



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Osteonecrosis asintomática de la cadera en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana

José Luis Lamas<sup>a,\*</sup>, Antonio Ocampo<sup>a</sup>, César Martínez-Vázquez<sup>a</sup>, Celia Miralles<sup>a</sup>, Rebeca Longueira<sup>a</sup>, Mercedes Arias<sup>b</sup>, Bernardo Sopena<sup>a</sup>, Alberto Rivera<sup>a</sup> y Daniel Portela<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Xeral, Universidad de Santiago de Compostela, Vigo, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Unidad de Diagnóstico por Imagen, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Xeral, Vigo, Pontevedra, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2008

Aceptado el 15 de junio de 2009

On-line el 15 de agosto de 2009

#### Palabras clave:

Osteonecrosis

Virus de la inmunodeficiencia humana

Tratamiento antirretroviral

### RESUMEN

**Introducción:** La osteonecrosis de la cadera (OTNC) en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha relacionado con el uso de corticoides, dislipidemia, alcoholismo, lipodistrofia, el tratamiento antirretroviral (ARV) y con la propia infección por VIH. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de la OTNC asintomática en los pacientes infectados por VIH y su asociación con los distintos factores de riesgo.

**Métodos:** De un total de 1.200 pacientes de la consulta de VIH del Hospital Xeral-Cies de Vigo, se seleccionaron aquellos con diagnóstico de VIH previo a enero de 2006 y edad entre 20 y 70 años que acudieron a consulta entre los meses de marzo y mayo de 2008. Los pacientes diagnosticados de OTNC o con síntomas se excluyeron. Se efectuó una resonancia magnética (RM) de las caderas.

**Resultados:** Se incluyeron 97 pacientes de raza blanca, con una mediana de edad de 44 años, de los cuales 68 eran hombres. Se detectó OTNC en 4 enfermos (4,1%), 2 de éstas eran bilaterales. Los 4 pacientes eran varones, con una mediana de edad de 44,5 años. Se registraron múltiples factores de riesgo de OTNC en cada paciente. El nadir de linfocitos CD4 ( $p = 0,034$ ), la proporción de pacientes con estadio C ( $p = 0,039$ ) y el número de pacientes con tratamiento corticoideo previo ( $p = 0,042$ ) fueron significativamente diferentes entre los pacientes con OTNC y aquellos con RM normal.

**Conclusiones:** La prevalencia de OTNC asintomática fue del 4,1%. Los factores de riesgo más importantes de OTNC fueron el tratamiento con corticoides, un nadir de linfocitos CD4 bajo y el diagnóstico de enfermedad definitiva de sida. El tratamiento con ARV no se asoció con osteonecrosis.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Asymptomatic osteonecrosis of the hip in HIV-infected patients

### ABSTRACT

#### Keywords:

Osteonecrosis

Human immunodeficiency virus

Antiretroviral therapy

**Background:** Osteonecrosis (ON) of the hip in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients has been related to corticosteroid use, dyslipidemia, alcoholism, lipodystrophy, antiretroviral drug use, and HIV infection, itself. The aim of this study was to evaluate the prevalence of silent ON of the hip in HIV-infected patients and its association with several risk factors.

**Methods:** From a total of 1200 patients followed up at the HIV clinic of Xeral-Cies Hospital in Vigo (Spain), we selected those diagnosed with HIV infection before January 2006, aged 20–70 years, who came to the clinic during the period of March to May 2008. Patients with a diagnosis of ON of the hip and those with current symptoms were excluded. A magnetic resonance imaging (MRI) study of the hips was performed.

**Results:** Ninety-seven Caucasian patients (68 men) with a median age of 44 years were included. ON of the hip was detected in 4 patients (4.1%), with bilateral involvement in 2 patients. All 4 patients were men, with a median age of 44.5 years. Several risk factors for ON of the hip were recorded in each patient. CD4 lymphocyte nadir ( $P = 0.034$ ), percentage of patients with CDC stage C ( $P = 0.039$ ), and number of patients with previous corticosteroid treatment ( $P = 0.042$ ) were significantly different between patients with ON of the hip and those with normal MRI findings.

**Conclusions:** The prevalence of asymptomatic ON of the hip in HIV-infected patients was 4.1%. The most important risk factors for developing this condition were corticosteroid treatment, lower CD4 lymphocyte nadir, and AIDS-defining disease. Antiretroviral treatment was not associated with osteonecrosis.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.luis.lamas.ferreiro@sergas.es (J.L. Lamas).

