

Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad

P. Rojo Conejo^a, J.T. Ramos Amador^a, L. García Piñar^b, C. Ruano Fajardo^a, J.M. Sánchez Granados^a, M^ªI. González Tomé^a y J. Ruiz Contreras^a

^aUnidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. ^bServicio de Endocrinología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Antecedentes

En los países desarrollados, con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la supervivencia y la calidad de vida de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha mejorado de manera espectacular. Sin embargo, empiezan a observarse en estos pacientes algunas alteraciones metabólicas y óseas que son preocupantes.

Objetivo

Evaluar la prevalencia de alteraciones en la mineralización ósea y los posibles factores asociados en una cohorte de niños infectados por el VIH y que reciben TARGA.

Pacientes y métodos

Se ha realizado una densitometría ósea (DEXA) a 50 niños con infección por VIH de un hospital terciario de Madrid tras una media de 54 meses con TARGA. Posteriormente se ha comparado el grupo con disminución en la mineralización ósea con el que no tiene disminución.

Resultados

Un 40 % de los niños presentaban disminución en la densidad mineral ósea (DMO) de los cuales un 36 % correspondía a osteopenia (18/50) y un 4 % a osteoporosis (2/50). Al comparar el grupo con disminución en la densidad mineral ósea con el que no tiene disminución no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los factores estudiados.

Conclusiones

Existe una elevada prevalencia de disminución en la DMO en nuestra cohorte de niños con infección VIH en TARGA. Todavía se conoce poco la etiología y los factores asociados de esta afectación.

Palabras clave:

VIH. Terapia antirretroviral de gran actividad. Osteopenia. Osteoporosis. Disminución de la densidad mineral ósea. DEXA. Niños.

DECREASED BONE MINERAL DENSITY IN HIV-INFECTED CHILDREN RECEIVING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

Background

In developed countries, the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has greatly improved survival and quality of life in HIV-infected children. Nevertheless, worrisome metabolic and bone alterations are beginning to be observed.

Objective

To evaluate the prevalence of alterations in bone mineral density and possible associated factors in a cohort of HIV-infected children receiving HAART.

Patients and methods

Bone dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) was performed in 50 HIV-infected children in a tertiary hospital in Madrid after a median length of HAART of 54 months. Subsequently, the group with bone mineral loss was compared with the group without bone mineral loss.

Results

Forty percent of the children studied had decreased bone mineral density, of which 36 % had osteopenia (18/50) and 4 % had osteoporosis (2/50). No statistically significant differences were found between the two groups in any of the factors analyzed.

Correspondencia: Dr. P. Rojo Conejo.
Unidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: pablороjoconejo@netscape.net

Recibido en septiembre de 2003.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2003.

Conclusions

The prevalence of decreased bone mineral density in our cohort of HIV-infected children receiving HAART is high. The etiology and factors associated with this alteration are still not well known.

Key words:

HIV. Highly active antiretroviral therapy. Osteopenia. Osteoporosis. Decreased bone mineral density. DEXA. Children.

INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados, con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la supervivencia y la calidad de vida de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han mejorado espectacularmente¹. Los niños llevan prácticamente una vida normal de paciente crónico: medicación diaria y revisiones frecuentes pero sin enfermedades graves o infecciones oportunistas en los pacientes bien controlados. Sin embargo, empiezan a observarse en estos pacientes algunas alteraciones metabólicas²: lipodistrofia, hiperlipemia, resistencia a la insulina, toxicidad mitocondrial y últimamente alteraciones óseas. La mayoría de estas alteraciones clínicas no son inicialmente visibles, y su valoración es sólo analítica o detectada por técnicas de imagen; sin embargo, es preocupante a medio y largo plazo pues aparece a una edad temprana y no se conoce qué repercusión va a tener en el futuro de estos niños.

