto con mayor número de pacientes es el SUN, en el que 525 pacientes con VIH analizados mediante DEXA en EE.UU. son comparados con controles no infectados participantes en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE.UU. (NHANES); la osteoporosis se asoció con mayor edad, raza no caucásica, menor índice de masa corporal, desempleo y mayor tiempo desde el diagnóstico de VIH. No obstante, dado que la mayoría de pacientes- 79%- estaban en

tratamiento, no es posible extraer de este estudio conclusiones claras sobre la contribución de VIH a la pérdida de masa ósea. Otros estudios, aunque también con el sesgo del TARV, han encontrado también correlación con la duración de la infección por el VIH^{17,18}

Además de los estudios transversales citados existen numerosas evidencias experimentales que sugieren que la infección por el VIH *per se* y/o el estado proinflamatorio asociado pueden favorecer la pérdida de masa ósea. Ya desde los primeros años de la enfermedad se documentó *in vitro* que el VIH es capaz de infectar los osteoblastos¹⁹. En la tabla 2 se resumen las conclusiones de diversos estudios sobre los efectos del VIH y del estado proinflamatorio asociado sobre el metabolismo óseo

Tabla 2. Evidencias obtenidas en estudios experimentales y clínicos sobre los efectos del VIH y del estado proinflamatorio asociado sobre el metabolismo óseo

- Las proteínas del VIH pueden modular la función y el desarrollo de los osteoblastos²⁰ y pueden afectar la osteoclastogénesis²¹.
- La gp 120 del VIH activa la expresión de la citoquina RANKL (*receptor of activated NFκB Ligand*) en células mononucleares de sangre periférica e incrementa la actividad osteoclástica²¹
- La proteína del VIH Vpr (viral protein of regulation) aumenta la expresión de RANKL en células mononucleares de sangre periférica²²
- La activación proinflamatoria persistente en la infección por el VIH se ha asociado con alteración en la formación y reabsorción ósea²³
- Algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral y el RANKL (*receptor of activated NF-Kb ligand*) pueden inducir la diferenciación de precursores de la médula ósea en osteoclastos, lo que podría favorecer la reabsorción ósea y el desarrollo de osteoporosis²⁴.
- Se ha encontrado correlación entre la carga viral plasmática del VIH y las concentraciones de factor de necrosis tumoral²⁵ y entre los marcadores de reabsorción ósea y la activación del factor de necrosis tumoral²³
- Menor depósito de calcio en cultivos de osteoblastos incubados con sueros de pacientes con cargas virales elevadas – más de 100000 copias- que en aquellos con sueros de enfermos con viremias bajas – 120 a 4000 copias-²⁶.

En conclusión, a pesar de que muchos estudios epidemiológicos no depuran otros factores de confusión (tabaco, etc) existen cada vez más evidencias que indican que la infección por el VIH se asocia con una disminución de la masa ósea, que puede ser más intensa en pacientes con otros factores de riesgo añadidos. Una hipótesis

plausible es que sea consecuencia del estado proinflamatorio y de la activación inmune asociada con la infección por el VIH no controlada.

2.2.3 Papel del TARV

La terapia antirretroviral se ha asociado con DMO baja en numerosos estudios clínicos transversales, analizados en diferentes artículos de revisión²⁷ y metanálisis¹², señalándose en este último un riesgo relativo de osteopenia de 2,5 en los pacientes con TARV frente a los no tratados. En los primeros trabajos de la era TARV se señaló asociación tanto con los inhibidores de proteasa (IP)⁸, como con los AN²⁸. Tras éstos se han publicado múltiples trabajos (tanto experimentales como estudios clínicos transversales y algún ensayo clínico aleatorizado) sobre la posible relación entre la pérdida de masa ósea y el TARV y sus componentes. Sin embargo, existen discrepancias notables entre los resultados de los diferentes estudios y el diseño transversal de la mayoría de ellos impide establecer una relación de causalidad, sobre todo en lo que se refiere a asociación con familias o fármacos específicos.

Los estudios epidemiológicos de diseño longitudinal y los ensayos clínicos realizados hasta ahora sugieren también que el TARV se asocia con desmineralización ósea^{13,29-35}. El análisis de los cambios en la DMO en una amplia muestra de pacientes del estudio SMART⁹, un ensayo clínico internacional, aleatorizado, en el que se comparaba un TARV intermitente guiado por la cifra de linfocitos CD4 con un TARV continuo, han reforzado esta hipótesis. En esta investigación se efectuaron densitometrías óseas lumbares y femorales a 214 pacientes a lo largo de 2,4 años y se observó que la pérdida de masa ósea era mayor en los pacientes que recibían TARV continuo que en los asignados a TARV intermitente. En el total de los 5473 pacientes participantes en el estudio SMART, se documentaron un total de 12 fracturas, 10 de ellas en el grupo de TARV continuo (riesgo relativo, 4.9; intervalo de confianza del 95%, 1,1–22,5; $P < 0.04$).

También se han realizado estudios experimentales *in vitro* que han encontrado que los Inhibidores de Proteasa (IP) tienen efectos heterogéneos sobre el hueso; en cuanto a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (AN), se ha documentado que zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y didanosina (DDI) pueden activar la osteoclastogénesis, mientras que tenofovir (TDF) en modelos animales, se ha asociado con inhibición de la mineralización del hueso en formación.

Tabla 3. Evidencias obtenidas en estudios experimentales sobre los efectos de los fármacos antirretrovirales sobre el metabolismo óseo

<p>Inhibidores de la proteasa</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indinavir es capaz de inhibir la diferenciación de los osteoblastos y reducir la masa ósea en animales³⁶ ▪ Saquinavir o ritonavir (a concentraciones bajas) pueden potenciar la actividad osteoclástica²¹. ▪ Ritonavir a concentraciones altas puede bloquear la osteoclastogénesis³⁷ ▪ En un modelo murino, ritonavir, nelfinavir, indinavir, y saquinavir, pero no lopinavir ni amprenavir se asociaron con una actividad osteoclástica aumentada³⁸ ▪ In vitro, ritonavir, indinavir, y nelfinavir redujeron la actividad de la 25-hidroxilasa hepática y de la 1-α-hidroxilasa macrofágica y se asociaron con degradación del calcitriol, lo que se tradujo finalmente en un descenso en la actividad de la vitamina D³⁹ <p>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TDF puede dañar la mineralización ósea⁴⁰ ▪ AZT, DDI y 3TC pueden aumentar la osteoclastogénesis⁴¹
--

Actualmente existe pues acuerdo en que durante la terapia antirretroviral, especialmente al inicio, se produce pérdida de masa ósea que podría ser de diferente intensidad según los fármacos empleados. Sin embargo, las asociaciones de las diferentes clases de fármacos o fármacos individuales con osteopenia/osteoporosis no han sido consistentes. La implicación de los IP, sospechada en los estudios transversales, no ha sido confirmada en la mayoría de los estudios prospectivos, donde se han obtenido resultados dispares^{42-45,30,31} que van desde el incremento al descenso en la DO en pacientes que recibían pautas de TARV que incluían estos fármacos.

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado el efecto sobre el hueso de la sustitución de los IP por antirretrovirales de otras clases tampoco se han observado cambios en la masa ósea^{46,47}.

En lo que se refiere a ensayos clínicos aleatorizados hay que señalar que los cambios en la densidad ósea mineral han sido analizados con detalle en un limitado número de ellos. En el ensayo 613 de Abbott, se midieron los cambios en la DMO durante 2 años de TARV en pacientes sin TARV previo que comenzaron con una pauta de AZT/3TC y efavirenz (EFV) (n=32), o un régimen de inducción-mantenimiento con AZT/3TC y

lopinavir/ritonavir (LPVr) durante 24-48 semanas (n=74) seguido de monoterapia con LPVr durante 48-72 semanas. Se observó que a las 96 semanas se producía una pérdida de masa ósea similar en las dos ramas de tratamiento (-2,5% con LPVr y -2,3% con EFV). La pérdida de masa ósea continuó en los pacientes que recibieron LPVr en monoterapia tras la suspensión de AZT/3TC³².

Aunque en otros estudios tampoco se ha encontrado una asociación entre la pérdida de masa ósea y la composición del TARV, incluyendo el estudio SMART⁹, algunos investigadores han hallado diferencias significativas en la intensidad de la pérdida de masa ósea dependiendo de la pauta de TARV empleada. En el estudio MEDICLAS (*Metabolic Effects of Different CLasses of Antiretrovirals*), un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado en pacientes sin TARV previo, se compararon los efectos sobre el metabolismo y la DMO de una pauta compuesta por AZT/3TC y LPVr (n=22) con una pauta sin AN formada por la combinación de nevirapina (NVP) y LPVr (n=26)³³. En este estudio, la DMO descendió rápidamente después de iniciar el TARV, tanto en el cuello femoral como en la columna lumbar, en paralelo a un incremento del recambio óseo. La desmineralización fue mayor en la rama de AZT/3TC y LPVr que en la de NVP y LPVr (cuello femoral: -6.3% vs -2.3%); columna lumbar: -5.1% vs -2.6%) lo que sugiere que los AN pueden contribuir a esta pérdida.

Los resultados del ensayo GS 903¹³, comentado anteriormente, indican que la pérdida de masa ósea después de iniciar el TARV puede ser de diferente magnitud según la pauta de nucleósidos empleada. Además, el estudio sugiere que esta pérdida se produce sobre todo durante los primeros meses de TARV, tiende a estabilizarse a medida que pasa el tiempo, y es cuantitativamente limitada y, al menos a corto plazo, de escasa significación clínica. En este ensayo, a los 3 años de tratamiento se observó un descenso en la densidad ósea mineral de la columna del 2,2% en el brazo de TDF y del 1% en el de D4T (P< 0.001), mientras que en el fémur se redujo un 2.8% y un 2,4% en el brazo de TDF y D4T, respectivamente (P=.064). La prevalencia de osteoporosis y osteopenia aumentó ligeramente al final del estudio, con una prevalencia de osteopenia del 28% en el grupo de TDF y del 27% en el de D4T (incremento absoluto de normal a osteopenia del 13% vs. 8%) y una prevalencia de osteoporosis del 5% en cada grupo (incremento absoluto, 0 vs. <1%)⁴⁸. En la extensión de este ensayo a 6 años⁴⁹, se analizaron los cambios en la densidad ósea en 83 pacientes que iniciaron el TARV con TDF y en 85 que sustituyeron D4T por TDF a partir del tercer año. En los pacientes que empezaron con TDF, la densidad ósea a los 6 años se había reducido un 3,3% en el fémur y en un 1,7% en la columna. En 5 de los 74 pacientes que completaron los 6 años de seguimiento se documentó

alguna fractura, en todos ellos tras un traumatismo⁵⁰. En los pacientes que cambiaron de D4T a TDF se produjo un descenso adicional de la DMO, que en el caso del fémur fue del 3,4% y en la columna del 1,3% al finalizar los 6 años de seguimiento (tres desde que se produjo la sustitución de D4T por TDF).

Recientemente se han comunicado los resultados preliminares del estudio ASSERT, un ensayo clínico en el que 385 pacientes sin TARV previo fueron aleatorizados a recibir abacavir (ABC)/3TC o TDF/emtricitabina (FTC) en ambos casos en combinación con EFV³⁴. La DMO descendió ligeramente en ambas ramas de tratamiento, aunque la pérdida de masa ósea fue significativamente mayor en los que recibieron TDF/FTC, sin diferencias entre los grupos en la prevalencia de osteopenia/osteoporosis a las 48 semanas. Resultados similares se observaron en el estudio STEAL, un ensayo clínico en el que pacientes en TARV estable, virológicamente suprimidos, se aleatorizaron a recibir ABC/3TC o TDF/TDF durante 2 años³⁵. En este ensayo se observó también una mayor pérdida de masa ósea en los tratados con TDF, tanto en columna lumbar como a nivel femoral, pero no se encontraron diferencias en la incidencia de fracturas durante el seguimiento.

En fechas aún más recientes se han conocido los datos del ACTG **A5224S (ACTG 5224s)**, un subestudio metabólico del ACTG A5202, en el que se aleatorizaron 1857 pacientes en cuatro brazos de TARV: TDF/FTC más ATVr o EFV, o bien ABC/3TC más ATVr o EFV, con un seguimiento mínimo de 96 semanas⁵¹

En el subestudio metabólico se incluyeron únicamente 269 pacientes a los que se les realizó DEXA basal y a las 24, 48, 96 semanas y luego anualmente. Los resultados han sido los siguientes:

- Todas las pautas de TARV producían pérdida de DMO inicial, con posterior estabilización
- TDF/FTC produce mayor pérdida de DMO que ABC/3TC, tanto en columna lumbar como en cadera
- ATVr genera mayor descenso de DMO en columna lumbar que EFV, pero no en cadera
- La incidencia de fracturas es similar en todos los brazos

En la tabla 4 se resumen los datos de los principales ensayos clínicos aleatorizados en los que se han analizado los cambios en la DMO.

Tabla 4. Datos de los principales ensayos clínicos aleatorizados en los que se han analizado los cambios en la DMO

Ensayo/Referencia	Tipo de pacientes/Tamaño muestral	Pautas comparadas	Duración del seguimiento	Pérdida de masa ósea	Prevalencia de osteopenia/porosis al final del seguimiento	Incidencia de fracturas
Substudio del ANRS 121 ⁵²	Naïve/n=71	IPr+NA vs IPr+AN vs NA+AN	1 año	IPr+NA e IPr+AN > NA+AN [columna lumbar, IPr+NA -4,4%; IPr+AN -5,8%; NA+AN -1,5%]	No diferencia	No diferencia
Abbott 613 ³²	Naïve/n=106	AZT+3TC+EFV vs AZT+3TC+LPVr seguido de LPVr	2 años	2,5%; no diferencias entre los grupos	No diferencia	No diferencia
MEDICLAS ³³	Naïve/n=50	AZT+3TC+LPVr vs NVP+LPVr	2 años	AZT+3TC+LPVr > NVP+LPVr [fémur, -6,3% vs -2,3%; columna lumbar, -5,1% vs -2,6%]	No diferencia	No diferencia
STEAL ³⁵	Pretratados/n=357	TDF+FTC vs ABC+3TC	2 años	TDF+3TC > ABC+3TC [diferencia media en el score t del fémur, 0,16; IC 95% , 0,08-0,23]	No diferencia	No diferencia
Gilead 903 ¹³	Naïve/n=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 diferencia	No diferencia
ACTG A5224s ⁵¹	No tratados/n:269	TDF+FTC+EFV/ TDF+FTC+ATVr /ABC+3TC+EFV/ABC +3TC+ATVr	96 semanas	TDF+FTC > ABC+3TC (Columna: 3% vs 1,3%; Fémur:3,9% vs 2,6%) ATVr > EFV (Columna 3,2% vs 1,7%)	No diferencia en fracturas	

Con los datos actuales, puede pues decirse lo siguiente:

- Existe concordancia en varios ensayos clínicos en que cualquier TARV se asocia con pérdida de masa ósea, sobre todo en el primer año – del 2 al 4%-, con recuperación parcial posterior. El riesgo relativo de osteopenia para los tratados con TARV frente a los no tratados sería de 2,5, según lo señalado en el metanálisis más reciente. Los datos citados del SMART⁸ abundan en la misma idea.

- Los IP no parecen asociarse con osteopenia/osteoporosis. Los datos iniciales fueron rebatidos por otros autores, llegándose incluso a sugerir que algunos aumentan la DMO, si bien los datos recientes del ACTG 5224s vuelven a implicar a uno de ellos (ATVr).
- De los análogos de nucleósidos, AZT y TDF han sido relacionados con pérdida de DMO. En el caso de TDF la mayor relevancia del fenómeno se da en niños, aunque en adultos también existen publicaciones que lo implican. Existen datos de 4 ensayos clínicos (GS 903; ACTG 5224s; STEAL; ASSERT) que indican que TDF se asocia con mayor pérdida de DMO que los análogos con los que se compara, si bien en ninguno de ellos se han observado diferencias en la aparición de fracturas.

En todo caso, parece prudente evitar iniciar tratamiento con FARV con mayor impacto sobre el hueso en pacientes con osteoporosis conocida y/o antecedentes de fractura no traumática.

En la tabla 5 se resumen los factores de riesgo que se han relacionado con la aparición de osteoporosis en los enfermos VIH, al margen de los señalados para la población general. Se señalan con un asterisco aquellos cuya relación es más cuestionada.

Tabla 5: Factores de riesgo que se han relacionado con la aparición de osteoporosis en pacientes VIH (además de los propios de la población general)

<p>Relacionados con la Infección VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración de la infección - Carga viral elevada - Alteraciones de la distribución grasa*
<p>Relacionados con el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso de tenofovir y posiblemente IP - Acidosis láctica* - Alteraciones del metabolismo de la grasa*

2.3 RESUMEN

En la literatura existen múltiples publicaciones acerca de posibles factores de riesgo de disminución de la masa ósea en los pacientes VIH. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los datos han acabado resultando poco concluyentes, cuando no controvertidos, si exceptuamos aquellos factores comunes a la población general. Únicamente ciertos aspectos de la propia enfermedad VIH y el TARV, con independencia del tipo, parecen constituir factores de riesgo, si bien su peso relativo es probablemente menos relevante que el de los factores tradicionales. De hecho la OMS, al proponer en 2008 una herramienta de evaluación del riesgo de fractura, el FRAX⁵³, no ha incluido la infección VIH como “trastorno asociado estrechamente con osteoporosis”, quedando como factores etiopatogénicos definidos de osteoporosis en la población general: la edad, el sexo, el bajo índice de masa corporal, la historia familiar o personal de fractura, el tabaquismo, el alcohol, la artritis reumatoide, la osteoporosis secundaria y la pérdida densitométrica de masa ósea, a los que quizás habría que considerar añadir en los enfermos VIH los antes citados (TARV, duración de la infección y carga viral elevada) .

3. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DEL APARATO OSTEOARTICULAR

Los pacientes infectados por el VIH presentan con frecuencia enfermedades músculo-esqueléticas y se ha estimado que entre el 9% y el 25% de los enfermos presentan artralgias u otra enfermedad reumática⁵⁴⁻⁵⁶. El espectro de estos procesos reumatológicos es muy variado y afectan tanto a las articulaciones, como a los músculos, tejido óseo y vasos (tabla 6). Estas complicaciones pueden aparecer en cualquier momento de la evolución clínica de la infección del VIH, pero la mayoría de ellas se desarrollan y son más frecuentes en las etapas tardías de la enfermedad⁵⁴.

Hasta hace 10 años las espondiloartropatías y los procesos infecciosos eran las enfermedades reumáticas más frecuentes. En los últimos años, con la mayor supervivencia de los pacientes infectados por el VIH y con el uso de la terapia antirretroviral altamente eficaz (TARV) se han descrito otros procesos como la osteoporosis y la osteonecrosis que afectan a un gran número de enfermos⁵⁵⁻⁵⁶. Las causas que ocasionan estas enfermedades reumáticas son variables y habitualmente intervienen múltiples factores entre los que destacan: mecanismos inmunes, el propio VIH, la inmunodepresión y los efectos adversos de los fármacos⁵⁴⁻⁵⁶.

En este capítulo revisamos la utilidad que las pruebas complementarias tienen en el diagnóstico y seguimiento de las diferentes enfermedades músculo- esqueléticas que presentan los enfermos infectados por el VIH. Como veremos a continuación no difieren de las que habitualmente empleamos en el estudio de cualquier enfermo reumatológico.

3.1 PRUEBAS ANALITICAS

3.1.1 Analítica convencional.

A pesar de su inespecificidad en los enfermos seropositivos con enfermedades reumáticas es necesario realizar una analítica convencional que incluya hemograma con VSG, coagulación y parámetros bioquímicos de función hepática y renal (nivel B). Estos análisis nos aportan datos sobre el estado general del paciente y nos orientan tanto sobre la etiología del proceso como de los tratamientos que debemos evitar por sus posibles efectos adversos.

También está indicado determinar en estos pacientes con procesos reumáticos los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) (nivel B). La PCR se incrementa a las 6 horas de un estímulo infeccioso o inflamatorio y permanece elevada hasta la semana de que finalice dicho proceso. Su determinación puede ayudar a diferenciar los procesos inflamatorios de los infecciosos y a evaluar la respuesta al tratamiento. El 80-85% de los enfermos con niveles de PCR mayores de 100 mg/l presentan infecciones bacterianas, mientras que los que presentan enfermedades reumáticas inflamatorias suelen presentar elevaciones más moderadas. Su principal utilidad es la monitorización de la evolución de las complicaciones infecciosas y de la propia enfermedad vírica⁵⁷. Otros reactantes de fase aguda como el componente sérico de la amiloide A (SSA) y los niveles sanguíneos de procalcitonina no aportan beneficios añadidos y no están disponibles en la mayoría de los centros. Los reactantes habituales de fase aguda (VSG, fibrinógeno, etc) tienen menos utilidad, aunque la VSG sigue siendo la más barata y la más utilizada.

