

Osteonecrosis en pacientes con infección por VIH

J. Palau^a, G. Gil^a, M. Larrosa^b, J. Gratacós^b y M. Cervantes

^aUnidad de Cirugía de las Enfermedades Reumáticas del Servicio de COT, ^bReumatología y ^cMedicina Interna. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Presentamos una serie de 9 casos de osteonecrosis en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estudiaron en todos ellos los principales factores de riesgo conocidos, así como niveles de proteína C y S, anticuerpos antifosfolípidos y estudio de resistencia periférica a la insulina. Las lesiones radiológicas se clasificaron según la clasificación de Arlet y Ficat. Se discuten las principales hipótesis publicadas en la bibliografía actual sobre el papel de los inhibidores de la proteasa en la osteonecrosis, así como las posibles implicaciones de los trastornos del perfil lipídico, alteraciones de la proteína C y S y la resistencia periférica a la insulina que presentan un gran porcentaje de estos pacientes.

Palabras clave: *osteonecrosis, VIH, inhibidores de la proteasa.*

La osteonecrosis (ON) o necrosis aséptica ósea es una entidad patológica frecuentemente asociada a diversos factores de riesgo, principalmente con el consumo de alcohol o el tratamiento con corticoides. Sin embargo, una proporción importante de casos siguen etiquetándose como idiopáticos. En la mayoría de los casos afecta a varones de entre 30-50 años de edad, afectando en el 90% de los casos la cabeza femoral. Otras presentaciones frecuentes son cabeza humeral y cóndilo femoral interno. Entre el 40%-80% de los casos presentan una afectación bilateral según las series publicadas. En la última década han aparecido diversas publicaciones en las que se sugiere una asociación entre la ON y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o su tratamiento con fármacos antirretrovíricos¹⁻¹¹. Se han

Osteonecrosis in patients with HIV infection

We report a series of 9 cases of osteonecrosis in patients with HIV infection. All the main risk factors known, as well as C and S protein levels, antiphospholipid antibodies, and peripheral insulin resistance were studied. The radiological lesions were classified according to the Arlet and Ficat classification. The main hypotheses published in the literature on the role of protease inhibitors in osteonecrosis and the possible implications of disturbances in the lipid profile, C and S protein abnormalities, and peripheral insulin resistance, which are present in a large proportion of these patients, were studied.

Key words: *osteonecrosis, HIV, protease inhibitors.*

estudiado 9 pacientes diagnosticados y tratados en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han diagnosticado 9 pacientes (8 varones y una mujer) con infección por VIH y ON entre 1999 y 2000. La edad media fue de 40,7 años (rango 36-49 años). Todos los pacientes fueron diagnosticados en la unidad de reumatología y remitidos a la unidad de cirugía de las enfermedades reumáticas.

Se realizó en todos ellos un estudio de factores de riesgo conocidos (tratamiento con corticoides, consumo de alcohol, dislipidemias, pancreatitis crónica, hepatopatías), así como trastornos de la coagulación, incluyendo estudio de niveles de proteína C y S, y anticuerpo antifosfolípido y estudio de resistencia periférica a la insulina.

El estudio radiológico se realizó mediante radiología simple en dos proyecciones y estudio con resonancia magnética nuclear (RMN). La realización de gammagrafía ósea orientó el diagnóstico inicial en algún caso. En los casos que mostraron fases avanzadas la tomografía axial computarizada (TAC) permitió el cálculo del área afectada. Las lesiones observadas se han clasificado según clasificación de Arlet y Ficat¹².

Correspondencia:

J. Palau
Servicio de COT
Corporació Sanitaria Parc Taulí
Parc Taulí s/n. Sabadell
08028 Barcelona
Correo electrónico: alexia@copc.es

Recibido: enero de 2002.

Aceptado: febrero de 2003.