La mayoría de las alteraciones metabólicas se han descrito tras el inicio del TARGA. Debido a que en la actualidad la mayoría de los niños requieren una medicación antirretroviral de alta eficacia de por vida para tener controlada la infección, la exposición acumulativa de estos fármacos es un factor muy importante. Por ello, parece fundamental conocer en detalle dichas alteraciones metabólicas, su prevalencia y estudiar los distintos factores predisponentes o asociados a éstas.

Debido a que hay escasos datos en niños y dada la posible gravedad y repercusiones futuras, se quiere evaluar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en una cohorte de niños infectados por el VIH y que reciben TARGA mediante la utilización de la densitometría por rayos X (DEXA). Además se pretende estudiar la posible asociación entre la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con otros factores, especialmente las previamente publicadas en pacientes adultos: con la hiperlactacidemia, el índice de masa corporal y la lipodistrofia.

La masa ósea de cada individuo está en balance dinámico entre la osteosíntesis y la resorción ósea. Durante la infancia y la adolescencia la formación de hueso es más rápida, lo cual permite el incremento tanto de la masa como del tamaño óseo hasta alcanzar un pico de masa ósea en el adulto joven. La masa ósea puede medirse como DMO mediante distintos métodos. La técnica de referencia para estimar la DMO, independientemente de la

enfermedad asociada³, es la densitometría ósea radiológica de doble energía (DEXA). Para comparar los valores obtenidos con la población normal existe la puntuación *T*, que representa la DMO expresada como desviación estándar (DE) del valor medio para adultos sanos del mismo sexo entre 20 y 40 años. Evidentemente la población pediátrica queda fuera de dicho rango, por lo que existe otro sistema de puntuación, la puntuación *Z*. La puntuación *Z* representa la puntuación *T* corregida para la edad⁴. Actualmente sólo se dispone de parámetros normales para la población infantil en columna lumbar.

La osteopenia-osteoporosis es una enfermedad ósea que se caracteriza por una DMO disminuida acompañada de alteraciones de la arquitectura trabecular que conlleva una pérdida de la resistencia ósea que aumenta el riesgo de fractura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteopenia cuando la DMO de un individuo se encuentra disminuida entre 1 y 2,5 DE estándar por debajo de lo normal para su edad y sexo (en niños puntuación *Z* entre -1 y -2,5) y osteoporosis cuando la DMO de un individuo se encuentra disminuida en más de 2,5 DE por debajo de lo normal para su edad y sexo (en niños puntuación *Z* menor a -2,5)⁵. La significación clínica de estas definiciones viene determinada por el riesgo de fractura, los pacientes con osteopenia tienen un riesgo de fractura multiplicado por dos y los que presentan osteoporosis multiplicado por cinco comparado a los pacientes con DMO normal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio transversal de los niños con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral por parte de la Unidad de Inmunodeficiencias de un hospital terciario de Madrid a los cuales se les había realizado un estudio de DEXA. Se han incluido 50 pacientes, todos mayores de 4 años y en tratamiento con TARGA, definiendo como tal aquel tratamiento que incluía tres o más antirretrovirales.

No existe una definición unificada para la lipodistrofia, por lo cual se ha definido de manera clínica. El pediatra que valoraba al paciente anotaba en la historia las características clínicas de la lipodistrofia: mejillas afiladas con disminución de grasa, atrofia de nalgas, aumento de tejido graso en pecho, aumento de la grasa en tronco, acumulación de grasa en cuello (cuello de búfalo) o pérdida de grasa en miembros. Para el diagnóstico de lipodistrofia se ha considerado la presencia de uno o más de los anteriores signos. Para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) se ha tomado el peso y la talla registrada más cercana a la realización de la DEXA, siendo en todos los casos inferior a 1 mes el intervalo entre uno y otro. Los valores plasmáticos del ARN del VIH se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Amplicor HIV monitor de Roche; límite de detección 50 copias/ml = 1,7 log₁₀). La medición de los linfocitos T CD4+ en sangre periférica se realizó median-

te un citómetro de flujo y anticuerpos monoclonales específicos. Para la categorización clínica e inmunológica se ha tomado la Clasificación de VIH Pediátrico de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁶. La osteopenia se ha definido como una puntuación Z en región lumbar (L1-L4) entre -1 y -2,5 y osteoporosis como una puntuación Z en región lumbar (L1-L4) inferior a -2,5, ambos de acuerdo a la clasificación de la OMS. Para el estudio de DEXA se ha utilizado un escáner de densitometría tipo Hologic QDR 4500/W.

