



## Tenofovir y su relación con osteoporosis en pacientes con VIH

### RESUMEN

**Antecedentes:** la osteoporosis, enfermedad con alta prevalencia, se distingue por disminución en la masa ósea, deterioro de tejido óseo, interrupción de la arquitectura ósea y afectación en la fuerza ósea, con incremento del riesgo de fractura. La osteoporosis es común en pacientes con VIH y es causa importante de morbilidad y mortalidad. La terapia HAART ha cambiado de manera importante el curso de la infección por VIH, transformándola de una infección mortal a una enfermedad crónica y relativamente manejable, con mejoría en la supervivencia y la calidad de vida. En particular, las alteraciones óseas se han observado en el curso de la infección por VIH y son un punto clave para el tratamiento de los pacientes con VIH, especialmente por la posible aparición de fracturas, lo que condiciona más comorbilidades.

**Objetivo:** determinar si la administración de tenofovir causa osteopenia en los pacientes con VIH.

**Material y método:** estudio ambispectivo, transversal, analítico, observacional, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de VIH que recibían tratamiento con tenofovir, atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Central Norte de Pemex, a quienes se realizó densitometría ósea y determinación de la carga viral.

**Resultados:** se encontró que 85.8% de los pacientes con carga viral indetectable padecían osteopenia; asimismo, se encontró que la variable tratamiento fue la única que respondió cuantitativamente a la comprobación de la hipótesis de que el tratamiento con tenofovir agrava la osteopenia-osteoporosis.

**Conclusiones:** existen más casos de disminución de densidad mineral ósea en relación con la administración de tenofovir. La administración de este fármaco causa osteopenia en los pacientes, dependiente del tiempo de administración y de las comorbilidades asociadas.

**Palabras clave:** osteoporosis, tenofovir, VIH.

Araceli Cruz-Rodríguez<sup>1</sup>  
Luis Javier Castro-D'Franchis<sup>2</sup>  
Abraham Emilio Reyes-Jiménez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Central Norte de Pemex, México, DF.

## Tenofovir and its relation to osteoporosis in HIV-patients

### ABSTRACT

**Background:** Osteoporosis, a disease with high prevalence, is characterized by decreased bone mass, deterioration of bone tissue, disruption of bone architecture and commitment in bone strength, increasing the risk of fracture. Osteoporosis is common in patients with HIV and is a major cause of morbidity and mortality. HAART has dramatically

Recibido: 29 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dra. Araceli Cruz Rodríguez  
aracelicruzro@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Cruz-Rodríguez A, Castro-D'Franchis LJ, Reyes-Jiménez AE. Tenofovir y su relación con osteoporosis en pacientes con VIH. Med Int Méx 2015;31:150-154.



changed the course of HIV infection transforming a fatal infection to a chronic disease and relatively manageable, improving both survival and quality of life. In particular, bone alterations have been observed in the course of HIV infection, becoming a key point for the management of patients with HIV, especially for possible development of fractures, determining major comorbidities.

**Objective:** To determine if tenofovir causes osteopenia in HIV-patients.

**Material and method:** An ambispective, cross-sectional, analytical, observational study was done with patients with HIV diagnosis receiving treatment with tenofovir, attended at HIV Clinic of North Central Hospital, Pemex, Mexico City; patients were submitted to bone densitometry and viral load determination.

**Results:** 85.8% of patients with undetectable viral load had osteopenia; also, the variable treatment was the only responding quantitatively to the verification of the hypothesis that treatment with tenofovir worsens osteoporosis-osteopenia.

**Conclusions:** There are more cases of reduced bone mineral density related to administration of tenofovir. This drug causes osteopenia in patients, depending on the time of administration and related comorbidities.

**Key words:** osteoporosis, tenofovir, HIV.

## ANTECEDENTES

La osteoporosis es común en pacientes con VIH y es causa importante de morbilidad y mortalidad.

El advenimiento de la terapia HAART cambió el curso de la infección por VIH, transformándola en una enfermedad crónica y relativamente manejable, mejorando la supervivencia y la calidad de vida. En particular, las alteraciones óseas se han observado en el curso de la infección por VIH, convirtiéndose en un punto clave para el manejo de los pacientes con VIH, especialmente por la posible aparición de fracturas, lo que condiciona más comorbilidades. El mayor número de lesiones óseas detectables en este grupo de pacientes se relaciona con la desmineralización ósea (osteopenia-osteoporosis y osteomalacia).

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa hasta que se complica con fracturas, que generalmente ocurren con el menor traumatismo o en ocasiones sin evidencia de éste.