3.1.2 Pruebas inmunológicas.

Los pacientes infectados por el VIH, al igual que ocurre con los enfermos infectados por otros virus, presentan una mayor prevalencia de diferentes autoanticuerpos. En cerca del 20% de los sueros de los pacientes infectados por el VIH se detecta la presencia de factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (AAN), crioglobulinas y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)⁵⁸. Estos porcentajes se incrementan

en los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C y en los enfermos con manifestaciones reumatológicas tipo lupus eritematoso sistémico⁵⁹.

Títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina (ACA), anticoagulante lúpico y test luéticos falsamente positivos están presentes en el 40-50% de los pacientes HIV positivos, en especial en los estados avanzados de la enfermedad. Rara vez los enfermos seropositivos con anticuerpos anticardiolipina desarrollan trombosis y otras manifestaciones clínicas de síndrome antifosfolípido⁶⁰.

En los pacientes infectados por el VIH que desarrollan artritis no se ha encontrado relación entre el desarrollo de la artritis y la presencia del factor reumatoide, anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (AAPCC) y el antígeno HLA B27, excepto en los pacientes caucásicos que desarrollan artritis reactivas que suelen ser HLA-B27 positivos.

3.1.3 Balance metabólico

Es conveniente realizar junto a los estudios densitométricos un balance metabólico que incluya niveles séricos de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y 25-OH vitamina D, así como calciuria y en casos seleccionados marcadores bioquímicos del remodelado óseo.

En España, al igual que en otros países, más del 75% de los enfermos infectados por el VIH presentan niveles insuficientes de vitamina D⁶¹. Esta vitamina se encuentra en muy escasa cantidad en los alimentos habituales por lo que con frecuencia hay que aportar suplementos diarios de 800-1000 UI/día para mantener los niveles séricos de 25-OH vitamina D superiores a 30 ng/ml y evitar el hiperparatiroidismo secundario.

Existen diferentes marcadores bioquímicos del remodelado óseo que nos aportan información sobre la actividad de los osteoblastos (marcadores de formación) y de los osteoclastos (marcadores de resorción) que no se utilizan en la práctica diaria, pero que pueden ser útiles en estudios de investigación y en algunos enfermos (nivel C).

3.1.4 Estudio del líquido sinovial.

El análisis del líquido sinovial es una prueba necesaria para el diagnóstico de las enfermedades articulares. Está indicado ante la presencia de cualquier artritis. Su estudio debe incluir las características macroscópicas y microscópicas habituales que incluyen: niveles de glucosa y proteínas, recuento celular, fórmula leucocitaria, presencia de cristales con el microscopio óptico de luz polarizada y cultivos apropiados para gérmenes aeróbicos, anaeróbicos, micobacterias y hongos según las sospechas

clínicas. En los procesos artríticos de los pacientes infectados por el VIH de etiología no infecciosa el líquido sinovial suele ser inflamatorio tipo III con 5.000-50.000 leucocitos/mm³ con un predominio de los leucocitos polimorfonucleares (60%-90%). En las artritis infecciosas bacterianas el líquido sinovial suele ser de aspecto purulento, tipo séptico con más de 50.000 leucocitos/mm³ y predominio de las células polinucleares (>90%). En todas las artritis no filiadas se realizarán tinciones de Gram y Ziehl, así como cultivos apropiados según las sospechas clínicas. La inoculación directa del líquido sinovial desde la jeringa de extracción en los frascos de hemocultivos aeróbicos y anaeróbicos mejora la rentabilidad de los cultivos y disminuye la presencia de gérmenes contaminantes (nivel C).

3.2 PRUEBAS DE IMAGEN

3.2.1 Radiografía convencional.

La radiología convencional sigue siendo el primer método de diagnóstico por imagen, aunque en las últimas décadas se ha producido un marcado avance y accesibilidad a otras pruebas de imagen como la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) que son mucho más sensibles y específicas⁶². Ante la sospecha de cualquier proceso infeccioso óseo la radiografía convencional es la primera prueba de imagen que debemos solicitar porque nos ayuda en el diagnóstico, nos permite descartar otras patologías y valorar en fases posteriores la evolución del proceso. En las osteomielitis agudas no se observan alteraciones radiológicas hasta pasadas más de 2 semanas desde el inicio de la infección. Nunca debemos olvidar que en las fases iniciales la ausencia de alteraciones radiográficas no excluye la existencia de una osteomielitis y ante su sospecha debemos solicitar estudios gammagráficos y/u otros métodos de imagen como la TAC o RM.

También, es necesario realizar un estudio radiológico convencional de las articulaciones afectadas en los procesos articulares inflamatorios y sépticos. En las enfermedades inflamatorias podemos observar signos indirectos de la inflamación como son el aumento de partes blandas y la obliteración de los planos grasos.

En las artritis infecciosas inicialmente se observa un aumento de las partes blandas y transcurridos 10-14 días puede observarse un pinzamiento del espacio articular y osteopenia parcheada. A partir de los 20-30 días, dependiendo de la agresividad de los gérmenes, aparecen las lesiones destructivas líticas.

3.2.2 Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética

La TAC y la RM son las dos técnicas de imagen más útiles para el diagnóstico de las enfermedades músculo-esqueléticas. Ambas técnicas permiten el diagnóstico y localización de celulitis, fascitis, piomiositis y osteomielitis con gran sensibilidad y nos aportan información sobre la extensión del proceso, así como la existencia de complicaciones locales.

En general la RM es más sensible que la TAC en los procesos de partes blandas y la TAC nos aporta mayor información en las enfermedades puramente óseas, aunque con frecuencia hay que realizar ambas técnicas para una perfecta evaluación de la infección⁶². La TAC permite guiar la toma de muestras con aguja que es muy útil para obtener material para el estudio microbiológico e histológico.

Actualmente la RM está desplazando a la TAC, a pesar de su mayor coste, debido a su mayor sensibilidad y especificidad. La RM en el estudio de las enfermedades infecciosas, en especial a las que afectan a la columna vertebral, es más sensible y específica en las fases iniciales de la infección y permitir la valoración del canal vertebral, así como la existencia de abscesos y/o compromiso vascular y neurológico (. La RM también es más sensible en la detección de los cambios inflamatorios precoces tanto en el hueso como en el músculo. Por ello es la técnica de elección para el diagnóstico de la osteonecrosis avascular de las epífisis de los huesos y de la piomiositis infecciosa.

La TAC es más útil en el diagnóstico de pequeñas lesiones óseas tumorales como ocurre en ocasiones en los linfomas y en el sarcoma de Kaposi. Así mismo, presenta beneficios respecto a la RM en la determinación del estadio de los linfomas y en el estudio de patología músculo-esquelética localizada en la pared torácica, donde los movimientos respiratorios y cardíacos degradan las imágenes de la RM.

3.2.3 Ecografía.

La ecografía mediante ultrasonidos proporciona imágenes de gran calidad en la mayoría de los tejidos de partes blandas del aparato locomotor. Los ultrasonidos se reflejan en la superficie del hueso, sin penetrar ni generando imágenes del mismo por lo que son de escasa utilidad en el estudio de las enfermedades óseas.

Su principal utilidad es el estudio de las estructuras articulares y periarticulares como tendones y bolsas sinoviales. También es de gran utilidad para el estudio de los procesos localizados en el tejido celular subcutáneo, fascias y músculos. Nos permite

valorar la integridad de estas estructuras y dirigir punciones diagnósticas y terapéuticas de estas estructuras.

El doppler de energía o “Power Doppler” es una nueva forma de ecografía de doppler color, que ofrece información adicional sobre los procesos inflamatorios al tener una mayor sensibilidad para visualizar los vasos pequeños de flujo lento. Esta técnica permite valorar el aumento de vascularización asociada a los procesos inflamatorios e infecciosos de partes blandas y valorar la respuesta al tratamiento.

3.2 OTRAS TÉCNICAS

3.3.1 Densitometría ósea.

Existe un amplio consenso de que la densitometría axial de rayos X de doble energía, conocida internacionalmente como DXA, constituye el patrón oro para el análisis de la densidad mineral ósea (DMO) por sus propiedades. Esta técnica permite evaluar la masa ósea no sólo en las regiones de mayor interés clínico como son columna y cadera, sino en cualquier hueso incluso en el esqueleto completo.

A nivel de columna lumbar se exploran L₁-L₄ o L₂-L₄. En cadera se evalúa la masa ósea del fémur proximal por eso también se denomina densitometría de fémur. Los equipos de DXA nos dan en cada estudio los resultados del área evaluada (expresada en cm²), del contenido mineral óseo (en gr) y de la densidad mineral ósea (DMO) (en gr/cm²). Estos resultados absolutos son poco operativos y carecen de utilidad para establecer si existen diferencias entre el individuo estudiado y los grupos poblacionales control. Por este motivo, los resultados también se expresan en las puntuaciones T-score (número de desviaciones estándar (DE) respecto a los valores medios de la población adulta joven del mismo género) y Z-score (número de DE respecto a los valores medios de la población de su misma edad y género).

Un Comité de Expertos de la OMS definió la osteoporosis densitométrica para las mujeres adultas para las puntuaciones T < -2,5 DE, osteopenia para las DMO entre -1 y -2,5 DE y normales los valores densitométricos con T > -1 DE. Durante años se postuló que el punto de corte de -2,5 DE sólo era valido para mujeres posmenopáusicas pero en la clínica diaria también se utiliza para varones mayores de 50 años. En las mujeres premenopáusicas, niños y en varones con edad inferior a 50 años se recomienda no aplicar los criterios densitométricos de la OMS y en su lugar hablar de baja masa ósea respecto a la edad cuando presenten Z < -2DE.

Múltiples sociedades científicas han elaborado diferentes guías clínicas sobre las indicaciones de cuando solicitar una densitometría. En todas ellas se indica que el cribado universal no es coste-efectivo y que las indicaciones de realizar los estudios densitométricos se deben basar en la presencia de factores de riesgo de fractura (ver capítulo 4 Osteopenia-osteoporosis). Se recomienda solicitar estudios densitométricos en los enfermos con varios de estos factores de riesgo y en las mujeres posmenopáusicas infectadas.

La DXA también nos permite predecir el riesgo de fractura y monitorizar la evolución de la osteoporosis y su respuesta al tratamiento. Estudios epidemiológicos han demostrado que cada descenso de la DMO en una desviación estándar incrementa el riesgo relativo de fractura al doble. Se asume que el intervalo que debe transcurrir entre dos exploraciones evolutivas es de dos años, aunque en pacientes con marcada pérdida de masa ósea puede reducirse a un año.

3.3.2 Medicina nuclear.

a. *Gammagrafía ósea con tecnecio (Tc).*

Los estudios gammagráficos óseos realizados con diferentes compuestos fosfatados de tecnecio, unido a diversos bifosfonatos que tienen una gran afección por las zonas osteoblásticas, son de gran utilidad en las fases iniciales de los procesos infecciosos del locomotor.

La exploración se realiza habitualmente en tres fases valorándose de forma consecutiva el flujo sanguíneo, la captación extraósea y la actividad osteoblástica. Estas tres fases están aumentadas en los casos de osteomielitis y artritis séptica y se producen depósitos patológicos en las áreas óseas afectadas, que persisten incluso a las 3 horas de la administración del trazador. Por el contrario, en los casos de celulitis sólo son positivas las dos primeras fases y no se observan acúmulos patológicos óseos. En ocasiones sólo se realizan imágenes de la tercera fase cuando el radiotrazador se ha depositado en el hueso (gammagrafía estática o convencional).

Los estudios gammagráficos con Tc son muy sensibles pero totalmente inespecíficos y se producen acúmulos patológicos en los procesos inflamatorios, traumáticos y neoplásicos que cursan con reacción osteoblástica. La principal utilidad de las gammagrafías con Tc es la detección de las enfermedades óseas en las fases iniciales antes de que aparezcan signos radiológicos y valorar la extensión de estas lesiones

b. Gammagrafía con galio.

El citrato de galio ⁶⁷ es un trazador que se deposita en los tejidos óseos y extraóseos con marcada inflamación como ocurre en los procesos infecciosos y en algunos tumores. Se utiliza fundamentalmente para localizar procesos infecciosos activos (nivel B), como ocurre en los casos de osteomielitis antiguas tratadas previamente y en la que se desconoce si la infección persiste activa. No debemos olvidar que tras infecciones articulares y óseas la reacción osteoblástica persiste de forma prolongada durante 3-5 años lo que produce que las gammagrafías con Tc sigan mostrando depósitos patológicos. Las imágenes con galio son más difuminadas y tienen una alta sensibilidad y especificidad para las infecciones de tal forma que su negatividad prácticamente excluye la presencia de infección.

c. Gammagrafía con leucocitos marcados.

Esta técnica requiere la extracción de alrededor de 50 cc de sangre para la separación de los leucocitos del paciente, que son marcados con un trazador y posteriormente reinyectados al enfermo. Las células leucocitarias tienden a acumularse en las áreas infectadas activas lo que produce acúmulos patológicos del trazador en dichas zonas. La principal aplicación de esta técnica es la evaluación de focos de osteomielitis crónica o parcialmente tratadas para evaluar la persistencia de infección activa. Aunque se han reportado casos aislados de falsos negativos la sensibilidad y la especificidad para estas situaciones es cercana al 90%.

d. Nuevas técnicas de Medicina Nuclear.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de imagen con isótopos radiactivos que mejoran el diagnóstico y la localización de los procesos entre las que destacan la SPECT (Single Photon Emisión Computed Tomography) y la PET (Positrón Emisión Tomography)⁶³.

En la SPECT la gammacámara gira alrededor del paciente 180°-360° con lo que se obtienen múltiples imágenes planas a partir de las cuales se generan imágenes tridimensionales que mejoran la definición y precisión anatómica de las lesiones. Su utilidad es escasa en el estudio de las enfermedades del aparato locomotor y principal aplicación es el estudio de la afectación del sistema nervioso central.

La PET se utiliza de forma excepcional en los procesos músculo-esqueléticos y sirve para determinar la naturaleza benigna o maligna de una lesión conocida o para detectar tumores malignos o recidivas de dichas neoplasias (nivel B).

3.4 RECOMENDACIONES

1. Las pruebas analíticas recomendadas en los procesos músculo-esqueléticos que presentan los enfermos con VIH son las mismas que en la población general.

- Se recomienda realizar analítica general (hemograma y bioquímica) en todos los procesos. (Nivel B)
- Se recomienda realizar pruebas inmunológicas en los procesos inflamatorios articulares, musculares y vasculíticos. (Nivel B).
- Se recomienda estudio de líquido sinovial (células, fórmula leucocitaria, proteínas observación de cristales microscópicos y cultivos microbianos) en las enfermedades articulares. (Nivel B).
- Se recomienda realizar balance metabólico, incluido 25-OH vitamina D, en pacientes con sospecha de pérdida de masa ósea, osteoporosis y/o fracturas por fragilidad. (Nivel B).

2. Las pruebas de imagen recomendadas dependen de los procesos y son también las habituales de los pacientes sin VIH.

- Se recomienda realizar Rx simple de la región en todo proceso del aparato locomotor, excepto osteoporosis sin complicaciones y artralgias. (Nivel B).
- Se recomienda realizar TAC y/o Resonancia Magnética en las enfermedades del aparato locomotor infecciosas, tumorales y en la osteonecrosis avascular. (Nivel B).
- Se recomienda realizar TAC y/o Resonancia Magnética en artropatías y osteoporosis con complicaciones. (Nivel C)
- Se recomienda realizar ecografía en los procesos periarticulares y de partes blandas y utilizar la ecografía para la punción guiada de articulaciones profundas y drenaje de abscesos. (Nivel B).
- Se recomienda realizar densitometría con DXA en las mujeres postmenopáusicas y/o en pacientes con fractura o múltiples factores de riesgo de fractura. (Nivel B)
- Se recomienda realizar gammagrafía con Tecnecio en las fases iniciales de los pacientes con osteonecrosis, procesos infecciosos y tumorales. (Nivel B).

- Se recomienda realizar gammagrafía con Galio para valorar la persistencia de actividad en procesos infecciosos. (Nivel B).
- Se recomienda realizar PET ante la sospecha de enfermedades tumorales no visualizadas por otras técnicas de imagen. (Nivel B)

Tabla 6. Enfermedades músculo-esqueléticas asociadas a la infección del virus de la inmunodeficiencia humana.

Enfermedades articulares:

- Artralgias-artritis
- Espondiloartritis
 - Artritis reactivas
 - Artritis psoriásica
 - Espondiloartritis indiferenciada
- Síndrome de la linfocitosis infiltrativa difusa
 - Síndrome de Sjögren
- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica
- Hiperuricemia gota
- Artritis sépticas

Enfermedades musculares:

- Fibromialgia
- Celulitis
- Fascitis necrotizante
- Piomiositis infecciosa
- Polimiositis
- Miositis por bastones de nemalina

Enfermedades óseas:

- Osteoporosis
- Osteonecrosis asépticas
- Osteopatía hipertrófica
- Osteomielitis infecciosas
- Linfomas óseos
- Sarcoma de Kaposi óseo

Vasculitis:

- Vasculitis necrotizante
- Vasculitis leucocitoclástica

Tabla 7: Indicaciones y utilidad de las pruebas analíticas en los diferentes procesos músculo-esqueléticos.

Estudios analíticos	Procesos en que esta indicado su solicitud	Utilidad
Analítica convencional (Hemograma y bioquímica)	Todos	Ayuda diagnóstica y de tratamiento
Reactantes fase aguda (VSG, PCR)	Infecciosos e inflamatorios	Ayuda diagnóstica. Control de la evolución
Pruebas reumáticas clásicas (FR, AAN, HLAB-27, AAPCC)	Inflamatorios articulares	Ayuda diagnóstica
ANCAS ACA	Inflamatorios vasculares	Ayuda diagnóstica
Balance metabólico (Ca, P, F. alcalina, calciuria, 25-OH Vitamina D)	Osteoporosis-osteopenia	Ayuda diagnóstica
Estudio líquido sinovial (Cristales, leucocitos y fórmula, GRAM y cultivos microbiológicos)	Artritis	Ayuda diagnóstica

VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva. FR: factor reumatoide. AAN: anticuerpos antinucleares. HLAB-27: antígeno de histocompatibilidad B-27. AAPCC: anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico. ANCAS: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. ACA: anticuerpos anticardiolipina:

Tabla 8. Indicaciones y utilidad de las pruebas de imagen en los diferentes procesos músculo-esqueléticos.

Prueba	Procesos en que esta indicado su solicitud	Utilidad
Rx simple	Todos	Diagnóstico y evolución
TAC	Óseos (infecciones, tumores y osteonecrosis)	Diagnóstico y toma de muestras
Resonancia Magnética	Infecciosos, tumorales, osteonecrosis, compromiso vascular o neurológico	Diagnóstico y extensión
Ecografía	Artritis y partes blandas	Diagnóstico, punciones dirigidas
Densitometría	Osteoporosis	Diagnóstico y predicción de fracturas
Gammagrafía ósea Tc	Óseos (infecciones, tumores y osteonecrosis sin lesión Rx)	Diagnóstico precoz y extensión
Gammagrafía ósea Ga Gammagrafía leucocitos marcados	Osteomielitis crónicas o tratadas	Descartar infección activa

4. OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS

4.1 EVALUACIÓN CLÍNICA

La estimación del riesgo de fracturas de un paciente con infección VIH debe estar basada, en primer lugar, en la valoración clínica. Los pacientes con osteoporosis (OP) no presentan síntomas hasta el momento de la fractura ósea, que sucede con más frecuencia en la columna lumbar y en el cuello del fémur.

La evaluación clínica debe centrarse en la identificación de ciertos factores que se han descrito relacionados con un incremento del riesgo de fracturas óseas de naturaleza no traumática⁶⁴. Entre estos cabe destacar la mayor edad, la menopausia, una historia previa de fracturas óseas por fragilidad, la presencia de antecedentes familiares de fracturas óseas, el diagnóstico de artritis reumatoide, el bajo peso corporal, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la coexistencia de enfermedades o tratamientos relacionados con pérdida de masa ósea, y los factores relacionados con una mayor tendencia a las caídas. Estos factores son predictivos de fracturas óseas, incluso sin la realización de densitometría ósea⁶⁵.

El concepto de fracturas óseas por fragilidad se refiere a la aparición de fracturas óseas tras traumatismos menores, como pueden ser las caídas de una altura estando en pie o menos. Existen tres lugares característicos de estas fracturas por fragilidad, que son las fracturas vertebrales, las del cuello del fémur y de la muñeca (la fractura de Colles) siendo muy representativas de un estado de reducción importante de la masa ósea, por lo que su identificación es muy relevante.

Otro dato clínico sencillo que puede orientar sobre la existencia de una masa ósea reducida es la presencia de diferencias significativas en la talla del paciente a lo largo del tiempo o la existencia de cifosis dorsal⁶⁶.

