Osteonecrosis y VIH

I. GARCÍA-ÁLVAREZ GARCÍA, F. GARCÍA-ÁLVAREZ GARCÍA¹, M. J. CRUSELS²,
J. CUESTA MUÑOZ², S. LETONA CARBAJO², J. A. AMIGUET GARCÍA²

*Servicios de Medicina Interna, ¹Traumatología, ²Infecciosos. Hospital Clínico
Universitario Lozano Blesa. Zaragoza*

OSTEONECROSIS AND HIV

RESUMEN

En la literatura aparece un incremento de la incidencia de osteonecrosis de cabeza femoral entre sujetos infectados por el VIH, si bien se desconoce si éste es consecuencia directa o indirecta de la enfermedad infecciosa o más bien se debe al acúmulo de factores que en estos pacientes se da por su pluripatología. En este trabajo describimos cinco casos de osteonecrosis ocurridos entre los 534 pacientes VIH vistos en nuestro hospital y repasamos la bibliografía relacionada. Todos los casos presentan alguno de los factores de riesgo convencional ya relacionados con el desarrollo de osteonecrosis. Si bien no puede descartarse el papel del tratamiento o del VIH en el desarrollo de osteonecrosis, no hemos detectado ningún caso entre nuestros pacientes en que éste haya sido el único factor.

PALABRAS CLAVE: Osteonecrosis. VIH. Factores de riesgo. Tratamiento antirretroviral.

ABSTRACT

An increase of the incidence of osteonecrosis in subjects infected with the HIV has been reported. It is unknown if osteonecrosis is an HIV infection consequence, or just the consequence of so many risk factors present among HIV infected subjects. We report five osteonecrosis cases found in our series of 534 HIV patients, and we review the related bibliography. All cases have some conventional risk factor different to the HIV or the antiviral treatment. We can't conclude antiviral treatments are not involved in osteonecrosis, but they have been the only risk factor in none of our patients.

KEY WORDS: Osteonecrosis. HIV. Risk factors. Antiviral treatment.

García-Álvarez García I, García-Álvarez García F, Crusels MJ, Cuesta Muñoz J, Letona Carabajo S, Amiguet García JA. Osteonecrosis y VIH. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 187-190.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por necrosis avascular u osteonecrosis el deterioro circulatorio de un área ósea, que conduce a su desvitalización (1). La causa más frecuente es la fractura epifisaria con desplazamiento (1). Otras causas de osteonecrosis son: el tratamiento corticoideo, la drepanocitosis, el alcoholismo, la pancreatitis crónica, las hiperlipemias, la gota, la arteriosclerosis, la enfermedad de Gaucher, las quemaduras y la irradiación pélvica (1).

En la literatura se han comunicado diversos casos de osteonecrosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, proponiéndose que esta patología pudiera darse en estos pacientes con una frecuencia superior a la de la población general (2). Este fenómeno estaría relacionado según algunos autores, bien con las alteraciones metabólicas

que en si mismo puede dar el virus (3), bien con el tratamiento con inhibidores de la proteasa (4), o bien con algún otro mecanismo. Es por esto, que hemos revisado el historial de pacientes con infección por VIH a cargo de nuestro servicio para valorar la incidencia de osteonecrosis y posibles mecanismos causales.

CASOS APORTADOS

Entre enero de 1999 y junio de 2000 se atendieron 534 pacientes en nuestras consultas, encontrando cinco pacientes en los que figura el diagnóstico de necrosis avascular de cabeza femoral. Sus características clínicas son las que siguen:

Caso 1: Mujer de 25 años ADVP desde los 13 años, con infección VIH conocida desde hace 3 años sin control ni tratamiento alguno, con los antecedentes recientes de neumonía en el lóbulo superior

Trabajo aceptado: 3 de abril de 2002

Correspondencia: Ignacio García-Álvarez. C/ Zumalacárregui, 4, 4º dcha. 50006 Zaragoza.

derecho y endocarditis. Presentó un dolor intenso en el muslo izquierdo, que no cedía con tratamiento analgésico convencional. La gammagrafía ósea con Tc99 mostró un defecto de captación del trazador a nivel de la cabeza femoral izquierda, con aumento de la captación a nivel de cotilo e isquión. Se realizó una resonancia magnética apreciándose una alteración morfológica y de señal de la cabeza femoral izquierda con deformación epifisaria y disminución de la interlínea articular así como un área de hiposeñal irregular en la región superior de la cabeza femoral que se correspondía según criterios morfológicos con un área de necrosis aséptica grado II. Se encontraba en un estadio B3 de su infección VIH (167 linfocitos T CD4/mm³, carga viral VIH 280.000 copias/mm³).