El riesgo de fractura vertebral, de columna o de muñeca en la población en general se incrementa de manera importante después de la edad de 65 años en mujeres y de 70 años en hombres; este riesgo se incrementa en pacientes con VIH, en diversos metanálisis se mostró una prevalencia general de osteoporosis de 15% en los pacientes infectados por VIH con promedio de edad de 41 años.

La fisiopatología de la enfermedad ósea en el paciente con VIH es compleja y multifactorial, representa una compleja interacción entre la infección por VIH, los factores de riesgo comunes

de osteoporosis exacerbados como consecuencia de la infección crónica por VIH, tabaquismo, alcoholismo, bajas concentraciones de vitamina D y administración de antirretrovirales. También existe relación en cuanto a la carga viral debido a la respuesta inflamatoria sistémica en la remodelación ósea.

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

Diversos estudios han mostrado disminución en la densidad mineral ósea, principalmente en los primeros dos años de iniciar la terapia antirretroviral, con disminución de 2 a 6% después de 96 semanas de iniciada ésta.

El objetivo de este estudio es determinar si la administración de tenofovir causa osteopenia en los pacientes con VIH.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio ambispectivo, transversal, analítico, observacional, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de VIH que recibían tratamiento con tenofovir, atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Central Norte de Pemex, a quienes se realizó densitometría ósea y determinación de la carga viral. Los criterios de inclusión fueron: ser derechohabientes al servicio de PEMEX, edad mayor de 18 años, ser portador de VIH y recibir tratamiento antirretroviral con tenofovir.

Los criterios de exclusión fueron: no ser derechohabientes al servicio de PEMEX, pacientes con diagnóstico previo de osteoporosis de causa alter-

na a la infección por VIH, pacientes embarazadas, pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral, pacientes con tratamiento diferente a tenofovir.

Los criterios de eliminación fueron: pacientes sin densitometría ósea, pérdida de derechohabencia o fallecimiento durante el estudio.

Mediante la búsqueda en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria se obtuvieron 40 pacientes con diagnóstico de VIH, de los que 28 pacientes recibían tratamiento que incluía tenofovir; 14 recibían tenofovir-emtricitabina y los otros 14 pacientes, tenofovir-emtricitabina-efavirenz; de los 28 pacientes, sólo 23 contaban con densitometría ósea (10 pacientes con tenofovir-emtricitabina y 13 pacientes con tenofovir-emtricitabina-efavirenz).

En mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años se tomó en consideración el puntaje T; se definió osteoporosis si la puntuación T era menor o igual a -2.5 en el cuello del fémur o la columna lumbar; osteopenia si la puntuación T era de -1 a -2.49. En pacientes menores de 50 años se consideró la puntuación Z, que considera anormal un valor menor de -2.0.

## RESULTADOS

El primer proceso estadístico al que sometimos la muestra fue al cálculo de frecuencias con el objetivo de tener una descripción numérica que facilitara el reconocimiento de ese estudio, las variables que se sometieron con el fin de cumplir el objetivo y la hipótesis presentada en el protocolo (que el tratamiento con tenofovir agrava la osteopenia-osteoporosis) fueron: sexo, edad, vía de trasmisión, carga viral, tratamiento, cuenta de CD4 y densitometría ósea; de tal proceso se obtuvieron los siguientes resultados:

Sexo: la frecuencia máxima esperada se localizó en la categoría masculino; 19 pacientes de los



23 incluidos, que equivalen a 82.6% del total de la muestra.

*Estadio del VIH:* se obtuvieron tres categorías según la muestra: A, B y C, donde la frecuencia mostró mayor distribución en comparación con las variables anteriores, porque la frecuencia máxima se observó en la categoría C con 13 pacientes, que equivalen a 56.5%, le sigue la categoría A, con 9 de los 23 pacientes (39.1%) y sólo un paciente se localizó en la categoría A3 (4.3% de la muestra).

*Carga viral del paciente:* se categorizó en detectable e indetectable, sólo un paciente tuvo carga viral detectable, equivalente a 4.3% de la muestra obtenida.

*Tiempo de inicio del tratamiento:* se encontró que poco más de la mitad de la muestra cumplió un año o más con el tratamiento; es decir, 16 pacientes tenían más de 12 meses con el tratamiento, éstos equivalen a 69.6% del total de la muestra; el resto, 7 pacientes (30.4%), tenía menos de un año con el tratamiento.