Análisis estadístico

La comparación de variables cualitativas se ha realizado mediante el test de la chi cuadrado y el test exacto de Fisher, para la comparación de variables cuantitativas con dicotómicas se ha utilizado la t de Student. Las diferencias entre los grupos se han considerado significativas con un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

De los 50 pacientes que se han incluido en el estudio, 25 son niñas. La edad media de los pacientes cuando se realizó el estudio era de 127 ± 64 meses. Todos los pacientes han sido infectados por transmisión vertical excepto uno cuya vía de transmisión es desconocida. Según la clasificación pediátrica de los CDC el 56% de los pacientes tenía una categoría inmunológica 3, y el 27% tenía una categoría clínica C, nueve de los niños presentaban algún grado de encefalopatía. La media de CD4 era de 842 ± 364 /ml y el 59% tenía una carga viral plasmática (ARN-PCR) inferior a 50 copias/ml. El tiempo medio de tratamiento antirretroviral fue de 81 ± 34 meses y el tiempo medio de tratamiento con TARGA era de 54 ± 15 meses. El régimen de TARGA incluía en todos los pacientes dos inhibidores de la transcriptasa inversa y al menos un inhibidor de la proteasa (IP) excepto en 3 pacientes que recibían como terapia dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor

de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN). Tenían lipodistrofia un 24%, un total de 12 pacientes de los cuales 11 son niñas.

Según la clasificación de la OMS, el 40% de los niños presentaban disminución de la DMO, de los cuales el 36% presentaban osteopenia (18/50) y un 4% osteoporosis (2/50). El valor medio de la puntuación Z de la DMO a nivel lumbar fue de -0,66 con una desviación estándar (DE) de $\pm 1,12$. El valor medio de la DMO en la región lumbar fue de $0,668 \pm 0,157$ g/cm². El valor medio de la DMO de todo el cuerpo fue de $0,896 \pm 0,143$ g/cm².

Al comparar el grupo de pacientes con osteopenia u osteoporosis (pacientes con una puntuación Z inferior a -1) con el grupo de pacientes que no tenía ni osteopenia ni osteoporosis, de los factores estudiados no hemos encontrado ninguno que tenga asociación estadística con ninguno de los grupos (tabla 1). De los factores potenciales de riesgo estudiados no se ha encontrado asociación estadística con: IMC ($p = 0,74$), el nivel de ácido láctico plasmático ($p = 0,55$) y la presencia de lipodistrofia ($p = 0,45$). No se ha podido comparar los pacientes que recibían IP con los que recibían ITIAN puesto que todos menos 3 pacientes seguían un tratamiento que incluía IP.

DISCUSIÓN

El niño con infección VIH en España, a diferencia de los millones de niños en países en vías de desarrollo que no reciben tratamiento, con la terapia TARGA actual tiene en general un buen control de la infección y por lo tanto de las manifestaciones asociadas al VIH. Esto hace que en las unidades de VIH podamos mirar ahora a otros problemas previamente desconocidos: bien porque no se estudiaban, bien porque en algunos casos son fruto de la medicación que está salvando la vida a los niños.