Caso 2: Varón de 37 años, ex-ADVP, infectado por VIH y VHC y antecedentes de un accidente de tráfico 9 años antes con fractura del cuello del fémur izquierdo y de la rodilla izquierda. En el momento del diagnóstico de osteonecrosis refería molestias en la cadera izquierda de 7 años de evolución. Su situación inmunitaria era buena (estadio A1), con unos linfocitos CD4 de 643/mm³ y una carga viral de 730. Se encontraba en tratamiento con lamivudina, estavudina y saquinavir, habiendo estado en tratamiento previo con AZT, que se retiró por posible intolerancia digestiva. Se le implantó una artroplastia total no cementada, con buena evolución posterior.

Caso 3: Varón de 36 años con infección por VIH y antecedentes de esofagitis con úlcera sobre esófago de Barrett, hernia hiatal, estenosis esofágica cicatricial, neumonías de repetición e intervenciones de hernia discal y hernia inguinal. En el momento del diagnóstico de la necrosis avascular se hallaba en tratamiento con la siguiente medicación antirretroviral: saquinavir, estavudina y lamivudina; encontrándose con unos linfocitos CD4 de 323/mm³ y una carga viral de 12.000 (estadio C2). Un año antes había presentado un traumatismo de alta energía en la extremidad inferior derecha, sin que se objetivaran alteraciones radiológicas en ese momento, con posterioridad presentó dolores en la cadera y la rodilla derecha que mejoraban con el reposo y AINEs, aunque la persistencia de dichas molestias motivó finalmente la realización de nuevos estudios radiológicos en los que se pudo comprobar la existencia de una necrosis de la cabeza femoral derecha.

Caso 4: Mujer de 30 años de edad, ex-ADVP, con infección VIH conocida en nuestro servicio desde hace 14 años, con antecedentes de hepatitis A, B y C, lúes, condilomas acuminados genitales, bartolinitis, candidiasis orofaríngea de repetición, endocarditis hace 7 años, tuberculosis diseminada hace 5 años, crisis comiciales en tratamiento desde hace 3 años, mielodisplasia asociada a VIH, neumonías de repetición, infección respiratoria por *Chlamydia psittaci*, sinusitis maxilar izquierda, candidiasis vaginal y displasia de cuello uterino severa (CIN III). Ingresó para estudio de un síndrome febril de 5 días de evolución acompañado de hiporexia y dolor a nivel de cadera izquierda. A la exploración física destacan: una hepatomegalia de dos traveses de dedo bajo el reborde costal y dolor intenso a la movilización de la extremidad inferior izquierda. Entre las pruebas complementarias destacan: una ligera anemia normocítica, leucopenia (1.400 leucocitos/mm³, 51,3% de neutrófilos), trombopenia (56.000 plaquetas/mm³), hipertransaminasemia (GOT 67, GPI 63, GGT 133), antigenemia de CMV positiva (>250/250.000 células) e infección de orina por *E. coli*. La radiografía de la cadera mostró una necrosis avascular de ambas cabezas femorales (derecha en estadio II e izquierda en estadio III-IV). Durante su estancia se le administró tratamiento con ganciclovir, desapareciendo la fiebre y mostrando una mejoría de su estado general, si bien su osteonecrosis le provocaba una importante incapacidad. Su estado inmunitario era claramente deficitario, encontrándose en un estadio C3 de su infección VIH con tan sólo 32 linfocitos T CD4 y una carga viral de 1.000.000 copias del VIH/mm³. Llevaba tratamiento antirretroviral con abacavir, estavudina y nelfinavir, aunque había llevado con anterioridad muy diversas pautas, que se retiraron por intolerancia o fracaso. Asimismo, también había recibido anteriormente pautas descendentes de corticoides en relación con sus infecciones respiratorias.