La densitometría ósea mediante DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) es el procedimiento estándar en la evaluación de los trastornos de la densidad mineral ósea. Es un procedimiento no invasivo, asociado a muy escasa dosis de radiación y que ofrece una información detallada sobre la densidad mineral ósea (DMO) en diferentes localizaciones. Las más importantes son el cuello del fémur y la columna lumbar.

La DMO se expresa en gramos de mineral por unidad de superficie (cm²). La OMS⁶⁷ estableció unas categorías sobre la base de criterios epidemiológicos que tienen en cuenta la evolución de los valores de la DMO:

- Normal: cuando la DMO es superior a -1 DE en la escala T.
- Osteopenia: cuando la DMO se sitúa entre -1 y -2.5 DE en la escala T.
- Osteoporosis: cuando la DMO es inferior a -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis grave o establecida: cuando al criterio de osteoporosis se añade la presencia de fracturas.

La escala T toma como referencia la DMO de la población joven cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea.

La escala Z relaciona los valores de DMO del sujeto con los correspondientes a su mismo grupo de etnia, edad y sexo.

En pacientes varones por debajo de los 50 años, mujeres pre menopaúsicas y en niños, no deben aplicarse las categorías de la OMS⁶⁸. Se recomienda utilizar una categoría basada en el Z-score, que considera que un Z-score por debajo de -2 es una DMO baja para la edad del paciente y obliga a descartar la existencia de una causa secundaria de OP. Finalmente el DXA informa también de la DMO cuantitativa en diferentes localizaciones, lo que puede ser útil en el seguimiento de un paciente individual.

Sin embargo, la DXA presenta limitaciones, por una parte mide la cantidad pero no la calidad de hueso; la arquitectura ósea es un determinante del riesgo de fracturas que la DXA no mide. Por otra parte pudieran existir problemas logísticos de disponibilidad en algunos centros y además requiere un personal entrenado para su realización.

Aunque existen marcadores biológicos de remodelado óseo que pueden ofrecer en algunos casos una información dinámica del estado de salud ósea, su variabilidad, la falta de un criterio uniforme en su uso, y su escasa aplicabilidad clínica hacen desaconsejable en la actualidad su uso rutinario⁶⁹.

4.1.1 Indicaciones de la DXA en pacientes con infección VIH.

Siguiendo las recomendaciones de 2007 de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD)⁷⁰ se recomienda realizar una DXA en las siguientes circunstancias clínicas:

- Mujeres mayores de 65 años
- Mujeres postmenopáusicas por debajo de los 65 años con factores de riesgo para fracturas óseas.

- Mujeres durante la transición de la menopausia con factores de riesgo para fractura, fracturas previas, o uso de medicación con riesgo de afectar a la densidad mineral ósea.
- Varones por encima de los 70 años
- Varones por debajo de los 70 años con factores de riesgo para fracturas
- Adultos con historia de fracturas por fragilidad
- Adultos de cualquier edad con una enfermedad asociada a reducción de la masa ósea, o en tratamiento prolongado con fármacos que se asocian a una reducción de la DMO
- Cualquier paciente en el que se considere el tratamiento farmacológico para aumentar la masa ósea
- Cualquier paciente que esté en tratamiento, para monitorizar el efecto de este.
- Cualquier paciente que no reciba tratamiento en el que la evidencia de una masa ósea reducida pudiera conducir a tratamiento
- Se consideran factores de riesgo para fractura a las siguientes circunstancias:
 - Bajo peso corporal (por debajo de 58 kg o IMC por debajo de 20 kg/m²)
 - Tabaquismo activo. La mayor intensidad del tabaquismo puede acentuar el riesgo de DMO reducida.
 - Excesivo consumo de alcohol
 - Edad
 - Historia de fracturas óseas en familiar de primer grado
 - Artritis reumatoide
 - Enfermedades asociadas con osteoporosis secundaria como hipogonadismo, menopausia precoz, hipertiroidismo, malabsorción intestinal, hepatopatías crónicas, diabetes tipo 1 o enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes con infección VIH podrían encontrarse dentro del grupo general de indicación de una DXA por padecer una enfermedad potencialmente asociada a reducción de la DMO. Sin embargo, no existe información suficiente en pacientes con infección VIH que permita ratificar el beneficio derivado de estas recomendaciones. La opinión del panel es la siguiente:

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis es elevada en pacientes con infección VIH y el riesgo de fracturas es mayor que en pacientes sin infección por el VIH¹⁰. La detección de la DMO reducida puede permitir detectar condiciones médicas modificables, como el déficit de vitamina D, o reforzar recomendaciones médicas de indiscutible valor para el paciente, como el abandono del tabaco, la reducción del

consumo del alcohol, o la práctica de ejercicio físico. Por otra parte, teniendo en cuenta el efecto deletéreo sobre la DMO asociado al tratamiento antirretroviral y la inocuidad de la técnica de detección, podría considerarse la realización de DXA en todos los pacientes con infección VIH tanto a los pacientes en tratamiento, como a los pacientes sin exposición al tratamiento antirretroviral. La decisión de llevar a cabo el DXA en pacientes con menos de 50 años es opcional, particularmente si no existen factores de riesgo para osteoporosis.

El panel considera que la realización del DXA podría estar particularmente indicada en pacientes que presenten un mayor número de factores de riesgo para osteoporosis, fracturas óseas o descenso de la DMO (Tabla 9). Entre ellos el más importante es la edad, de tal manera que si el paciente tiene más de 50 años y presenta otros factores de riesgo, tanto de los descritos en población general como en pacientes con infección VIH, debería considerarse llevar a cabo un DXA. Entre los factores propios de la infección VIH que se han asociados a un mayor riesgo de OP, empeoramiento de la DMO o fracturas se incluyen el diagnóstico de sida, un nadir de linfocitos CD4+ <200/mm³, el uso prolongado de opioides o metadona, la infección por VHC, la disfunción tubular proximal y el uso prolongado de TDF (Tenofovir)(tabla 9). La opinión del panel es **recomendar** la realización de esta prueba a pacientes con infección por el VIH con más de 50 años. Consideramos que la prueba estaría especialmente indicada en pacientes con infección VIH de más de 50 años que además presenten más de dos factores de riesgo (Tabla 10).

4.1.2 Uso del algoritmo FRAX en pacientes con infección VIH

El algoritmo FRAX⁷¹ (Fracture Risk Assessment Tool) (www.shef.ac.uk/FRAX) ha sido elaborado a instancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 y permite estimar el riesgo de fractura de cadera o el riesgo combinado de una fractura ósea mayor relacionada con OP (considerando columna, húmero proximal, o antebrazo), para un paciente sin tratamiento para la OP entre los 40-90 años. Con FRAX se puede estimar el riesgo de fractura en estas localizaciones con o sin DXA. En el caso de usarse DXA, debe especificarse el fabricante (Hologic, GE-Lunar o Norland), y el valor de la DMO en el cuello del fémur en gr/cm² o indicarse el valor del T-score.

Este algoritmo ha sido elaborado a partir de amplias bases de datos de hombres y mujeres de diferentes procedencias étnicas y de distintas partes del mundo, en las que se analizaron factores de riesgo clínicos, la DMO y el número de fracturas⁷², y ha sido validado en 11 cohortes independientes⁷³. Se ha ajustado para el análisis en diferentes

países, entre ellos España. Uno de los factores que tiene en cuenta esta herramienta de evaluación es si se trata de una OP secundaria o no. Sólo se considera causa de OP secundaria si el paciente sufre un trastorno asociado estrechamente con OP, como diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo crónico no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición crónica o malabsorción, o enfermedad crónica del hígado. Es motivo de controversia si la propia infección VIH es una causa de OP secundaria ya que, aunque existen multitud de datos tanto biológicos como clínicos que sugieren esto, todavía no se disponen de suficientes datos clínicos referidos a fracturas que así lo avalen. La mayor utilidad de esta herramienta es la evaluación del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas por encima de los 50 años, y no se ha reconocido su aplicabilidad para pacientes más jóvenes. No existe información sobre la utilidad de esta herramienta de manejo de los trastornos de la DMO en pacientes con infección VIH.

A partir del análisis estimado de coste-beneficio del tratamiento con bifosfonatos se podría considerar que el tratamiento es coste-efectivo si el riesgo de fractura de cadera a los 10 años es superior al 3% o si la posibilidad combinada de fractura por OP en cualquier localización es superior al 20%. Este análisis, sin embargo, no ha sido ratificado por ningún estudio clínico y sólo es aplicable a los Estados Unidos de América.

Tabla 9. Factores de riesgo para OP, descenso de la DMO o fracturas óseas.

SIMILARES A LO DESCRITO EN POBLACIÓN GENERAL
<ul style="list-style-type: none"> • Edad (>65 años mujer y >70 años varón) • Menopausia • Historia previa de Fx óseas por fragilidad • Bajo peso corporal (IMC <20 kg/m²) • Tabaquismo • Excesivo consumo de alcohol • Tratamientos asociados a reducción de la DMO* • Mayor tendencia a las caídas • Hipogonadismo • Hiperfunción tiroidea • Malabsorción intestinal • Hepatopatías crónicas • Diabetes tipo 1 • Enfermedad inflamatoria intestinal • Déficit de vitamina D (25[OH]D₃ <30 ng/mL) • Riesgo de fractura a los 10 años en algoritmo FRAX >3% cadera o >20% en cualquier localización
DESCRITOS EN PACIENTES CON INFECCION VIH
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de sida • Nadir de linfocitos CD4+ <200 • Uso prolongado de opioides o metadona • Infección por VHC • Disfunción tubular proximal • Uso de ARV especialmente de TDF e IP

4.1.3 Recomendaciones para el despistaje de OP en pacientes con infección VIH.**Tabla 10**

<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 50 años: Opcional <ul style="list-style-type: none"> ○ Si más de dos factores de riesgo para OP, aconsejable (nivel C, categoría III) • Más de 50 años <ul style="list-style-type: none"> ○ Sin (o menos de dos) factores de riesgo: Aconsejable (nivel B, categoría II) ○ Más de dos factores de riesgo: Recomendado (nivel A, categoría I)

4.2 OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS: MANEJO TERAPÉUTICO**4.2.1 Introducción**

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes VIH se estima entre 60-70% y 10-15% respectivamente. Si bien, se incluyen pacientes de diferente edad y sexo. Es posible que en la práctica clínica no sea evidente una mayor incidencia de fracturas óseas, sin embargo, se ha descrito que el riesgo de fractura es mayor en pacientes

con infección por el VIH¹⁰ respecto a pacientes sin infección por VIH. Debido al esperable aumento en la edad de los pacientes la osteoporosis podría adquirir relevancia clínica, por tanto se precisa de una actitud activa al menos para cuantificar el problema y valorar posibles pautas de actuación.

El tratamiento de la osteopenia/osteoporosis radica en primer lugar en su prevención y por lo tanto debe dirigirse hacia la toma de medidas para reducir los factores de riesgo asociados a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Al igual que otras entidades clínicas, la disminución de la DMO presenta una serie de factores de riesgo que se pueden categorizar en 1-modificables: Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), estilo de vida (sedentarismo, exposición solar), nutricionales (IMC<20Kg/m², déficit de alimentos ricos en calcio), 2-potencialmente modificables: Enfermedades endocrinas, reumáticas, fármacos (corticoides, anticonvulsivos, antiácidos que contengan aluminio, hormonas tiroideas en exceso, heparina, pentamidina, ketoconazol, colestiramina y posiblemente determinados antirretrovirales). 3-factores no modificables: edad, sexo, menopausia y patrón genético.

El tratamiento de la osteoporosis plantea cierta controversia en particular en la edad inferior a 50 años y en varones, donde la experiencia sigue siendo escasa. Incluso la definición de osteoporosis/osteopenia en mujeres y varones menores de 50 años está sujeta a discusión. En pacientes varones por debajo de los 50 años, mujeres premenopáusicas y en niños, se recomienda utilizar una categoría basada en el Z-score, que considera que un Z-score por debajo de -2 DE (desviaciones estándar) es una DMO baja para la edad cronológica y obliga a descartar la existencia de una causa secundaria de osteopenia.

En la actualidad el grado de evidencia del tratamiento farmacológico de la osteopenia/osteoporosis en pacientes VIH, se encuentra limitado por el reducido número de publicaciones y pacientes incluidos. Sin embargo, el diseño metodológico de los estudios con bifosfonatos nos permite analizar el beneficio y la seguridad de estos en nuestros pacientes, ya que la mayoría son estudios randomizados algunos a doble ciego y con un seguimiento de más de 48 semanas.

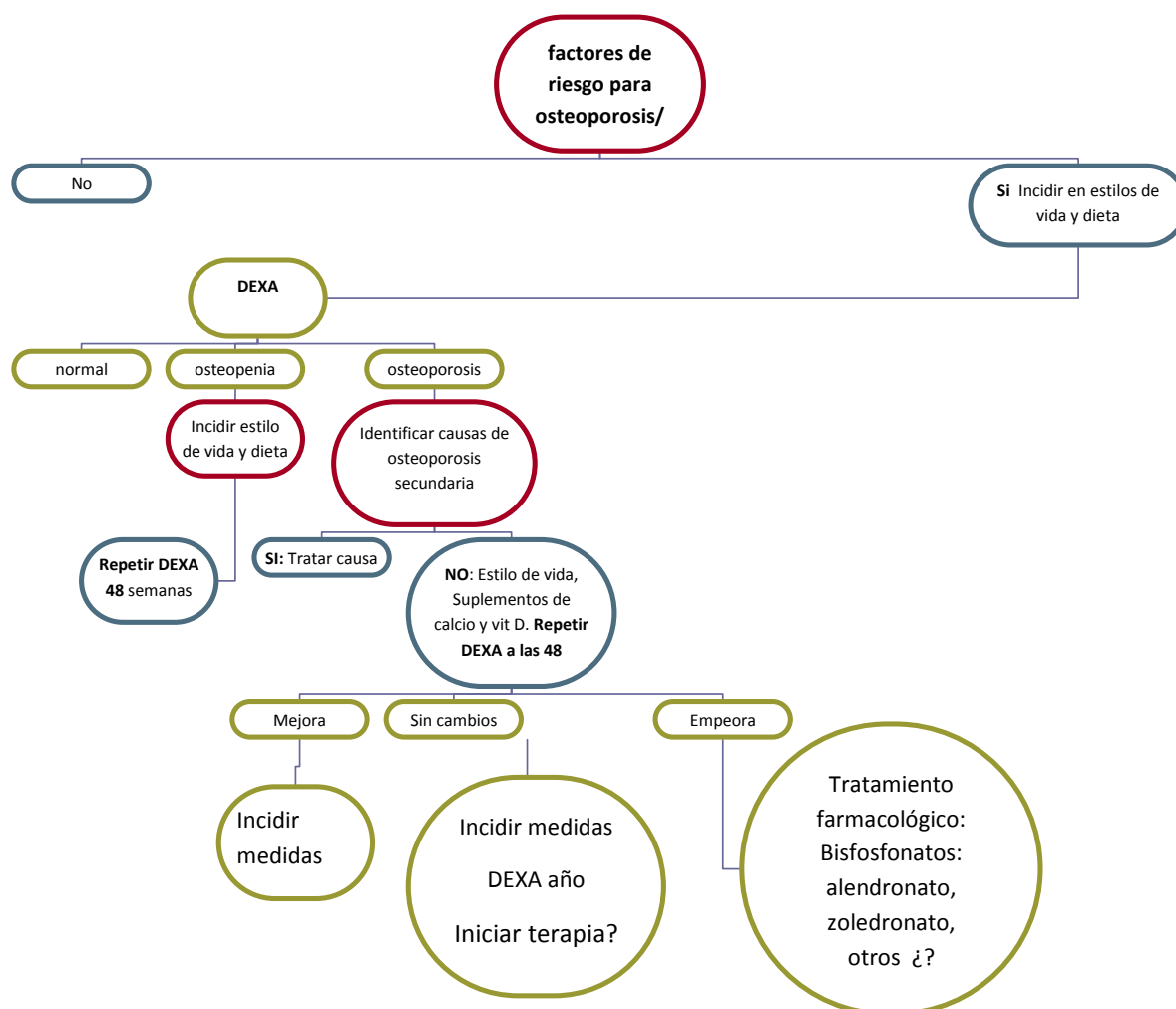
En relación a las medidas terapéuticas las podemos dividir en normas generales de hábito y de estilo de vida y las propiamente farmacológicas.

4.2.2 Consideraciones antes de iniciar el tratamiento:

Antes de iniciar una terapia farmacológica en pacientes VIH con el diagnóstico de osteoporosis, debemos de tener en cuenta una serie de consideraciones:

- La pérdida de DMO en particular en individuos menores de 50 años obliga a descartar patologías que provocan la osteoporosis secundaria: hiperparatiroidismo, hipogonadismo, hipotiroidismo, patología suprarrenal, o enfermedades reumáticas como la artritis reumatoidea, Por lo tanto el despistaje de estas entidades se hace necesario antes del inicio de cualquier terapia.
- La experiencia del tratamiento farmacológico de la osteoporosis se limita en la mayoría de los casos, a mujeres posmenopáusicas y pacientes tras tratamiento con corticoides. En varones es escasa, controvertida y se limita a escasas publicaciones en los últimos años.
- En pacientes VIH con criterios diagnósticos de osteoporosis y edad inferior a 50 años, debemos incidir en las medidas no farmacológicas y el aporte de calcio y vitamina D. Valorar la retirada de aquellos fármacos antirretrovirales que se asocian a la disminución de la DMO, y algunos autores recomiendan repetir el DEXA (*densitometría axial de rayos x de doble energía*)(ya se ha citado en siglas en varias ocasiones) al año, para valorar la eficacia de estas medidas antes de iniciar terapia específica.
- El empleo de bifosfonatos se ha asociado a osteonecrosis mandibular. Esta asociación aumenta en pacientes con neoplasias y con maniobras quirúrgicas odontológicas previas y algunos autores también señalan a la propia infección por VIH como factor de riesgo de osteonecrosis⁷⁴. Por tanto, antes del empleo de los bifosfonatos, debemos realizar una exploración odontológica y posponer el tratamiento al menos seis meses en el caso de que fuese preciso una intervención odontológica.
- La elección del fármaco se basará en la eficacia, tolerancia y posología con la finalidad de facilitar la adherencia y se fundamentará en los mismos criterios que la población no VIH, eligiendo aquellos fármacos con mayor experiencia en VIH.

Algoritmo en la toma de decisiones pacientes VIH positivos para la toma de decisiones (modificado de E. Negro)



Nota: Antes iniciar el tratamiento, realizar analítica de: calcio, fósforo, testosterona, vitamina D, PTH, TSH. Revisión odontológica (no manipulaciones).

4.2.3 Indicaciones de tratamiento

La experiencia del tratamiento de la osteoporosis se fundamenta en estudios principalmente en mujeres posmenopáusicas y la secundaria al tratamiento corticoideo, aunque la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral, en su última guía de 2008 incluye ya un apartado de varones⁷⁵. La elección de qué pacientes con infección por el VIH deben ser tratados se fundamenta en los mismos criterios que en la población general (mujeres posmenopáusicas y/o la población con antecedente de fragilidad ósea).

Los criterios de tratamiento se basarán en el T-score inferior a -2,5 y con más de 3% de riesgo de fractura de cadera en la escala de FRAX en pacientes mayores de 50 años. En menores de 50 años se empleará el Z-score como criterio diagnóstico; en general se recomienda incidir en la corrección de estilos de vida y hábitos higiénico-dietéticos, con aporte de calcio y vitamina D, valorar modificación del tratamiento antirretroviral y repetir la DEXA al año y según evolución considerar terapia farmacológica.

Al margen de estas consideraciones la edad de los pacientes aumenta y existe un considerable porcentaje de mujeres posmenopáusicas, por lo que es necesario un plan de actuación terapéutico sobre la osteoporosis que en líneas generales se fundamenta en las guías de manejo de la osteoporosis de la población general.

4.2.4 Medidas no farmacológicas

Estilo de vida:

El sedentarismo es un factor de riesgo importante, se recomienda fomentar el ejercicio, paseos diarios de al menos 30 minutos. Existen algunos trabajos que relacionan una mejoría de la DMO con ciertos tipos ejercicio como el Tai Chi realizado en sesiones de 45 minutos dos veces por semana⁷⁶, Sin embargo, otros autores no encuentran una evidencia clara en relación a la recuperación de la DMO y sí en la estabilidad corporal⁷⁷. Así mismo, se recomienda la exposición solar cuando sea posible de al menos 15 minutos diarios, recordando que los filtros solares totales inhiben la absorción de vitamina D.

Reducción de factores de riesgo:

Abandono de hábitos tóxicos como el tabaquismo y la reducción del consumo de alcohol. En un estudio realizado por Kim en pacientes en programa de mantenimiento con metadona el 83% presentaban baja DMO⁷⁸. Aunque, no se ha relacionado un efecto directo del consumo de drogas (cocaína o heroína) con la pérdida de DMO, estas drogas se asocian a inhibición de la producción de hormonas como la testosterona que sí se relaciona con la pérdida de la DMO.

