

El FRAX como herramienta para evaluar el riesgo de fracturas en población general y grupos especiales de riesgo

FRAX as a tool to assess the risk of fractures in the general population and special risk groups

Gil Alberto Reyes Llerena^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-7749-5652>

Zoila Marlene Guibert Toledano^{3,4} <https://orcid.org/0000-0003-3521-6349>

Gil Reyes Guibert⁵ <https://orcid.org/0000-0001-7749-5655>

José Martínez Quezada^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-7870-1307>

Evelia Molinet Fuertes⁶ <https://orcid.org/0000-0002-2710-6804>

Dennis Carrillo Lovet² <https://orcid.org/0000-0003-0987-185X>

Rafael Frías Pita⁷ <https://orcid.org/0000-0002-7189-182X>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad Finlay-Albarrán, La Habana, Cuba.

²Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

³Centro Nacional de Reumatología. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Diez de Octubre. La Habana, Cuba.

⁵Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Policlínico Docente Cristóbal Labra. La Habana, Cuba.

⁶Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Calixto García Iñiguez, Hospital General Docente Calixto García Iñiguez. La Habana, Cuba.

⁷Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Policlínico-Hospital G y 19. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gil.reyes@infomed.sld.cu

RESUMEN

El FRAX es una herramienta que mide el riesgo de fractura y cuenta con un algoritmo computarizado desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, basado en modelos

globales de cohortes de población, combinados con factores de riesgo clínico. La herramienta fue diseñada inicialmente para su aplicación por los médicos de atención primaria en mujeres posmenopáusicas y hombres sobre 50 años, aunque es válida en general entre 40-90 años. Nos propusimos desarrollar un estudio epidemiológico-clínico sobre osteoporosis y fracturas en la población general y algunos grupos especiales de riesgo que incluyen mujeres posmenopáusicas, pacientes con afecciones reumáticas, endocrinas, cáncer y con infección por VIH, así como describir el papel desempeñado por FRAX como herramienta de medición del riesgo de fractura a los 10 años de ocurrida. Asimismo, constituye un gran reto conocer e identificar los principales grupos vulnerables o de riesgo para osteoporosis y fracturas en la población cubana. Esta aplicación nos resulta prioritaria en los grupos identificados, pues permitirá conocer los riesgos de fracturas a corto y largo plazos e implementar correcta y racionalmente los estudios DXA, disponibles en el país para la toma de decisiones terapéuticas.

Palabras clave: FRAX; osteoporosis; fracturas por osteoporosis.

ABSTRACT

The FRAX is a tool that has a computerized algorithm developed by the World Health Organization, based on global models of population cohorts, combined with clinical risk factors, which measures the risk of fracture. The tool was initially designed for use by primary care physicians in postmenopausal women and men over 50 years of age, although it is generally valid between 40-90 years. We set out to develop a clinical epidemiological study on osteoporosis and fractures in the general population and some special risk groups that include post-menopausal women, patients with rheumatic, endocrine, cancer and HIV-infected conditions, as well as the role played by FRAX as a measurement tool. The ten-year risk of fracture related to the importance of knowing and identifying the main vulnerable or risk groups for osteoporosis and fractures in the Cuban population constitutes a great challenge. This application is a priority for those groups previously identified as it will allow us to know the short and long-term risks of fractures and implement the correct use of DXA studies, available in the country with a rational use and therapeutic decision-making.

Keywords: FRAX; osteoporosis; osteoporotic fractures.

Recibido: 24/04/2020

Aprobado: 03/06/2020

Introducción

El FRAX es una herramienta que mide el riesgo de fractura y cuenta con un algoritmo computarizado desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), basado en modelos globales de cohortes de población, combinados con factores de riesgo clínico. La herramienta fue diseñada inicialmente para su aplicación por los médicos de atención primaria en mujeres posmenopáusicas y hombres sobre los 50 años, aunque es válida en general entre 40-90 años.

Es la herramienta más utilizada en pacientes con baja densidad mineral ósea (DMO) en las caderas, y también sirve para medir riesgo a los diez años de ocurrida una fractura ósea mayor osteoporótica en diferentes niveles de la anatomía.

La herramienta de medición utilizada para medir la DMO son los estudios DEXA. No obstante, ante la escasa disponibilidad de esos estudios en algunas regiones, se creó el instrumento FRAX, que fue aprobado para ser utilizado incluso sin estudios de DMO.^(1,2)

La herramienta DXA constituye el estándar de oro hoy día para la realización del diagnóstico de osteoporosis densitométrica validada en la clínica general.

Cuenta con criterios que validan la presencia de valores normales, osteopenia y osteoporosis, incluso con riesgo elevado para el desarrollo de fracturas.

No obstante, se conoce que la realización del DXA podría estar particularmente indicada en pacientes que presenten un mayor número de factores de riesgo para osteoporosis, fracturas óseas o descenso de la DMO (Tabla 1).⁽³⁾

Tabla 1 - Indicaciones de DXA según la International Society for Clinical Densitometry (ISCD), 2010

- Mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años
- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura ósea
- Varones mayores de 70 años o entre 50 y 70 años con factores de riesgo
- Adultos con antecedentes personales de fractura por fragilidad
- Adultos de cualquier edad con enfermedad asociada a reducción de la masa ósea o en tratamiento crónico con fármacos que se asocian a una reducción de la DMO como los esteroides

Fuente: ⁽³⁾Masud T, Binkley N. International Society for Clinical Densitometry. 2011 Jul-Sep;14(3):194-204.

La definición más comúnmente aceptada de osteoporosis se adoptó en 1993 en la conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), en la que se señala que se trata de una “enfermedad generalizada del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y alteraciones de la microarquitectura del hueso, con aumento de la fragilidad y consecuente tendencia a las fracturas. Posteriormente la OMS propició un año después una definición más operativa dirigida a mujeres posmenopáusicas, basada en la DMO, y el *T score* por debajo de -2,5, luego del cual se diagnostica osteoporosis densitométrica.

