



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH[☆]

Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)^{◇,*}

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2011
Aceptado el 17 de enero de 2011
On-line el 6 abril 2011

Palabras clave:

Infección por el VIH
Alteraciones osteoarticulares
Recomendaciones

R E S U M E N

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

Estas recomendaciones han sido consensuadas por un panel de expertos del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y del grupo de Estudio de Sida (GESIDA). Para ello se han revisado los resultados sobre eficacia y seguridad de ensayos clínicos y estudios de cohortes y de farmacocinética publicados en revistas biomédicas (PubMed y Embase) o presentados a congresos. Se han definido tres niveles de evidencia según la procedencia de los datos: nivel A, estudios aleatorizados y controlados; nivel B, estudios de cohortes o de casos y controles; y nivel C, estudios descriptivos u opinión de expertos. En cada una de las situaciones se ha decidido recomendar, considerar o no recomendar.

La disminución de la densidad de la masa ósea es la afectación más frecuente en el paciente con infección por el VIH. Afecta principalmente durante el primer año de tratamiento con terapia antirretroviral (del 2 al 4%), con recuperación parcial posterior. Estaría recomendada la realización de un DXA a pacientes con infección por el VIH mayores de 50 años y/o que presenten factores de riesgo o antecedentes de fracturas óseas. El tratamiento con bifosfonatos ha demostrado ser eficaz. Las infecciones osteoarticulares son más frecuentes que en población no infectada. Por ello, se debe tener en cuenta el nivel de inmunosupresión, la práctica de riesgo y el tratamiento antirretroviral para un correcto enfoque diagnóstico y terapéutico. Las pruebas analíticas y de imagen recomendadas en los procesos músculo-esqueléticos en el sujeto con VIH son las mismas que en la población general. En pediatría, la osteonecrosis y la disminución de la densidad mineral ósea son las alteraciones más frecuentes.

Es necesario un diagnóstico precoz de las alteraciones óseas. Hay que incidir en evitar los factores de riesgo modificables e iniciar tratamiento cuando sea necesario. Los bifosfonatos se han mostrado eficaces en la osteoporosis.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Musculoskeletal disorders in hiv-infected patients

A B S T R A C T

The aim of this paper is to present the most relevant musculoskeletal disorders, their diagnosis and treatment to the scientific community and the professionals in charge of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

These recommendations have been agreed by a panel of experts from the National AIDS Plan (PNS) and the AIDS Study Group (GESIDA). The group have reviewed the efficacy and safety results of clinical trials, cohort studies and pharmacokinetic studies published in biomedical journals (PubMed and Embase), or presented at conferences. Three levels of evidence have been defined according to the sources of data: level A, randomized controlled trials; level B, cohort or case-control; and level C, descriptive studies and expert opinion. Based on this evidence, the authors have decided to recommend, consider or not recommend for each situation.

The decrease in bone mineral density is common in HIV-infected patients on antiretroviral treatment, especially during the first year (from 2 to 4%), with a subsequent partial recovery. A dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) scan is recommended in patients over 50years old with HIV infection, history

Keywords:

HIV infection
Musculoskeletal disorders
Recommendations

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

[◇] El listado del Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) se presenta en el Anexo 1.

* Correo electrónico: enegredo@flsida.org

of bone fractures and/or risk factors. Treatment with bisphosphonates has been shown to be effective. Osteoarticular infections are more frequent than in the non-infected population. The level of immunosuppression, risk practice, and antiretroviral treatment should be considered for a proper diagnosis and therapeutic approach. Laboratory and imaging procedures recommended for the study of musculoskeletal processes in HIV infected subjects are the same as in the general population. Osteonecrosis and decreased bone mineral density are the most frequent alterations in children.

An early diagnosis of bone disorders is needed. The influence of modifiable risk factors must be avoided and initiate treatment when necessary. Bisphosphonates have been effective in osteoporosis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

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.

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.

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 Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y la Junta Directiva del grupo de Estudio de Sida (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 elaboración de estas guías cada autor ha revisado los datos más relevantes de las publicaciones científicas (PubMed y Embase; idiomas español, inglés y francés) y las comunicaciones a los congresos más recientes en la materia.

El documento ha sido discutido y consensado 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 puedan sugerir matices o cambios que pueden ser o no aceptados por el Panel a posteriori.

La jerarquización de la evidencia está ligada a la solidez del diseño de cada estudio y es esencial si sus resultados van a matizar una recomendación de práctica clínica. En este consenso la gradación de la evidencia se ha efectuado según la clasificación de la IDSA: *nivel A*, estudios aleatorizados y controlados; *nivel B*, estudios de cohortes o de casos y controles; y *nivel C*, estudios descriptivos u opinión de expertos.