RESULTADOS

De los 9 pacientes se observaron un total de 21 articulaciones afectadas: 15 cabezas femorales y 6 cabezas humerales (en los 9 pacientes). En 6 pacientes el inicio fue oligoarticular. Todos los casos comenzaron con afectación de cabeza femoral. La afectación inicial fue en 4 casos como ON unilateral de cabeza femoral, 4 como ON bilateral de cabeza femoral y uno como afectación bilateral de cabezas femorales y humerales. En dos pacientes se produjo de forma secundaria una ON bilateral de cabeza humeral y en otro paciente una afectación contralateral de cabeza femoral.

La presentación clínica de la afectación de cabeza femoral fue de la siguiente forma: 5 de 15 articulaciones presentaron coxalgia aguda de características inflamatorias, 7 de 15 en forma de coxalgia mecánica y en 3 casos fueron silentes. Nueve de 15 casos presentaban cojera franca en el momento del diagnóstico. De los 6 casos de ON de cabeza humeral sólo uno presentó dolor de tipo inflamatorio, siendo la presentación de los 5 casos restantes en forma de dolor de tipo mecánico.

El diagnóstico se confirmó tras la exploración radiológica. Cinco de 21 mostraron una radiología simple sin alteraciones aparentes en un primer momento (ON grado I). Trece de 21 casos fueron diagnosticados por radiología simple, dos de ellos correspondientes a las articulaciones asintomáticas. La RMN permitió confirmar el diagnóstico en todos los casos y diagnosticar el tercer caso que se presentó de forma silente.

El tratamiento médico inicial fue analgésico en todos los casos, requiriendo también antiinflamatorios no esteroides (AINE) 8 de ellos. En dos casos se practicó la inyección intraarticular de corticoides para control de la sintomatología. Hasta el momento actual se han realizado intervenciones quirúrgicas de 8 de las 21 articulaciones afectas.

En 5 casos de ON de cabeza femoral se realizaron *forage de descarga* (en 4 pacientes, uno de ellos de forma bilateral en el mismo acto operatorio) por encontrarse en fases con conservación de la congruencia articular (tres ON grado II y dos ON grado III).

En tres casos se optó por la artroplastia total de cadera (dos pacientes, uno de ellos de forma bilateral en el mismo acto quirúrgico) por presentar colapso de la cabeza femoral y alteración de la congruencia articular ya en el momento del diagnóstico (ON grado IV).

El estudio anatopatológico de las muestras de tejido óseo mostró la presencia de abundante tejido graso en todas ellas, compatible con el diagnóstico de lipodistrofia. Hasta el momento ningún caso de afectación de la cabeza humeral ha requerido tratamiento quirúrgico, respondiendo bien al tratamiento médico conservador.

Todos los pacientes recibían triple terapia antirretrovírica en el momento de inicio de la ON, y todos excepto uno seguía tratamiento con inhibidores de la proteasa. Todos los

pacientes presentaron una excelente respuesta al tratamiento antirretrovírico, siendo la carga vírica indetectable y presentando a su vez un aumento de CD4. Cinco de los 9 pacientes habían recibido a su vez tratamiento con corticoides con anterioridad. En todos los casos se realizó un cambio de terapéutica antirretrovírica.

Analizados los demás factores predisponentes conocidos se detectaron los siguientes: 6 pacientes mostraron alteraciones del perfil lipídico (todos presentaron hipercolesterolemia, y en 4 de ellos se asociaba además hipertrigliceridemia); 8 de 9 pacientes mostraron resistencia a la insulina. Cuatro de 9 pacientes mostraron algún trastorno de la coagulación (hipercoagulabilidad). En 4 se presentó una alteración de la proteína C y S y en uno se detectó Ac anti-fosfolípido.

