

Necrosis ósea avascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: un problema emergente

V. J. Moreno-Cuerda, M. Morales, L. Tamargo, R. Rubio y F. Pulido

Unidad VIH. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.

Desde que se describiera por primera vez la necrosis ósea avascular (NOA) en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1990, su incidencia ha aumentado, especialmente en los últimos años. La localización más frecuente es la cadera, a menudo de forma bilateral. Presentamos una serie de 5 casos de NOA en pacientes con infección VIH, de los cuales 4 padecen afectación de ambas caderas. En el momento del diagnóstico todos los pacientes recogidos recibían tratamiento antirretroviral (TAR) y 4 de ellos presentaban uno o más factores de riesgo para NOA. Los principales factores de riesgo aislados en nuestra serie son: hiperlipemia, uso de esteroides y consumo de alcohol. No podemos descartar el TAR como factor de riesgo para NOA, aun a pesar de no haberse identificado esta variable como factor de riesgo en varios estudios casos-control publicados, probablemente debido al limitado número de pacientes incluidos en estas series.

PALABRAS CLAVE: necrosis ósea avascular, infección VIH.

Moreno-Cuerda VJ, Morales M, Tamargo L, Rubio R, Pulido F. Necrosis ósea avascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: un problema emergente. Rev Clin Esp. 2006;206(8):392-6.

Avascular necrosis of the bone in patients with HIV infection: an emergent problem

Since avascular necrosis of the bone was first described in a HIV infected patient in 1990, its incidence has increased, especially in recent years. The hip is most commonly involved and often bilaterally. We report a series of 5 cases of avascular necrosis of the bone in patients with HIV infection. Both hips were involved in 4 of the cases. All of them were receiving highly active antiretroviral treatment when avascular necrosis of the bone was diagnosed, and 4 of them presented at least one risk factor. The risk factors found in our series were: hyperlipidemia, use of corticosteroids and alcoholism. We cannot rule out antiretroviral treatment as a risk factor for avascular necrosis of the bone. Case-control studies published have not identified antiretroviral treatment as a risk factor probably due to small size of the samples.

KEY WORDS: avascular necrosis of the bone, HIV infection.

Introducción

La necrosis ósea avascular (NOA), también denominada osteonecrosis, consiste en una pérdida de vitalidad del hueso subcondral secundario a isquemia¹. En la población general se ha asociado con tratamiento con esteroides, abuso de alcohol, hiperlipemia, estados de hipercoagulabilidad, hemoglobinopatías, enfermedad de Gaucher, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis, embarazo, pancreatitis y traumatismos locales intensos previos

². A principio de los años 1990 se identificó la presencia de esta entidad en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³. Sin embargo, en los últimos años se ha objetivado un incremento en la incidencia de la misma en esta población^{4,5}, muy superior a la objetivada en la población general^{6,7}. Algunas publicaciones lo relacionaron inicialmente con el tratamiento antirretroviral (TAR), especialmente con los inhibidores de la proteasa⁸, aunque, sin embargo, esta asociación no se ha demostrado. A continuación describimos varios casos clínicos de NOA en pacientes con infección VIH.

Material y métodos

Se han recogido de forma retrospectiva todos los casos de NOA diagnosticados en la Unidad VIH del Hospital Universitario Doce de Octubre desde el año 1999 hasta el

Correspondencia: V. J. Moreno-Cuerda.

Unidad de VIH.

Pabellón de Medicina Comunitaria.

Hospital Universitario Doce de Octubre.

Ctra. de Andalucía, km. 5,400.

Madrid 28041.

Correo electrónico: vjmorenocuerda@yahoo.es

Aceptado para su publicación el 22 de octubre de 2004.

año 2003. Definimos la NOA como la presencia de dolor periaricular asociado a alteraciones radiológicas características objetivadas mediante radiografía simple o resonancia magnética (RM). Se ha realizado una descripción de los casos clínicos y, posteriormente, una revisión de la literatura.