Bases fisiopatológicas de las alteraciones óseas en la infección VIH

De las diversas entidades revisadas en el documento únicamente en dos, la osteonecrosis y la osteoporosis, es posible invocar mecanismos etiopatogénicos específicos de la infección por VIH o su tratamiento, es decir diferentes o añadidos a los de la población general.

Osteonecrosis

La mayor parte de los factores considerados en la literatura (tabaco, alcohol, hiperlipidemia, corticoides, uso de drogas intravenosas, radioterapia/quimioterapia, vasculitis, pancreatitis) son comunes a los de la población general, y los propios de la infección por VIH (terapia antirretroviral [TARV], baja cifra de CD4) lo son con escaso grado de evidencia.

Osteoporosis

Papel de la infección por VIH

Existen muchos estudios epidemiológicos que demuestran una mayor prevalencia de disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en la población infectada por VIH y aunque muchos no depuran otros factores de confusión (tabaco, etc.) existen cada vez más evidencias que indican que la propia infección se asocia con una disminución de la DMO, 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 a la infección por VIH.

Papel de la terapia antirretroviral

La TARV se ha asociado con DMO baja en numerosos estudios clínicos transversales y metaanálisis¹. Se ha señalado un riesgo relativo de osteopenia de 2,5 en los pacientes con TARV frente a los no tratados. Más difícil es, no obstante, establecer posibles relaciones con fármacos específicos, o clases, con resultados dispares sobre todo en relación con los inhibidores de proteasa (IP). Hay 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^{1,2}. Existen datos controvertidos sobre el papel de los IP en la osteopenia/osteoporosis, pero datos recientes los asocian a una pérdida de masa ósea³. En el caso de los nucleósidos, existen datos de diferentes ensayos clínicos (GS 903; ACTG 5224 s; STEAL; ASSERT) que indican que tenofovir disoproxil fumarato (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.

Los factores que se han relacionado con la osteoporosis en los pacientes infectados por VIH se reflejan en la [tabla 1](#).

Tabla 1

Factores relacionados con osteoporosis en pacientes infectados por VIH

<i>Relacionados con la Infección VIH</i>
Duración de la infección
Carga viral elevada
Alteraciones de la distribución grasa*
<i>Relacionados con el tratamiento</i>
Uso de tenofovir y posiblemente inhibidores de la proteasa
Acidosis láctica*
Alteraciones del metabolismo de la grasa*

Se señalan con un asterisco aquellos cuya relación es más cuestionada.

Técnicas diagnósticas del aparato osteoarticular

Pruebas analíticas

Analítica convencional

Es necesario realizar una analítica que incluya hemograma con velocidad de sedimentación globular, coagulación y parámetros bioquímicos de función hepática y renal. También, está indicado determinar reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva-PCR). Su determinación puede ayudar a diferenciar los procesos inflamatorios de los infecciosos y a evaluar la respuesta al tratamiento.

Pruebas inmunológicas⁴

Los pacientes infectados por el VIH presentan una mayor prevalencia de diferentes autoanticuerpos. En cerca del 20% de los pacientes infectados por el VIH se detecta la presencia de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Estos porcentajes se incrementan en los coinfectados por el virus de la hepatitis C y en los enfermos con procesos reumatológicos tipo lupus eritematoso sistémico.

El 40-50% de los pacientes VIH positivos presentan títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y tests luéticos falsamente positivos, pero rara vez desarrollan manifestaciones clínicas de síndrome antifosfolípido. En los pacientes infectados por el VIH no se ha encontrado relación entre el desarrollo de artritis y la presencia del factor reumatoide, anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico y el antígeno HLA B27, excepto en los pacientes caucásicos que desarrollan artritis reactivas que suelen ser HLA-B27 positivos.

Balance metabólico

Se aconseja realizar, junto a los estudios densitométricos, un balance metabólico (fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y 25-OH vitamina D, y en casos seleccionados, marcadores bioquímicos del remodelado óseo). Más del 75% de los enfermos infectados por el VIH presentan niveles insuficientes de vitamina D.