Aunque no se ha demostrado que la sustitución de determinado fármaco antirretroviral por otro aumente la DMO, es aconsejable en pacientes con evidencia de DMO reducida, considerar esta posibilidad, especialmente si están expuestos a tenofovir y se constata disfunción tubular renal.

Aportes nutricionales:

Para favorecer una buena homeostasis ósea es necesario el concurso de minerales como calcio, fósforo, magnesio, flúor, cobre. Se aconseja una dieta adecuada con aporte de calcio con más de 800mg/día, estas necesidades se suplen con la toma diaria de dos vasos de leche, 50 gr de queso y dos yogures. Otros alimentos ricos en calcio son: pescado (sardinas, salmón, lenguado, besugo, boquerones con espina...), marisco-crustáceos (berberechos, mejillones, gambas...), verduras-hortalizas (espinacas, col, acelgas, berro, ajos, cebollas...), legumbres (garbanzos, lentejas, judía blanca, soja...), frutos secos (nueces, almendras, avellana, pistachos...), yema de huevo, pulpo, galletas María, etc. Además, se precisa del concurso de vitamina A, C y en particular de vitamina D, que se encuentra en alimentos como hígado, yema de huevo y lácteos fortificados. En mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 65 años se aconseja el consumo alimentos ricos en fitofenoles (soja). Es también importante valorar la reducción de la ingesta de aquellos alimentos que interfieren en la absorción del calcio como el exceso de: sal, alcohol, oxalatos, xantinas y cafeína, que los encontramos en el café, té, mate, cacao, bebidas colas, por lo que deben ser consumidas con moderación.

Suplementos de Calcio-Vitamina D.

No existen estudios randomizados en pacientes VIH, que valoren el beneficio de suplementos de calcio y vitamina D. En la población general, un metaanálisis con cerca de 64.000 personas mayores de 50 años, demuestra que la administración de calcio y vitamina D, disminuye el riesgo de fractura en más del 12% tanto en hombres como en mujeres y esta reducción aumenta al 24% en aquellos con buena adherencia y con dosis de al menos de 1.200mg/800UI día de calcio y vitamina D respectivamente⁷⁹. Los datos de eficacia en pacientes VIH de aportes nutricionales, se limitan a estudios que los sitúan como el grupo control de los bifosfonatos, resultando siempre inferior en relación a la ganancia de la DMO. Si se plantea el tratamiento con vitamina D, probablemente sea aconsejable conseguir un nivel de 25-OH vitamina D > 30 ng/ml y verificar la adherencia al tratamiento o modificar dosis para alcanzar estos objetivos

Recordar que las necesidades de ingesta de calcio varían con la edad, gestación y sexo. Además el umbral de absorción de calcio elemental se limita al 50% del total del calcio ingerido y este umbral se satura a dosis superiores a 500 mg por toma.

4.2.5 Medidas farmacológicas

La familia de los bifosfonatos representa el tratamiento más usado para la osteoporosis.

El alendronato ha sido estudiado ampliamente en la población general en particular en mujeres posmenopáusicas y en menor grado en varones. Orwoll *et al*⁸⁰ en un estudio aleatorizado a doble ciego en 240 varones, observa en el grupo que recibió 10mg día de alendronato más aporte de vitamina D y calcio, una ganancia de la DMO en columna lumbar y cadera, así como una reducción de fracturas a los dos años, respecto al grupo control (placebo). La tolerancia al fármaco fue buena.

Este mismo autor comunica en el año 2010 resultados similares con ibandronato, de administración mensual, en un estudio a doble ciego compuesto por 132 varones que fueron aleatorizados a recibir ibandronato 150mg/mes o placebo⁸¹.

El zoledronato presenta alto grado de evidencia en mujeres posmenopáusicas al reducir el número de fracturas⁸². En varones sin infección por el VIH ha sido comparado con alendronato⁸³ y muestra un significativo aumento de la DMO medido por DEXA tanto en columna como en cadera y reducción del número de fracturas. La ventaja del zoledronato es su administración anual por vía endovenosa, que nos asegura cuantificar la adherencia y evitar los efectos digestivos secundarios de los bifosfonatos. Una de las limitaciones del zoledronato es que para su administración precisa de personal experimentado, si bien las reacciones son leves e infrecuentes⁸⁴. Se han descrito casos de reacción aguda (dolor, tumefacción en el punto de inyección, síndrome febril, cuadro pseudogripal, síncope y muy rara vez broncoespamo) así como, casos aislados de fibrilación auricular⁸⁵ o de tumefacción orbitaria⁸⁶. Al igual que otros bifosfanatos también se ha comunicado algún caso de osteonecrosis de mandíbula⁸⁷.

En la población infectada por el VIH existe experiencia casi exclusivamente con bifosfonatos para el tratamiento de la pérdida de la masa mineral ósea:

Alendronato en VIH.

Con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad del alendronato en pacientes VIH positivos, Negrodo *et al* aleatorizaron 25 pacientes con terapia TARV y osteoporosis. Fueron asignados a una pauta con 70mg/semanal de alendronato más una intervención dietética que aseguraba al menos un aporte mínimo de 1.200g de calcio (11 pacientes) y se comparó con un grupo control que solamente recibieron

intervención dietética (14 casos). A las 96 semanas, si bien la muestra era pequeña, apreciaron un aumento significativo en el grupo del alendronato de la DMO a nivel de la columna (en cadera se demostró una mejoría a los dos años de seguimiento) y mejoría de los porcentajes del T-score en ambas regiones de estudio⁸⁸.

McComsey *et al*, obtuvieron resultados similares tras seleccionar a 81 pacientes con TARV (91% con carga viral <400 copias/mL) y como criterio de selección T-score < -1,5). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir o no alendronato 70mg semanal, a todos se les administró carbonato cálcico/vitamina D 500mg/200UI dos veces al día respectivamente. Si bien se aprecia mejoría de la DMO en los dos grupos a las 48 semanas, la ganancia fue estadísticamente superior en el grupo del alendronato en todas las regiones analizadas excepto en el cuello femoral. Los autores resaltan la buena tolerancia y la no diferencia entre sexos⁸⁹.

Otros dos estudios comparativos con alendronato y mismo diseño, seleccionando a pacientes con T-score <-1 (Mondy *et al* con 31 casos)⁹⁰ y (Guaraldi *et al* en 41 pacientes)⁹¹, obtienen mejoría de la DMO que es más evidente en columna que en el cuello del fémur.

Zoledronato en VIH.

La experiencia de este fármaco en la población con infección VIH es aún más escasa. Sin embargo se han realizado dos interesantes estudios, con un diseño a doble ciego y aleatorizado, que sitúan al zoledronato como una buena opción en pacientes VIH incluidos los varones.

Bolland *et al* seleccionaron 43 varones con terapia TARV y con T-score < -0,5. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 4mg zoledronato o placebo por vía endovenosa en 100mL de CLNa al 0,9%, durante 15 minutos, a todos se les aportó un suplemento diario de 400mg de calcio y mensualmente de 1,25mg de vitamina D (colecalfiferol). A los dos años observan una ganancia significativa de la DMO a nivel de columna lumbar (8,9% y 3,8% respectivamente). Una importante aportación es que los marcadores de resorción ósea (N-telopeptido en orina), disminuyen un 60% el primer trimestre y a diferencia de otros estudios con alendronato, se mantienen estables durante los dos años de seguimiento⁹². Este hecho presenta actualmente cierta relevancia puesto que algunos autores apuntan que la depleción mantenida de los marcadores de resorción ósea que produce el alendronato, podrían dificultar la recuperación o curación de las fracturas. La tolerancia fue buena, excepto en dos pacientes que presentaron durante la infusión de la primera dosis de zoledronato una reacción aguda. Un paciente del grupo placebo presentó fractura vertebral.

Con un diseño similar, Huang *et al* seleccionaron a 30 pacientes con infección por el VIH (27 varones y 3 mujeres), diagnosticados en este caso de osteopenia u osteoporosis, y administra 5mg de zoledronato o placebo durante 30 minutos en una infusión de 100mL de CLNa al 0,9%. Todos los participantes del estudio además recibieron diariamente 1g de calcio y 400UI de vitamina D⁹³. A los 12 meses la DMO tanto a nivel de columna como en cadera mejoró significativamente. La tolerancia al fármaco fue buena excepto un caso de uveítis que se relaciona con el zoledronato, que evolucionó de forma satisfactoria con colirio de corticoides.

A continuación se describen las propiedades de los distintos tratamientos indicados para la pérdida de masa ósea en la población general (Tablas 11-16).

Tabla 11- CALCIO Y VITAMINA D	
INDICACIONES	-Reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aportes de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. - En pacientes con fármacos antirresortivos o anabólicos (Nivel A).
MECANISMO DE ACCIÓN	-Antirresortivo.
POSOLOGÍA	-Calcio: 800-1000 mg/día vía oral. -Vitamina D: 800 UI/día vía oral.
EFEKTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES	-Calcio: intolerancia digestiva, litiasis renal. -Vitamina D: hipercalcemia, hipercalcemia, hipercalcemia, litiasis renal.
CONTRAINDICACIONES	-Calcio: insuficiencia renal severa, hipercalcemia, hipercalcemia severa, litiasis renal. -Vitamina D: hipercalcemia, intoxicación por vitamina D, insuficiencia cardíaca severa, hipersensibilidad/alergia al fármaco.

Tabla 12- CALCITONINA	
INDICACIONES	-Prevención de fracturas vertebrales cuando existe contraindicación para otros fármacos de mayor eficacia (Nivel B). -Control temporal del dolor en fracturas vertebrales agudas (Nivel B).
MECANISMO DE ACCIÓN	- Antirresortivo.
POSOLOGÍA	-De salmón: 200UI/día (una nebulización), vía nasal, diaria. -De anguila:40 -80UI/día (1-2 nebulizaciones), vía nasal, diaria.
EFEKTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES	-Irritación nasal, cefalea, enrojecimiento facial.
CONTRAINDICACIONES	-Hipersensibilidad a la calcitonina, hipocalcemia.

Tabla 13- RALOXIFENO	
INDICACIONES	-Eficaz para prevenir fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas (Nivel A) -Disminuye el riesgo de cáncer de mama invasivo en postmenopáusicas (Nivel A).
MECANISMO DE ACCIÓN	-Antirresortivo. Modulador selectivo de los receptores de los estrógenos (SERM).
POSOLÓGIA	-60 mg/día vía oral.
EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES	-Sofocos, calambres en miembros inferiores, leve edema periférico, trombosis venosas profundas.
CONTRAINDICACIONES	-Antecedentes de enfermedad tromboembólica, hepatopatía o colestasis, insuficiencia renal severa, metrorragia de causa no determinada, Ca mama o endometrio, gestación o mujeres con posibilidad de embarazo, lactancia.

Tabla 14- BIFOSFONATOS		
FÁRMACOS	Alendronato	-Reduce las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres (Nivel A). -Eficacia en varón. -Posología: vía oral, 10mg/día, 70mg/semana.
	Risedronato	-Reduce las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres (Nivel A). -Eficacia en varón. -Posología: vía oral, 5mg/día, 35mg/semana, 75mg/mes 2 días consecutivos.
	Ibandronato	-En mujeres reduce las fracturas vertebrales y cadera (Nivel A) y en subgrupos de alto riesgo podría ser eficaz en la disminución de fracturas no vertebrales (Nivel B). -Posología: 150mg/mes vía oral o 3mg/3meses en inyección intravenosa.
	Etidronato	-Eficaz en la reducción de fractura vertebral (Nivel A). -Posología: 400mg/día durante 14 días cada 3 meses.
	Zolendronato	-Disminución del riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera (Nivel A). -Posología: 5mg IV/año, diluir en 100ml de SSF o SG5% durante al menos 15 minutos.
MECANISMO DE ACCIÓN	- Antirresortivo. Inhibidores de la acción de los osteoclastos, impidiendo la reabsorción ósea.	
PRECAUCIONES	-Ingerir al levantarse en ayunas con un vaso de agua de grifo, separado al menos 30 min del desayuno u otros medicamentos (esto varía con cada principio activo), permaneciendo en ortostatismo durante al menos 30 min.	
EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES	-Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, náuseas, esofagitis, úlceras gástricas y duodenales, uveítis, dolores musculares, osteonecrosis de mandíbula.	
CONTRAINDICACIONES	-Insuficiencia renal severa (aclaramiento creatinina <30 ml/minuto) embarazo, lactancia, alergia al fármaco.	

Tabla 14- RALENATO DE ESTRONCIO	
INDICACIONES	-Reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis (Nivel A). -En subgrupos de alto riesgo podría ser eficaz en la disminución de fracturas de cadera (Nivel B).
MECANISMO DE ACCIÓN	-Acción mixta (antirresortivo/anabólico). Aumenta los marcadores de formación y disminuye los de resorción.
POSOLOGÍA	-Vía oral, 2 gr/día antes de acostarse y 2 horas después de cenar.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES	-Molestias abdominales, reacciones cutáneas menores.
CONTRAINDICACIONES	-Hipersensibilidad al fármaco o alergia a sus componentes.

Tabla 15- HORMONA PARATIROIDEA		
MECANISMO DE ACCIÓN	-Anabólico.	
PTH 1-34, TERIPARATIDA	Indicaciones	-Reduce las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres post-menopáusicas (Nivel A). -Eficacia en varón.
	Posología	-Subcutáneo (muslo, pared abdominal), 20 mcg/24 horas por un máximo de 24 meses.
	Efectos secundarios más frecuentes	-Náuseas, cefaleas, vértigo, calambres en extremidades inferiores.
	Contraindicaciones	-Alergia al compuesto, hipercalcemia preexistente, osteopatía metabólica diferente a osteoporosis, tumores o metástasis óseas, elevación inexplicada de fosfatasa alcalina, radioterapia previa sobre esqueleto, insuficiencia renal, embarazo, lactancia.
PTH 1-84	Indicaciones	-Reduce la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas (Nivel A).
	Posología	-Subcutánea (pared abdominal), 100mcg/24 horas por un máximo de 24 meses.
	Efectos secundarios más frecuentes	-Náuseas, cefalea, mareos, eritema en zona de inyección y vómitos.
	Contraindicaciones	-Alergia al compuesto, hipercalcemia preexistente, osteopatía metabólica diferente a osteoporosis, elevación inexplicada de fosfatasa alcalina, radioterapia previa sobre esqueleto, insuficiencia renal o hepática severa, embarazo, lactancia.

4.2.6 Recomendaciones

- Las medidas higiénico-nutricionales son consideradas como el primer escalón para la prevención o el tratamiento (nivel B).
- Debe realizarse un DEXA a todos los pacientes con factores de riesgo y en particular a los de mayor edad o con historia de fracturas patológicas o tras mínimos traumatismos (nivel B).

- Se deben descartar causas de osteoporosis secundaria (nivel A).
- Aunque existen pocos estudios farmacológicos en la población VIH, su metodología y diseño nos revela la eficacia y seguridad de los bifosfonatos (alendronato y zoledronato) para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes VIH y con tratamiento antirretroviral. Sin embargo, puesto que el seguimiento de los estudios realizados es relativamente corto (unos dos años), es preciso evaluar la seguridad a más largo plazo (nivel B).
- Es posible que otros bifosfonatos presenten similares resultados (nivel B).
- Se precisan estudios que analicen la eficacia y seguridad de otros grupos terapéuticos en pacientes VIH (nivel B).

5. OSTEONECROSIS EN LA INFECCIÓN VIH

5.1 INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis, también conocida como necrosis aséptica, necrosis isquémica, osteocondritis disecante o necrosis avascular, se describió por primera vez en los años 60. Se define como la muerte de hueso in situ debido a la falta de sangre arterial⁹⁴. La necrosis avascular o NAV afecta al hueso subcondral, situado directamente por debajo de las superficies articulares del hueso. La NAV se da con más frecuencia en la cabeza del fémur pero aparece también en la cabeza humeral, en el extremo inferior del fémur a la altura de la rodilla, y con menos frecuencia, en los huesos de las manos y los pies.

El primer caso de osteonecrosis de cadera (OTNC) en un paciente con infección por VIH se publicó en 1990⁹⁵ tras iniciar tratamiento antirretroviral eficaz (TARV). A este se añadieron rápidamente otros más entre 1991 y 1993⁹⁶ y se relacionaron con la propia infección VIH, con la terapia antirretroviral o con un fármaco en particular. En los últimos años se ha observado una incidencia creciente de osteonecrosis y fracturas patológicas en los mismos, sobre todo desde la generalización TARV^{3,97}. Esto hizo que inicialmente se atribuyera un papel importante en su desarrollo al tratamiento antirretroviral pero los distintos estudios de casos y controles realizados no confirman por el momento esta hipótesis.^{3,4}

Los aspectos relacionados con la fisiopatogenia y los factores de riesgo se contemplan en el capítulo 2, "Bases fisiopatológicas".

5.2 TIPOS Y CLASIFICACIÓN

Podemos encontrar dos tipos de osteonecrosis dependiendo de la afectación:

- Osteonecrosis simple.
- Osteonecrosis múltiple. Presencia de osteonecrosis en 3 o más territorios óseos. Esta es una complicación infrecuente ya que afecta sólo al 3% de los pacientes con osteonecrosis sin embargo es tremendamente incapacitante. Con frecuencia está infradiagnosticada y se suele detectar en estadíos avanzados. En un estudio de Gutiérrez et al describieron 54 pacientes VIH con osteonecrosis y se encontró afectación de 2 o mas localizaciones en el 46% de los casos³.

La clasificación se realiza principalmente mediante pruebas de imagen, diferenciándose dos periodos: precolapso y postcolapso. En la tabla 17 podemos ver la clasificación a partir de la cual se realizará el tratamiento.

5.3 CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA:

En población general aparece en personas menores de 40 años, varones (8:1). La alteración suele ser bilateral, sobre todo si afecta a la cadera hasta en un 55% de los casos tras 2 años de seguimiento. Lo mismo sucede en los pacientes VIH^{94,98}.

Aunque su presentación puede ser aguda, lo habitual es que sea insidiosa con un periodo variable de tiempo desde su aparición hasta su fase sintomática. La clínica suele ser dolor de carácter mecánico e impotencia funcional progresiva a nivel de la articulación afectada. El dolor puede ser fijo ó irradiarse. En el caso de la OTNC el síntoma principal es el dolor, habitualmente localizado en la región inguinal y en la cara anterior del muslo. La movilidad articular puede estar preservada en fases iniciales de la enfermedad, pero suele comprometerse de forma gradual. La NAV de los pequeños huesos de las manos o pies aunque suele cursar con dolor, presenta poca limitación funcional. (Tabla 18)

Tabla 18. Manifestaciones clínicas de la NAV

- Presentación aguda en pocas ocasiones
- Inicio insidioso
- Movilidad preservada en fases iniciales
- Molestia-dolor leve a moderado a nivel periarticular. Puede ser fijo o irradiarse
- El dolor provoca impotencia funcional
- 85% presentan afectación de una o ambas cabezas femorales. Cursa con dolor en región inguinal y cara anterior del muslo.
- El dolor puede aumentar o aparecer con la carga de peso o con los movimientos

La exploración física suele ser anodina. En alguna ocasión puede aparecer dolor a la palpación ó a la movilización de la articulación, pero no es habitual.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con osteoartritis, artrosis ó artritis reumatoide, aunque los antecedentes del paciente ó la exposición a factores de riesgo pueden hacernos sospechar la existencia de una osteonecrosis.

5.4 DIAGNÓSTICO:

Se llega al diagnóstico de confirmación con técnicas de imagen: Rx, TAC, RMN y/o gammagrafía ósea. La especificidad de estas técnicas es alta pero la sensibilidad es variable.⁹⁹

Las alteraciones en la radiología convencional suelen aparecer en fases tardías. En Rx posteroanterior y de perfil se observa a nivel de la articulación esclerosis con geodas, lesión subcondral, colapso óseo y degeneración articular secundaria. Las alteraciones objetivadas son variables en función de la gravedad de la situación (Tabla 17). Es una técnica bastante fiable, aunque su sensibilidad es de un 40%, es barata y sencilla de realizar, por este motivo es la técnica diagnóstica inicial de elección.

La correlación entre los hallazgos observados en la Rx y el TAC óseo es muy buena. Los hallazgos son casi idénticos. Las dos técnicas tienen la misma sensibilidad pero el TAC nos permite distinguir mejor los cambios observados en la articulación sobre todo a nivel subcondral.

La gammagrafía ósea, a pesar de ser una prueba poco específica, es especialmente útil en las fases iniciales, cuando no se observan todavía cambios en la radiología simple, siendo además muy útil para realizar un rastreo de NAV en otras zonas potencialmente afectadas. La gammagrafía nos suele mostrar un aumento de la captación del radioisótopo como resultado de la actividad metabólica que se produce alrededor de la zona necrótica (Fig 1). En fases muy tempranas puede mostrar áreas frías debido a la falta de captación del radioisótopo. Su sensibilidad ronda el 70% por lo que es muy importante tener en cuenta que en fases de precolápsos puede ser normal.