Resultados

Caso 1

Mujer de 32 años ex usuaria de drogas por vía parenteral (ex UDVP) con infección VIH estadio C3 de los Centers for Disease Control (CDC). A raíz de una neumonía por *Pneumocystis carinii* en el año 2000 se inicia TAR con zidovudina, lamivudina y ritonavir, con un nadir de 32 linfocitos CD4/ μ l y una carga viral máxima de 153.000 copias/ml. Un año más tarde, por fracaso virológico, se modificó el TAR, iniciando estavudina, didanosina y efavirenz, obteniéndose respuesta virológica e inmunológica (dos años después de iniciar el segundo TAR presentaba 669 linfocitos CD4/ μ l y carga viral indetectable), sin alteraciones del perfil lipídico. Un año después de iniciar el segundo TAR comienza con dolor en ambas caderas y hombros, en ausencia de datos inflamatorios en éstas u otras articulaciones. Se realiza una RM que pone de manifiesto una NOA de ambas cabezas tanto femorales (fig. 1) como humerales. Actualmente, dada la regular respuesta al tratamiento analgésico, está siendo valorada para artroplastia de ambas caderas.

Caso 2

Varón de 37 años de edad, procedente de Irán, ex UDVP, diagnosticado de infección VIH en 1990, actualmente en estadio B3 de los CDC. Nadir de linfocitos CD4 de 36 células/ μ l y carga viral máxima de 137.600 copias/ml en marzo de 1998, momento en el cual se inicia el TAR consistente en estavudina, lamivudina y ritonavir. Debido a una hiperlipemia mixta (colesterol total 257 mg/dl, triglicéridos 370 mg/dl) a pesar de tratamiento con fibratos, se sustituye el ritonavir por efavirenz en enero de 2002. Un año más tarde comienza con dolor en ambas caderas, objetivándose mediante radiografía simple datos compatibles con una NOA de ambas cabezas femorales (fig. 2), dato que se confirmó mediante tomografía computarizada (TC). Se trató de forma conservadora, no precisando hasta la actualidad artroplastia.

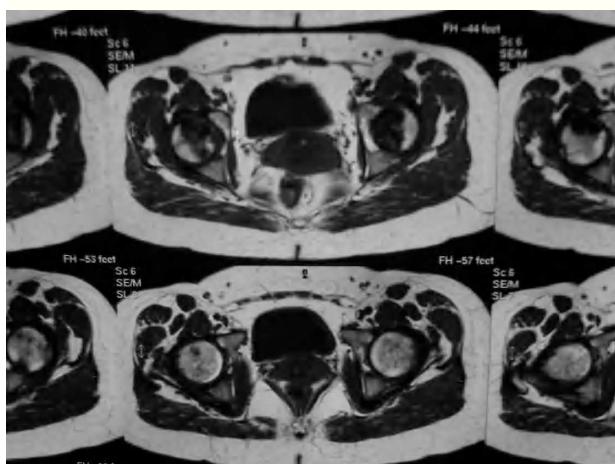


Fig. 1. Resonancia magnética de caderas que muestra datos compatibles con una necrosis ósea avascular.

vudina y lopinavir/ritonavir. Al tercer mes de haber iniciado el TAR se consiguió una carga viral indetectable, con un incremento de linfocitos CD4 de hasta 485 células/ μ l dos años más tarde. Dieciocho meses después de haber iniciado el TAR comienza con dolor en rodilla izquierda, tanto con el esfuerzo como con el reposo, en ausencia de datos inflamatorios en la exploración, ni limitaciones en la movilidad pasiva. Inicialmente se realizó una radiografía de rodilla que no mostró alteraciones. Ante la persistencia del dolor, aun a pesar del uso de tratamiento analgésico, se realizó una RM que puso de manifiesto una NOA en mesa tibial. Actualmente está siendo tratado de forma conservadora con regular respuesta al tratamiento. Por otro lado, a lo largo del último año ha presentado una importante pérdida de grasa en cara, glúteos, muslos y brazos, además de una hipertrigliceridemia de 475 mg/dl. En el momento en que se realizó el diagnóstico de NOA, ante la presencia de intensa lipotrofia e hiperlipemia se decidió modificar el TAR, iniciando tratamiento con tenofovir, lamivudina y efavirenz.