Estudio del líquido sinovial

El análisis del líquido sinovial es una prueba necesaria para el diagnóstico de las enfermedades articulares y está indicado realizarlo ante cualquier artritis. Su estudio debe incluir las características macro y microscópicas habituales: glucosa, proteínas, recuento celular, fórmula leucocitaria, presencia de cristales con el microscopio óptico de luz polarizada y cultivos para gérmenes aeróbicos, anaeróbicos, micobacterias y hongos según las sospechas clínicas. En los procesos artríticos no infecciosos el líquido sinovial suele ser inflamatorio con 5.000-50.000 leucocitos/mm³ (60-90% polimorfonucleares). En las artritis bacterianas el líquido sinovial suele ser purulento, con más de 50.000 leucocitos/mm³ (> 90% de polimorfonucleares).

Pruebas de imagen

Radiografía convencional

Es la primera prueba de imagen que debemos solicitar para el diagnóstico y el seguimiento. La radiología simple sigue siendo el primer método de diagnóstico por imagen; otras pruebas de imagen son: la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM).

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 permiten el diagnóstico y localización de artritis, celulitis, fascitis,

piomiositis y osteomielitis con gran sensibilidad y aportan información sobre la extensión del proceso, así como sobre 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 óseas, aunque con frecuencia hay que realizar ambas técnicas para una perfecta evaluación de la infección.

Ecografía

La ecografía mediante ultrasonidos proporciona imágenes de gran calidad de los tejidos de partes blandas del aparato locomotor. Su principal utilidad es el estudio de las estructuras articulares y periarticulares, como tendones y bolsas sinoviales, tejido celular subcutáneo, fascias y músculos. Nos permite valorar la integridad de estas estructuras y dirigir punciones diagnósticas y terapéuticas.

Otras técnicas

Densitometría ósea^{5,6}

La densitometría axial de rayos X de doble energía (*dual energy X-ray absorptiometry* [DXA]) constituye el patrón oro para el análisis de la DMO.

La DXA también nos permite predecir el riesgo de fractura y monitorizar la evolución de la osteoporosis y su respuesta al tratamiento. Cada descenso de la DMO en una desviación estándar incrementa el riesgo relativo de fractura al doble. 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.

Medicina Nuclear

Gammagrafía ósea con tecnecio (Tc). Las gammagrafías óseas realizadas con tecnecio son de gran utilidad en las fases iniciales de los procesos infecciosos y tumorales del aparato locomotor. Estos estudios son muy sensibles pero inespecíficos y se producen acúmulos del trazador en los procesos inflamatorios, traumáticos y neoplásicos que cursan con reacción osteoblástica.

Gammagrafía con galio y con leucocitos marcados. El citrato de galio 67 y los leucocitos marcados del propio paciente son trazadores que se depositan en los tejidos óseos y extraóseos con marcada inflamación como ocurre en las enfermedades infecciosas y en algunos tumores.

Nuevas técnicas de Medicina Nuclear. La SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) y la PET (*Positron Emisión Tomography*). Su utilidad es escasa en el estudio de las enfermedades del aparato locomotor. 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 detectar tumores malignos o recidivas de dichas neoplasias. La PET asociado a la TAC permite la localización precisa y extensión de los procesos tumorales.

Osteopenia y osteoporosis

Evaluación clínica

La estimación del riesgo de fracturas de un paciente con infección VIH debe estar basada, en primer lugar, en la valoración clínica. 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 traumática⁷ (mayor edad, historia previa de fracturas óseas por fragilidad), si bien se han descrito múltiples factores de riesgo (tabla 2). Existen tres lugares

Tabla 2
Factores de riesgo para osteoporosis, descenso de la DMO o fracturas óseas

Edad (>65 años mujer y >70 años varón)
Menopausia
Historia previa de fracturas óseas por fragilidad
Bajo peso corporal (IMC <20 kg/m ²)
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]D ₃ <30 ng/mL)
Riesgo de fractura a los 10 años en algoritmo FRAX >3% cadera o >20% en cualquier localización
Recomendaciones para el despistaje de OP en pacientes con infección VIH
Menos de 50 años: opcional
Si más de dos factores de riesgo para OP: aconsejable (nivel C, categoría III)
Más de 50 años
Sin (o menos de dos) factores de riesgo: aconsejable (nivel B, categoría II)
Más de dos factores de riesgo: recomendado (nivel A, categoría I)

*Corticoides, anticonvulsivos, antiácidos que contengan aluminio, hormonas tiroideas en exceso, heparina, pentamidina, ketoconazol, colestiramina y posiblemente determinados antirretrovirales.

características de estas fracturas por fragilidad, que son las fracturas vertebrales, las del cuello del fémur y de la muñeca (la fractura de Colles).

La densitometría ósea mediante DXA es el procedimiento estándar en la evaluación de los trastornos de la densidad mineral ósea. La DMO se expresa en gramos de mineral por unidad de superficie (cm²). La Organización Mundial de la Salud (OMS) 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.