DISCUSIÓN

La asociación de VIH y ON ha sido sugerida en múltiples publicaciones en los últimos años. Los primeros trabajos publicados asociando VIH y ON aparecieron al principio de la década de los noventa, destacando los de Belmonte y Chevalier en 1993^{10,11}. Algunas series publicadas calculan una incidencia hasta 45 veces superior de ON⁶ en estos enfermos respecto de la población general. Bien es sabido que estos pacientes se asocian a factores de riesgo «clásicos», como el tratamiento con corticoides o el consumo abusivo de alcohol. Sin embargo, en la mayoría de los casos parece que la causa puede ser multifactorial. El tratamiento antirretrovírico con inhibidores de la proteasa podría ser uno de los factores importantes, aunque hasta el momento no se ha podido probar su asociación.

El estudio anatopatológico de las muestras óseas extraídas en las intervenciones quirúrgicas mostraron de forma constante la presencia de lipodistrofia en la médula ósea. El síndrome de lipodistrofia asociado a hiperlipidemia consiste en la distribución anómala de la grasa corporal, que se distribuye en abdomen, mamas, región occipito-cervical («giba de búfalo») y en tejidos internos como la médula ósea. Se cree que esta acumulación a nivel medular puede ser un mecanismo patogénico clave en la interrupción del flujo vascular.

Aunque inicialmente la lipodistrofia se asoció únicamente a ciertos fármacos del grupo de los inhibidores de la proteasa, hoy se sabe que hasta un 70% de los pacientes tratados con este tipo de fármacos desarrolla este grupo de efectos adversos a los 10-12 meses de tratamiento⁸. Otro efecto adverso de este tipo de fármacos es la aparición de resistencia a la insulina, que en pacientes susceptibles puede desencadenar la aparición de una diabetes tipo II⁸. Algunos autores han sugerido la asociación a trastornos de la coagulación, como la presencia de anticuerpos anticardiolipina⁵ o el déficit de proteína S⁷, sin que por el momento existan re-

sultados definitivos. En 1993 Belmonte et al¹⁰ apuntaron la posible asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido y ON en pacientes infectados por VIH⁹.

La asociación entre el tratamiento con diversos antirretrovíricos a altas dosis y el uso de inhibidores de la proteasa, también ha sido ampliamente expuesto y debatido. Mientras algunos autores creen que existe una relación directa entre estos tratamientos y la aparición de ON^{2,3} en relación básicamente con los trastornos dislipidémicos que éstos pueden inducir. Gesby et al¹ presentan un estudio de casos-controles entre pacientes con VIH con y sin ON. El resultado de este estudio apunta a que probablemente dicha asociación podría deberse a que su diagnóstico se ve facilitado por un mejor conocimiento de la entidad, por una mayor supervivencia de los pacientes gracias precisamente a estos nuevos tratamientos.

Gesby et al¹ sugieren una mayor incidencia de infección por *Pneumocystis carinii* en relación a las altas dosis de corticoides necesarias para su tratamiento. Por media general la supervivencia de estos pacientes después de la infección antes de los actuales tratamientos era de aproximadamente un año y medio. El estudio de Gesby pone de manifiesto que los casos de ON detectada en pacientes que han sufrido una infección oportunista por *P. carinii* se presenta alrededor de tres años después. Este dato simplemente pondría de manifiesto un aumento en la supervivencia de estos pacientes, que permite la manifestación de efectos secundarios a largo plazo del tratamiento con corticoides.

En cuanto a las formas clínicas en nuestra serie todos los pacientes han comenzado con afectación de la cabeza del fémur. En las series publicadas se observa también un claro predominio en la afectación de dicha articulación habiéndose descrito también en fémur distal, tibia proximal y calcáneo⁶.

La presentación clínica es asimismo heterogénea. Sólo 5 de 15 de los casos de ON se iniciaron en forma de coxalgia aguda de características inflamatorias que podrían orientar a su sospecha diagnóstica. Siete de 15 se presentaron en forma de coxalgia mecánica sin otras características clínicas relevantes, e incluso tres de 15 eran subclínicas en el momento de su diagnóstico. Este hecho indica, a nuestro parecer, que se debe sospechar esta entidad en todo paciente afecto de VIH que inicia un cuadro de dolor articular sin traumatismo ni otra causa aparente, y que siempre deberá incluirse en el estudio la articulación contralateral.