En el paciente con infección por el VIH se han descrito algunas alteraciones del hueso que pueden agruparse en dos enfermedades diferentes: osteonecrosis y dismi-

TABLA 1. Características de los pacientes de acuerdo a si presentan o no osteopenia u osteoporosis

Característica	Osteopenia u osteoporosis (n = 20)	Sin osteopenia ni osteoporosis (n = 30)	P
Media \pm DE			
Edad (meses)	135,7 \pm 42,4	122,2 \pm 44,8	0,28
Índice de masa corporal (kg/cm ²)	18,2 \pm 1,8	18,6 \pm 3,2	0,74
Duración de la terapia TARGA (meses)	52,3 \pm 15,9	53,1 \pm 14,8	0,86
CD4	949 \pm 416	833 \pm 348	0,42
ARN VIH-1 (log ₁₀)	2,4 \pm 0,9	2,4 \pm 0,7	0,99
Colesterol (mg/dl)	222,7 \pm 30,1	215,1 \pm 59,5	0,68
Triglicéridos (mg/dl)	173,9 \pm 101,5	163,4 \pm 105,2	0,78
Ácido láctico (mmol/l)	1,3 \pm 0,4	1,2 \pm 0,5	0,55
Insulina (U/l)	16,5 \pm 8,0	19,6 \pm 15,2	0,52
Porcentaje de pacientes (n.º absoluto)			
Mujer	42% (8)	55% (17)	0,57
Lipodistrofia	24% (4)	28% (8)	0,67

DE: desviación estándar; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

nación de la mineralización ósea. Su etiopatogenia es diferente, por lo que no parecen asociadas. La osteonecrosis, definida como necrosis del tejido óseo secundaria a isquemia ósea por disminución del flujo sanguíneo, se ha descrito en el adulto con infección por el VIH desde el final de los años 1980 con una incidencia superior a la población sana. En el niño, en un estudio multicéntrico observacional, se ha encontrado que la enfermedad de Perthes ocurre nueve veces más frecuentemente en los niños VIH que en la población normal⁷. En este artículo no podían concluir si el mayor riesgo de enfermedad de Perthes se debía a la infección VIH propiamente dicha, a las complicaciones o a los tratamientos recibidos.

La osteopenia-osteoporosis o disminución de la DMO es la otra alteración del hueso que se está empezando a describir asociada a la infección por VIH. En este caso sí se ha relacionado con la introducción del TARGA. Se ha descrito una cohorte de pacientes adultos con VIH con DMO normal antes de la era TARGA⁸. Mora et al⁹ han presentado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,045$) en la DMO de la columna lumbar entre niños con VIH tratados con TARGA y no tratados. La mayoría de los pacientes VIH con disminución de la DMO están asintomáticos. Las fracturas patológicas en estos pacientes, aunque parece más frecuente que en niños inmunocompetentes, se limitan a unos pocos casos descritos en la literatura especializada¹⁰. Algunos factores asociados a la disminución de la DMO descritos han sido: la utilización de IP¹¹, la lipodistrofia, un IMC elevado¹², la elevación del ácido láctico y el bajo peso previo a la medicación antirretroviral¹³.

En este estudio llama la atención la alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis, 36 y 4 %, respectivamente, de nuestra cohorte pediátrica. Aunque esta prevalencia es acorde con estudios previos tanto en población infantil¹⁴ como en la población adulta por VIH⁶ son unos resultados preocupantes debido a la alta prevalencia y grado de la disminución de la DMO para la corta edad media de nuestros pacientes, el largo camino que les queda por recorrer y al hecho de que es al final de la adolescencia cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea que es determinante de la evolución posterior. Aunque en nuestra cohorte los niños están asintomáticos y no ha habido fracturas patológicas, está demostrado que en los niños, como en los adultos, la tasa de fracturas es más alta en los pacientes que tienen una DMO disminuida¹⁵.

En este estudio no hemos encontrado asociación estadística con factores previamente asociados a disminución de la DMO en la población con VIH tanto adulta como pediátrica como la lipodistrofia, la hiperlactacidemia o el IMC. La descripción de la disminución de la DMO en el paciente con VIH es relativamente reciente, y todavía no se conoce con certeza el mecanismo etiopatogénico ni la contribución de la propia infección por el VIH ni del tratamiento antirretroviral. Sí parecen existir al-

gunos datos sobre que la terapia con TARGA y especialmente los IP favorecen la disminución de la DMO. En este estudio no ha podido ser contrastado, puesto que todos los pacientes recibían terapia con TARGA y todos menos tres incluían al menos un IP en su terapia.