## Introducción

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha modificado drásticamente, de forma que en los pacientes con acceso a este tratamiento la mortalidad se aproxima cada vez más a la de la población general<sup>1</sup>. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida de estos pacientes ha permitido que surjan diversas complicaciones no descritas inicialmente y que podrían estar relacionadas tanto con la propia infección por VIH como con el tratamiento antirretroviral (ARV) o el de las afecciones asociadas a la enfermedad. Entre estas complicaciones se encuentran determinadas alteraciones óseas que presentan una incidencia creciente, como la osteoporosis y la osteonecrosis<sup>2-4</sup>.

La osteonecrosis de la cadera (OTNC), también denominada necrosis avascular, es una entidad que se caracteriza por la aparición de áreas isquémicas en la cabeza del fémur, con posterior evolución a la destrucción de la articulación, por lo que es necesaria la colocación de una prótesis hasta en un 80% de las caderas afectadas a los 4 años<sup>5</sup>. En los pacientes asintomáticos, la evolución parece ser más lenta. Su prevalencia en la población general es desconocida. Se han relacionado con esta entidad, entre otros, factores como el tratamiento con corticoides sistémicos, consumo de alcohol, tabaquismo, hiperlipidemia, insuficiencia renal crónica, etc.<sup>6</sup>. Para el diagnóstico, la prueba *gold standard* es la resonancia magnética (RM)<sup>7</sup>.

El primer caso de OTNC en un paciente VIH positivo fue publicado en 1990<sup>8</sup>. Desde entonces, se ha producido un aumento significativo de la incidencia de esta enfermedad en este grupo de población, sobre todo desde la introducción del TARGA en 1996<sup>9,10</sup>. Morse et al en el año 2007 observaron una incidencia de OTNC en los pacientes con infección por VIH 100 veces superior a la de la población general, con un resultado de 0,65 casos por cada 100 personas/año<sup>11</sup>. La prevalencia de esta entidad entre personas infectadas por VIH parece también elevarse, a juzgar por los resultados del estudio realizado por Miller et al en 2002, en el que describen una prevalencia de OTNC asintomática de un 4,4%<sup>12</sup>. La implicación del TARGA en la patogenia de la enfermedad es un tema todavía controvertido<sup>10,12-17</sup>. Otros factores que se han relacionado con la infección por VIH y el desarrollo de osteonecrosis son la presencia de un bajo nadir de CD4<sup>13,16</sup>, el recuento de CD4 bajo en el momento de presentación de OTNC<sup>10</sup>, la recuperación inmunológica rápida tras el inicio del tratamiento<sup>15</sup>, la presencia de enfermedades definitorias de sida<sup>13,15,16</sup>, la existencia de lipodistrofia<sup>18-20</sup>, el tratamiento con megestrol<sup>17,21</sup> y el tratamiento con testosterona<sup>12</sup>.

Con respecto a los factores de riesgo tradicionalmente relacionados con la OTNC, el tratamiento con corticoides constituye uno de los que más frecuentemente se ha vinculado a esta entidad en pacientes con infección por VIH<sup>10,12,14,15,17,22,23</sup>. Otros que se han descrito son el consumo de alcohol<sup>14,17,23</sup>, la existencia de anticuerpos anticardiolipina (ACLA)<sup>12,24,25</sup> o de trastornos de la coagulación<sup>26</sup>, la dislipidemia<sup>23</sup> y la práctica del culturismo<sup>12</sup>.

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de osteonecrosis asintomática de la cadera en los pacientes infectados por VIH y analizar los factores de riesgo asociados, así como la relación con el tiempo de evolución de la infección por VIH, el grado de progresión de la enfermedad y el tratamiento ARV.

## Material y métodos

De un total de 1.200 pacientes controlados en la consulta de seguimiento del VIH del Hospital Xeral-Ciés de Vigo se seleccionaron de forma consecutiva aquellos pacientes que acudieron a

consulta entre los meses de marzo y mayo de 2008, que cumplieren los criterios de inclusión. Los participantes firmaron un documento de consentimiento informado.