La definición del NIH destaca que la resistencia ósea depende tanto de la DMO, como de la calidad del hueso. A pesar de lo inadecuado de la medición exclusiva de la DMO para valorar la osteoporosis, es lo que hoy se puede medir en la clínica.⁽⁴⁾

Factores de riesgo para osteoporosis

En la población general se invocan múltiples factores que se han reconocido como de riesgo para desarrollo de osteoporosis. Nosotros realizamos estudios poblacionales en Cuba entre pacientes sobre los 50 años para determinar la prevalencia general de estos factores de riesgo en nuestra población y constatamos algunos como la falta de ejercicios físicos sistemáticos, consumo de drogas esteroideas y excesivo de alcohol, tabaquismo, nutrición inadecuada con déficit de calcio y vitamina D, entre los más reconocidos.^(5,6)

Entre los factores relacionados el más importante es la edad, de tal manera que, si el paciente tiene más de 50 años y presenta otros factores de riesgo —tanto de los descritos para la población general como otros presentes en pacientes que a nuestro juicio conforman grupos especiales de riesgo como los enfermos aquejados por afecciones reumáticas, sometidos a régimen dialítico, receptores de trasplante de órganos sólidos, cáncer y tratamiento radiactivo e infección por VIH, entre otros— debería ser considerado como tributario para recibir estudios DXA y evaluar la densidad ósea y posibles fracturas. Además, esas herramientas ayudarían en la toma de decisiones terapéuticas. Se conoce que existen dificultades en muchas regiones geográficas y lugares para la realización del DXA, por lo que es importante seleccionar a los pacientes con mayor riesgo para priorizar en ellos los estudios diagnósticos y las pertinentes intervenciones terapéuticas.⁽⁷⁾

De acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional para Densitometría Clínica (ISCD) 2010, existen indicaciones precisas dentro de la población general que orientan cuáles pacientes deben ser estudiados para DXA.⁽³⁾ En tanto, el FRAX nos indica cuáles pacientes

tienen mayor riesgo de fracturas, aunque contemos con datos densitométricos de baja masa ósea o no contemos con dichos datos por falta de estudios DXA.

El FRAX, de acuerdo con los criterios de la US Food and Drug Administration (FDA) aplicado a pacientes con osteopenia densitométrica, que cuenten con un riesgo a 10 años mayor del 3 % para fractura mayor osteoporótica, y de al menos 20 % para fracturas de caderas, permite también la toma de decisiones para imponer tratamiento medicamentoso con drogas antirresortivas.

En el mundo existen otras herramientas utilizadas para evaluar riesgo y se incluyen the Male Osteoporosis Risk Estimation Score, the Osteoporosis Self-Assessment Screening Tool, the Osteoporosis Risk-Assessment Instrument, the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation Score, the Osteoporosis Index of Risk, the Women's Health Initiative hip fracture risk calculator y the Osteoporosis Society of Canada and Canadian Association of Radiologists Working Group tool. Todas esas herramientas son de gran ayuda cuando no se puede contar con los test de medición de la DMO.⁽⁸⁾

El FRAX es la herramienta más globalmente utilizada hoy día y comprende los factores demográficos y de riesgo para osteoporosis, con la utilización o no de mediciones de DMO.^(9,10)

The FRAX tool⁽¹⁰⁾ integra relevantes datos clínicos conocidos que afectan el riesgo de fractura en hombres y mujeres con un cálculo a 10 años, de probabilidad de que se desarrollen ambas: fractura de cadera y mayor. Fracturas de cadera sola (alto riesgo mayor del 3 % o igual) y fractura osteoporótica mayor a nivel de muñecas, húmero, columna y cadera (bajo riesgo menor del 10 %, riesgo moderado del 10-19 % y alto riesgo mayor del 20 % o igual).

La probabilidad de fractura se determina usando el género, la edad (40-90 años), el IMC, con o sin DMO, y variables de riesgo dicotomizadas: historia de fractura por fragilidad, incluyendo fractura vertebral clínica o asintomática, historia familiar de fractura de caderas, fumador, uso prolongado de corticoides (definido como mayor de 5 mg/d de prednisona o igual por más de 3 meses, artritis reumatoide, alcohol más de 3 unidades diarias o igual, y otras causas secundarias de osteoporosis.⁽¹¹⁾ Las limitaciones del FRAX se resumen en la tabla 2.

Se han publicado pocos estudios usando el calculador FRAX para medir a 10 años el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y de caderas sin la DMO. Estos han mostrado una limitada precisión en la predicción de osteoporosis con la seguridad necesaria para decidir el inicio de tratamiento antirresortivo.

Tabla 2 - Limitaciones referidas sobre el uso del FRAX como herramienta

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">- Las variables que utiliza son dicotómicas.- No tiene en cuenta el número de fracturas previas- Dos fracturas previas suponen un riesgo mucho mayor que una sola fractura- No tiene en cuenta la dosis de corticoides- No recoge las caídas padecidas- Riesgo intermedio: 5-7,5 %- Riesgo alto: > 7,5 % |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

La mayoría recomiendan que se realicen pesquisajes para evaluar el riesgo de fracturas en mujeres de 65 años o más y en hombres de 75 años o más sin factores de riesgo. Cuando existan factores de riesgo las edades bajan para las mujeres a 50-65 años y para los hombres a 50-75. Entre personas menores de 50 años solo se pesquisa si tienen un elevado riesgo de fracturas.