Indicaciones de la DXA en pacientes con infección por VIH

Siguiendo las recomendaciones de 2007 de la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD)⁸ se recomienda realizar una DXA en las siguientes circunstancias clínicas:

- Mujeres mayores de 65 años.
- Mujeres posmenopáusicas 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 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.

El Panel considera que la realización de la DXA en pacientes con infección por VIH podría estar particularmente indicada en pacientes que presenten un mayor número de factores de riesgo para osteoporosis, fracturas óseas o descenso de la DMO. La opinión del Panel es recomendar la realización de esta prueba a pacientes con infección por el VIH mayores de 50 años. Consideramos que la prueba estaría especialmente indicada en pacientes con infección por VIH mayores de 50 años que además presenten más de dos factores de riesgo.

Uso del algoritmo FRAX en pacientes con infección VIH

El algoritmo FRAX⁹ (*Fracture Risk Assessment Tool*) (www.shef.ac.uk/FRAX) ha sido elaborado a instancias de la OMS en 2008. Permite estimar el riesgo de fractura de cadera o el riesgo combinado de una fractura ósea mayor relacionada con osteoporosis, para un paciente sin tratamiento para la osteoporosis entre los 40-90 años. La mayor utilidad de esta herramienta es la evaluación del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas por encima de los 50 años, y no se ha reconocido su aplicabilidad para pacientes más jóvenes ni en pacientes con infección por VIH.

Osteopenia y osteoporosis: manejo terapéutico

El manejo terapéutico de la osteopenia/osteoporosis radica en primer lugar en su prevención; por lo tanto, debe dirigirse hacia la toma de medidas para reducir los factores de riesgo asociados a la disminución de la DMO, que se pueden categorizar en: 1) modificables: hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), estilo de vida (sedentarismo, exposición solar), nutricionales (IMC <20 kg/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.

Consideraciones antes de iniciar el tratamiento

La pérdida de DMO, en particular en individuos menores de 50 años, obliga a descartar patologías que provocan la osteoporosis secundaria. La experiencia del tratamiento farmacológico de la osteoporosis se documenta en la mayoría de los casos en mujeres posmenopáusicas y tras tratamiento corticoideo. Sin embargo, en varones es escasa y se limita a estudios en los últimos años. En pacientes VIH con una edad inferior a 50 años debemos incidir en las medidas no farmacológicas y el aporte de calcio y vitamina D; algunos autores recomiendan repetir la DEXA al año antes de iniciar el

tratamiento farmacológico. La elección de qué pacientes con infección por el VIH deben ser tratados se fundamenta en los mismos criterios que en la población general, que 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 debe utilizar el *Z-score* como criterio diagnóstico.

Los bifosfonatos se han asociado a osteonecrosis mandibular¹⁰; esta asociación aumenta en pacientes con neoplasias y los sometidos a maniobras quirúrgicas odontológicas previas por lo que es aconsejable realizar una exploración odontológica y posponer el tratamiento al menos seis meses en el caso de intervención odontológica.

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. Asimismo, la exposición solar cuando sea posible de al menos 15 minutos diarios, recordando que los filtros solares totales inhiben la absorción de vitamina D. Además se aconseja el abandono de hábitos tóxicos como el tabaquismo y la reducción del consumo de alcohol. La metadona se ha asociado a inhibición de la producción de hormonas como la testosterona relacionada con pérdida de la DMO.

Aportes nutricionales. Para favorecer una buena homeostasis ósea es necesario el concurso de minerales como calcio, fósforo, magnesio, flúor y cobre. Se aconseja una dieta adecuada con aporte de calcio con más de 800 mg/día; estas necesidades se suplen con la toma diaria de dos vasos de leche, 50 g 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, 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 excesiva de aquellos alimentos que interfieren en la absorción del calcio como el exceso de: sal, alcohol, oxalatos, xantinas y cafeína.

Suplementos de calcio-vitamina D. No existen estudios aleatorizados en pacientes VIH, que valoren el beneficio de suplementos de calcio y vitamina D. En la población general, a dosis de 1.200 mg/800UI día de calcio y vitamina D respectivamente disminuye el riesgo de fractura en más del 12% tanto en hombres como en mujeres y aumenta al 24% en aquellos con buena adherencia¹¹. Los datos de eficacia en pacientes VIH de aportes nutricionales, se limitan a estudios que los sitúan como el grupo control de los bisfosfonatos, resultando siempre inferior con relación a la ganancia de la DMO. Si se plantea el tratamiento con vitamina D, es aconsejable conseguir un nivel de 25-OH vitamina D >30 ng/ml. Hay que recordar que las necesidades de ingesta de calcio varían con la edad, la gestación y el sexo. Además el umbral de absorción de calcio elemental se limita al 50% del total del calcio ingerido y este se satura a dosis superiores a 500 mg por toma.

