

ALTERACIONES ÓSEAS Y DEL METABOLISMO MINERAL EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Hasta fechas recientes las alteraciones óseas y del metabolismo mineral descritas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no dejaba de ser una curiosidad científica en unos pacientes con un pronóstico de supervivencia muy limitado con pluripatología devastadora como las infecciones oportunistas, las neoplasias y la caqueixa. A partir del año 1996 la situación cambia radicalmente con el advenimiento del tratamiento antiretroviral de gran actividad, la morbimortalidad desciende de forma drástica en los pacientes que tienen acceso a los nuevos tratamientos, produciendo una situación desconocida hasta entonces; la población de enfermos con infección por el VIH aumenta y tiene la posibilidad de envejecer¹, con lo que las alteraciones en el metabolismo mineral y en el hueso pueden cobrar un protagonismo con su consiguiente costo en cuanto a morbilidad y deterioro de la calidad de vida.

La interacción entre infección por el VIH y hueso puede ocurrir en diferentes niveles, efecto tóxico del VIH en el ámbito de células óseas o del microambiente medular, activación crónica de linfocitos T con la producción de citocinas afectando la función de osteoblastos y osteoclastos, alteración en la homeostasis del calcio, función de la parathormona, en el metabolismo de la vitamina D, infecciones oportunistas, neoplasias y efectos adversos de los fármacos².

Debido a la elevada prevalencia de alteraciones hematológicas en los pacientes con infección por el VIH y a las profundas alteraciones en el microambiente medular que produce el VIH, se ha postulado que el virus podría tener un efecto tóxico directo sobre las células de estirpe osteoblástica, la infección de estas células incluso como reservorio latente del VIH es un tema controvertido, dado que no pudo comprobarse la infección de las mismas.

La infección directa de los osteoclastos no ha podido evidenciarse. Sin embargo, la activación crónica de linfocitos T, situación bien demostrada en la infección por el VIH, aumenta la producción de determinadas citocinas (interleucina-1 [IL-1], factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]). Entre ellas el ligando del receptor activador del factor nuclear (RANKL) que se expresa en condrocitos, precursores osteoclastos y osteoclastos maduros y la activación de estas citocinas aumenta la osteoclastogénesis³.

Los efectos de la infección por el VIH sobre marcadores bioquímicos del metabolismo óseo indican que los niveles de osteocalcina están disminuidos en los pacientes con infección por el VIH respecto a controles y que se correlacionaba con el nivel de linfocitos CD4 y estadio de la enfermedad⁴. También se encontraron niveles bajos de propéptido del colágeno tipo I (PICP) y aumento del telopéptido-C.

Las alteraciones descritas en los parámetros histomorfométricos fueron una menor tasa de formación ósea, de frecuencia de activación y del índice de osteoclastos⁴.

Los hallazgos en la densidad mineral ósea son controvertidos, determinados estudios no encuentran diferencias entre los pacientes con infección por el VIH y controles sanos, otro estudio

con 112 hombres con infección por el VIH, utilizando DEXA de cuerpo entero, evidencia un aumento del riesgo relativo (RR: 2,2) de osteopenia y osteoporosis en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa respecto a pacientes no tratados o controles sanos⁵. Otros estudios han encontrado una disminución de la masa ósea y una mayor prevalencia de osteopenia, osteoporosis en pacientes con VIH respecto a controles sanos, independientemente de recibir tratamiento o del tratamiento recibido⁶. Recientemente se han descrito alteraciones de la densidad mineral ósea en niños infectados por el VIH, con el riesgo consiguiente de que los mismos no alcancen el pico de masa ósea fisiológico.

El sistema de la parathormona puede estar alterado por diferentes mecanismos, incluyendo el origen infeccioso o neoplásico, la secreción disminuida de parathormona basal y tras provocación y la resistencia a la parathormona. Los niveles de parathormona son más bajos en pacientes con sida definido respecto a infectados asintomáticos. La homeostasis del calcio puede verse alterada por múltiples factores. El origen de la hipercalcemia es generalmente secundario a procesos infecciosos (citomegalovirus [CMV], hongos, protozoos y micobacterias) o neoplasias (linfomas no hodgkinianos) y el mecanismo productor suele ser la 1α -hidroxilación extrarenal de la 25-hidroxivitamina D₃ en macrófagos, monocitos, células epiteliales y células gigantes multinucleadas⁷. Otra causa de hipercalcemia es secundaria a fármacos (foscarnet, hormona de crecimiento). La hipocalcemia es infrecuente y se ha relacionado con la deficiencia de vitamina D, la secreción inapropiada de parathormona, el hipoparatiroidismo, y la hipomagnesemia. El uso de determinados fármacos, como el foscarnet, el cotrimoxazol o la pentamidina, puede producir hipocalcemia severa siendo necesaria la monitorización de niveles de calcio y magnesio con los mismos.