Esta herramienta sirve para asistir al clínico en la toma de decisiones considerando el riesgo, la costo-efectividad de los tratamientos y el interés de beneficiar a los pacientes reduciendo los riesgos de fracturas en esta población.^(12,13)

Para algunos autores resulta controversial el hecho de que el FRAX fue desarrollado para su aplicación con el uso o no de los estudios de DMO por DXA, y considerando, entre otros factores, los costos y la poca disponibilidad de esta técnica en diversos países. También se ha señalado como elemento importante que no recoge entre sus variables, el riesgo incrementado que generan las caídas para el desarrollo de fracturas sobre todo en las personas de mayor edad.

En Europa, el FRAX es usado para pronosticar el riesgo en la población general de identificar sujetos sobre los 40 años, que deberán estudiarse por DXA, al presentar suficiente alto riesgo,⁽¹⁴⁾ en tanto en los EE.UU., se pesquisan sujetos que solo teniendo osteopenia, se decide si recibirán tratamiento farmacológico (T score mayor de 1,0 pero menor de 2,5).

Existen modelos del FRAX en más de 57 países y comprenden el 79 % de la población mundial y están disponibles en 27 lenguas. El website [http:// www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX) recibe alrededor de 3 millones de visitas al año.

En Cuba estamos trabajando en lograr introducir esta herramienta y que sea validada para nuestra población. Hoy los estudios que estamos desarrollando se basan en los instrumentos ya validados en poblaciones de países europeos y asiáticos,^(15,16) por lo cual utilizamos instrumentos derivados de poblaciones similares a la nuestra en el orden étnico y

sociodemográfico. Hablamos del FRAX Venezuela, Colombia y Brasil como los más cercanos.⁽¹⁷⁾

Por ello nos hemos propuesto desarrollar un estudio epidemiológico clínico sobre osteoporosis y fracturas en la población general y algunos grupos especiales de riesgo que incluyen mujeres posmenopáusicas, pacientes con afecciones reumáticas, endocrinas, cáncer y con infección por VIH así como el papel desempeñado por el FRAX como herramienta de medición del riesgo de fractura a 10 años entre dichos pacientes con las ventajas y desventajas de contar o no con estudios de densidad mineral ósea por DXA.

Métodos

Se realizó un estudio de revisión acerca de osteoporosis y fracturas en la población general y algunos grupos especiales de riesgo utilizando palabras clave como *osteoporosis, factores de riesgo, fracturas FRAX* a través de una amplia búsqueda de información por Medline, base de datos elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) de los Estados Unidos. Utilizamos también LILACS (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), una base de datos cooperativa del Sistema BIREME, en Ciencias de la Salud, publicada en Latinoamérica y el Caribe, desde 1982. Revisamos más de 180 artículos y resúmenes seleccionados por su calidad metodológica, revisiones y metaanálisis, incluyendo algunos artículos nacionales sobre osteoporosis en la población cubana. A partir de la información recogida, se realizó como resultado una amplia discusión y análisis considerando las principales experiencias halladas y ofreciendo las bases teóricas para el desarrollo a corto plazo de la herramienta en el país.

Desarrollo

Resultados alcanzados

Conocer e identificar los principales grupos vulnerables o de riesgo para osteoporosis y fracturas en la población cubana constituye un gran reto. La aplicación de la herramienta FRAX resulta prioritaria en esos grupos identificados, pues permitirá conocer los riesgos a corto y largo plazo de fracturas en esa población e implementar la correcta utilización de los estudios DXA, disponibles en el país con un uso racional, y la toma de decisiones terapéuticas.

Las acciones desarrolladas y los resultados alcanzados en los años precedentes propiciaron que contásemos en el país con unas guías nacionales de atención a la osteoporosis y fracturas publicadas en el 2018 en la *Revista Cubana de Endocrinología*, luego de un largo periodo de reuniones, análisis, discusiones, recopilación de datos y publicaciones científicas con los buscadores internacionales que conformaron la metodología de la investigación. Todo ello constituye un estímulo a nuestro empeño y logros obtenidos incluyendo reconocimientos y premios nacionales 2019-2020.⁽¹⁸⁾

Las experiencias obtenidas en las reuniones SIBOMM de Lima, ACCAR en Panamá y los consensos, expuestos por expertos de la Liga panamericana y directivos de PANLAR quienes auspiciaron un Simposio Internacional bajo su égida, reunidos en el Congreso de Reumatología en La Habana el 2018, y expertos internacionales visitantes de México y Uruguay quienes expusieron en conferencias y cursos el uso, dominio y aplicación práctica de la herramienta FRAX, mucho han tenido que ver con los conocimientos que hoy atesoramos y hoy publicamos con la próxima introducción a gran escala y puesta en marcha en nuestro país de la herramienta FRAX al servicio de múltiples especialistas y especialidades con un segundo momento para la expansión al médico familiar, general integral o de primer contacto una vez hecha su validación.

FRAX en afecciones reumáticas

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad incapacitante que constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de osteoporosis y fracturas, cuya gravedad de la actividad clínica puede estar correlacionada con el riesgo de fracturas. Hay estudios realizados que señalan que aproximadamente un tercio de los pacientes con AR, experimentan pérdida de masa ósea y doble incidencia de fracturas. Varias citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y 17 (IL-17), incrementan la resorción ósea por activación de osteoclastos.^(19,20,21) Los niveles de actividad de la enfermedad se han relacionado con el desarrollo de osteoporosis y la herramienta FRAX puede ayudar a medir la posibilidad y el riesgo de fracturas a 10 años en este tipo de pacientes.⁽²²⁾ Los glucocorticoides se usan comúnmente en la AR, y son capaces de suprimir la formación de hueso y aumentar la resorción, disminuir la absorción intestinal de calcio, así como reducir la reabsorción de calcio renal.^(23,24)

Se ha demostrado que en mujeres posmenopáusicas que consumen esteroides, la posibilidad de desarrollar fracturas de vértebras está muy aumentada de manera que el estudio

radiológico de columna en estos pacientes permite la detección de casos con fracturas subclínicas.⁽²⁵⁾ Por lo demás, los pacientes con AR tienen poca movilidad y limitada actividad física por dolor y deformidades, así como que un bajo apetito conduce a insuficiencias en calcio y vitamina D. Todos esos elementos determinan el desarrollo de osteoporosis y que se eleve las probabilidades de fracturas.