La RMN tiene una sensibilidad de un 91% siendo por ello la técnica no invasiva, más sensible en el diagnóstico de osteonecrosis, especialmente en fases tempranas de la enfermedad. Las secuencias de eco de espín con gadolinio y con supresión grasa pueden llegar a mejorar especificidad de la técnica. Es la mejor técnica de imagen para detectar la osteonecrosis, sobre todo en estadios precoces y nos permite una

valoración más precisa del tamaño de la lesión. En este caso se observan alteraciones de señal que identifican alteraciones de vascularización ósea. En las fases iniciales se observa edema por estasis traduciéndose en una lesión hipodensa en T₁. En la fase de reparación mesenquimal aparecen imágenes en forma de bandas o anillos de baja señal en T₁ y alta en T₂. (Tabla 19) (Fig 1)

Tabla 19. Técnicas diagnósticas de la NAV.

TÉCNICA	SENSIBILIDAD	ELECCIÓN	APARICION DE ALTERACIONES	HALLAZGOS
Radiología normal	40%	Inicial de elección por coste y sencillez	Fases tardías	esclerosis con geodas, lesión subcondral, colapso óseo y degeneración articular secundaria
TAC	40%	Superponible a la anterior	Fases tardías.	Además de lo anterior visualiza cambios en la articulación a nivel subcondral.
Gammagrafía ósea	70%	Muy útil cuando todavía no se observan lesiones en la Rx. Útil en rastreo de NAV en otras zonas.	Fases iniciales. En fases de precolapso puede ser normal.	aumento de la captación del radioisótopo como resultado de la actividad metabólica que se produce alrededor de la zona necrótica.
RNM	91%	Técnica de elección. Precisa el tamaño de la lesión	Fases iniciales	Identifica alteraciones de vascularización ósea. En la fase de reparación mesenquimal aparecen imágenes en forma de bandas o anillos de baja señal en T ₁ y alta en T ₂

La valoración inicial de un paciente con sospecha de osteonecrosis podría ser la que aparece reflejada en un algoritmo (figura 2)^{99,100}. Es fundamental iniciar el estudio con la Rx que es la prueba más sencilla, sensible y barata, no sólo de la articulación que se sospecha afecta, sino también de la contralateral, dada la frecuencia de la bilateralidad. La secuencia posterior de las pruebas a realizar depende de la intensidad de la sospecha de osteonecrosis, y los resultados de las pruebas ya realizadas. Algunos ejemplos aparecen en la figura 2.

Una vez diagnosticado el paciente, se hace necesaria una valoración de la gravedad de la situación (tabla 17) para decidir el tratamiento a seguir¹⁰⁰.

5.5 TRATAMIENTO:

En estos momentos disponemos de recomendaciones de tratamiento basadas en las de la población no infectada y elaboradas por expertos a falta más de estudios y/o ensayos clínicos dada la baja prevalencia de la patología (tabla 20)^{100,101}.

El tratamiento va a depender de lo avanzada que esté la enfermedad. Así en estadios 0-1A se recomienda realizar controles periódicos de imagen con frecuencia variable en función de la situación del paciente. Además, se debería realizar una historia clínica completa buscando los factores de riesgo de osteonecrosis que aparecen en el paciente para así actuar sobre ellos y perder peso para descargar la articulación. Si es necesario se pueden tomar analgésicos.

Si ya nos encontramos en un estadio 1B-2C. En este caso ya se plantean maniobras más agresivas de descompresión ósea para mejorar la vascularización ósea. En algunos estudios se ha puesto de manifiesto la eficacia de la descompresión y tratamiento conservador frente a únicamente tratamiento conservador para prevenir la progresión. También se han utilizado injertos óseos junto con la descompresión ósea¹⁰⁰.

Otra técnica quirúrgica es la osteotomía. Consiste en un corte y rotación del hueso para poner la superficie desvascularizada en mínimo contacto con otros huesos de la articulación. El problema aparece en caso de progresión de la osteonecrosis y necesidad de artroplastia y reemplazamiento total de la articulación.

En estadios 4B, 5 y 6 la cirugía es lo claramente indicado y más concretamente la artroplastia completa. El problema radica en que nuestros pacientes son jóvenes y pueden necesitar un recambio protésico. Existen otras técnicas quirúrgicas como endoprótesis, sustitución de superficie articular, artroplastia, y artrodesis, pero su eficacia a largo plazo es menor^{100,101}.

En cuanto a los estadios 3A y 4A, la actitud terapéutica va a depender de la gravedad de la lesión.

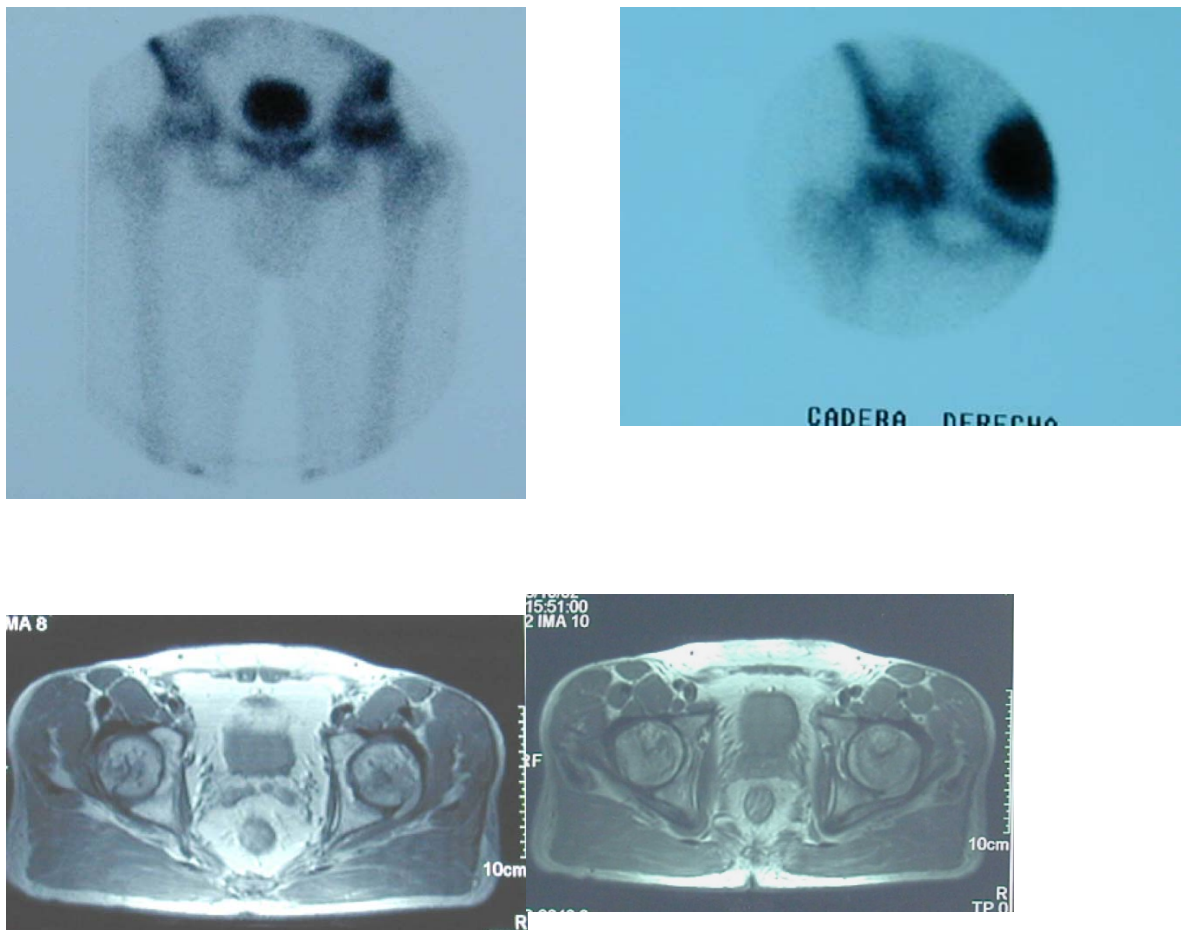
En general, lo más importante es la prevención y el diagnóstico precoz para evitar su aparición y evitar problemas posteriores.

Al no estar relacionada claramente con el tratamiento antirretroviral no hay que cambiarlo. Lo más importante es tratar las situaciones predisponentes: evitar el abuso de alcohol, corregir las hiperlipemias y controlar la administración de corticoides y anabolizantes¹⁰².

5.6 RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar una RNM en aquellos pacientes con sospecha de NAV por su especificidad frente a otras técnicas diagnósticas. (Nivel A-II).
2. Se recomienda actuar sobre las situaciones predisponentes de la NAV especialmente tabaquismo, alcohol y uso de corticoides. (Nivel A-I)
3. No se recomienda el cambio del TARV en un paciente con NAV. (Nivel B-III)
4. En estadios avanzados de la enfermedad la recomendación terapéutica es la quirúrgica. (Nivel A-I).

Figura 1: Gammagrafía ósea y RMN de pacientes con osteonecrosis de cadera.



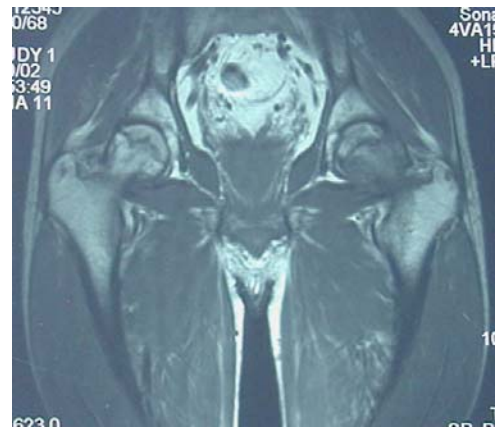
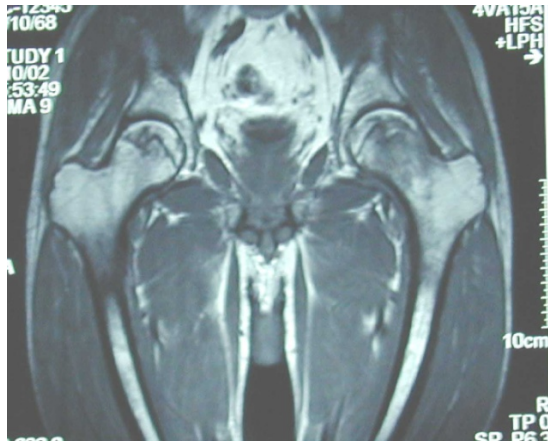


Figura 2.- algoritmo diagnóstico osteonecrosis

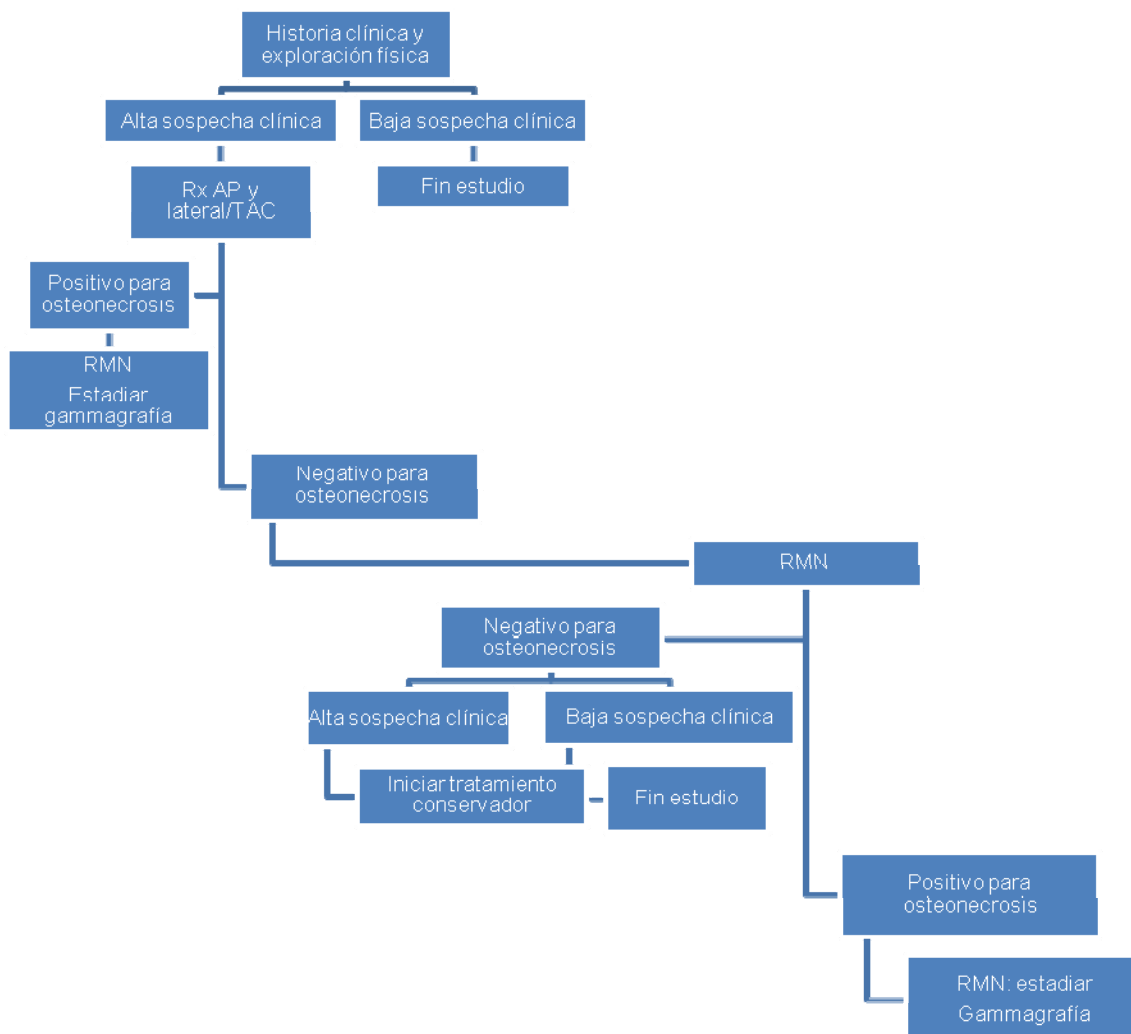


Tabla 17.- Clasificación de la osteonecrosis:

- Estadio 0: Diagnóstico histológico (todas las pruebas de imagen son normales)
- Estadio 1: Rx simple y TAC normales con estudio por RMN o estudio histológico positivo. La extensión del compromiso se define como:
 - A) <15%
 - B) entre el 15 y el 30%;
 - C) >30%
- Estadio 2: Estudio con RX simple positiva pero sin colapso. La extensión se clasifica igualmente como A, B, C.
- Estadio 3: Signos tempranos de aplanamiento y de imagen en “semilunar”. Se puede requerir estudio con TAC. El grado de extensión se clasifica como A, B, C pero se puede precisar el grado de depresión ósea (mn).
- Estadio 4: Aplanamiento de la cabeza femoral o evidencia de colapso
- Estadio 5: Similar al 4 más pérdida del espacio articular
- Estadio 6: Similar al 5 más destrucción de la articulación

(Clasificación ARCO. Pavelka K. Osteonecrosis. Ballieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000; 14:399-414).

Tabla 20: Recomendaciones para el manejo de la osteonecrosis

Prevención/monitorización	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de riesgos (limitar toma de esteroides, tabaco y alcohol) • Casos asintomáticos con afectación de <15% de la cabeza femoral, seguir con controles de RMN cada 3-6 meses durante un año y luego cada 6 meses un año y finalmente una vez al año para valorar progresión
	○

ESTADIOS	0-1A	1B-2C	3A-4A	4B-5-6
TRATAMIENTO	Controles periódicos de imagen Corregir factores de riesgo. Control de peso Analgesia si precisa	Maniobras de descompresión para mejorar la vascularización Injertos óseos Osteotomía Tratamiento conservador: <ul style="list-style-type: none"> • Disminuir la carga de peso sobre la articulación afecta • Eliminar ó reducir los factores de riesgo Analgesia si precisa	Dependerá de la gravedad de la lesión optándose por técnicas quirúrgicas o tratamiento mas conservador	Artroplastia Endoprótesis en pacientes jóvenes

6. INFECCIONES Y TUMORES OSTEOARTICULARES

6.1. INFECCIONES OSTEOARTICULARES (IOA)

6.1.1 Introducción

- Las IOA son la patología osteo-articular más frecuente en los pacientes con infección por el VIH. La prevalencia es superior a la de la población general y varía entre el 0,15%-33% dependiendo del diseño de los estudios, las características de los pacientes incluidos, y de la influencia del TARV^{103,104}.
- En la mayoría de las series las IOA se describen en mayor porcentaje en los UDVP (usuarios de drogas vía parenteral), sin diferencias significativas en la incidencia y características clínicas en los estudios comparativos entre UDVP con y sin infección por el VIH. Hay evidencias de que, como grupo y en los no UDVP, los pacientes con infección por el VIH tienen mayor susceptibilidad que los no infectados¹⁰⁵.

- En general los organismos piógenos predominan con linfocitos CD4 >250 células/mm³ y los patógenos oportunistas suelen aparecer en estadios avanzados de la infección por el VIH, con linfocitos CD4 <100 células/mm³.
- En la era TARV se ha comunicado un aumento en la incidencia de IOA y neoplasias óseas, con aparición de nuevos síndromes por reconstitución inmune^{56,106-108}.

En España la prevalencia de las IOA es del 3,6%, la mayoría en UDVP. El germen causal más frecuente es el *S. aureus*¹⁰⁹⁻¹¹¹.

6.1.2 Clasificación.

Tabla 21

- Infección de la articulación, por vía hematógena o por contigüidad a partir de infecciones en tejidos vecinos.
- Infección de la cortical, la médula o ambas estructuras óseas, por vía hematógena o por contigüidad.

La **Espondilodiscitis** (ED) es la afectación de dos cuerpos vertebrales contiguos y el disco intervertebral.

Desde el punto de vista de la extensión anatómica se distinguen 4 estadios:

- *Estadio I: OM medular.* Metástasis hematógena en la médula
- *Estadio II: OM superficial.* Invasión del periostio a partir de una infección contigua
- *Estadio III: OM localizada.* Secuestro del hueso cortical bien delimitado
- *Estadio IV: OM difusa.* Extensión por la mayor parte o la totalidad de la sección del hueso

6.1.3 Etiología.

Cualquier microorganismo capaz de causar infecciones de partes blandas o diseminación hematógena puede causar una IOA en los pacientes con infección por el VIH.

Tabla 22

BACTERIAS	CON MÁS FRECUENCIA: <i>Staphylococcus aureus</i> (30%-80%)
	CON MENOS FRECUENCIA: <ul style="list-style-type: none"> – Estreptococos (el más frecuente <i>Streptococcus pneumoniae</i>) – BGN (Enterobacterias, <i>Pseudomonas</i> spp, <i>Haemophilus</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Bartonella</i>) – <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – <i>Nocardia asteroides</i> – <i>Treponema pallidum</i>
	MICOBACTERIAS: <ul style="list-style-type: none"> – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> causa el 2%-14% de las IOA – Entre las atípicas, <i>M. haemophilum</i> y <i>M. kansasii</i> son las causantes de un 80% de los casos. Se han descrito infecciones por <i>Mycobacterium avium</i> Complex, <i>M. xenopi</i>, <i>M. terrae</i>, <i>M. fortuitum</i>, <i>M. szulgai</i> y <i>M. bovis</i>
HONGOS	CON MÁS FRECUENCIA: <i>Candida albicans</i>
	CON MENOS FRECUENCIA: <ul style="list-style-type: none"> – <i>C. glabrata</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Sporothrix schenckii</i>, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Mucor</i> spp, <i>Penicillium marneffeii</i>, <i>Coccidioides immitis</i>
OTROS	EXCEPCIONALMENTE: <ul style="list-style-type: none"> – amebas, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Prototheca wickerhamii</i>

6.1.4 Clínica. Tablas 23, 24 y 25^{112,120}

- Es similar a la de los pacientes no infectados por el VIH. Se pueden presentar cuadros atípicos en función de la etiología, el grado de inmunosupresión o en el contexto de un SIRI(Síndrome Inflamatorio de Respuesta Inmune)

Tabla 23: ARTRITIS INFECCIOSA

<ul style="list-style-type: none"> • Es la IOA más prevalente (23%). • Es más frecuente en UDVP. • La mayoría son hombres, de edad más joven que los no infectados por el VIH. • Los organismos piógenos son los agentes etiológicos más frecuentes. • La historia natural es similar a la de la población general.
LOCALIZACIÓN:
<ul style="list-style-type: none"> • Puede afectarse cualquier articulación. Con mayor frecuencia afecta a grandes articulaciones como rodilla y cadera. Puede ser poliarticular. • En pacientes hemofílicos afecta a las articulaciones con artropatía del hemofílico.
SÍNTOMAS
<ul style="list-style-type: none"> • Evolucionan en pocos días o semanas. <ul style="list-style-type: none"> – Fiebre (40%-60%), generalmente <39° y sin escalofríos. – Dolor (75%) y restricción de la movilidad en la articulación. – En algunos casos es la forma de presentación de una endocarditis infecciosa (UDVP). • Al tuberculosa: fiebre y síntomas sistémicos de semanas a meses de evolución y con frecuencia afectación de partes blandas con formación de abscesos y OM concomitante. • Al por Micobacterias atípicas: suele afectar a pacientes muy inmunosuprimidos, a menudo es poliarticular y en el 50% de los casos hay lesiones cutáneas y tractos fistulosos. • Al por <i>C. albicans</i>: más frecuente en los UDVP, probablemente en relación con el consumo de heroína marrón mezclada con limón contaminado. Tras una candidemia con fiebre, hay una segunda fase caracterizada por lesiones cutáneas (foliculitis y nódulos, en cara, cuero cabelludo y pecho), endoftalmítis y artritis, con más frecuencia en articulaciones condro-costales y esterno-clavicular.
EXPLORACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Tumefacción, eritema, calor y dolor a la movilización, con limitación de los movimientos pasivos y activos. Los signos pueden ser poco evidentes en articulaciones profundas.