La necesidad de un diagnóstico precoz estriba también en la importancia de la fase evolutiva en que se encuentra la ON de cara a su tratamiento. Ocho de 15 casos presentaban grados leves (grado I y II) en el momento de su diagnóstico, mientras que 7 de 15 se mostraron en grados avanzados (grados III y IV). Las indicaciones quirúrgicas no difieren respecto a las ON no asociadas a VIH indicándose en *forage de descarga* en aquellas articulaciones con conservación de la superficie articular. La indicación ideal es

en los grados I y II en los que existe una preservación de la superficie articular de la cabeza femoral. En los dos casos tratados en ON grado III se procedió a realizar *forage de descarga*, a pesar de que en esta fase existe un colapso subcondral irreversible como último intento de reavivar la circulación sanguínea local de la zona, a pesar de que es de esperar que se produzca un colapso más o menos precoz. En los dos casos en que se optó por la arthroplastia de la cadera se colocó una prótesis total, a diferencia de otros autores como Ries et al⁹ que colocaron la hemiarthroplastia bicéntrica o bipolar.

Los pacientes con afectación de cabeza humeral presentaron previamente afectación bilateral de las cabezas femorales, hecho que concuerda con las series consultadas. No se ha referido hasta el momento ningún caso de afectación humeral aislada. Hasta la fecha tampoco ha sido necesaria la actuación quirúrgica sobre ninguna de dichas cabezas femorales.

Parece evidente que existe un claro aumento de la incidencia de ON en enfermos con VIH. Por el momento no se han publicado conclusiones definitivas sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad o de su tratamiento. Al igual que en el resto de pacientes con ON existe un claro predominio de la afectación de la cabeza femoral, siendo muy frecuente su afectación bilateral. Es por todo lo expuesto que hay que pensar en la ON como entidad prevalente en aquellos pacientes con VIH que presentan clínica de coxalgia u otra afectación articular sin otro mecanismo traumático o inflamatorio que lo explique.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gesby D. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: A case-control study. *J Infect Dis* 2001;184:519-24.
2. Bonfati P, Grabbuti A, Carradori S, Pusterla L, Parrazini F, Landonio S, Quirino T. Osteonecrosis in protease inhibitor-treated patients. *Orthopedics* 2001;24:271-4.
3. Sighinolfi L, Carradori S, Ghinelli F. Avascular necrosis of the femoral head: a side effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV patients? *Infection* 2000;28: 254-9.
4. Olive A, Queralt C, Sierra G, Centelles M, Force L. Osteonecrosis and HIV infection: 4 more cases. *J Rheumatol* 1998; 25:1243-7.
5. Rademaker J, Dobro JS, Solomon G: Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1997; 24:601-8.
6. Brown P, Crane L. Avascular necrosis of bone in patients with HIV infection: Report of 6 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:1221-8.
7. Monier P, Mc Kown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients Infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2000;31:1488-93.

8. Briones C, Soriano V. Inhibidores de la proteasa del HIV. Med Clin 1999;18:702-7.
9. Ries D, Barcohana B, Davidson A, Jergesen HE, Paiement GD. Association between human immunodeficiency virus and osteonecrosis of the femoral head. J Arthroplasty 2002; 17:135-8.
10. Belmonte MA, García-Portales R, Domenech I, Fernández-Nebro A, Camps MT, de Ramón E, et al. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infection and antiphospholipid antibodies. J Reumatol 1993;20:1425-32.
11. Chevalier X, Larget-Piet B, Hernigou P, Gherardi R. Avascular necrosis of the femoral head in HIV-infected patients. J Bone Joint Surg Br 1993;75B:160.
12. Arlet J, Ficat P. Diagnostic de l'ostéonécrose femoro-capitale primitive au stade I. Rev Chir Orthop 1968;54:637-9.