En una serie de pacientes reumáticos, basados en estudios mediante el FRAX, 118 (51 %), 79 (34 %) y 35 (15 %) pacientes tenían baja, moderada y alta probabilidad a 10 años de tener una fractura por osteoporosis, respectivamente, y así lo demuestran algunos estudios. El instrumento contiene entre las causas la osteoporosis secundaria a la AR, y esta herramienta es de necesaria aplicación entre estos pacientes para evaluar riesgos y mejorar la indicación de estudios DXA.⁽²⁶⁾

Un estudio de casos y controles realizado entre 617 pacientes reumáticos constató una prevalencia a 10 años de fractura de caderas calculada por FRAX, superior entre aquellos con enfermedades reumáticas con respecto a los controles. Los autores consideran que la herramienta puede ser usada sin DMO. De igual modo que la herramienta junto a marcadores de recambio óseo puede ser más efectiva en la predicción de fracturas entre pacientes reumáticos.⁽²⁷⁾

FRAX en la posmenopausia

Las fracturas relacionadas con osteoporosis causan una sustancial discapacidad, elevados costos de salud y mortalidad entre mujeres posmenopáusicas y hombres ancianos. Estudios epidemiológicos indican que al menos la mitad de la carga que representan las fracturas por osteoporosis afecta a personas con osteopenia que representan un gran segmento poblacional mayor que el segmento con osteoporosis. Esta carga no disminuirá a menos que se logren identificar y tratar aquellos incluidos en este segmento poblacional. La herramienta FRAX sirve para este empeño al estratificar los riesgos.^(28,29,30)

Un estudio realizado entre mujeres posmenopáusicas en Taiwán para evaluar la eficacia del FRAX sin estudios DXA, con 231 pacientes clasificadas como de riesgo intermedio para fractura por FRAX, obtuvo como resultado un total de 26 mujeres con riesgo intermedio y 37 con alto riesgo. La eficacia general del FRAX de demostrar e identificar mujeres con baja masa ósea fue del 87,3 % (55 de 63). Concluyeron que el FRAX score no solo resulta eficiente en predecir pacientes posmenopáusicas con riesgo potencial para fracturas, y que pueden requerir tratamiento medicamentoso, sino que se reduzcan los costosos estudios

DXA innecesarios.⁽³⁰⁾ Los rayos X de columna incrementan la detección de fracturas subclínicas, y permiten al clínico asumir conductas y hacer mejores recomendaciones.^(30,31) Unos doce expertos de siete países utilizando el método DELPHY concordaron en que se deberían añadir nuevos parámetros a las categorías actuales de “osteoporosis secundaria”, y hubo consenso en añadir la historia de caídas previas como una circunstancia relevante, las fracturas de columna vertebral, alto riesgo de caídas, la densidad mineral ósea y sarcopenia las cuales antes no se tenían en cuenta. Este consenso luego del medidor DELPHY pudiera ser usado para estudios con el objetivo de mejorar las propiedades predictivas de los instrumentos como el FRAX en la evaluación de fracturas.^(32,33)

En otro artículo similar al citado, se sugiere crear un consenso español entre expertos para las estrategias de diana terapéutica. Consenso en la estrategia Treat-to-Target (T2T).⁽³³⁾ Este estudio demostró que el riesgo estimado de fracturas sin DMO fue más alto por FRAX en mujeres de edad avanzada.

La edad impacta sobre la masa ósea y la evaluación del riesgo de fracturas. Un total de 14 007 mujeres posmenopáusicas fueron estudiadas comparando FRAX con DMO y sin este en la predicción de puntaje y riesgo de fracturas de caderas y grandes articulaciones (40-60 años).

Concluyeron que el puntaje del FRAX sin DMO es capaz de identificar más sujetos para intervención terapéutica en edades avanzadas de la vida.⁽³⁴⁾

FRAX en endocrinopatías y la diabetes tipo II

La osteoporosis usualmente se diagnostica por DXA, sobre todo en ausencia de fracturas por fragilidad. La osteoporosis tiene una prevalencia incrementada en pacientes con diabetes tipo II, en parte debido al envejecimiento poblacional. Se ha sugerido que también hay un riesgo incrementado de FRAX.^(35,36)

FRAX en trasplante de órganos sólidos

En el grupo de pacientes sometidos a trasplante las alteraciones de la DMO están vinculadas entre otros factores al uso de esteroides en dosis altas y mantenidas.⁽³⁷⁾ Se ha invocado también el bajo recambio óseo que ocurre en estos casos luego del trasplante, según estudios de biopsia realizados. De igual modo existen serias alteraciones del metabolismo mineral óseo como calcio, fósforo, magnesio y biomarcadores como paratohormona, fosfatasa

alcalina, niveles de vitamina D, PGF-23 con un impacto variable. Los inhibidores calcineurínicos también desempeñan un papel en la osteoporosis y la osteonecrosis.⁽³⁷⁾

La herramienta FRAX es un buen predictor del riesgo de desarrollar fracturas en este grupo especial de pacientes y al mismo tiempo coadyuvar en la toma de decisiones terapéuticas en el uso de drogas antirresortivas.