Tabla 24: OSTEOMIELITIS

<ul style="list-style-type: none"> • Es la segunda IOA más prevalente (según series 0.9%-20%). • Es más frecuente en UDVP. • <i>S. aureus</i> es el patógeno más común (hasta el 48%) seguido de las micobacterias atípicas y <i>M. tuberculosis</i>. Puede ser polimicrobiana. • Tiende a aparecer con menos nivel de linfocitos CD4 (<250 células/mm³) que la AI. Es una infección más grave, con mortalidad más elevada (hasta del 20%).
<p>LOCALIZACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con más frecuencia en columna vertebral, tibia, huesos de la muñeca, cabeza femoral y costillas, aunque cualquier hueso puede verse afectado. • OM tuberculosa: suele afectar a las metáfisis de huesos largos de las extremidades inferiores y a los huesos de manos y pies, y puede ser multifocal. <ul style="list-style-type: none"> ▪ La ED constituye el 50%-60% de las tuberculosis osteo-articulares. <ul style="list-style-type: none"> — Afecta típicamente a cuerpos vertebrales contiguos y espacios discales, con mayor frecuencia en la región torácica y lumbar aunque está descrita en región cervical y sacra. — La infección suele comenzar en la parte anterior del cuerpo vertebral, extendiéndose al disco y cuerpo vertebral adyacente, respetando el arco posterior (Mal de Pott). — Suele haber extensión a tejidos blandos con formación de abscesos. — Están descritas formas atípicas sin afectación del disco, osteolisis y esclerosis ósea con afectación única o en múltiples focos no contiguos, y afectación de arcos posteriores. • OM por micobacterias atípicas: afecta con más frecuencia a la columna vertebral, tibia, costillas, rodilla, calcáneo. Se han descrito casos dentro del SIRI. • OM por <i>Candida</i>: suele afectar a las vértebras torácicas y lumbares. • AB: hay osteomielitis en 1/3 de los casos, afectando con más frecuencia a huesos largos (tibia, radio).
<p>EXPLORACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación local, eritema, edema y disminución de la movilidad. En ocasiones supuración a través de una fístula. • OM tuberculosa: puede manifestarse como un “absceso frío”, que puede drenar espontáneamente. • OM por micobacterias atípicas: suele haber afectación circundante con formación de abscesos. • AB: hay lesiones cutáneas similares a las del Sarcoma de Kaposi.

Tabla 25: INFECCIONES ASOCIADAS A IMPLANTES (PRÓTESIS Y MATERIAL DE OSTEOSÍNTESIS)

<ul style="list-style-type: none"> • Los agentes causales más frecuentes son <i>S. aureus</i> y coagulasa-negativos, estreptococos, enterococos y BGN. • Descritas fundamentalmente en hemofílicos con artroplastia de cadera y rodilla. • La incidencia es de 9,8%, sin diferencias con los no infectados por el VIH, excepto que en los infectados por VIH son más tardías.
--

6.1.5 Diagnóstico. Tablas 26 y 27^{62,121-123}

- No difiere del de la población general.
- Puede ser difícil por la localización de la infección en focos poco habituales y por el uso previo de antibióticos no prescritos.
- En estadios avanzados de la infección por el VIH, el paciente puede tener múltiples síntomas sistémicos que enmascaren los osteo-articulares.
- Con cultivo del material drenado del área afecta y del aspirado del líquido sinovial, hemocultivos, y biopsia ósea y sinovial se identifica la causa hasta en el 80% de los casos. Son polimicrobianas en un 15%-30%.

Tabla 26: ARTRITIS INFECCIOSA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	Osteo-artritis Artritis psoriásica Artritis reumatoide Gota Pseudogota Hemartrosis Traumatismo Bursitis Celulitis Enfermedad de Lyme
ANALÍTICA GENERAL	
VSG y PCR	Elevadas. Útiles para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.
PPD	
ECOGRAFÍA	Útil para detectar líquido articular. Guía la punción para artrocentesis.
EXAMEN DEL LÍQUIDO SINOVIAL (siempre antes de iniciar el tratamiento)	<ul style="list-style-type: none"> - Aspecto macroscópico: turbio, de color amarillo-verdoso. - Recuento celular: suele contener >50.000 células/mL, con >75% de polimorfonucleares. Puede haber menos cantidad por leucopenia periférica. - Determinación de glucosa (baja) y proteínas (elevadas). - Detección de Ag bacterianos en situaciones específicas (Ag neumocócico o del estreptococo del grupo B). - Estudio microbiológico (positivo en el 36%-63%): tinción de Gram y cultivo en medio aerobio y anaerobio del líquido sinovial. Cultivo en medios específicos para micobacterias y hongos.
BIOPSIA SINOVIAL	Cultivo en caso de sospecha de infección por hongos o micobacterias.
HEMOCULTIVOS	Positivos en un 25% de los casos.
PRUEBAS SEROLÓGICAS	Frente a <i>Brucella</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , virus.
CULTIVO EN MEDIO Thayer-Martin	Frotis faríngeo, uretral/cervical y rectal (en el adulto sexualmente activo).
TÉCNICAS DE IMAGEN: Las alteraciones son similares a los pacientes sin infección por el VIH	
Rx simple de la articulación afecta y la contralateral	Derrame articular, erosiones óseas, osteoporosis, borramiento de los márgenes articulares con estrechamiento del espacio articular. Se observan a las 2-4 semanas de evolución.
Gammagrafía con Ga ⁶⁷ o leucocitos marcados con Tc ⁹⁹	Si el diagnóstico clínico es dudoso, especialmente en caso de articulaciones axiales e intervertebrales (Ga ⁶⁷) y en caso de infección de prótesis (Tc ⁹⁹).
TAC y RMN	Osteoporosis yuxta-articular, erosiones óseas periféricas, esclerosis, estrechamiento del espacio articular con destrucción de la cortical y derrame articular, y aumento de partes blandas. Más sensibles para evaluar OM concomitante y abscesos periarticulares. Más útiles para el estudio de articulaciones difíciles de evaluar con la exploración. La RMN es más sensible para detectar cambios precoces y extensión a tejidos circundantes.

Tabla 27: OSTEOMIELITIS

Suele haber retraso diagnóstico de dos a seis meses por síntomas inespecíficos o datos radiológicos poco claros. Con frecuencia se requiere biopsia ósea.	
ANALÍTICA GENERAL	
LINFOCITOS CD4/mm³	En general más bajos que en la AI.
VSG y PCR	Elevadas. Útiles para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.
PPD	
HEMOCULTIVOS	Positivos en el 20%-50%.
EXAMEN del material obtenido por punción-aspiración o biopsia del hueso, vía transcutánea guiada por TAC o durante el acto quirúrgico (siempre antes de iniciar el tratamiento antibiótico)	
<ul style="list-style-type: none"> - Tinción de Gram y cultivos en medio aerobio, anaerobio y medios para aislamiento de micobacterias y hongos. Se identifica el patógeno en un 40%-72%. - Biopsia ósea: necrosis ósea, reabsorción y exudado inflamatorio. 	
CULTIVO del exudado de una fístula	Valorable en caso de <i>S. aureus</i> .
TÉCNICAS DE IMAGEN: los hallazgos pueden ser inespecíficos, estableciéndose el diagnóstico diferencial con fracturas, neoplasias y alteraciones metabólicas	
Rx simple del hueso afecto y contralateral	<ul style="list-style-type: none"> - Poco sensible en la detección de OM precoz (no hay cambios hasta 10-14 días después del inicio de la infección). - Lesiones líticas y reacción perióstica. - OM tuberculosa: erosión de cuerpos vertebrales anteriores con deformidad. Puede verse masa de partes blandas. En un 50% hay evidencia de tuberculosis pulmonar en la Rx de tórax. - AB: se evidencian desde focos osteolíticos bien definidos a lesiones mal definidas con destrucción extensa de la cortical y reacción perióstica y afectación de partes blandas.
Gammagrafía con Ga ⁶⁷ o con leucocitos marcados con Tc ⁹⁹	<ul style="list-style-type: none"> - Más sensible para la detección de OM precoz. - La gammagrafía con Tc suele ser positiva a partir del segundo día de evolución clínica. Tiene baja especificidad y alto valor predictivo negativo - La gammagrafía con galio se utiliza en caso de ED.
TAC	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de partes blandas, reacción perióstica, alteraciones medulares, erosiones corticales focales. - OM tuberculosa: destrucción de la cortical de los cuerpos vertebrales, calcificaciones en tejidos blandos paravertebrales y abscesos. - AB: lesiones líticas no escleróticas bien definidas.
RMN	<ul style="list-style-type: none"> - Más sensible para detectar alteraciones medulares (edema) y lesiones inflamatorias asociadas de los tejidos blandos. - Sensibilidad del 82%-100% y especificidad 53%-94%. - Es la prueba de elección para la evaluación de ED. Tiene mayor sensibilidad en estadios más precoces, mejor definición de las masas paravertebrales y posibilita la distinción entre infecciones piógenas o tuberculosas.

6.1.6 Tratamiento¹²⁴⁻¹²⁷

- No hay estudios randomizados que evalúen el tratamiento de las IOA.
- En general similar al de la población no infectada por el VIH. La respuesta es similar aunque a veces es necesario un tratamiento más prolongado.

ARTRITIS INFECCIOSA. Tablas 28, 29, 30 y 31

- La presencia del VIH no parece modificar las características ni el curso clínico de la AI y casi el 100% de los pacientes se recuperan con los antibióticos adecuados. Se precisa cirugía diagnóstica o terapéutica en el 40%.
- No hay evidencias sobre la duración óptima del tratamiento, en general 2-4 semanas. Debe administrarse por vía iv al menos durante dos semanas o hasta la mejoría.
- Los síntomas y los reactantes de fase aguda son útiles para decidir la suspensión.

Tabla 28

ARTRITIS INFECCIOSA: TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO	
<ul style="list-style-type: none"> • No existen estudios randomizados que evalúen las distintas opciones. • El tratamiento antibiótico empírico es urgente para evitar la lesión articular. • Se basará en la cobertura del microorganismo más probable, la tinción de Gram y la clínica. • Posteriormente se ajustará en función de los cultivos y la sensibilidad antimicrobiana. 	
PRESENCIA DE GÉRMEENES EN LA TINCIÓN DE GRAM	
▪ Cocos gram-negativos	
De elección	Ceftriaxona 1 g/día im o iv, o cefotaxima 1 g/8h iv.
Alergia a penicilina, toxicidad	Ciprofloxacino 400 mg/12h iv o 750 mg/12h vo, u ofloxacino 400 mg/12h iv o vo.
▪ Cocos gram-positivos	
De elección	Cloxacilina 2 g/4h iv, o cefazolina 2g/8h iv, con/sin gentamicina 3-5 mg/kg/día im o iv (3-5 días).
Infección grave o Riesgo de SARM o Alergia a penicilina	<p>Vancomicina 15-20 mg/kg/8-12h iv, o linezolid 600 mg/12h iv u oral, o daptomicina 6 mg/kg/día ± gentamicina 3-5 mg/kg/día im o iv (3-5 días).</p> <ul style="list-style-type: none"> — En pacientes con SARM los resultados con linezolid y daptomicina se basan en resultados de estudios abiertos u observacionales. No existe información que sugieran superioridad a la vancomicina y suelen reservarse para paciente resistentes, alérgicos o intolerantes a vancomicina, o que no responden tras 3-5 días de terapia. — La tigeciclina se reserva para artritis sépticas sin otras opciones de tratamiento.
▪ Bacilos gram-negativos	
De elección	Ceftriaxona 2 g/día im o iv, o cefotaxima 2 g/8h iv ± amikacina 15 mg/kg/día (3-5 días). UDVP, o inmunosupresión significativa o antibioterapia previa (3 meses): pauta activa contra <i>Pseudomonas</i> y enterobacterias productoras de BLEAs. Sustituir ceftriaxona o cefotaxima por carbapenem.
Alergia a penicilina	Ciprofloxacino 400 mg/8-12h iv o 750 mg/12h vo con amikacina 15 mg/kg/día im o iv (3-5 días), o monoterapia con tigeciclina iv 100 mg iv seguidos de 50 mg/12 h iv.
TINCIÓN DE GRAM NEGATIVA O IMPOSIBILIDAD DE EFECTUARLA	
De elección	Cloxacilina 2g/4h iv, asociada a ceftriaxona 1-2 g/día im o iv o cefotaxima 1-2 g/8h iv. UDVP, inmunosupresión significativa o antibioterapia previa (3 meses): carbapenem asociado a vancomicina, o linezolid o daptomicina.
Alergia a penicilina	Asociación de vancomicina 15-20 mg/kg/8-12 h iv, linezolid 600 mg/12h iv u oral o daptomicina 6-8 mg/Kg/día con amikacina 15 mg/kg/día im o iv o ciprofloxacino 400 mg/8-12h iv o 750 mg/12 vo o monoterapia con tigeciclina 100 mg iv seguidos de 50 mg/12h iv.

Tabla 29

AI TUBERCULOSA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ El tratamiento es similar al de los pacientes sin infección por el VIH.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isoniacida y rifampicina (9-12 meses) y pirazinamida (2 meses). Debe añadirse un cuarto fármaco (etambutol o estreptomina) si existe riesgo de que la infección esté producida por una cepa resistente, hasta disponer del antibiograma.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En pacientes tratados con inhibidores de proteasa sustituir rifampicina por rifabutina. ▪ No se aconseja cambio de TARVe.
Al por MICOBACTERIAS ATÍPICAS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>M. haemophilum</i>: rifampicina asociada a clofazimina, ciprofloxacino, doxiciclina, claritromicina, amikacina o minociclina.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>M. kansasii</i>: isoniacida, rifampicina y etambutol.

Tabla 30

AI POR HONGOS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Candida albicans</i> <ul style="list-style-type: none"> — Fluconazol vo 400 mg/24h, al menos 6 semanas. — Formulación lipídica de Anfotericina B, 3-5 mg/Kg/24 h iv, al menos dos semanas, seguido de fluconazol oral, hasta completar al menos 6 semanas. — Caspofungina dosis de carga 70 mg, posteriormente 50 mg/24h iv.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>C. glabrata</i> y <i>krusei</i> <ul style="list-style-type: none"> — Anfotericina B unas semanas, seguido de voriconazol. — Equinocandina.

Tabla 31

OTRAS MEDIDAS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En fase inicial inmovilizar la articulación (generalmente en extensión). ▪ Movilización pasiva cuando el dolor mejora para evitar contracturas, reducir la atrofia muscular y facilitar la nutrición del cartílago.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artrocentesis y drenaje de la cavidad articular, diariamente o más a menudo según la acumulación del líquido.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desbridamiento y drenaje quirúrgico en caso de: <ul style="list-style-type: none"> — Artritis coxo-femoral. — Líquido espeso o adherencias que tabican el espacio articular e impiden el drenaje completo. — Evolución clínica desfavorable o cultivo persistentemente positivo a los 5 días de tratamiento. — Infección aguda de una prótesis articular, siempre que permanezca fija y estable.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento sintomático del dolor.

OSTEOMIELITIS (OM). Tablas 32, 33 y 34

- El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico.
- Generalmente se requiere tratamiento médico y quirúrgico, resultando en la curación en el 90% de los casos.
- La evolución post-operatoria dependerá de si se trata de cirugía programada o urgente, de la co-existencia de problemas médicos, y el estadio de la enfermedad.
- Es fundamental el soporte nutricional preoperatorio.
- La duración óptima del tratamiento antibiótico no está bien establecida. En general se mantiene entre 4-6 semanas. En caso de OM vertebral 2 meses. La duración del tratamiento de la OM de evolución crónica no está bien establecido. Si la evolución es favorable el tratamiento puede pasarse a vía oral a partir de la 1^a-2^a semanas, elegido según el resultado del antibiograma.

Tabla 32

OSTEOMIELITIS: TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO
— Cloxacilina 2 g/4h iv asociada a cefotaxima 2 g/8h iv o ceftriaxona 1 g/día.
— UDVP: cloxacilina 2g/4h iv asociada a ceftazidima 2g/8h iv.
— Si alta prevalencia de SARM o infección grave: añadir vancomicina 15-20 mg/kg/8-12h iv, o sustituir cloxacilina por linezolid 600 mg/12h o daptomicina 6-8 mg/Kg/día iv.
— Alergia, toxicidad penicilina: vancomicina 1 g/12h iv o teicoplanina 400 mg/12h iv o clindamicina 600 mg/8h iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv.

Tabla 33

OM por TUBERCULOSIS Y MICOBACTERIAS ATÍPICAS: Similar al de la artritis.
OM POR HONGOS
▪ <i>Candida albicans</i>
— Fluconazol vo 400 mg/24h, 6-12 meses.
— Formulación lipídica de Anfotericina B, 3-5 mg/Kg/24 h iv, al menos dos semanas, seguido de fluconazol 400 mg oral hasta un total de 6-12 meses.
— Caspofungina dosis de carga 70 mg, posteriormente 50 mg/24h iv.
▪ <i>C. glabrata y krusei</i>
— Anfotericina B unas semanas, seguido de voriconazol (duración prolongada).
— Equinocandina.
AB
— No hay estudios randomizados que evalúen el tratamiento y duración óptimos.
— Azitromicina 500 mg/día vo o claritromicina 500 mg/12 h vo, al menos 4-6 semanas.
— Alternativa: doxiciclina 100 mg/12 h. Puede estar indicado un segundo fármaco (rifampicina o gentamicina).

Tabla 34

OTRAS MEDIDAS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se precisa drenaje quirúrgico (cirugía o aspiración percutánea): <ul style="list-style-type: none"> — OM de un hueso largo en estadios II, III o IV, y en estadio I si la fiebre persiste al 3º-4º día de tratamiento o se documenta la existencia de un absceso. — Déficit neurológico, inestabilidad, probabilidad o existencia de deformidades, fallo de la terapia conservadora. La aparición de un absceso epidural es indicación de drenaje urgente, sobre todo si existe lesión neurológica.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ED: es conveniente inmovilizar la columna con una ortesis tóraco- lumbo-sacra para reducir el dolor, mantener la estabilidad y minimizar la deformidad.

6.1.7 Recomendaciones

- El diagnóstico y tratamiento de las IOA en los pacientes con Infección por el VIH es similar al de la población general. (Nivel A-II)
- En éstos pacientes debe tenerse en cuenta el nivel de inmunosupresión, la práctica de riesgo y el tratamiento antirretroviral para un correcto enfoque diagnóstico y terapéutico. (Nivel A-III).

6.2. TUMORES ÓSEOS

6.2.1 Introducción

- La afección tumoral ósea del paciente con infección por el VIH rara vez es primaria y en general forma parte de una enfermedad con expresión sistémica.
- Los tumores óseos primarios tienen una incidencia, clínica, evolución y tratamiento similares a las de la población general.
- El LNH y el SK son los tumores que con mayor frecuencia afectan al sistema osteo-articular en los pacientes con infección por el VIH.

6.2.2 Sarcoma de Kaposi^{128,129}.

Tabla 35

<ul style="list-style-type: none"> ▪ La afectación ósea es rara y generalmente por extensión directa desde una lesión cutánea o ganglionar, o como lesiones metastásicas en el contexto de afectación multifocal con lesiones muco-cutáneas severas. ▪ Cuando hay afectación ósea las localizaciones más frecuentes son la pelvis, cadera, columna y costillas. ▪ En los pacientes con infección por el VIH se han descrito lesiones óseas primarias, sin lesiones cutáneas, en mandíbula y columna vertebral. La afectación articular es excepcional.
CLÍNICA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede ser asintomático o manifestarse como dolor óseo referido al área afectada. ▪ Las lesiones vertebrales pueden producir compresión medular con secuelas neurológicas. El diagnóstico precoz de esas lesiones es esencial.
DIAGNÓSTICO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La biopsia es necesaria para el diagnóstico definitivo. El diagnóstico diferencial se establece con la angiomatosis bacilar (cultivo y estudio histológico). ▪ Radiografía simple: lesiones corticales que varían desde la erosión a la destrucción ósea, con reacción perióstica. ▪ TAC: mejor determinación de lesiones osteolíticas. ▪ RMN: mejor evaluación de lesiones medulares y de partes blandas.
TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay estudios randomizados que evalúen el tratamiento del SK óseo. ▪ Tratamiento: TARV y quimioterapia sistémica. ▪ Radioterapia para alivio del dolor óseo.