*Valor de CD4:* se categorizó en menor o mayor a 200 y se obtuvo una marcada tendencia hacia los valores mayores a 200 en este indicador; 19 pacientes se encontraron en esta categoría (82.6%), mientras que los cuatro restantes (17.4%) no tuvieron un valor mayor a 200; es decir, la orientación fue hacia los valores de CD4 mayores a 200.

*Tratamiento:* hubo dos categorías, la primera fueron los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI/NNRTI), cuya composición médica constó de tenofovir-emtricitabina-efavirenz; la segunda categoría, aparte de tener un inhibidor de la transcriptasa con un inhibidor de proteasa (NRTI/IP), su composición médica se basó en tenofovir-emtricitabina-kaleta o darunavir.

Al cálculo de la frecuencia máxima, se consideró que 56.5% de los pacientes estaban con NRTI/IP, mientras que el 43.5% restante seguía un tratamiento con los medicamentos contenidos en NRTI/NNRTI.

*Densitometría ósea:* 4.3% de la muestra tenía osteoporosis, 56.5%, osteopenia y 39.1%, resultado normal en la densitometría.

Para comprobar la asociación de osteoporosis con la administración de tenofovir en pacientes con VIH, se calculó la contingencia entre las variables tratamiento con tenofovir y densitometría ósea; la frecuencia de osteopenia fue mayor en relación con la administración de tenofovir (Cuadro 1).

Se calculó la contingencia entre las variables carga viral y densitometría ósea y se encontró que 85.8% de los pacientes con carga viral indetectable padecían osteopenia, por lo que se concluye que no se requieren valores altos de carga viral para la aparición de osteopenia.

Al cálculo de la contingencia cuadrática o  $\chi^2$  se encontró que la variable tratamiento fue la única que respondió cuantitativamente a la comprobación de la hipótesis, porque se obtuvo un valor de  $\chi^2$  de 6,609 calculado y 5,991 en la tabla de distribución del mismo coeficiente, manejándose en dos grados de libertad y un valor p de 0.037 equivalente a 3.7% dentro del

**Cuadro 1.** Resultado de la densitometría ósea según el grupo de tratamiento

Núm. de pacientes	Densitometría ósea	
	Normal	Osteopenia
NRTI/NNRTI	5	8
NRTI/IP	4	6
Total	9	14
Porcentaje	39.1	60.9

NRTI: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa; NNRTI: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidor de proteasa.

margen de error de 0.05=5%, que respalda la hipótesis de investigación.

## DISCUSIÓN

La osteoporosis es común en pacientes con VIH y es causa importante de morbilidad y mortalidad, con incremento de los ingresos hospitalarios por fracturas y de los costos en los servicios de salud y disminución de la funcionalidad de los pacientes.

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

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

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

Existen más casos de disminución de densidad mineral ósea en relación con la administración de tenofovir. Por tanto, nuestra hipótesis de investigación queda comprobada. La administración de tenofovir causa osteopenia en los pacientes,

dependiente del tiempo de administración y de las comorbilidades asociadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrero A, Ryan P. Tenofovir y enfermedad ósea en pacientes infectados por el VIH. Servicio de Medicina Interna, Hospital España, 2009.
2. Cosman F, Lindsay R. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2014 Issue, Version 1.
3. Martínez E, Jódar Gimeno E y col. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2014;32.
4. McComsey G, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51:937-946.
5. Challenges in the management of osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV infection. *Osteoporosis and Vitamin D Deficiency in HIV Infection*. 2013;21:115-118.
6. Sharp M. HIV and bone health. *BETA* 2011;23:28-37.
7. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª ed. McGraw-Hill.
8. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009;23:1297-1310.
9. Farreras. *Medicina Interna* 17a ed. México: Elsevier, 2012;1024-1029.
10. Bedimo R, Maalouf N, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-831.
11. Hofbauer L, Hamann C, Ebeling P. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1009-1020.
12. Haskelber H, Carr A, Emery S. Bone turnover markers in HIV disease. *AIDS review* 2011;13:240-250.
13. Saccomanno M, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. *Clin Cases Mineral Bone Metab* 2011;8:33-36.
14. Mateo L, Holgado S, Mariñoso ML. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir en HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2014.
15. Walker HV, Brown TT. Bone loss in the HIV- infected patient: Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Disease* 2012;205:391-398.
16. EACS. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society guidelines: Prevention and management of non-infectious co-morbidities in HIV. October 2013.
17. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 2000;312:1254-1259.
18. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, et al. Peripheral dual energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official positions. *J Clin Densitom* 2008;11:188-206.