Los niveles de 25-hydroxyvitamina D previos al trasplante de riñón cumplen un papel en cuanto a la regulación inmunitaria, por lo que resultan un buen predictor de rechazo del trasplante. Sin embargo, no ha logrado predecir procesos infecciosos ni alteraciones metabólicas.^(38,39)

Los síndromes osteopénicos osteoporóticos son una complicación en el trasplante renal. Los bisfosfonatos, la vitamina D, los análogos de la calcitonina pueden tratar la osteoporosis postrasplante renal o prevenir su desarrollo.⁽⁴⁰⁾

En pacientes postrasplante de médula, el estudio FRAX puede ser una modesta herramienta para medir el riesgo de fracturas luego de este procedimiento en sujetos sobre los 50 años. Pudiera usarse para imponer tratamiento preventivo pretrasplante.⁽⁴¹⁾

El FRAX desarrollado en China pudiera predecir el riesgo de fracturas osteoporótica, y cooperar en la toma de decisiones no solo en cuanto a desarrollar estudios DXA, sino en el uso apropiado de bisfosfonatos como intervención terapéutica al predecir fracturas del cuello femoral.⁽⁴²⁾

FRAX en pacientes con cáncer

La estimación de la DMO, y más recientemente del FRAX, se recomienda en pacientes a los cuales se les instituirá tratamiento con deprivación de andrógenos por cáncer de próstata metastásico y alto riesgo individual. El FRAX puede tener implicaciones en evaluar el riesgo a los 10 años de fracturas en estos individuos con el uso de DXA o sin este. Un estudio involucró un total de 3704 pacientes con cáncer de próstata localizado, metastásico, resistente a la castración. A los pacientes se les estimó el riesgo mediante el modelo Garvan calculador con un estimado de 5 a 10 años de riesgo de desarrollo de fracturas. El algoritmo FRAX también fue beneficioso para reconocer a los pacientes que desarrollan eventos que requerían temprana intervención para los huesos, aunque la herramienta precisa de varios factores que se le deben adicionar para mejorar su valor predictivo.⁽⁴³⁾

FRAX en las infecciones por VIH, hepatitis B y C

El VIH continúa siendo una amenaza para la salud pública mundial. Según cifras del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA), 36,7 millones de personas vivían con el VIH en el 2016 en todo el mundo, y en ese año se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones y un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH, y es la responsable de aproximadamente una de cada tres muertes relacionadas con el sida. No obstante, el escenario ha mejorado y se aspira poner fin a la epidemia en los próximos años.

Cuba sobresale entre los países de la región y el mundo que tienen una respuesta al VIH/sida. En el 2015, el país fue el primero a nivel mundial en recibir la validación de la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH.⁽⁴⁴⁾

Todo ello ha propiciado que la supervivencia haya aumentado sustancialmente entre los pacientes que viven con VIH,⁽⁴⁵⁾ y que se haya convertido prácticamente en una enfermedad crónica gracias a esas estrategias y el impacto determinado por la terapia antirretroviral de alta efectividad. No obstante, como los pacientes con VIH alcanzan edades avanzadas, sufren de comorbilidades y de afecciones propias del anciano, entre las que destacan las enfermedades de los huesos como la osteoporosis fundamentalmente, osteomalacia y osteonecrosis, entre otras.^(46,47) Nosotros constatamos en nuestro estudio de una larga serie de pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral (ARV), particularmente con el tenofovir, una frecuencia aumentada de factores de riesgo para sufrir osteoporosis, y constatamos pacientes con fracturas ante traumas mínimos y osteonecrosis.⁽⁴⁸⁾ Estos reportes resultan frecuentes entre la población de pacientes que bien con VIH en el mundo.

La osteoporosis clasifica entre los nuevos y más impactantes problemas de salud a que se enfrentan los pacientes con VIH y entre los factores involucrados en su génesis se incluyen las drogas antirretrovirales de manera particular los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos (ITR-N) y los inhibidores de proteasas. La importancia que esto determina estriba en el riesgo incrementado de desarrollar fracturas en estos pacientes.

Las fracturas resultan frecuentes en pacientes con VIH, e impactan al individuo en el orden médico, funcional y en su *status* económico. Sin embargo, identificar pacientes asintomáticos con bajos niveles de masa ósea e incluso osteoporosis, requiere de establecer estrategias de intervención y ello permitiría reducir las fracturas y sus complicaciones.

Cuando se quiere calcular el riesgo de fractura, lo primero que se debe plantear es si existe la presencia de los factores de riesgo de fractura, tras realizar una buena anamnesis y una correcta exploración física, con la ayuda de las pruebas complementarias solicitadas. Hoy día contamos con herramientas que permiten determinar el riesgo de fracturas en la población general las cuales están siendo evaluadas en pacientes con infección por VIH y el FRAX es la herramienta más utilizada.

Los pacientes infectados por el VIH con criterios de osteoporosis suelen ser más jóvenes que la población general osteoporótica. En ello influye entre otros factores el desarrollo de un envejecimiento prematuro que se ha observado en estos casos. Muchos de ellos tienen edades por debajo de los 50 años, lo que obliga a descartar causas de osteoporosis secundaria, muy frecuentes en esta población. Se añaden en los varones, el hipogonadismo, el consumo de alcohol y la exposición a glucocorticoides los cuales engloban el 40-60 % de todos los casos de osteoporosis secundaria. En las mujeres premenopáusicas, el déficit estrogénico y los glucocorticoides son las condiciones más frecuentes. Se señalan además los efectos de iguales factores de riesgo tradicionales y se suman algunos propios del VIH. Se ha informado que los pacientes infectados con el VIH tienen una prevalencia aumentada de fracturas, lo cual puede estar relacionado con diversos factores tanto de riesgo como propios de la infección por VIH. De igual modo, se han relacionado con la terapia ARV sumamente activa. Se ha señalado al tratamiento con drogas ARV en triple terapia, particularmente si usan o contienen tenofovir y se asocian a los ARV inhibidores de proteasas como contribuyentes a la pérdida de masa ósea.⁽⁴⁹⁾

Recientes estudios señalan que el tratamiento con calcio y vitamina D al inicio de la terapia ARV disminuye la pérdida de masa ósea. De igual modo la reducción del tenofovir mediante el uso del tenofovir-alafenamida atenúa la pérdida, aunque no se conoce si pudiera contribuir a reducir el riesgo de fracturas.⁽⁵⁰⁾

El estimado de incidencia de fracturas en el VIH tiene el rango de 0,1/1000 personas años al 8,4, o sea, al menos dos veces la de aquellos sin VIH y entre los múltiples y diferentes factores contribuyentes están las coinfecciones con virus como el de la hepatitis B y C.