6.2.3 Linfoma^{109,130,131}.

Tabla 36

<ul style="list-style-type: none"> ▪ En la población general el Linfoma primario de hueso es una enfermedad rara constituyendo menos del 2% de los linfomas en los adultos y el 3% de los tumores óseos primarios. En los pacientes con infección por el VIH se ha descrito la afectación ósea primaria, en ausencia de afectación extra-ósea, en extremidades inferiores, columna y cráneo. ▪ La afectación ósea ocurre en el 20%-30% de los casos de enfermedad sistémica. Las localizaciones más frecuentes son el cráneo, pelvis, columna y extremidades inferiores, con frecuencia asociado a masa necrótica de partes blandas.
CLÍNICA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ El 80%-90% tienen síntomas B: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. ▪ Dolor y edema en la zona afectada, masa palpable por afectación de tejidos blandos. ▪ Fracturas patológicas, meningitis por afección vertebral y epidural, o paraparesia o radiculopatía por infiltración de la médula espinal. ▪ La mediana de linfocitos CD4 es de 130 células/mm³. ▪ El Linfoma Plasmablástico afecta típicamente a la cavidad oral y mandíbulas. El curso clínico es muy agresivo.
DIAGNÓSTICO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las lesiones pueden ser similares a las de la osteomielitis y se requiere biopsia para el diagnóstico. ▪ Radiografía simple: Lesiones líticas, escleróticas o mixtas. Puede aparecer reacción perióstica con masas de partes blandas. ▪ TAC: lesiones osteolíticas con destrucción extensa de la cortical, esclerosis, reacción perióstica y aumento de partes blandas. ▪ RMN: mejor valoración de afectación de partes blandas adyacentes. ▪ Para el estadio se utiliza la clasificación de Ann Arbor de los linfomas en general.
TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay estudios randomizados que evalúen el tratamiento del linfoma óseo primario. ▪ Tratamiento: quimioterapia, radioterapia y ocasionalmente cirugía. TARV.

6.2.4 Mieloma^{132,133}

- La frecuencia es mayor que en la población general.
- Los pacientes suelen ser más jóvenes, y el curso clínico es más agresivo, a menudo con plasmocitomas extramedulares.
- Se han descrito plasmocitomas solitarios.

6.2.5 Recomendaciones

- El diagnóstico requiere generalmente una biopsia de la zona afectada. (Nivel A-III)
- El TARV debe formar parte del tratamiento. (Nivel A-III)
- Para su tratamiento se requiere además quimioterapia, radioterapia y eventualmente tratamiento quirúrgico. (Nivel A-III)

7. OTRAS ALTERACIONES OSTEOARTICULARES

Desde el inicio de la terapia antirretroviral hasta la actualidad la implantación del TARV (tratamiento antirretroviral eficaz) ha supuesto una notable disminución en la prevalencia de las manifestaciones reumatológicas que actualmente se estima en aproximadamente un 9%⁵⁶, actualmente la preocupación fundamental ronda entorno a la osteopenia, a la osteonecrosis y las infecciones, así mismo una nueva entidad aparece relacionada con el síndrome de reconstitución inmune, no obstante la inducción de la autoinmunidad por el virus puede estar relacionada con la semejanza entre las proteínas del virus y las del huésped o por la inducción de anticuerpos contra proteínas del interior de la célula, es más existe cierta correspondencia entre la glucoproteína gp120 del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia humana) y varios tipos de colágeno¹³⁴. Por otra parte en el VIH sabemos que concurren otros microorganismo capaces de desarrollar artritis como ocurre en el Síndrome de Reiter con infecciones de transmisión sexual¹³⁵. Dentro del abanico de enfermedades que podemos encontrar tenemos.

7.1 MANIFESTACIONES INFLAMATORIAS

7.1.1 Artralgias y mialgias inespecíficas

Es la manifestación más frecuente es de naturaleza reactiva y aparece según las series entre un 20 a 70%¹³⁶. Suelen ser oligoarticulares y afectan a cualquier grupo articular siendo las articulaciones más frecuentes rodillas, hombros y codos. Pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad pero inicialmente se describieron en enfermos más inmunodeprimidos, en estos se describió un síndrome doloroso intenso

de corta duración (*painful articular syndrom*) que precisaba el uso de opiáceos en el 10% de los casos y que precedía a la muerte de los pacientes en los meses siguientes¹³⁷. El tratamiento es sintomático con analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos.

7.1.2 Artritis asociada al VIH

Suele ser aguda de inicio brusco, no erosiva, que puede aparecer como una poliartritis asimétrica de grandes articulaciones; rodillas y tobillos, con o sin fiebre con marcadores negativos (factor reumatoide, ANA (anticuerpos antinucleares) y HLA B27) y asociada al propio virus VIH en líquidos y membranas sinoviales con positividad de la carga viral en líquido sinovial¹³⁹, puede aparecer hasta en un 30-35%¹³⁵⁻¹³⁸. Responde bien a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque también se puede emplear la hidroxiquina, sulfasalazina y dosis bajas de esteroides¹⁴⁰ y suele durar unos 15 días, hasta 6 semanas.

CLINICA	LOCALIZACIÓN DOLOR	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO	MARCADORES
Dolores difusos erráticos sin artritis.	Oligoarticular rodillas, hombros y codos	Painful articular Syndrom	AINES, analgesia	Marcadores negativos
Artritis asimétrica	Grandes articulaciones	Artritis VIH	AINES	Factor reumatoide, ANA y HLA B27 (-)

7.1.3 Espondiloartropatias seronegativas

7.1.3.1 Artritis reactiva

Aparece con un frecuencia 10 veces superior que en la población normal, entre 0,1 al 10% se asocia al HLA- B27 en un 80% de los casos, probablemente está relacionada tanto con el VIH como con otras infecciones concomitantes transmitidas por vía sexual o gastrointestinal. El curso clínico suele ser más grave en forma de oligoartritis asimétrica, suele afectar a miembros inferiores e interfalángicas de manos y pies, con o sin onicodistrofia tienen menor frecuencia de sacroileitis y aparecen más manifestaciones extra articulares (50%) como la balanitis circinada, uretritis, conjuntivitis, queratoderma blenorragico y úlceras orales, siendo más rara la uveitis¹⁴¹. El líquido sinovial es inflamatorio entre 2000 y 10.000 células.

El tratamiento frecuentemente es dificultoso y con escasa respuesta, de elección son los AINES especialmente la Indometacina por su capacidad de inhibir la replicación viral in vitro¹⁴², se ha utilizado también añadida la Sulfasalazina, hidroxyclorequina y el Metotrexato¹⁴³ con un estricto control del paciente ya que se han descrito casos sobre todo en la era preTARGA de neumonia por P. jirovecci.

7.1.3.2 Artritis psoriásica

Puede aparecer en el 25-50 %¹³⁵ de los pacientes, suele ser poliarticular, de miembros inferiores, asimétrica y progresiva se suele acompañar de enteropatía, dactilitis y compromiso ungueal. La psoriasis suele exacerbarse y tiende a progresar conforme declina la inmunidad. Su gravedad se relaciona con la situación inmunológica del paciente, a más inmunodeprimido mayor gravedad. El tratamiento consiste en fármacos modificadores de la enfermedad reumática como el metotrexate y la salazopirina, acompañados de antiinflamatorios no esteroideos. En los casos rebeldes se puede emplear terapia biológica (anti-TNF)¹³⁵ por lo que hay que estar muy pendientes del riesgo infeccioso que esto conlleva especialmente la Tuberculosis.

7.1.3.3 Espondiloartropatías indiferenciadas

Prevalencia de 180 por 100.000 habitantes. Hay pacientes que desarrollan enteritis, oligoartritis, dactilitis, conjuntivitis, uveítis anterior aguda recidivante a veces con sacroileitis entre el 2-11% de los pacientes infectados. El tratamiento suelen ser AINES y si es extensa Sulfasalazina¹⁴⁴.

CLINICA	LOCALIZACIÓN DOLOR	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO	MARCADORE S
Artritis reactiva	Oliogoartritis asimétrica	Se asocia uretritis, balanitis, úlceras orales.	Difícil	HLA B27 + 80%
Artritis psoriásica	Poliartricular, asimétrica y progresiva sobre todo MMII.	Se relaciona situación inmunológica	Inmunomoduladores y anti TNF	No existen

7.2 ENFERMEDADES AUTOINMUNES

7.2.1 Síndrome seco

Conocido como Diffuse infiltrating lymphocytic síndrome, el término fue propuesto en 1989 en una serie de casos de pacientes americanos de origen africano, 10 de los cuales expresaron el antígeno mayor de histocompatibilidad HLA-II DR5^{145,146}. Se caracteriza por una circulación persistente de Linfocitos CD8+, mientras que en el Síndrome de Sjögren clásico son linfocitos CD4, que infiltran múltiples órganos fundamentalmente las glándulas salivares y el pulmón. Clínicamente cursa con xerostomía, xerostalmia y queratoconjuntivitis, puede afectar a glándulas salivares, pulmones, riñones y tracto gastrointestinal, suele cursar con adenopatías y suele ser independiente de autoanticuerpos específicos anti-Ro y anti-La que si están presentes en el S. Sjögren clásico^{145,146}. Responde muy bien al tratamiento corticoideo y desde el uso de la terapia TARV ha disminuido notablemente su incidencia.

7.3 OTRAS MANIFESTACIONES

Vasculitis leucocitoclástica, Vasculitis necrotizante, Purpura de Schölein-henoch,

Vasculitis por hipersensibilidad, PAN (Panarteritis nodosa, Vasculitis inespecífica con infiltrado inflamatorio de neutrófilos y mononucleares, son muy raras en la infección VIH y representan menos del 1 % de todas las vasculitis.

Fibromialgia; Cumple criterios hasta en un 20%, suele acompañarse de síntomas depresivos y predomina más en varones

Lupus eritematoso sistémico; al parecer ejerce un factor protector la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, no obstante se han descrito exacerbaciones del mismo con coinfecciones con virus B y C durante el tratamiento con interferon y Ribavirina, ya que el interferon actúa como activador de este tipo de enfermedades¹⁴⁸.

7.4 TRATAMIENTO

Se basa en el uso de antiinflamatorios y analgésicos. A veces es útil la infiltración de corticoides de las articulaciones afectadas.

La sulfasalazina se ha usado eficazmente en el tratamiento de las espondiloartropatías seronegativas a dosis de 1,5 a 3 gramos diarios. La Hidroxicloroquina tiene un doble efecto antiinflamatorio y antiviral. También y con control estricto se puede usar metotrexato y corticoides.

Etanercept, infliximab y adalimumab son anti-TNF biológicos que se han utilizado en los casos de espondiloartritis rebeldes al tratamiento clásico. Estos fármacos conllevan un aumento del riesgo de infecciones, en especial de tuberculosis, y sólo se deben utilizar por personal con experiencia en el uso de estos medicamentos en las situaciones graves, con control estricto y profilaxis previas de las infecciones.

8. ALTERACIONES OSEAS EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

8.1 CLASIFICACIÓN

Las patologías óseas descritas hasta la actualidad en población pediátrica infectada por el VIH son fundamentalmente la osteonecrosis y la disminución de la masa ósea. Parecen ser dos entidades independientes pues presentan mecanismos patogénicos muy distintos. Hasta el momento no hay descritas alteraciones articulares significativas en niños.

8.2 CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO:

8.2.1 Osteonecrosis: (necrosis aséptica o necrosis avascular)

La disminución del flujo sanguíneo a nivel del hueso en niños infectados por VIH conduce a la necrosis del tejido óseo. La localización más frecuente es a nivel de la cabeza del fémur y se denomina enfermedad de Perthes, la manifestación clínica habitual es el dolor y la impotencia funcional que se manifiesta como “cojera” ipsilateral. Un estudio multicéntrico observacional encontró que la frecuencia de la enfermedad de Perthes se multiplica por nueve en los niños infectados por el VIH, comparados con la población de niños sanos¹⁴⁹.

No hay datos contrastados que demuestren que el tratamiento antirretroviral (TARV) sea un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la osteonecrosis, el uso de corticoides y la hiperlipemia, podrían sin embargo estar asociados a la patogenia de esta enfermedad¹⁵⁰

8.2.2 Disminución de la masa ósea:

La osteopenia-osteoporosis es una enfermedad del hueso que asocia disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y alteraciones de la arquitectura trabecular. Estas alteraciones conllevan una pérdida de la resistencia ósea con aumento del riesgo de fracturas. Las fracturas pueden ser fracturas patológicas grandes o microfracturas con dolor óseo asociado. La OMS define osteopenia en adultos sí la DMO de un individuo

se encuentra disminuida entre 1 y 2,5 DE (desviaciones estándar) por debajo de la normalidad y osteoporosis cuando la DMO está disminuida en más de 2,5 DE por debajo de lo normal para su edad y sexo. En caso de los niños debe utilizarse el escore Z: considerando osteopenia con una puntuación Z entre -1 y $-2,5$ DE y osteoporosis con una puntuación Z menor a $-2,5$ DE. La posición oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, sin embargo, es que no debe utilizarse la clasificación de la OMS para los pacientes menores de 20 años, debiendo emplearse el término “densidad ósea baja para la edad cronológica” para los niños y adolescentes con un valor de escore Z inferior a -2 DE¹⁵¹(ver Figura 3).

Hay pocos datos sobre el papel del TARV en la masa ósea (MO) en niños. En macacos jóvenes se ha descrito disminución de MO con el uso de tenofovir. En niños, los resultados son contradictorios, un trabajo inicial no encontró asociación entre el uso de tenofovir con la alteración en la MO a corto plazo¹⁵² pero otro reciente demuestra disminución de la DMO¹⁵³.

Los marcadores de formación y de reabsorción ósea, muestran también resultados en niños muy variables y se ven limitados por los escasos datos publicados. Un trabajo¹⁵⁴, en niños con tratamiento antirretroviral eficaz (TARV), demuestra valores de formación ósea, osteocalcina, elevados y valores de reabsorción ósea similares a la población sana; sin embargo un segundo estudio¹⁵⁵ en niños con TARV encuentra datos similares a los descritos en adultos, con valores de los marcadores de reabsorción y formación elevados.

8.3 DIAGNÓSTICO

8.3.1 Osteonecrosis:

La prueba inicial para la valoración de un niño con sospecha de osteonecrosis es la radiografía de cadera. La realización de otras pruebas complementarias se decidirá de acuerdo con el traumatólogo infantil.

8.3.2 Osteoporosis:

- **Medición de la densidad mineral ósea:**

El método de elección para valorar el contenido mineral óseo (CMO) y la DMO es la Densitometría radiológica de doble energía o Dual X-ray Absorptiometry (DXA), método de análisis cuantitativo del hueso más utilizado en niños por sus resultados contrastados, su precisión, rapidez y baja radiación. Sin embargo tanto la realización como el análisis deben analizarse por un experto para evitar errores en la prueba o en la interpretación posterior¹⁵⁶. El DXA mide el hueso en dos dimensiones, estimando el contenido mineral óseo y el área ósea. La DMO se calcula, por tanto, como CMO/área ósea (g/cm^2). Debido a que es una medida de dos dimensiones no se trata en realidad de una densidad volumétrica por lo que en ocasiones se denomina DMO de área. Esto implica que las medidas de la DMO de área van a estar determinadas por el tamaño óseo. La tomografía computerizada cuantitativa (TCC) es un método alternativo a la DXA, que realiza un estudio en tres dimensiones lo que permite un análisis detallado de la verdadera densidad ósea volumétrica, sin embargo no existen muchos datos de referencia en niños sanos y su principal desventaja es la alta dosis de radiación.

- **Disminución en la masa ósea en niños infectados por el VIH:**

Los primeros estudios indicaban disminución de la DMO en niños con infección por VIH^{157,158}. Datos recientes cuestionan la existencia real de disminución de la DMO. Un estudio¹⁵⁹ comparando la DMO en niños infectados por VIH frente a niños sanos, medida con DXA y TCC, demuestra que al utilizar DXA existe una DMO significativamente inferior a nivel lumbar en los niños infectados por VIH con respecto al grupo control. Al utilizar la TCC, sin embargo, DMO es prácticamente idéntica y dentro de la normalidad aunque se comprueba que el tamaño de la vértebra es significativamente inferior en los niños infectados. La conclusión es que los niños infectados tienen una DMO disminuida al medirla con DXA pero no al medirla con TCC debido a que los niños con infección por el VIH tienen una talla inferior a la población normal. Por lo tanto es obligado corregir el resultado de la DXA no solo para la edad y sexo sino también por el peso, la talla y la edad ósea del niño.

8.4 TRATAMIENTO

1. Osteonecrosis:

El tratamiento será similar al tratamiento en el niño sin infección VIH, y deberá ser realizado por un traumatólogo infantil experto. Debido a que no hay datos en niños que demuestren que el tratamiento antirretroviral (TARV) sea un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la osteonecrosis, no se recomienda la interrupción de la terapia.

2. Osteoporosis:

El único ensayo terapéutico pediátrico publicado administró vitamina D y calcio a niños con valor Z a nivel lumbar inferior a $-1DE$, sin encontrar mejoría con el grupo no tratado tras una media de 10 meses de seguimiento¹⁶⁰. En adultos se emplean los bifosfonatos para disminuir la reabsorción ósea. En niños no hay grandes estudios, sin embargo hay un caso publicado de una niña con osteoporosis y fracturas patológicas múltiples que mejoró con alendronato oral¹⁶¹. También hay una pequeña serie en la que los niños asociaban importante dolor óseo¹⁶² y que mejoraron significativamente con la utilización de bifosfonatos. Las guías americanas de manejo del niño con infección por el VIH¹⁶³ sugieren la posibilidad de tratamiento con bifosfonatos en niños con fracturas no traumáticas y con disminución de la MO. Los bifosfonatos utilizados son el pamidronato intravenoso (2-3 mg/kg/día en infusión lenta en 8 horas cada 3 a 6 meses) y el alendronato oral (10 mg/día). No se conoce, sin embargo, el tiempo que se debe mantener el tratamiento.

8.5 RECOMENDACIONES

1. Osteonecrosis:

- En niños infectados por VIH con “cojera” o dolor osteotendinoso localizado debe sospecharse la existencia de osteonecrosis. (Nivel B-II)
- En niños con infección por VIH y osteonecrosis no puede asumirse que la interrupción o cambio del tratamiento antirretroviral pueda ser beneficiosa. (Nivel C-III)
- El tratamiento de la osteonecrosis en niños infectados por VIH deberá realizarse por un traumatólogo pediátrico experto, siendo similar al del niño sano. (Nivel C-III)

2. Disminución de la mineralización ósea:

- En la práctica clínica diaria no es preciso realizar estudio de DXA ni de metabolitos óseos a todos los niños infectados por VIH. Se valorará de manera individual según la clínica del paciente y los antecedentes personales: dolor óseo, tratamiento con corticoides o tenofovir, encefalopatía, o inmovilización prolongada. (Nivel C-III)
- La DXA en niños infectados por VIH debe compararse siempre con la población de igual edad y sexo pero además obligadamente con la de igual talla y peso. (Nivel A-II)
- En la prevención de la osteoporosis en niños infectados por VIH se recomienda una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta, acompañado de ejercicio físico frecuente, y en adolescentes además evitar el alcohol y el tabaco. (Nivel B-II)
- No se recomienda tratamiento farmacológico en el niño infectado por VIH con disminución de la densidad mineral ósea, asintomático y sin fracturas asociadas. (Nivel C-III).