Medidas farmacológicas en pacientes VIH positivos

Existen pocos estudios farmacológicos en la población VIH; sin embargo, su metodología y diseño nos revelan la eficacia y seguridad de los bisfosfonatos (alendronato y zoledronato) para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral. No obstante, puesto que el seguimiento de los estudios realizados es relativamente corto (unos dos años), es preciso

Tabla 3

Clasificación de la osteonecrosis:

Estadio 0: diagnóstico histológico (todas las pruebas de imagen son normales)
Estadio 1: radiología 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 radiología simple positiva pero sin colapso. La extensión se clasifica igualmente como A, B, C
Estadio 3: signos tempranos de aplanamiento y de imagen en "semiluna". 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 (mm)
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).

evaluar la seguridad a más largo plazo. Negro et al aleatorizaron a 25 pacientes con TARV y osteoporosis a una pauta con 70 mg/semanal de alendronato más una intervención dietética con un aporte mínimo de 1.200 g de calcio. A las 96 semanas, 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 estudio¹². Otros autores apreciaron en tres estudios comparativos, con criterios de selección diferentes (*T-score* <-1,5 o de <-1) mejoría de la DMO en ambos sexos, superior en el grupo del alendronato en todas las regiones analizadas excepto en el cuello femoral¹³⁻¹⁵. La experiencia con zoledronato en la población con infección por VIH es aún más escasa. Se han realizado dos interesantes estudios^{16,17}, con un diseño a doble ciego y aleatorizado, que sitúan al zoledronato como una buena opción en pacientes VIH. Una importante aportación es que los marcadores de resorción ósea (N-telopéptido en orina), disminuyen un 60% el primer trimestre y a diferencia de otros estudios con alendronato, se mantienen estables durante los dos años de seguimiento¹⁶. 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 podría dificultar la recuperación o curación de las fracturas.

Osteonecrosis en la infección por VIH

En los últimos años se ha observado una incidencia creciente de osteonecrosis y fracturas patológicas en los mismos, sobre todo desde la generalización de la terapia antirretroviral de gran actividad, sin embargo, los distintos estudios de casos y controles realizados no confirman por el momento esta hipótesis^{18,19}.

Tipos y clasificación

La clasificación se realiza principalmente mediante pruebas de imagen, diferenciándose dos periodos: precolapso y poscolapso (tabla 3).

Clínica y exploración física (tabla 4)

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con osteoartritis, artrosis o artritis reumatoide, aunque los antecedentes del paciente o la exposición a factores de riesgo pueden hacernos sospechar la existencia de una osteonecrosis. (tabla 4)

Diagnóstico

Queda reflejado en la tabla 5.

Tabla 4
Manifestaciones clínicas

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
El 85% presenta 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

Tratamiento

En estos momentos disponemos de recomendaciones de tratamiento basadas en las de la población no infectada y elaboradas por expertos a falta de más de estudios y/o ensayos clínicos dada la baja prevalencia de la patología^{20,21} (tabla 6).

Infecciones y tumores osteoarticulares

Infecciones osteoarticulares

- La prevalencia de las infecciones osteoarticulares (IOA) en los pacientes con infección por el VIH es superior a la de la población general, oscilando entre el 0,15-33%^{22,23}. En España es del 3,6%. Se describen con más frecuencia en los usuarios de drogas por vía parenteral. En la era TARV se ha comunicado un aumento en la incidencia, con aparición de nuevos síndromes por reconstitución inmune^{24,25}.
- Cualquier microorganismo capaz de causar infecciones de partes blandas o diseminación hematógena puede causar una IOA en estos pacientes. En general los organismos piógenos predominan con linfocitos CD4 >250 células/mm³ y los patógenos oportunistas en estadios avanzados de inmunosupresión. El germen causal más frecuente es el *S. aureus* (30-80%). *M. tuberculosis* causa el 2-14%.
- La clínica 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 síndrome inflamatorio de respuesta inmune²⁶.
- La *artritis infecciosa (AI)* es la IOA más prevalente. Puede afectarse cualquier articulación, con mayor frecuencia grandes articulaciones, y puede ser poliarticular. En pacientes hemofílicos afecta a las articulaciones con artropatía del hemofílico. En la AI tuberculosa con frecuencia hay afectación de partes blandas y osteomielitis (OM) concomitante. En relación con el consumo de heroína marrón se puede producir una AI por *C. albicans* con lesiones cutáneas y endoftalmis.