El riesgo de fractura individual puede ser evaluado al menos parcialmente mediante el FRAX y la medición por DXA de la DMO. El tratamiento probado es el que utiliza el alendronato y ácido zoledrónico en el VIH.^(51,52)

El FRAX, aunque ampliamente utilizado, ha sido criticado como herramienta. Se ha señalado como una limitación potencial que no se tuvo en cuenta incorporar los riesgos relevantes que imponen el envejecimiento acelerado del VIH, la exposición a las drogas

ARV, la coinfección con virus como el de la hepatitis C, y el efecto causado por las caídas.^(53,54)

El FRAX®, aunque se acepta su uso y se aplica, aún no está validado particularmente para pacientes infectados por el VIH y podría infraestimar el riesgo de fracturas. Las fracturas ocurren a cualquier edad, aunque la osteoporótica afecta más frecuentemente a los pacientes más viejos y el riesgo entre los pacientes con VIH se incrementa con la edad. No obstante, en la comunidad científica en general se considera que el FRAX puede ser utilizado como herramienta entre pacientes con VIH. La exactitud del estudio mejora cuando se usa el puntaje de la infección por VIH como causa secundaria de osteoporosis en el cálculo del FRAX.^(55,56)

Pocos estudios se han publicado usando el FRAX para medir a 10 años el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y de caderas sin la DMO en la población general. La opinión de los expertos en el campo de las infecciones es recomendar la realización de DXA a pacientes con infección por el VIH con más de 50 años. Hay estudios desarrollados que examinaron la exactitud del FRAX en sujetos infectados con el VIH, para predecir las fracturas incidentes y necesidad de utilizar terapia farmacológica. Yin y otros⁽⁵⁷⁾ publicaron los buenos resultados obtenidos luego de que utilizaron el Veteransa Ging Study Virtual Cohort (VACS-VC) para evaluar el uso del FRAX en individuos con VIH para estimar la incidencia de fracturas.

Para algunos autores resulta controversial el hecho de que el FRAX fue desarrollado para su aplicación con el uso o no de los estudios de DMO por DXA. Sin embargo, los autores lo han establecido considerando, entre otros factores, el tema de los costos y poca disponibilidad de esta técnica en diversos países.

Estas consideraciones son especialmente relevantes al hablar de osteoporosis y VIH, ya que la gran mayoría de las publicaciones sobre el tema —desde las primeras de la era previa a la terapia ARV de alto impacto (pre-TARVAE o a inicios de la pos-TARVAE)— hacen referencia a las alteraciones de la densidad ósea, y no evaluaban en esa etapa la ocurrencia de fracturas osteoporóticas.

Solo en fechas recientes se ha empezado a notificar que la DMO está disminuida en pacientes con VIH, con independencia de que lleven o no tratamiento ARV, así como que hay un incremento en las fracturas por fragilidad en los pacientes con VIH que suspenden la TARVAE como en aquellos que siguen con el tratamiento; en tanto, se ha apreciado un incremento en los pacientes infectados con el VIH frente a los no infectados.

Es motivo de controversia si la propia infección por VIH es una causa de osteoporosis secundaria, ya que, aunque existen multitud de datos tanto biológicos como clínicos que sugieren esto, todavía no se dispone de suficientes datos clínicos referidos a las fracturas que así lo avalen. No obstante, el FRAX como herramienta coadyuva en la toma de decisiones terapéuticas entre pacientes con VIH teniendo en cuenta o no la disponibilidad de estudios de DMO mediante técnica de DXA.^(57,58,59)

Conclusiones

El FRAX es una herramienta práctica para identificar la osteoporosis en diferentes grupos de pacientes con riesgo de presentar fracturas por osteoporosis, y de esta manera orientar sus indicaciones terapéuticas con el objetivo de prevenirlas.

Referencias bibliográficas

1. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric*. 2015 [Acceso 12/09/2020];18(Sup2):2-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1092342>
2. Chao AS, Chen FP, Lin YC, Huang TS, Fan CM, Yu YW. Application of the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool to predict need for dual-energy X-ray absorptiometry scanning in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Dec [Acceso 12/09/2020];54(6):722-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455915002363>
3. Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT, Members FPDC. Official Positions for FRAX(R) clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX(R)? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clinical Densitometry*. 2011 [Acceso 12/09/2020];14(3):194-204. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1094695011001223>
4. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Version 8, October 2015. [Acceso 12/09/2020]. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/2-english_rev-20151221.pdf

5. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Millán Marcelo JC. Manifestaciones reumáticas en la epidemia VIH-SIDA en la era previa a la terapia antirretroviral sumamente activa en Cuba. Una puesta al día. Rev Peruana Reumatología. 2016;(22):25-33.
6. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Penedo Coello A, Pérez Rodríguez A, Baez Dueñas RM, Charnicharo Vidal R. Community study based to estimate the prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba. A COPCORD study. J Clin Rheumatol. 2009 [Acceso 12/09/2020];15(2):51-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265344/>
7. Kanis JA, Odén A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007 [Acceso 12/09/2020];18(8):1033-46. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-007-0343-y>
8. Yin MT, Skanderson M, Shiao S. Fracture prediction with modified FRAX in older HIV+ and HIV-men. Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle: CROI; 2015. [Acceso 12/09/2020]. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/fracture-prediction-modified-frax-older-hiv-and-hiv-men/>
9. Oka R, Ohira M, Suzuki S, Yoshida T, Koide H, Tanaka T, et al. Fracture risk assessment tool (FRAX) and for the diagnosis of osteoporosis in Japanese middle-aged and elderly women: Chiba bone survey. Endocr J. 2018 [Acceso 12/09/2020];65(2):193-202. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/65/2/65_EJ17-0331/article/-char/ja/
10. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008 [Acceso 12/09/2020];19:385-97. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-007-0543-5>
11. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone and Mineral Research. 2003;18(8):1547-53.
12. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. HIV Med. 2008 [Acceso 12/09/2020];9(2):72-81.
13. Kim BY, Kim HA, Jung JY, Choi ST, Kim JM, Kim SH, et al. Impact of the Fracture Risk Assessment Tool on the Treatment Decision for Osteoporosis in Patients with Knee