Caso 3

Varón de 43 años de edad, ex UDVP, con infección VIH estadio B3 de los CDC. Nadir de linfocitos CD4 de 36 células/ μ l y carga viral máxima de 137.600 copias/ml en marzo de 1998, momento en el cual se inicia el TAR consistente en estavudina, lamivudina y ritonavir. Debido a una hiperlipemia mixta (colesterol total 257 mg/dl, triglicéridos 370 mg/dl) a pesar de tratamiento con fibratos, se sustituye el ritonavir por efavirenz en enero de 2002. Un año más tarde comienza con dolor en ambas caderas, objetivándose mediante radiografía simple datos compatibles con una NOA de ambas cabezas femorales (fig. 2), dato que se confirmó mediante tomografía computarizada (TC). Se trató de forma conservadora, no precisando hasta la actualidad artroplastia.



Fig. 2. Radiografía simple de ambas caderas que muestra una necrosis ósea avascular evolucionada.

Caso 4

Varón de 46 años, ex UDVP, con infección VIH estadio C3 de los CDC, con antecedente de neumonía por *Pneumocystis carinii* en el año 1994. Nadir de 70 linfocitos CD4/ μ l. Se inició TAR en el año 1995 con zidovudina y zalcitabina; un año después se modificó TAR a zidovudina, lamivudina y ritonavir, obteniendo tanto respuesta virológica como inmunológica. En el año 2000 comienza con artritis de ambas rodillas de forma aislada, con un estudio inmunológico negativo, siendo diagnosticado de artritis reactiva, que se resuelve en el plazo de 6 meses, inicialmente bajo tratamiento con esteroides durante un mes y posteriormente con antiinflamatorios no esteroideos. Un año más tarde presenta fractura de cadera derecha ante un mínimo traumatismo, objetivándose en la radiografía simple hallazgos compatibles con una NOA de ambas caderas. Anteriormente el paciente no había presentado dolor en caderas. En ese momento la cifra de linfocitos CD4 era de 237/ μ l, con un perfil lipídico en rango normal. Un mes más tarde del diagnóstico de NOA presenta cuadro de insuficiencia cardíaca izquierda secundario a miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica moderada-grave en relación con miocardiopatía por VIH que precisó ingreso hospitalario. Durante el ingreso presenta, probablemente por el reposo, sin poder excluir otras causas, un tromboembolismo pulmonar por el que se inicia anticoagulación con dicumarínicos. Posteriormente el paciente no acudió a la consulta.

Caso 5

Varón de 39 años, ex UDVP, con infección VIH estadio C3, diagnosticado de tuberculosis en el año 1994, hepatopatía crónica por virus de hepatitis C y abuso de alcohol, y un episodio de pancreatitis aguda alcohólica en 1998. Nadir de 18 linfocitos CD4/ μ l y una carga viral máxima superior a 500.000 copias/ml. Inició TAR en el año 1994 en monoterapia con zidovudina, que poco después se sustituyó por didanosina. En 1998 comienza tratamiento con estavudina, lamivudina y nelfinavir. Nunca se objetivó una respuesta virológica, que se atribuyó a una insuficiente adherencia al tratamiento. No se objetivaron alteraciones en el perfil lipídico. En el año 1999 comienza con una clínica insidiosa de dolor en ambas caderas, tanto en reposo como con el movimiento, que inicialmente no era limitante. Seis meses después se realiza una radiografía de ambas caderas que demostró la presencia de hallazgos compatibles con una NOA. Se trató de forma conservadora, no precisando por el momento artroplastia.

Discusión

Epidemiología

A principio de los años 1990 la asociación de esta entidad con la infección VIH era anecdótica; sin embargo, en los últimos años se han publicado varios

trabajos en los que se ha objetivado un incremento de su incidencia^{4,5}. Gutiérrez et al⁴ hallaron un incremento de la incidencia de NOA en la Comunidad Valenciana y Murcia del 0,16% entre los años 1993-1996 al 1,4% entre los años 1997-2000⁴. Esta incidencia es hasta 45 veces superior a lo esperado en la población general⁶. En nuestro medio se han diagnosticado 5 casos de NOA en 1.735 pacientes con infección VIH (0,29%) en el período 1999-2003. Sin embargo, esta incidencia está probablemente infraestimada, dado que en nuestra serie sólo hemos incluido los casos que han presentado síntomas y no aquellos asintomáticos u oligosintomáticos. Con respecto a este punto, Miller et al⁷ realizaron un estudio casos-control en el que se recogieron 339 casos con infección VIH asintomáticos y 118 controles sin infección VIH a los que se realizó una RM de ambas caderas; en el grupo con infección VIH se objetivaron 15 casos (4,4%) de NOA de cadera (6 de los cuales tenían afectación bilateral), mientras que en el grupo control no se objetivó ningún caso. El hecho de que su incidencia haya aumentado en los últimos años puede ser explicable por las siguientes razones: a) incremento de la sospecha diagnóstica, y b) aumento de la supervivencia de los pacientes con infección VIH, lo que puede poner de manifiesto una entidad que anteriormente no se diagnosticaba por la baja supervivencia que presentaban, asociado a la alta prevalencia de factores de riesgo para NOA en esta población.