Tabla 5
Diagnóstico

Técnica	Sensibilidad	Elección	Aparición 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.	Aumento de la captación del radioisótopo como resultado de la actividad metabólica que se produce alrededor de la zona necrótica
RMN	91%	Técnica de elección	En fases de precolapso puede ser normal 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
		Precisa el tamaño de la lesión		

- La OM tiende a aparecer con menos nivel de linfocitos CD4 que la AI. Es una infección más grave, con mortalidad de hasta el 20%. Con más frecuencia la localización es en columna vertebral, tibia, huesos de la muñeca, cabeza femoral y costillas, aunque cualquier hueso puede verse afectado. La espondilodiscitis constituye el 50-60% de las tuberculosis osteoarticulares.
- El diagnóstico no difiere del de la población general. Con cultivo del material drenado 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%.
- El tratamiento²⁷ es similar al de la población no infectada. En la AI la presencia del VIH no parece modificar las características ni el curso clínico, y casi el 100% de los pacientes se recuperan con los antibióticos adecuados. Se precisa cirugía diagnóstica o terapéutica en el 40%. En la OM generalmente se requiere tratamiento médico y quirúrgico, resultando en la curación en el 90% de los casos. Se precisa cirugía en la OM de un hueso largo en estadios II, III o IV, y en estadio I si la fiebre persiste al tercer-cuarto día de tratamiento o se documenta la existencia de un absceso, y cuando existe déficit neurológico, inestabilidad, y probabilidad o existencia de deformidades.

Tumores óseos

- 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. El linfoma no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi (SK) son los tumores que con mayor frecuencia afectan al sistema osteoarticular.
- En el SK²⁸ 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. Las localizaciones más frecuentes son la pelvis, la cadera, la columna y las costillas. Las lesiones vertebrales pueden producir compresión medular con secuelas neurológicas. La afectación articular es excepcional. La biopsia es necesaria para el diagnóstico definitivo. Se recomienda tratamiento con quimioterapia sistémica y TARV.
- En el linfoma²⁹ la afectación ósea ocurre en el 20-30% de los casos de enfermedad sistémica. Las localizaciones más frecuentes son el cráneo, la pelvis, la columna y las extremidades inferiores, con frecuencia asociado a masa necrótica de partes blandas. Se ha descrito la afectación ósea primaria. Se requiere biopsia para el diagnóstico. El tratamiento incluye quimioterapia, radioterapia, ocasionalmente cirugía, y TARV.
- La frecuencia de mieloma es mayor que en la población general³⁰. Los pacientes suelen ser más jóvenes, y el curso clínico es más agresivo. Se han descrito plasmocitomas solitarios.

Tabla 6
Tratamiento

Prevención/monitorización				
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	Maniobras de descompresión para mejorar la vascularización	Dependerá de la gravedad de la lesión, optándose por técnicas quirúrgicas o tratamiento más conservador	Artroplastia
	Corregir factores de riesgo	Injertos óseos		Endoprótesis en pacientes jóvenes
	Control de peso Analgesia si precisa	Osteotomía Tratamiento conservador: Disminuir la carga de peso sobre la articulación afectada Eliminar o reducir los factores de riesgo Analgesia si precisa		

Otras alteraciones osteoarticulares

Manifestaciones inflamatorias

Artralgias y mialgias inespecíficas

Es la manifestación más frecuente, es de naturaleza reactiva y aparece según las series entre un 20 a 70%³¹. 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 siguientes. El tratamiento es sintomático con analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos.

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, anticuerpos antinucleares y HLA B27) y asociada al propio VIH en líquidos y membranas sinoviales con positividad de la carga viral en líquido sinovial; puede aparecer hasta en un 30-35%^{31,32}. 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.

Espondiloartropatias seronegativas

Artritis reactiva. Aparece con un frecuencia 10 veces superior que en la población sana, 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 oncodistrofia, tienen menor frecuencia de sacroileitis y aparecen más manifestaciones extraarticulares (50%) como la balanitis circinada, uretritis, conjuntivitis, queratoderma blenorragico y úlceras orales, siendo más

rara la uveitis. Se considera que el líquido sinovial es inflamatorio cuando presenta entre 2.000 y 10.000 células.