Osteoarthritis: A Multicenter Comparative Study of the Fracture Risk Assessment Tool and World Health Organization Criteria. *J Clin Med*. 2019 [Acceso 12/09/2020];8(7):E918.

Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/918>

14. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, *et al*. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2013 [Acceso 12/09/2020];24(1):23-57. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-012-2074-y>

15. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK; 2008. [Acceso 12/09/2020]. Disponible en:

https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf

16. Neuprez A, Johansson H, Kanis JA, McCloskey EV, Odén A, Bruyère O, *et al*. Rationalisation du remboursement des médicaments de l'ostéoporose: de la mesure isolée de la densité osseuse à l'intégration des facteurs cliniques de risque fracturaire. Validation de l'algorithme FRAX. *Rev Med Liege*. 2009 [Acceso 12/09/2020];64(12):612-9.

Disponible en:

<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/80892/1/Rationalisation%20du%20Remboursement%20des%20m%C3%A9dicaments%20de%20l'ost%C3%A9oporose...pdf>

17. Bastos-Silva Y, Aguiar LB, Pinto-Neto AM, Baccaro LF, Costa-Paiva L. Correlation between osteoporotic fracture risk in Brazilian postmenopausal women calculated using the FRAX with and without the inclusion of bone densitometry data. *Arch Osteoporos*. 2016 [Acceso 12/09/2020];11(1):16. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-015-0255-y>

18. Sociedad Cubana de Endocrinología, Sociedad Cubana de Reumatología. Guías nacionales para el diagnóstico y tratamiento de la Osteoporosis. Soc Cubana de Endocrinología, Soc Cubana de Reumatología. *Rev Cubana Endocrinol*. 2014 [Acceso 12/06/2018];25(1):1-34. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000100001

19. Haugeberg G, Ørstavik RE, Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 [Acceso 12/09/2020];15(4):469-75. Disponible en:

https://journals.lww.com/co-rheumatology/Fulltext/2003/07000/Effects_of_rheumatoid_arthritis_on_bone.16.aspx?casa_token=FVeEt

20. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, *et al.* In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 [Acceso 10/10/2020];33(1):77-83. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=7389>
21. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, Iagnocco A, La montagna G, Minisola G, *et al.* Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011 [Acceso 12/09/2020];38(6):997-1002. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/38/6/997.short>
22. Phuan-udo R, Lektrakul M, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2018 [Acceso 10/10/2020];37(10):2603-10. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4218-8>
23. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide. *Drugs & Aging.* 2019 [Acceso 12/09/2020];36(2):1061-72. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-019-00714-4>
24. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 [Acceso 12/09/2020];62(11):1515-26. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20295>
25. Angeli A, Guglielmi G, Dovic A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, *et al.* High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid Therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006 [Acceso 12/09/2020];39(2):253-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328206002626>
26. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, *et al.* Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011 [Acceso 12/09/2020];22(9):2395. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-011-1713-z>
27. Ye B, Huang YH, Zhang L, Tian XL, Zhang Q, Lu MH, *et al.* Clinical analysis of FRAX in the assessment of fracture risk in patients with rheumatic disease in three medical center. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 [Acceso 10/10/2020];99(42):3345-9. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31715673>

28. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX®: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med.* 2010 Jan [Acceso 10/10/2020];122(1):82-90. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31715673>
29. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcified tissue international.* 2019;104(3):235-8.
30. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. In *Seminars in nuclear medicine.* 2010;40(1):62-73.
31. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, *et al.* 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2012 [Acceso 12/09/2020];79(3):304-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X1200053X>
32. Nogués X, Nolla JM, Casado E, Jódar E, Muñoz-Torres M, Quesada-Gómez JM, *et al.* Spanish consensus on treat to target for osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2018 [Acceso 12/09/2020];29:489-99. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-017-4310-y>
33. Bodmer NS, Häuselmann HJ, Frey D, Aeberli D, Bachmann LM. Expert consensus on relevant risk predictors for the occurrence of osteoporotic fractures in specific clinical subgroups – Delphi survey. *BMC Rheumatology.* 2019 [Acceso 12/09/2020];3(50). Disponible en: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-019-0099-y>
34. Chen JF, Yu SF, Hsu CY, Chiu WC, Wu CH, Lai HM, *et al.* The role of bone mineral density in therapeutic decision-making using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): a sub-study of the Taiwan Osteoporosis Survey (TOPS). *Arch Osteoporos.* 2019 [Acceso 10/10/2020];14(1):101. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-019-0653-7>
35. Schacter GI, Leslie WD. Based Measurements in Diabetes: Can They Predict Fracture Risk? *Calcif Tissue Int.* 2017 [Acceso 10/10/2020];100(2):150-64. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-016-0191-x>
36. Bonaccorsi G, Messina C, Cervellati C, Maietti E, Medini M, Rossini M, *et al.* Fracture risk assessment in postmenopausal women with diabetes: comparison between De FRA and FRAX tools. *Gynecol Endocrinol.* 2018 [Acceso 10/10/2020];34(5):404-8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2017.1407308>