Este trabajo tiene varias limitaciones, la primera ya referida es que todos los niños están recibiendo terapia TARGA, por lo que no se conoce cómo era la DMO previa al tratamiento. Además se trata de un estudio transversal por lo que sólo hemos estudiado algunas variables en un momento concreto y la posible asociación entre la osteopenia u osteoporosis con algunos posibles factores de riesgo. No se ha podido estudiar la secuencia temporal ni estudiar la posible causalidad de ciertos factores. Otras limitaciones son el número relativamente pequeño de niños estudiados y la existencia de un porcentaje considerable de niños con encefalopatía. Nuestros datos provienen de una población de la zona sur de Madrid, y otra serie de factores como la nutrición y el ejercicio pueden haber influido en los resultados por lo que no es extrapolable a otras poblaciones; no obstante, nuestros datos son concordantes con otras series pediátricas y de adultos con infección por el VIH.

Algunos grupos, debido a la importancia de este problema han empezado a utilizar, aunque todavía de manera experimental, posibles tratamientos preventivos para los pacientes con mayor afectación ósea. En adultos, Mondy et al¹⁶ han demostrado mejoría de la DMO en pacientes con infección por el VIH tras la administración de bifosfonatos. En niños los bifosfonatos no están aprobados y no existe ningún estudio publicado de su utilización en pacientes con VIH con disminución de la DMO; sin embargo, su utilización en otras enfermedades ha sido muy recientemente publicado en niños^{17,18}. En niños se ha intentado el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D en los niños con osteoporosis sin conseguir mejoría a medio plazo¹⁹.

En conclusión, queremos resaltar la elevada prevalencia de la disminución en la mineralización ósea en los niños con infección por el VIH en TARGA y llamar la atención sobre las posibles consecuencias futuras de esta afectación. Creemos que es necesario realizar estudios prospectivos con un número mayor de pacientes que nos permitan confirmar nuestros datos y evaluar mejor los factores asociados con objeto de conocer las posibilidades futuras de prevención y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez JM, Ramos JT, Fernández S, González MI, Rojo P, Fernando P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:863-8.
2. Jaquet D, Lévine M, Ortega-Rodríguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000;14: 2123-8.

3. Cura I, Sancho A, Polanco I. Enfermedad ósea asociada a la enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2003;23:1-5.
4. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:77-84.
5. Genant HK, Cooper C, Poor G. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteop Int* 1999;10:259-64.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43(R-12):1-10.
7. 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.
8. Paton NJ, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int* 1997;61:30-2.
9. Mora S, Sala N, Bricalli D, Zuin G, Chiumello G, Vigano A. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1823-9.
10. Guaraldi G, Ventura P, Albuzza M, Orlando G, Bedini A, Amorico G, et al. Pathological fractures in AIDS patients with osteopenia and osteoporosis induced by antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:137-8.
11. Tebas P, Powderly WG, Claxton S. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-7.
12. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal Evolution of Bone Mineral Density and Bone Markers in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36:482-90.
13. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: Association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:703-9.
14. Arpadi S, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Dotler DP. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:450-4.
15. Chan GM, Hess M, Hollis J, Book LS. Bone mineral status in childhood accidental fractures. *Am J Dis Child* 1994;138:569-70.
16. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KE, Stoneman JS, Hoffmann ME, et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of Osteopenia/Osteoporosis Associated with HIV Infection. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, USA. Oral Abstract 134.
17. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-8.
18. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. *J Pediatr* 2003;142:417-23.
19. McComsey GA, Leonard EG. The effect of calcium and vitamin D on bone mineral density in HIV-infected children with osteoporosis. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, USA. Abstract 779.