El tratamiento frecuentemente es dificultoso y con escasa respuesta; de elección son los AINE especialmente la indometacina por su capacidad de inhibir la replicación viral *in vitro*; se ha utilizado también añadida la sulfasalazina, hidroxiquina y el metotrexato.

Artritis psoriásica. Puede aparecer en el 25-50%³² de los pacientes, suele ser poliarticular, de miembros inferiores, asimétrica y progresiva, y a menudo se acompaña 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; cuanto más inmunodeprimido mayor gravedad. El tratamiento consiste en metotrexato o salazopirina, acompañados de AINE. En los casos rebeldes se puede emplear terapia biológica (anti-TNF)³².

Espondiloartropatías indiferenciadas. Tiene una 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 AINE, y si es extensa, sulfasalazina.

Enfermedades autoinmunes

Síndrome seco

Es conocido como *diffuse infiltrating lymphocytic syndrome*. Clínicamente cursa con xerostomía, xerostalmia y queratoconjuntivitis, puede afectar a glándulas salivares, pulmones, riñones y tracto gastrointestinal, suele cursar con adenopatías y a menudo es independiente de autoanticuerpos específicos anti-Ro y anti-La que sí están presentes en el síndrome de Sjögren clásico³³. Responde muy bien al tratamiento corticoideo y desde el uso de la TARV ha disminuido notablemente su incidencia.

Otras manifestaciones

La vasculitis leucocitoclástica, la vasculitis necrotizante, la púrpura de Schölein-henoch, la vasculitis por hipersensibilidad, la

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

La fibromialgia cumple criterios hasta en un 20%, suele acompañarse de síntomas depresivos y predomina más en varones. Algunos autores han sugerido que la presencia de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico puede de alguna manera tener un efecto protector contra el VIH, no obstante se han descrito exacerbaciones del mismo con coinfecciones con virus B y C durante el tratamiento con interferón y ribavirina, ya que el interferón actúa como activador de este tipo de enfermedades.

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. La hidroxilcloroquina tiene un doble efecto antiinflamatorio y antiviral. También, y con control estricto, se puede usar metotrexate y corticoides. Etanercept, infliximab y adalimumab son anti-TNF biológicos que se han utilizado en los casos de espondiloartritis rebeldes al tratamiento clásico.

Alteraciones óseas en niños infectados por el VIH

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.

Clínica y factores de riesgo

Osteonecrosis (necrosis aséptica o necrosis avascular)

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 9 en los niños infectados por el VIH, comparados con la población de niños sanos³⁴. El uso de corticoides y la hiperlipemia podrían estar asociados a la patología de esta enfermedad³⁵.

Disminución de la masa ósea

Para el diagnóstico de osteopenia/osteoporosis en caso de los niños debe utilizarse el Z-score. Se considera osteopenia cuando Z está entre -1 y -2,5 DE y osteoporosis con una puntuación Z menor de -2,5 DE. La posición oficial de la ISCD, 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 Z-score inferior a -2 DE³⁶.

Hay pocos datos sobre el papel de la 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^{37,38}. Los marcadores de formación y de reabsorción ósea muestran también resultados muy variables en niños.

Diagnóstico y tratamiento

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.

El tratamiento será similar al del niño sin infección por VIH, y deberá ser realizado por un traumatólogo infantil experto.

Osteoporosis

– *Medición de la densidad mineral ósea:* el método de elección para valorar el contenido mineral óseo y la DMO es la DXA. La tomografía computarizada cuantitativa (TCC) es un método alternativo a la DXA, que realiza un estudio en tres dimensiones. 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 VIH³⁹. Sin embargo, datos más recientes demuestran que los niños infectados tienen una DMO disminuida al medirla con DXA, pero no al hacerlo con la TCC, debido a que los niños con infección por el VIH tienen una talla inferior a la población normal⁴⁰. 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.

El único ensayo terapéutico pediátrico publicado administró vitamina D y calcio a niños con valor Z a nivel lumbar inferior a -1 DE, sin encontrar mejoría respecto al grupo no tratado tras una media de 10 meses de seguimiento⁴¹. Las guías americanas de manejo del niño con infección por el VIH⁴² sugieren la posibilidad de tratamiento con bifosfonatos en niños con fracturas no traumáticas y con disminución de la MO, pero hay muy pocos datos al respecto^{43,44}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

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^º 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.

Anexo 1.

Miembros del Panel de expertos de PNS y GESIDA

Todos los miembros de este Panel son autores del presente artículo.

Coordinadores

Rosa Polo (Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid).

Eugenia Negrodo (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. Cáceres).