Factores predisponentes

En la población general el 80% de los casos de NOA se asocia a al menos uno de los clásicos factores relacionados con este proceso, considerándose al 20% restante como idiopático². Se ha sugerido que los factores predisponentes para la NOA en los pacientes con infección VIH pueden estar en relación con la propia infección VIH, el TAR, la comorbilidad asociada o con otros factores no identificados. Inicialmente se implicó a los inhibidores de la proteasa en la patogenia de este proceso⁸, aunque en series de casos publicados posteriormente no han demostrado asociación alguna entre ninguna familia de fármacos antirretrovirales y la NOA. En la mayoría de las series analizadas se observa que existe una alta proporción de pacientes con infección VIH que presenta al menos un factor de riesgo para NOA⁹⁻¹¹. Scribner et al⁹ realizaron un estudio de casos-control objetivando que los factores de riesgo para la NOA eran más frecuentes en el grupo de casos (*odd ratio [OR]*: 7,94; *p* = 0,003). En el estudio de casos-control realizado por Glesby et al¹⁰ objetivaron que la única variable relacionada con la NOA de forma estadísticamente significativa en un análisis multivariante fue el uso de esteroides. Por otro lado, Keruly et al⁵ realizaron un estudio de casos-control en el que el uso de esteroides y una menor concentración de linfocitos CD4 eran las únicas variables asociadas a la NOA. En la tabla 1 se describen las características de los casos de NOA publicados en distintas series. En nuestra serie los facto-

TABLA 1
Descripción de las características de los pacientes con necrosis ósea avascular recogidos de distintas series publicadas

	Scribner et al⁹ (25 casos)	Glesby et al¹⁰ (17 casos)	Keruly et al⁵ (17 casos)	Gutiérrez et al⁴ (23 casos)
Edad (mediana)	40	42	41	36
Varones	100%	88,20%	71%	83%
Factores riesgo				
Homosexual	68%	43,80%	—	4%
Heterosexual	4%	25%	—	13%
UDVP	16%	31,20%	71%	83%
TARGA	96%	75%*	71%	69,60%
IP	79%	76,50%	53%	56,50%
INNTI	—	—	18%	13,10%
SIDA	76%	76,40%	—	91%
CD4 mediana (cél./μl)	270	90	124	156
Carga viral mediana (\log_{10})	3,45	3,6	11.400	1.525
Hipercolesterolemia	—	25%	—	13%
Hipertrigliceridemia	—	(> 240 mg/dl)	—	(> 240 mg/dl)
Abuso de alcohol	28%	50%	12%	35%
Uso de esteroides	12%	47,10%	24%	35%
Acetato de megestrol	16%	58,80%	6%	26%
Hipercoagulabilidad	12%	—	—	13%
Afectación de cadera/s	100%	100%	100%	—
Afectación cadera bilateral	72%	59%	64,70%	—
Afectación de hombro/s	16%	0%	0%	—

*Se refiere a los pacientes bajo TARGA durante al menos 24 meses. UDVP: usuario de drogas vía parenteral; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; IP: inhibidores de la proteasa; INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

res de riesgo más frecuentemente aislados son: hiperlipemia, uso de esteroides y consumo de alcohol. La causa de NOA en el paciente con infección VIH es multifactorial, y probablemente esté en relación con la elevada prevalencia de los factores de riesgo clásicamente descritos para NOA². De la serie de 5 casos que presentamos, 4 de ellos poseen algún factor predisponente.