Con el objetivo de valorar la posible influencia de los factores relacionados con la infección por VIH y del tratamiento ARV sobre el desarrollo de la OTNC en los adultos infectados e incluir solamente aquéllos con al menos un tiempo mínimo de exposición a la infección o tratamiento, se establecieron los siguientes criterios de selección:

### Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de infección por VIH en el año 2005 o previo.
- Edad comprendida entre los 20 y los 70 años.

### Criterios de exclusión:

- Diagnóstico previo de OTNC.
- Presencia de síntomas compatibles: dolor en articulación coxofemoral (principalmente en zona inguinal), unilateral o bilateral, irradiado o no a cara anterior del muslo, en reposo o con la deambulación.
- Inicio del tratamiento ARV posterior a marzo de 2006. Para analizar la posible relación entre el tratamiento ARV y la OTNC, se establecieron 3 grupos de estudio previamente a la selección de los pacientes:
  - Grupo I: pacientes que nunca han recibido tratamiento.
  - Grupo II: pacientes que mantienen su primera estrategia de tratamiento durante, al menos, 2 años.
  - Grupo III: pacientes que han seguido múltiples estrategias de tratamiento diferentes durante, al menos, 2 años.
 Asimismo, se hizo un análisis de la historia del tratamiento por familia de ARV y por fármaco individualmente. A cada paciente se le realizó una entrevista sobre sus antecedentes médicos y una exploración física de las caderas. Posteriormente se revisaron las historias clínicas y se creó una base de datos con las siguientes variables:
- *Variables demográficas*: sexo, raza, edad, talla, peso, índice de masa corporal, profesión, año de diagnóstico del VIH y vía de contagio.
- *Variables clínicas*: enfermedades definitorias de sida, tratamiento ARV (año de inicio, tratamiento actual y previo), traumatismos previos, número de embarazos, consumo de alcohol (> 30 g/día), tabaco (> 5 cigarrillos/día) y otras drogas (cannabis, cocaína y heroína) tratamiento corticoideo sistémico, tratamiento con megestrol, radioterapia, hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dl), hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/dl), hiperuricemia (ácido úrico > 7 mg/dl), insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,2 mg/dl), pancreatitis, hemoglobinopatías, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Gaucher, buceo, síndrome antifosfolípido, enfermedad tromboembólica venosa y lipodistrofia. Se incluyó también en el registro la presencia de infección por el virus de la hepatitis C o por el virus de la hepatitis B.
- *Variables analíticas*: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, glucosa, creatinina, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, albúmina, velocidad de sedimentación globular (VSG), ACLA, CD4 actuales, nadir de CD4, carga viral actual y máxima.

Finalmente se efectuó una RM de ambas caderas sin administración de contraste, utilizándose secuencias T1, T2, STIR y difusión. Se utilizó un equipo Achieva 1.5T Nova de Philips. El servicio de radiodiagnóstico de este hospital valoró las imágenes de la RM. En los estudios compatibles con osteonecrosis se utilizó la clasificación ARCO (Association Research Circulation Osseous)

para la estadificación de las lesiones<sup>27</sup>. En aquellos pacientes diagnosticados de osteonecrosis mediante la RM se determinaron los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D, 25 hidroxivitamina D y hormona paratiroidea (PTH) intacta y se realizó una radiografía (Rx) simple de las caderas y una gammagrafía con tecnecio 99.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 16.0. Se empleó el test exacto de Fisher bilateral para el estudio de variables cualitativas y para comparar variables cuantitativas el test de la U de Mann Whitney para muestras independientes. Se consideraron como estadísticamente significativas las diferencias entre grupos con una p menor de 0,05. Los intervalos de confianza de la prevalencia se calcularon usando el método de Clopper y Pearson.

## Resultados

Durante el período de estudio se invitó a participar a 123 pacientes, de los cuales 26 rechazaron la realización de la prueba (10 por incompatibilidades de horario, 7 por referir claustrofobia y el resto por motivos personales no especificados). En total, se incluyeron 97 pacientes: 29 mujeres y 68 hombres. En cuanto a la

distribución por grupos de tratamiento ARV, 23 pertenecían al primer grupo, 24 al segundo y 50 al tercero. La mediana de edad fue de 44 años (rango: 24–67). Todos los pacientes eran de raza blanca. La vía de contagio del VIH más frecuente (51,5%) fue el uso de drogas por vía parenteral (UDVP), seguida por la vía heterosexual (32%) y homosexual (12,4%).