Redactores

Vicente Estrada (Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. 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 Infecciosas. Hospital Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández, Alicante).

Jaime Locutura (Sección de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital General Yagüe. Burgos).

Rebeca Longueira Suárez (Unidad de infecciosas-Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo).

Ana Mariño (Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Arquitecto Marcide. Área Sanitaria de Ferrol. La Coruña).

Antonio Ocampo (Unidad de Infecciosas- Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra);

Rosa Polo (Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid).

Pablo Rojo (Sección de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid).

Revisores

Laura Capa (Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad. Madrid).

Jesús Alberto García Vadillo (Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid).

Inmaculada Gisbert (Secretaría del Plan. Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid).

Hernando Knobel (Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. 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. Cáceres).

Jesús Sanz (Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid).

Bibliografía

- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20:2165-74.
- Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. INSIGHT SMART Body Composition Substudy Group. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*. 2009;23:1519-29.
- McComsey G, Kitch D, Daar Bone E. and Limb Fat Outcomes of ACTG A5224 s, 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.
- García Vadillo JA. Técnicas de estudio del aparato osteoarticular. En: Verdejo, J., editor. Alteraciones osteoarticulares en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Madrid: Elsevier Doyma; 2006. p. 23-40.
- Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1137-41.
- International Society for Clinical Densitometry Official Positions. [actualizado 2007; acceso julio 2008]. Disponible en: www.iscd.org.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332:767-73.
- 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.
- Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.
- Shetty K. HIV patients are at higher risk for osteonecrosis in the oral cavity. *HIV Clin*. 2008;20:6-8.
- 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;370:657-66.
- Negredo E, Martínez-López E, Paredes R, Rosales J, Pérez-Álvarez N, Holgado S, et al. Reversal of HIV-1-associated osteoporosis with once-weekly alendronate. *AIDS*. 2005;19:343-5.
- 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;21:2473-82.
- 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;38:426-31.
- 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;5:269-77.
- 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;92:1283-8.
- 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;23:51-7.
- Gutiérrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E, et al. HIV-related Osteonecrosis Study Group. Osteonecrosis in patients infected with HIV: Clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;48:286-92.
- Lamas, JL, Ocampo A, Martínez Vazquez C, Miralles C, Longueira R, Arias M, et al. Osteonecrosis asintomática de la cadera en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:150-5.
- Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2009:1-161 [acceso 1 de diciembre de 2009]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Gómez-Puerta JA, Peris P, Guañabens N. Osteonecrosis múltiple. Patogénesis, características y tratamiento. *Semin Fund Reumatol*. 2007;8:185-92.
- Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado R, Workowski K, Agudelo CA. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine*. 1997;76:284-94.
- Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology*. 2008;47:952-9.
- Márquez J, Restrepo CS, Candia L, Berman A, Espinoza LR. Human immunodeficiency- virus associated rheumatic disorders in the HAART era. *Journal Rheumatol*. 2004;31:741-6.
- Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:92-9.
- Tehrazadeh J, Ter-Oganesyan RR, Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. *Skeletal Radiol*. 2004;33:249-59.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2009*. Barcelona: Antares; 2009.
- Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS, Pantanowitz L. Kaposi Sarcoma of the musculoskeletal system. *Cancer*. 2007;109:1040-52.
- Tehrazadeh J, Ter-Oganesyan RR, Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part II: Non-infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiol*. 2004;33:311-20.
- Feller L, White J, Wood N, Bouckaert M, Lemmer J, Raubenheimer EJ. Extramedullary Myeloma in an HIV-seropositive subject. Literature review and report of an unusual case. *Head and Face Medicine*. 2009;20:4-5.
- Buskila, d, gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis*. 1990; 12:223-235.
- Medina F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003;29:145-61.
- Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30:147-66.
- 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.
- Aguilar de Aragao P, Lemos RB, Aquino MZ, Souza Marques HH. Hyperlipidemia a risk factor for femoral head osteonecrosis (Legg-Calvé-Perthes-like disease) in children with AIDS: case report. *Braz J Infect Dis*. 2002;6:142-5.
- Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2004;7:1-5.
- Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Sciannambò M, Viganò A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:448-50.
- Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*. 2006;118:e711-8.
- Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Viganò A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:24-8.
- 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;16:1393-4.
- 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.
- 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. [accedido 20 de noviembre de 2009]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGL_SupIII.pdf.
- Soler Palacín P, Torrent A, Rossich R, Moraga FA, Yeste D, Carreño JC, et al. Osteoporosis and multiple fractures in an antiretroviral-naive, HIV-positive child. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:933-8.
- 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;22:1888-90.