En la infección por el VIH también se han detectado anomalías en el sistema de la vitamina D, se han encontrado niveles disminuidos de $1,25$ (OH)₂D₃ en presencia de niveles normales de 25 (OH)D₃⁷ correlacionándose con la severidad de la inmunodeficiencia y con la supervivencia. Se ha sugerido que el mecanismo de este déficit es la producción elevada de TNF- α en estadios avanzados de la infección por el VIH. Los efectos inmunomoduladores de la vitamina D son conocidos, pudiendo estimular o inhibir la expresión y replicación de células de estirpe monocítica. Debido a la posibilidad de un aumento en la replicación vírica no se aconseja el uso de suplementos de vitamina D a menos que se demuestre una severa deficiencia de $1,25$ (OH)₂D₃ hipocalcemia.

La deficiencia de hormonas sexuales es un factor bien conocido de osteoporosis en mujeres y hombres. El hipogonadismo es relativamente frecuente en varones con sida, siendo uno de los principales trastornos endocrinológicos de estos pacientes⁸.

Otra complicación que se ha demostrado más frecuente en los pacientes con infección por el VIH, tanto en niños como en adultos, es la necrosis avascular de la cadera. El origen de la misma no está estable-

cido, desconociéndose si el factor predisponente es la propia infección o el tratamiento de la misma.

El tratamiento antirretrovírico ha logrado convertir a la infección por el VIH en un proceso crónico, cuyo coste es la aparición de efectos adversos a largo plazo, desconocemos si las alteraciones óseas son un efecto adverso o simplemente un efecto de prolongar la supervivencia de los pacientes, y si fuera un efecto adverso ¿es clase específico o fármaco específico? En un estudio *in vitro* pudo demostrarse que el indinavir, y no otros inhibidores de la proteasa, aumenta la expresión de ácido retinoico sugiriendo que determinados efectos adversos serían secundarios a una hipervitaminosis A⁹. Por otra parte en el animal de experimentación el indinavir inhibe la osteoblastogénesis mientras que el ritonavir inhibe la osteoclastogénesis¹⁰.

La interrelación entre infección por el VIH y hueso es un campo de investigación activo y necesario. El mejor conocimiento de la misma permitirá ofrecer a los clínicos la actitud preventiva y terapéutica a seguir para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci AS. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999; 341: 1.046-1.050.
2. Kühne C, Heufelder AE, Hofbauer LV. Bone and mineral metabolism in Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Bone Mineral Research* 2001; 16: 2-9.
3. Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulated bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304-309.
4. Serrano S, Mariñoso ML, Soriano JC, Rubiés Prat J, Aubia J, Coll I, et al. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone* 1995; 16: 185-191.
5. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Claxton S, Marin D, Tantisiriwa W, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent anti-retroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F67.
6. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogues X, Díez A. Osteopenia in HIV-Infected Patients. Is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001; 15: 807-808.
7. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Muller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human immunodeficiency virus infection: Association With immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3.832-3.898.
8. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Poln BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988; 84: 611-616.
9. Lenhard JM, Weiel JE, Paulik MA, Furfine ES. Stimulation of vitamin A1 acid signaling by the HIV protease inhibitor indinavir. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 1.063-1.068.
10. Wang MWH, Teitelbaum SL, Tebas P, Powderly WG, Ross FP. Indinavir inhibits bone formation while ritonavir inhibits osteoclast differentiation and function. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. February 2001. Abstract 541.

H. KNOBEL FREUD Y A. DIEZ PÉREZ
Servicio de Medicina Interna-Infeciosas.
Hospital del Mar.
Universidad Autónoma. Barcelona.

NOTICIAS

VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL (SEIOMM)

Octubre. 24-26 de 2001
Ciudadela (Menorca)

Presidente Comité Organizador Local:
Dr. Pau Lluçh

Secretaría técnica:
Pharma Congress

Avda de Burgos, 12 - 9.^a planta
28036 Madrid

Tel: 91 768 47 00 / Fax: 91 768 47 10

e-mail:pharma-congress@pharma-consult.com