De las 97 RM realizadas 4 se diagnosticaron como OTNC. Todas presentaban un estadio I de la ARCO, 2 de éstas con afectación bilateral (figs. 1 y 2), lo que supone una prevalencia de un 4,1% (IC del 95%: 1,1–10,2%).

### Características de los pacientes con RM positiva para OTNC (tabla 1)

Todos eran varones, con una mediana de edad de 44,5 años (rango: 40–55). La vía de contagio del VIH se distribuyó al 50% entre los UDVP y la vía sexual. Todos presentaban un estadio C3 de la clasificación CDC de 1993 y presentaron las siguientes enfermedades definitorias de sida: tuberculosis pulmonar (2/4), infección por *Mycobacterium avium complex* (1/4), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (1/4), candidiasis esofágica (1/4), neumonía por citomegalovirus (1/4) y sarcoma de Kaposi (1/4). La mediana de CD4 en el momento de la prueba fue de 506 cel/μl (rango:



**Figura 1.** Osteonecrosis de cadera izquierda estadio IC de la ARCO<sup>27</sup>, central y lateral.



**Figura 2.** Osteonecrosis de cadera bilateral, estadio IB de la ARCO<sup>27</sup>.

**Tabla 1**  
Características demográficas, clínicas y analíticas

Variable		OTNC (+), n (%)		OTNC (–), n (%)	p	
Sexo masculino	n = 4	100		n = 93	68,8	0,31
Edad, años	n = 4	44,5 (40–55)		n = 93	44 (24–67)	0,76
Alcohol	n = 4	25		n = 93	15,1	0,49
Tabaco	n = 4	75		n = 93	66,7	1
Corticoides en los últimos 3 años	n = 4	50		n = 93	7,5	0,04
Corticoides global	n = 4	75		n = 93	19,4	0,03
Pancreatitis	n = 4	25		n = 93	0	0,04
Virus de la hepatitis C	n = 4	50		n = 93	51,6	1
Tiempo de evolución de VIH, años	n = 4	11,5 (5–21)		n = 93	15 (3–25)	0,92
VIH estadio C	n = 4	100		n = 93	43	0,03
Nadir CD4 <100 cel/μl	n = 4	100		n = 93	37,6	0,02
Nadir CD4, cel/μl	n = 4	26,5 (12–43)		n = 93	160 (4–2.272)	0,03
CD4 actuales, cel/μl	n = 4	506 (205–807)		n = 93	549 (77–2.272)	0,78
Tratamiento ARV	n = 4	100		n = 93	75,3	0,57
Duración del tratamiento ARV, años	n = 4	9 (5–15)		n = 93	11 (2–22)	0,73
Lipodistrofia	n = 4	75		n = 93	50,5	0,61
Tratamiento con megestrol	n = 4	0		n = 93	3,2	1
Anticuerpos ACLA	n = 4	0		n = 70	14,2	1
Colesterol total, mg/dl	n = 4	172 (144–204)		n = 93	189 (57–302)	0,41
TG, mg/dl	n = 4	129,5 (73–263)		n = 93	132 (40–491)	0,88
Ácido úrico, mg/dl	n = 4	5,5 (4,7–6,1)		n = 93	4,9 (0,9–10,2)	0,97
Creatinina, mg/dl	n = 4	0,90 (0,84–0,92)		n = 93	0,91 (0,61–2,23)	0,63
VSG, s	n = 4	13,5 (4–71)		n = 93	17 (1–116)	0,69

Expresadas en porcentajes o medianas (rango).

ACLA: anticardiolipina; ARV: antirretroviral; OTNC (–): pacientes con resonancia magnética no compatible con osteonecrosis de cadera; OTNC (+): pacientes con resonancia magnética compatible con osteonecrosis de cadera; TG: triglicéridos; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

205–807) y la mediana del nadir de CD4 fue de 26,5 cel/μl (rango: 12–43). Tres pacientes presentaban carga viral (CV) indetectable en el momento de la prueba y el otro tenía una viremia de 152 copias/ml. La mediana de la carga viral máxima fue de 3.361.000 copias/ml (rango: 8.520–16.100.000). En cuanto al tiempo de evolución desde el diagnóstico de la infección por VIH la mediana fue de 11,5 años (rango: 5–21). En relación con el tratamiento ARV, 3 de los casos diagnosticados pertenecían al tercer grupo. El cuarto paciente con OTNC mantenía su primera estrategia de tratamiento (grupo II). La mediana de la duración del tratamiento ARV en este grupo fue de 9 años (rango: 5–15). Todos se estaban tratando en el momento actual con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir asociado a 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Una de las pautas de tratamiento incluía también enfuvirtida.