. Los niños infectados por VIH con disminución de la densidad mineral ósea y fracturas no traumáticas o dolores óseos importantes podrían beneficiarse del tratamiento con bifosfonatos, calcio y vitamina D. (Nivel C-III)

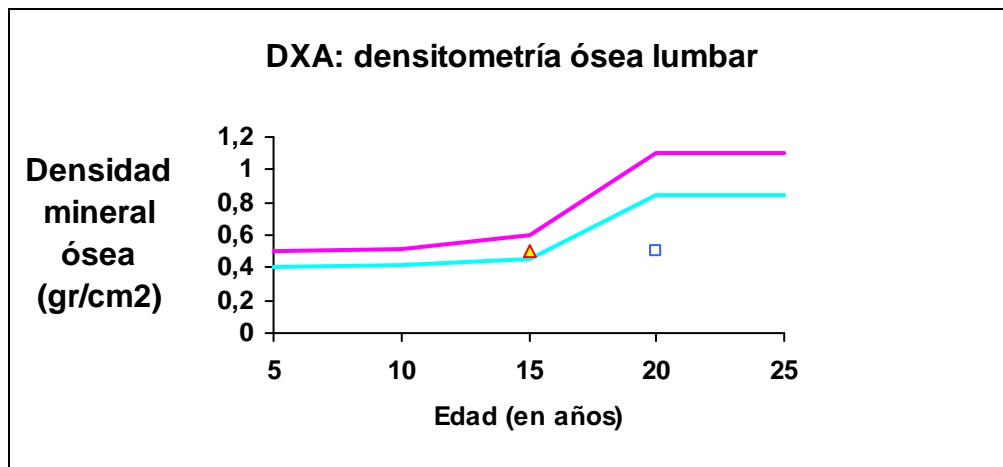


Figura 3. Gráfico de DXA (Densitometría ósea):

Varón de 15 años con valor de Densidad Mineral Ósea (DMO) de 0,500 gr/cm². El valor T-score es de -3,1 (cuadrado azul en el gráfico) y el valor Z-score es de -1,5 (triángulo rojo en el gráfico). El valor correcto es el Z-score pues es el valor corregido para la edad, lo que nos da un valor dentro de la normalidad (línea azul claro) y no el valor T-score que es el valor para adultos.

Tabla 37. Principales recomendaciones de la atención al niño con infección VIH y con alteraciones óseas.

1. En niños infectados por VIH con “cojera” o dolor osteotendinoso localizado debe sospecharse la existencia de osteonecrosis.
2. El tratamiento de la osteonecrosis en niños infectados por VIH deberá realizarse por un traumatólogo pediátrico experto, siendo similar al del niño sano.
3. En la práctica clínica diaria no es preciso realizar estudio de DXA ni de metabolitos óseos a todos los niños infectados por VIH. Se valorará de manera individual según la clínica del paciente y los antecedentes personales: dolor óseo, tratamiento con corticoides o tenofovir, encefalopatía, o inmovilización prolongada.
4. La DXA en niños infectados por VIH debe compararse siempre con la población de igual edad y sexo pero además obligadamente con la de igual talla y peso.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller KD; Masur H, Jones EC et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17-25.
2. Morse CG; Mican JM; Jones EC et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:739-48.
3. Gutierrez F, Padilla S, Masía M et al. Osteonecrosis in Patients Infected With HIV: Clinical Epidemiology and Natural History in a Large Case Series. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:286-292.
4. Lamas J.L., Ocampo A., Martínez-Vazquez C et al. Osteonecrosis asintomática de la cadera en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010 Mar; 28(3):150-5
5. Reddy R, Daftary MN, Delapenha R, Dutta A, Oliver J, Frederick W. Avascular necrosis and protease inhibitors. *J Natl Med Assoc* 2005; 97(11):1543-6.
6. Mary-Krause M; Billaud E; Poizot-Martin I et al. Risk Factors for Osteonecrosis in HIV-Infected Patients: Impact of Treatment With Combination Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2006; 20(12):1627-1635.
7. Paton NIJ, Macallan DC, Griffin GE et al. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:30-32.
8. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:63-67.
9. Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. INSIGHT SMART Body Composition Substudy Group. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009; 23(12):1519-29.
10. Triant V, Brown T, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among HIV-infected versus non HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3499–504.
11. 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.
12. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20:2165–74.
13. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. 903 Study Group. *JAMA* 2004; 292(2): 191–201.
14. Looker AC, Wahner H, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8:468–89.
15. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santoro N, Schoenbaum EE. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1014–20.
16. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007; 21:617-23.
17. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogués X, Díez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001 Apr 13; 15(6):807-8.

18. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1917–23.
19. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J et al. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS* 1990; 4: 1345-1352.
20. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1521–30
21. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 2003; 278:48,251–8.
22. Fakruddin JM, 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.
23. 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 active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:145–50.
24. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115:282–90.
25. Hittinger G, Poggi C, Delbeke E, Profizi N, Lafeuillade A. Correlation between plasma levels of cytokines and HIV-1 RNA copy number in HIV-infected patients. *Infection* 1998; 26:100–3.
26. Chew NS, Cotter EJ, Doran PP, Powderly WG. High HIV viral load inhibits osteoblast function and signaling. Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9-13, 2008; Glasgow, United Kingdom. Abstract O323.
27. Gutiérrez Rodero F, Padilla Urrea S. Bone metabolism disorders and avascular bone necrosis: a further problem in HIV-infected patients? *Med Clin (Barc)* 2002; 119:103-8.
28. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 703-9.
29. Negrodo E, Arisa ER, Gel S, et al. A prospective comparative trial of bone mineral density in HIV-infected patients. 41th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy. Chicago 2001.
30. Tebas P, Umbleja T, Dube MP, et al. Initiation of ART is associated with bone loss independent of the specific ART regimen: results of ACTG A5005s. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles 2007.
31. Rivas P, Gorgolas M, Garcia-Delgado R, Diaz-Curiel M, Goyenechea A, Fernandez-Guerrero ML. Evolution of bone mineral density in AIDS patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/ritonavir. *HIV Med* 2008; 9:89–95.
32. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:554-61.

33. Van Vonderen MG, Lips P, van Agtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir /ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/ lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009 Jul 17; 23(11):1367-76.
34. Stellbrink, G Moyle, C Orkin, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Abacavir/Lamivudine and tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1 Infected Subjects. ASSERT: 48-Week Result. 12th European AIDS Conference. Cologne, Germany 2009.
35. Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1591-601.
36. Wang MW, Wei S, Teitelbaum SL, Ross FP. The HIV protease inhibitor indinavir uniquely inhibits bone formation (abstract). *J Bone Miner Res* 2001; 16(Suppl):S372.
37. 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; 114:206–13.
38. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002; 277:19247–50.
39. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17:513–20.
40. Castillo AB, Tarantal AF, Watnik MR, et al. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Orthop Res* 2002; 20:1185–9.
41. Pan G, Yang Z, Ballinger SW, McDonald JM. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active antiretroviral therapy for AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:297–308.
42. 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; 15:1275–80.
43. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36:482–90.
44. Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2938–45.
45. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L et al, and the ANRS 121 Study Group. First-line PI-containing Regimens Enhance Decreased Bone Mineral Density Greater Than NNRTI-containing Regimen in HIV-1-infected Patients: A Substudy of the HIPPOCAMPE-ANRS 121 Trial, 15 th CROI 2008.
46. Tebas P, Zhang J, Yarasheski K et al, and Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). Switch to a Protease Inhibitor-containing/Nucleoside Reserve Transcriptase Inhibitor-sparing Regimen Increases Appendicular Fat and Serum Lipid Levels Without Affecting Glucose Metabolism or Bone Mineral Density. The Results of a Prospective Randomized Trial, ACTG 5125s, 12 th CROI 2005.

47. Tebas P, Yarasheski K, Henry K, et al. Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:589–94.
48. Powderly W, Cohen C, Gallant J, Lu B, Enejosa J, Cheng A. Similar incidence of osteopenia and osteoporosis in ART-naive patients treated with tenofovir DF or stavudine in combination with lamivudine and efavirenz over 144 weeks. 903 Study Group. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2005.
49. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, et al. Study 903E Team. The safety and 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; 8:381-90.
50. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, et al. Study 903E Team. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2007; 8:164-72.
51. Grace McComsey, D Kitch, E Daar Bone and Limb Fat Outcomes of ACTG A5224s, a Substudy of ACTG A5202: A Prospective, Randomized, Partially Blinded Phase III Trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for Initial Treatment of HIV-1 Infection. Paper # 106LB. 17th CROI. San Francisco 2010).
52. 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 naive patients. *AIDS* 2009; 23:817-24.
53. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johanson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008 Apr; 19(4):385-97.
54. Cuellar ML, Espinoza RL. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14:579-93.
55. Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:799-806.
56. Nguyen BY, Reveille JD. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:404-10.
57. Dehovita JA, Feldman JG, Holman S, Minkoff H. High sensitivity C-reactive protein and response to highly active antiretroviral therapy in women with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:383-4.
58. Bonnet F, Pineau JJ, Taupin JL, Feyler A, Bonarek M, de Witte S et al. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. *J Rheumatol* 2003; 30:2005-10.
59. Palacios R, Santos J, Valdivielso P, Marquez M. Human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. An unusual case and review of the literature. *Lupus* 2002; 11:60-3.

60. [Hassoun A](#), [Al-Kadhimi Z](#), [Cervia J](#). HIV infection and antiphospholipid antibody: literature review and link to the antiphospholipid syndrome. *AIDS* 2004; 18:333-40.
61. García Aparicio AM, Muñoz Fernández S, González J, Arribas JR, Peña JM, Vázquez JJ, et al. Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2005; 41:339-46.
62. Restrepo CS, Lemos DF, Gordillo H, Odero R, Varghese T, Tiemann W et al. Imaging findings in musculoskeletal complications of AIDS. *Radiographics* 2004; 24:1029-49.
63. JA García Vadillo. Técnicas de estudio del aparato osteoarticular. En J Verdejo ed. *Alteraciones osteoarticulares en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Madrid: Elsevier Doyma.
64. Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, McCloskey EV, Kayan K, Jalava T, Kanis JA. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment--a test analysis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:906-13.
65. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
66. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16:403-410.
67. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8):1137-1141.
68. International Society for Clinical Densitometry Official Positions. www.iscd.org. Updated 2007. Accessed July 2008.
69. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc* 2008; 67:157-162.
70. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blake GM, Fordham JN, 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.
71. Accesible online en <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.
72. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581-9.
73. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-46.
74. Shetty K. HIV patients are at higher risk for osteonecrosis in the oral cavity. *HIV Clin* 2008 Winter; 20(1):6-8.

75. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, SEIOMM. DCdEdl. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008; 208(Supl 1):1-24.
76. Chan K, Qin L, Lau M, Woo J, Au S, Choy W, et al. A randomized, prospective study of the effects of Tai Chi Chun exercise on bone mineral density in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil 2004 May; 85(5):717-22.
77. Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Ernst E. Tai chi for osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int 2008 Feb; 19(2):139-46.
78. Kim TW, Alford DP, Malabanan A, Holick MF, Samet JH. Low bone density in patients receiving methadone maintenance treatment. Drug Alcohol Depend 2006 Dec 1; 85(3):258-62.
79. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007 Aug 25; 370(9588):657-66.
80. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000 Aug 31; 343(9):604-10.
81. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. Bone 2010 Jan 6.
82. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007 May 3; 356(18):1809-22.
83. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and BMD persist for at least 24 months. J Bone Miner Res 2008 Aug; 23(8):1304-8.
84. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007 Nov 1; 357(18):1799-809.
85. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 2007 May 3; 356(18):1895-6.
86. Sharma NS, Ooi JL, Masselos K, Hooper MJ, Francis IC. Zoledronic acid infusion and orbital inflammatory disease. N Engl J Med 2008 Sep 25; 359(13):1410-1.
87. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005 Jul 7; 353(1):99-102.
88. Negredo E, Martinez-Lopez E, Paredes R, Rosales J, Perez-Alvarez N, Holgado S, et al. Reversal of HIV-1-associated osteoporosis with once-weekly alendronate. AIDS 2005 Feb 18; 19(3):343-5.

89. McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007 Nov 30; 21(18):2473-82.
90. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KH, Royal M, Stoneman JS, et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Apr 1; 38(4):426-31.
91. Guaraldi G, Orlando G, Madeddu G, Vescini F, Ventura P, Campostrini S, et al. Alendronate reduces bone resorption in HIV-associated osteopenia/osteoporosis. *HIV Clin Trials* 2004 Sep-Oct; 5(5):269-77.
92. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Apr; 92(4):1283-8.
93. Huang J, Meixner L, Fernandez S, McCutchan JA. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS* 2009 Jan 2; 23(1):51-7.
94. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis on bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1991; 326:1473-79 .
95. Goomey BP, Lacey H, Thurairajasingam S, Brown JDK. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. *Genitour Med* 1991; 66:451-2.
96. Gerster JC, Camus JP, Chave JP, Koeger AC, Rappoport G. Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients. *J Rheumatol* 1991; 18:300-302. 1
97. Lawson-Ayayi s, Bonnet F, Bernardin E et al. Avascular necrosis in HIV-infected patients: a case-control study from the Aquitaine Cohort, 1997-2002, France. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1188-1193.
98. Mondy K, Tebas P. Emerging problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (suppl 2): S101-5
99. Mitchell MD, Kundel HL, Steimberf ME, Kressel HY, Alavi A, Axel L. Avascular necrosis of the hip:comparison of MR, CT and scintigraphy. *Am J Radiol* 1986; 147:67-71.
100. Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents
Decembe1,2009:1-161.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
101. Gómez-Puerta JA; Peris P; Guañabens N. Osteonecrosis múltiple. Patogénesis, características y tratamiento. *Semin Fund Reumatol* 2007; 8:185-92.
102. Pascua J y Locutura J. Alteraciones del metabolismo óseo. En: *Recomendaciones sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH* (Marzo 2009). Pp:95-104. www.msps.es

103. Vassilipoulos D, Chalasani P, Jurado R et al. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1997; 76:284-94.
104. Walker UA, Tyndall A and Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology* 2008; 47:952-959.
105. Weinstein MA and Eismont FJ. Infections of the spine in patients with human immunodeficiency virus. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2005; 87:604-9.
106. Marquez J, Restrepo CS, Candia L et al. Human immunodeficiency- virus associated rheumatic disorders in the HAART era. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31: 741-6.
107. Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:92-99.
108. Marquez J, Candia L, Restrepo CS and Espinoza LR. HIV-associated musculoskeletal involvement 2004; 14:175-9.
109. Casado E, Olivé A, Holgado S et al. Musculoskeletal manifestations in patients positive for human immunodeficiency virus. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28:802-4.
110. Belzunegui J, Rodríguez-Arrondo F, González C et al. Musculoskeletal infections in intravenous drug addicts: Report of 34 cases with analysis of microbiological aspects and pathogenic mechanisms. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000; 18:383-6.
111. Muñoz Fernández S, Cardenal A, Balsa A et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1991; 21:30-9.
112. Tehrazadeh J, Ter-Oganesyan RR and Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. *Skeletal Radiol* 2004; 33:249-59.
113. Barzilai A, Varon D, Martinowitz U et al. Characteristics of septic arthritis in human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs versus other risk groups. *Rheumatology* 1999; 38:139-142.
114. Belzunegui J, Santisteban M, Gorordo M et al. Osteoarticular mycobacterial infections in patients with the human immunodeficiency virus. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2004; 22:343-5.
115. Hirsch R, Miller S, Kazi S et al. Human immunodeficiency virus-associated atypical mycobacterial skeletal infections. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996; 25:347-56.
116. Leibert E, Schluger NW, Bonk S and Rom WN. Spinal tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection: clinical presentation, therapy and outcome. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77:329-34.
117. Govender S, Annamalai K and Kumar KPS. Spinal tuberculosis in HIV positive and negative patients: immunological response and clinical outcome. *International Orthopaedics* 2000; 24:163-6.
118. Kahlon SS, East JW and Sarria JC. *Mycobacterium avium-intracellulare* Complex immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS presenting as osteomyelitis. *The AIDS Reader* 2008; 18:515-518.
119. Corrales-Medina V, Symes S, Valdivia-Arenas M and Boulanger C. Localized *Mycobacterium avium* Complex infection of vertebral and paravertebral structures in an HIV patient on highly active antiretroviral therapy. *Southern Medical Association* 2006; 99:174-177.

120. Powell DL, Whitener CJ, Dye CE et al. Knee and hip arthroplasty rates in persons with haemophilia: a 27 year single center experience during the HIV epidemic. *Haemophilia* 2005; 11:233-239.
121. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. 2009.
122. Zalavras CG, Gupta N, Patzakis MJ and Holton PD. Microbiology of osteomyelitis in patients with the human immunodeficiency virus. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2005; 439:97-100.
123. Schinina V, Rizzi EB, Rovighi et al. Infectious spondylodiscitis: Magnetic resonance imaging in HIV-infected and uninfected patients. *Journal of Clinical Imaging* 2001; 25:362-7.
124. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2009. Barcelona: Antares, 2009.
125. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice Guidelines for the management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:503-535.
126. Sobottke R, Zarghooni K, Krengel M et al. Treatment of spondylodiscitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Spine* 2009; 34:E452-E458.
127. Govender S, Parbhoo AH, Kumar KPS and Annamalai K. Anterior spinal decompression in HIV-positive patients with tuberculosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2001; 83:864-7.
128. Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS and Pantanowitz L. Kaposi Sarcoma of the musculoskeletal system. *CANCER* 2007; 109:1040-1052.
129. Nguyen S, Giurca C, Melleis H et al. Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients: when and how should we evaluate bone involvement?. *AIDS* 2007; 21:2251-2.
130. Tehrazadeh J, Ter-Oganesyan RR and Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part II: Non-infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiol* 2004; 33:311-320.
131. Borrero J, Pujol E, Pérez S et al. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity and jaws. *AIDS* 2002; 16:1979-1980.
132. Salarieh A, Rao C, Gottesman SR et al. Plasma cell tumors in HIV-positive patients: Report of a case and review of the literature. *Leukemia and Lymphoma* 2005; 46:1067-74.
133. Feller L, White J, Wood N et al. Extramedullary Myeloma in an HIV-seropositive subject. Literature review and report of an unusual case. *Head and Face Medicine* 2009; 20:5-4.
134. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985; 230:1043-1045.
135. Medina F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:145-161.
136. Buskila, d, gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12:223-235.
137. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2004.

138. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 59–64.
139. Bentin J, Feremans W, Pasteels JL, et al. Chronic acquired immunodeficiency syndrome associated arthritis: a sinovial ultrastructural study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 268–733.
140. Ornstein MH, Sperber K. The anti-inflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 157–161.
141. Yu DT, Wiesenhutter CW. Definition and diagnosis of undifferentiated spondyloarthropathy, Reiter's syndrome, and reactive arthritis. In: UpToDate, Rose BD, ed. Wellesley, MA: UpToDate; 2003.
142. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *Feeb Letters* 1995; 360: 85–8
143. Masson C, Chennebault JM, Leclech C. Is HIV infection a contraindication to use of methotrexate in psoriatic arthritis?. *J Rheumatol* 1995; 22: 2.191.
144. Reveille J. En: Kelly, Textbook of Rheumatology: Rheumatic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. 5^a ed. Philadelphia: Saunders; 2001.
145. Itescu S, Brancato IJ, Winchester R. A sicca syndrome in HIV infection: association with HLA-DR5 and CD8 lymphocytosis. *Lancet* 1989; 2:466-468.
146. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:147-166.
147. Sims RW, Zerbini CA, Ferrante N, et al. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med* 1992 Apr; 92(4):368-74.
148. Abbott IJ, Chang CC, Skinner MJ, et al. Development and management of systemic lupus erythematosus in an HIV-infected man with hepatitis C and B co-infection following interferon therapy: a case report. *J Med Case Reports* 2009 Jun 10; 3:7289.
149. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage GR, Ciupak GL, Oleske JM. Osteonecrosis of the Hip (Legg-Calvé-Perthes Disease) in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *Pediatrics* 2002; 109: 1-8.
150. Aguilar de Aragao P, Lemos RB, Aquino MZ, Souza Marques HH. Hyperlipidemia a risk factor for femoral head osteonecrosis (Legg-Calv-Perthes-like disease) in children with AIDS: case report. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 142-145.
151. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densit* 2004; 7: 1-5.
152. Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Sciannamblo M, Vigano A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 448-450.
153. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E et al. Tenofovir disoproxil fumarate and optimizad background regimen of antirretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 118: e711-718.
154. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795-798.

155. Arpadi SM, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 450-454.
156. Tan BM, Nelson RP, James-Yarish M, Emmanuel PJ, Schurman SJ. Bone metabolism in children with human immunodeficiency virus infection receiving highly active anti-retroviral therapy including a protease inhibitor. *J Ped* 2001; 139: 447-451.
157. Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Vigano A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 24-28.
158. Rojo P, Ramos JT, García L, Ruano C, Sánchez JM, González MI, Ruiz-Contreras J. Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(3): 249-253.
159. Pitukcheewanont P, Safani D, Church J, Gilsanz V. Bone measures in HIV-1 infected children and adolescents: disparity between quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1393-1394.
160. McComsey GA, Leonard EG. The effect of calcium and vitamin D on Bone Mineral Density in HIV-infected children with osteoporosis (abstract 779). X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, febrero 2003.
161. Soler Palacín P, Torrent A, Rossich R, Moraga FA, Yeste D, Carreño JC, et al. Osteoporosis and múltiple fractures in an antiretroviral-naive, HIV-positive child. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 933-938.
162. Fortuny C, Noguera A, Alsina L, Vilaronga M, Vidal-Sicart S, Sánchez E. Long-term use of bisphosphonates in the treatment of HIV-related bone pain in perinatally infected pediatric patients. *AIDS* 2008; 22 (14): 1888-1890.
163. Working group on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Supplement III: Pediatric adverse drug events. 26 de octubre de 2006. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGL_SupIII.pdf (accedido 20 de noviembre de 2009)