37. Sessa A, Esposito A, Iavicoli GD, Lettieri E, Dente G, Costa C, *et al.* Immunosuppressive agents and bone disease in renal transplant patients with hypercalcemia. *Trasplant Proc.* 2010 [Acceso 12/09/2020];42(4):1148-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004113451000357X>
38. Ban TH, Kim JH, Jang HB, Lee YS, Choi BS, Park CW, *et al.* Clinical effects of pre-transplant serum 25-hydroxyvitamin D level on post-transplant immunologic and non-immunologic outcomes in kidney transplant recipients. *Trasplant Immunol.* 2017 [Acceso 12/09/2020];40:51-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966327416301599>
39. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertensi.* 2012 [Acceso 12/09/2020];21(4):389-403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532932/>
40. Wang J, Yao M, Xu JH, Shu B, Wang YJ, Cui XJ. Bisphosphonates for prevention of osteopenia in kidney-transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteop Int.* 2016 [Acceso 12/09/2020];27(5):1683-90. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00198-015-3465-7>
41. Pundole X, Murphy WA, Ebede CC, Karim E, Manocha S, Don-Pedro D, *et al.* Fracture risk prediction using FRAX in patients following hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Osteoporos.* 2018 [Acceso 12/09/2020];13(1):38. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-018-0453-5>
42. Wang J, Wang X, Fang Z, Lu N, Han L. Effect of FRAX on the Prediction of Osteoporotic Fractures in Urban Middle-aged and Elderly Healthy Chinese Adults. *Clinics (Sao Paulo).* 2017 [Acceso 12/09/2020];72(5):289-93. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322017000500289&script=sci_arttext
43. Sharma A, Sinha RJ, Singh V, Garg G, Agarwal S, Pandey S. Implications of the Fracture Risk Assessment Algorithm for the assessment and improvement of bone health in patients with prostate cancer: A comprehensive review. *Turk J Urol.* 2019 [Acceso 12/09/2020];45(4):245-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619849/>
44. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. VIH/Sida. Estadísticas Mundiales. Factográfico de salud. 2018 Feb [Acceso 12/09/2020];4(2). Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/02/factografico-de-salud-febrero-2018.pdf>

45. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, *et al.* Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PloS One*. 2013 [Acceso 12/09/2020];8(12):e81355. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867319/>
46. Gullón Ojesto A, García Vadillo JA. Osteoporosis in human immunodeficiency virus-infected patients Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. Principio del formulario. 2013 [Acceso 12/09/2020];14(1):18-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1577356612000681>
47. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*. 2013 [Acceso 12/09/2020];382(9903):1525-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673613618097>
48. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Millán Marcelo C, Pérez Ávila J, Cataneda Yarman DP, Navarro Camero A, *et al.* New and Old Forms of Rheumatic Manifestations associated with HIV-AIDS Infection: 25 Years after the Beginning of the Epidemic in Cuba. Panamerican Congress of Rheumatology. *J Clinical Rheumatology*. 2018 [Acceso 12/09/2020];24:S172-3. Disponible en: https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2018/04001/Abstracts_20th_PANLAR_Mee ting_Buenos_Aires,.1.aspx
49. Premaor MO, Compston JE. The hidden burden of fractures in people living with HIV. *JBMR Plus*. 2018 [Acceso 12/09/2020];2(5):247-56. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm4.10055>
50. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Torres Figueroa A, Navarro Camero A, Torres Carballeira R, Reyes Guibert G, *et al.* Enfermedades reumáticas y complicaciones metabólicas en pacientes con VIH-SIDA con tratamiento antirretroviral de alta eficiencia. *Rev Cubana Reumatol*. 2018 [Acceso 12/09/2020];20(3):e650. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300005&lng=es
51. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, House M, Gamble G. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012 [Acceso 12/09/2020];50(6):1389-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S875632821200734X>
52. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KH, Royal M, Stoneman JS. Alendronate, vitamin D and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated to HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 [Acceso 12/09/2020];38(4):426-31.

- Disponible en:
[https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2005/04010/Alendronate, Vitamin D, and Calcium for the.7.aspx?casa_token=w3fbxSh](https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2005/04010/Alendronate,_Vitamin_D,_and_Calcium_for_the.7.aspx?casa_token=w3fbxSh)
53. Dong HV, Cortes YI, Shiau S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014 [Acceso 12/09/2020];28(14):2119-31. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940983/>
54. Mahungu TW, Rodger AJ, Johnson MA. HIV as a chronic disease. *Clinical Medicine*. 2009;9(2):125.
55. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, *et al*. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016 [Acceso 12/09/2020];11(1):25. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465509/>
56. Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, *et al*. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 [Acceso 12/09/2020];60(8):1242-51. Disponible en:
<https://academic.oup.com/cid/article/60/8/1242/2462854?login=true>
57. Yin MT, Falutz J. How to predict risk of fracture in HIV? *Curr Opin HIVAIDS*. 2016 [Acceso 10/10/2020];11(3):261-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399770/>
58. Amiel C, Ostertag A, Siana L, Baudoin C, N’Guyen T, Lajeunie E, *et al*. BMD is reduced in HIV infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res*. 2004 [Acceso 10/10/2020];19(3):402-9. Disponible en:
<https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/JBMR.0301246>
59. Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Ferrari S, *et al*. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019 [Acceso 10/10/2020];30(5):1125-35. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-018-4794-0>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Contribución de los autores

Gil Alberto Reyes Llerena: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Zoila Marlene Guibert Toledano: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Gil Reyes Guibert: Contribución a la idea y diseño del estudio. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

José Martínez Quezada: Contribución a la idea y diseño del estudio. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Evelia Molinet Fuertes: Contribución a la idea redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Dennis Carrillo Lovet: Contribución a la idea, redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Rafael Frías Pita: Contribución a la idea y redacción del borrador del artículo.