Todos los pacientes tenían al menos un factor de riesgo conocido para osteonecrosis: tabaquismo (4/4), tratamiento corticoideo (3/4), hipertrigliceridemia (2/4), consumo de alcohol (2/4) y pancreatitis aguda reciente (1/4). Tras confirmarse el diagnóstico de la OTNC se realizó una gammagrafía con tecnecio y una Rx de las caderas. La Rx no demostró alteraciones en ninguno de los casos, mientras que la gammagrafía sólo fue plenamente concordante en un paciente, por lo que se descartó además la existencia de osteonecrosis a otros niveles. El análisis de vitamina D y hormona paratiroidea (PTH) fue normal en todos los casos.

Desde el punto de vista de la infección por VIH no hubo diferencias en el tiempo medio de evolución desde el diagnóstico, en la vía de contagio o en la mediana de CD4 actuales entre los pacientes con o sin OTNC. Sin embargo, los pacientes con OTNC presentaron una mayor progresión de la infección, todos en estadio C (versus el 43% en el grupo sin OTNC;  $p = 0,03$ ) y con un nadir de CD4 inferior a 100 cel/μl (versus el 37,6% en el grupo sin OTNC;  $p = 0,02$ ). En cuanto al tratamiento ARV, no existieron diferencias significativas entre los distintos grupos establecidos ni en ninguna de las variables analizadas. En la tabla 2 se muestra la historia del tratamiento ARV, expresada en porcentaje de los

**Tabla 2**  
Historia del tratamiento antirretroviral

Tratamiento ARV, %	Global			Reciente (últimos 3 años)		
	OTNC (+)	OTNC (–)	p	OTNC (+)	OTNC (–)	p
IP	100	54,8	0,13	100	50,5	0,11
ITINN	50	49,5	1	0	33,3	0,30
Abacavir	100	63,4	0,29	100	57	0,14
Lamivudina	100	71	0,57	100	67,7	0,30
Estavudina	75	46,2	0,34	0	14	1
Didanosina	50	50,5	1	0	15,1	1
Zidovudina	75	63,4	1	50	34,4	0,61
Tenofovir	50	40,9	1	25	39,8	1
Emtricitabina	25	22,6	1	25	22,6	1
Ritonavir	100	50,5	0,11	100	50,5	0,11
Lopinavir	75	44,1	0,32	25	35,5	1
Darunavir	25	4,3	0,19	25	4,3	0,19
Nelfinavir	25	25,8	1	0	3,2	1
Fosamprenavir	50	10,8	0,07	50	10,8	0,07
Indinavir	50	28	0,57	0	0	–
Efavirenz	25	31,2	1	0	24,7	0,57
Nevirapina	25	24,7	1	0	8,6	1
Enfuvirtida	25	6,5	0,26	25	6,5	0,26

Expresada en proporción de pacientes expuestos a cada tratamiento.

IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; OTNC (–): pacientes con resonancia magnética no compatible con osteonecrosis de cadera; OTNC (+): pacientes con resonancia magnética compatible con osteonecrosis de cadera.

pacientes tratados con cada fármaco. Se incluyen sólo aquéllos ARV utilizados en algún momento en el tratamiento de los pacientes con OTNC.

El porcentaje de los pacientes tratados con corticoides sistémicos en algún período de los últimos 3 años fue mucho mayor en el grupo con necrosis avascular (un 50 frente a un 4,3%;  $p = 0,04$ ). Si se considera el antecedente de tratamiento corticoideo previo independientemente del año de tratamiento, los porcentajes serían de un 75% de los pacientes con OTNC y de un

19,4% en el otro grupo ( $p = 0,035$ ). Ningún paciente sin OTNC tenía antecedentes de pancreatitis frente a uno en el grupo con RM positiva ( $p = 0,04$ ). Sólo uno de los pacientes con necrosis avascular tenía una exploración de las caderas patológica, frente al 17,2% de los pacientes sin la enfermedad ( $p = 0,54$ ). En cuanto al resto de los factores clásicamente relacionados con la OTNC y el resto de las variables analizadas no hubo diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

La prevalencia de OTNC asintomática en los pacientes infectados por VIH que se ha observado en nuestro medio fue del 4,1%, muy semejante a la descrita por Miller et al en el año 2002<sup>12</sup>, hecho que apoya la idea de que esta enfermedad podría ser un problema de relevancia en este grupo de enfermos.