Clínica

Característicamente suele cursar en forma de dolor e impotencia funcional periarticular de comienzo insidioso. Su principal localización es la cadera, no siendo infrecuentemente la afectación bilateral. Con menor frecuencia existe afectación a nivel de los hombros. Es excepcional la afectación aislada de una articulación sin estar asociada a la afectación de cadera. En nuestra serie un paciente presentaba afectación aislada de una rodilla. Miller et al⁷ demostraron, como hemos comentado anteriormente, que la NOA puede cursar de una forma asintomática. De hecho, en la serie que presentamos hay un caso que cursa de forma asintomática hasta el momento que presenta una fractura de cadera.

Diagnóstico

La radiografía simple no es útil para el diagnóstico de NOA porque inicialmente es normal, siendo patológica únicamente en fases más avanzadas, mostrando esclerosis quística, radiolucencia subcondral y cambios degenerativos secundarios¹. El método diagnóstico de elección es la RM, siendo especialmente útil en la fase más precoz, momento en el que ni la radiografía simple ni el TC muestran algún hallazgo que oriente al diagnóstico. Su sensibilidad diagnóstica es superior al 90%¹². La TC no presenta ventajas sobre la radiografía simple para el diagnóstico de la NOA dado que su sensibilidad es muy similar; sin embargo, es una técnica de imagen útil para establecer el estadio de la lesión. La gammagrafía con tecnecio presenta una sensibilidad intermedia entre la radiografía simple y la RM, siendo de utilidad para descartar un foco oculto de NOA².

Tratamiento

En las fases iniciales es útil el uso de dispositivos de descarga, aunque en fases avanzadas o en caso de dolor o limitación funcional importante es necesaria una artroplastia total. En nuestra serie sólo uno de los 5 pacientes presentados precisó artroplastia de cadera; los restantes fueron tratados de forma conservadora con analgesia.

Prevención

Las estrategias preventivas van orientadas a corregir en la medida de lo posible los factores anteriormente mencionados: reducción del consumo de alcohol, uso de glucocorticoides de forma restrictiva y monitorización y tratamiento de la hiperlipemia.

Conclusión

Presentamos una serie de 5 casos de NOA en pacientes con infección VIH, de los cuales 4 de ellos presentan al menos un factor predisponente para la misma. En el momento del diagnóstico todos ellos estaban recibiendo TAR, no pudiendo descartar su implicación en la etiopatogenia del cuadro clínico. Por otro lado, en ninguna de las series analizadas se relaciona esta entidad con el TAR, aunque este hecho no puede ser descartado dado que éstas presentan un limitado número de casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med. 1992;326:1473-9.
2. Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies and clinical management. AIDS. 2003;17:1-9.
3. Goorley BP, Lacey H, Thurairajasingam S, Brown JDK. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. Genitour Med. 1990;66:451-2.
4. Gutiérrez F, Padilla S, Ortega E, García JA, Flores J, Galera C, et al. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors. AIDS. 2002;16: 481-3.

5. Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD. Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. JAIDS. 2001;28:101-2.
6. Brown P, Crane L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 6 cases and review of the literature. Clin Infect Dis. 2001;32:1221-6.
7. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. Ann Intern Med. 2002;137:17-24.
8. Meyer D, Behrens G, Schmidt RE. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS. 1999;13:1147-8.
9. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P, et al. Osteonecrosis in HIV: a case control study. JAIDS. 2000;25:19-25.
10. Glesby MJ, Hoover DR. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case control study. J Infect Dis. 2001;184:519-23.
11. García-Álvarez I, García-Álvarez F, Crusells MJ, Cuesta J, Letona S, Amiguet JA. Osteonecrosis and HIV. An Med Interna. 2003;20:187-90.
12. Lee MJ, Corrigan J, Staci JP, Ennis JT. A comparison of modern imaging modalities in osteonecrosis of the femoral head. Clin Radiol. 1990;42:427-32.

FE DE ERRATAS

En la comunicación póster *Metformina ¿Contraindicada realmente en la insuficiencia cardíaca?* publicada en el volumen 205, extraordinario 2, noviembre de 2005, página 131 de Revista Clínica Española, dedicado a las comunicaciones presentadas en el transcurso del XXVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y X de la Sociedad Canaria de Medicina Interna (SOCAMI), aparece como firmante del póster P. Rodríguez Fernández, siendo realmente P. Rodríguez González (Patricia Rodríguez González).