En función de los resultados que se han obtenido, es probable que exista una relación entre el grado de progresión de la infección por VIH y el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la cabeza del fémur. Esta afirmación se apoya en el hecho de que todos los pacientes en los que la RM se diagnosticó de OTNC presentaban, o habían presentado en algún momento, un importante deterioro del sistema inmunológico, definido por un nadir de CD4 muy bajo ( $< 50$  cel/ $\mu$ l en todos los casos) y por el desarrollo, en todos éstos, de al menos una enfermedad definitiva de sida. Esta idea es concordante, a su vez, con la literatura médica existente hasta el momento. Keruly et al<sup>10</sup> analizaron los casos de osteonecrosis diagnosticados entre 1996 y 2000 en pacientes VIH positivos del área metropolitana de Baltimore. Resaltaron que, en comparación con los pacientes sin diagnóstico de necrosis avascular, aquellos que sí la presentaban tenían valores de CD4 significativamente más bajos. Resultados similares se describen en el estudio realizado por Mary-Krause et al en 2006<sup>16</sup>, esta vez con respecto al nadir de CD4 y en el que también se aprecia un porcentaje significativamente mayor de los pacientes con enfermedades definitivas de sida entre los que presentan osteonecrosis. Asimismo, Glesby et al publicaron en el año 2001 un estudio de casos y controles en el que los pacientes que hubieran desarrollado una neumonía por *P. jirovecii* podrían tener un riesgo mayor de desarrollar una necrosis avascular que los pacientes VIH positivos que nunca la hubiesen tenido<sup>15</sup>.

Sin embargo, no está claro el mecanismo patogénico por el que un estadio avanzado de la infección por VIH podría conferir un riesgo mayor de desarrollar osteonecrosis, ya que existen diversos factores asociados al diagnóstico de sida que podrían estar desempeñando un papel importante. Entre éstos se encuentra el tratamiento con corticoides, que se emplea en el tratamiento de determinadas enfermedades definitivas de sida y se ha relacionado con el desarrollo de osteonecrosis en enfermos con infección por VIH en diversos estudios, como los ya mencionados de Keruly, Miller y Glesby<sup>10,12,15</sup>, así como los de Lawson-Ayayi et al<sup>14</sup> (que también encuentra una asociación con el consumo de alcohol)<sup>14</sup> y Scribner et al, en el que, además, se observa una asociación con el tratamiento con megestrol y saquinavir<sup>17</sup>.

En cuanto a la asociación de la OTNC con el TARGA y, en concreto con los IP, este análisis es concordante con los resultados obtenidos en la mayoría de los trabajos publicados<sup>10,12,14,15</sup>, al no evidenciar una relación clara entre el desarrollo de la OTNC y el tratamiento ARV. Otros factores que clásicamente se habían relacionado con la aparición de la OTNC, como la lipodistrofia o el tratamiento con megestrol, en este estudio no han demostrado relevancia.

Dado que la progresión de la OTNC conlleva una gran limitación funcional, suponiendo en un porcentaje importante de pacientes la colocación de una prótesis<sup>5,28</sup>, y ya que el

diagnóstico precoz es la mejor herramienta para evitarlo, es importante que el índice de sospecha sea elevado, es importante que el índice de sospecha sea elevado. Sin embargo, la existencia de síntomas en muchas ocasiones traduce la presencia de una afectación más evolucionada, por lo que la clínica puede no ser útil para el diagnóstico temprano. Además, de acuerdo a la experiencia de los autores, la exploración física de las caderas parece poco rentable en fases iniciales, ya que sólo uno de los pacientes con OTNC tenía alteraciones en ésta. Asimismo, la baja sensibilidad de la Rx de caderas para los estadios precoces y la menor utilidad de la gammagrafía frente a la RM, hace difícil establecer una estrategia de *screening* adecuada que ayude para el diagnóstico en fases asintomáticas. Por todo esto, ante la presencia de factores de riesgo de OTNC debe plantearse el diagnóstico si aparecen síntomas, aunque sean leves, y si la Rx simple es normal podría estar indicada la realización de pruebas más sensibles como la RM.

Por último, es necesario señalar que este estudio tiene varias limitaciones importantes por las que se debe ser cauteloso a la hora de obtener conclusiones definitivas. La primera es el bajo número de pacientes estudiados y de osteonecrosis diagnosticadas, lo que dificulta la interpretación de las diferencias encontradas entre los grupos y la posibilidad de extrapolar la prevalencia de la OTNC al conjunto de la población infectada por VIH. En segundo lugar, el carácter retrospectivo de la evaluación del tratamiento ARV impide un análisis por tiempo de exposición a los diversos fármacos, debido a la dificultad de cuantificar con exactitud la adherencia al tratamiento en un número considerable de pacientes. Dada la relevancia clínica que la OTNC parece tener en la población VIH es obligado continuar con la investigación en este campo para el desarrollo de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas adecuadas.

## Agradecimientos

Los autores de este estudio agradecen especialmente a Purificación, Mercedes y Sofía, enfermeras de la consulta de seguimiento de VIH del Hospital Xeral de Vigo, porque sin ellas no hubiera sido posible este trabajo.

## Bibliografía

- Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *Jama.* 2008;300:51–9.
- Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:952–9.
- Gutiérrez Rodero F, Padilla Urrea S. Bone metabolism disorders and avascular bone necrosis: A further problem in HIV-infected patients?. *Med Clin (Barc).* 2002;119:103–8.
- Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42:108–14.
- Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;169–78.
- Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:94–124.
- Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:1117–32.
- Goorney BP, Lacey H, Thuraijasingam S, Brown JD. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. *Genitourin Med.* 1990;66:451–2.
- 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.
- Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD. Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28:101–2.
- Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:739–48.
- 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;137:17–25.

13. Hasse B, Ledergerber B, Egger M, Flepp M, Bachmann S, Bernasconi E, et al. Antiretroviral treatment and osteonecrosis in patients of the Swiss HIV Cohort Study: A nested case-control study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:909–15.
14. Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Bernardin E, Ragnaud JM, Lacoste D, Malvy D, et al. Avascular necrosis in HIV-infected patients: A case-control study from the Aquitaine Cohort, 1997–2002, France. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1188–93.
15. Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: A case-control study. *J Infect Dis.* 2001;184:519–23.
16. Mary-Krause M, Billaud E, Poizot-Martin I, Simon A, Dhiver C, Dupont C, et al. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients: Impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *Aids.* 2006;20:1627–35.
17. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P, et al. Osteonecrosis in HIV: A case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:19–25.
18. Roudiere L, Viard JP. Osteonecrosis of the hip, lipodystrophy and antiretroviral treatment. *Aids.* 2000;14:2056.
19. Tsai YC, Liu CH, Liao CH, Chen MY, Hung CC. Osteonecrosis of the femoral head in a human immunodeficiency virus type 1-infected patient with lipodystrophy. *J Formos Med Assoc.* 2002;101:210–3.
20. Curtis JR, Smith B, Weaver M, Landers K, López-Ben R, Raper JL, et al. Ethnic variations in the prevalence of metabolic bone disease among HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22:125–31.
21. Koller E, Mann M, Malozowski S, Bacsanyi J, Gibert C. Aseptic necrosis in HIV seropositive patients: A possible etiologic role for megestrol acetate. *AIDS Patient Care STDS.* 2000;14:405–10.
22. Manero FJ, Sesma J, Arazo P. [Bilateral hip necrosis, corticoids, and human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:34–5.
23. Moreno-Cuerda VJ, Morales M, Tamargo L, Rubio R, Pulido F. [Avascular necrosis of the bone in patients with HIV infection: An emergent problem. *Rev Clin Esp.* 2006;206:392–6.
24. Belmonte MA, García-Portales R, Domenech I, Fernández-Nebro A, Camps MT, De Ramón E. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infection and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1993;20:1425–8.
25. Alijotas Reig J. Antiphospholipid antibodies, avascular bone necrosis and HIV infection. *Med Clin (Barc).* 2003;120:236.
26. Larranaga GD, Bottaro E, Martinuzzo M, Figueroa R, Varela ML, Wingeyer SP, et al. Thrombophilia in human immunodeficiency virus infected patients with osteonecrosis: Is there a real connection? The First Case-Control Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15:340–7.
27. Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:16–26.
28. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E, et al. Osteonecrosis in patients infected with HIV: Clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:286–92.