Caso 5: Mujer de 49 años con antecedentes de infección por VIH categoría C3 (carga viral 43.000 copias/mm³, 27 linfocitos CD4/mm³, Wasting syndrome), diarrea por *Campylobacter* spp., infección urinaria por *E. coli* y *Liquén ruber* plano, hipocorticismismo de origen hipotálamo-hipofisario y anemia hemolítica. Seguía tratamiento con curas oclusivas con corticoides locales (furoato de mometasona 1 aplicación cada 12 h), acetato de megestrol 160 mg/24 h, antihistamínicos y lamivudina, zidovudina e indinavir. Se añadió tratamiento corticoideo sustitutivo con 45 mg de prednisona y 30 mg de hidrocortisona cada 24 h. Se substituyó en el tratamiento antirretroviral la zidovudina por estavudina.

Al cabo de 4 meses ingresó presentando dolor dorsolumbar con irradiación inguinal. Su estado inmunitario era de 69 CD4 y la carga viral de 8.840 copias. Rx dorsal: osteoporosis, escoliosis, acunamiento D10. Rx lumbar: sin hallazgos patológicos. Rx de ambas caderas (Fig. 1): signos degenerativos en cadera derecha, incipientes en cadera izquierda. Gammagrafía con Galio 67: sin captación patológica a nivel osteoarticular. Gammagrafía con Tecnecio 99 muy sugestiva de necrosis de cabeza femoral bilateral. Resonancia magnética de caderas (Fig. 2): necrosis avascular de ambas cabezas femorales grado II-III con mayor afectación de la cadera izquierda.

Fig. 1. Caso 5. Radiografía de ambas caderas de mujer de 49 años en la que aparecen signos degenerativos en la cadera derecha, incipientes en la cadera izquierda.

Fig. 2. Resonancia magnética de caderas del caso 5, que muestra lesiones necróticas avasculares de ambas cabezas femorales con mayor afectación de la cadera izquierda.

DISCUSIÓN

Ya en 1990 se comunicó un caso en el que se relacionan la necrosis avascular y el VIH (5). En esta ocasión se trataba de un paciente con una infección VIH avanzada, estadio IV C2. Se han publicado otros casos en que la necrosis avascular se ha producido en fases no tan avanzadas e incluso al inicio de la infección VIH (6).

La incidencia de osteonecrosis en la población infectada por el VIH es de 0,45%, lo que viene a ser unas 45 veces mayor que la de la población general (2). Cuando se aplica de modo sistemático el estudio de la articulación de la cadera mediante resonancia magnética a una población asintomática infectada por el VIH esta proporción aumenta hasta el 4,4% (15).

En general, los casos comunicados son de gente joven en estadios iniciales de su infección VIH. Se ha sugerido que esta osteonecrosis sea debida a los efectos de la infección sistémica del VIH, por medio de anticuerpos anticardiolipina (7). De hecho, se han presentado casos en que la aparición de los anticuerpos anticardiolipina parecía ser el único factor de riesgo además de la infección VIH (8). En este mismo sentido se han publicado 2 casos que relacionaban la infección VIH con el LES (9). Sin embargo, dado que la prevalencia de estos anticuerpos en pacientes con infección VIH es extremadamente alta (50-92%) (10), la mayoría de los pacientes que portan tales anticuerpos no desarrollan una osteonecrosis, lo que nos hace pensar que ha de haber algún otro factor que concurra en los pacientes VIH que sí desarrollan osteonecrosis.

También se ha apuntado la posibilidad de que la causa sea una vasculitis inducida por el VIH, si bien no se han aportado hallazgos concluyentes. La importancia del factor metabólico inducido por el mismo VIH (3) o por el tratamiento concomitante también ha sido invocado como factor de importancia en la patogenia de la osteonecrosis en el paciente VIH.

Últimamente se han publicado artículos que ponen en relación la osteonecrosis y el tratamiento con inhibidores de la proteasa en pacientes VIH (4), comunicándose 5 casos en los que los síntomas de osteonecrosis aparecieron tras lograr la supresión viral y el incremento de linfocitos CD4 como resultado del tratamiento antirretroviral. Revisando los casos aparecidos en la bibliografía se encuentra que en un 33% de los casos publicados el VIH era el único factor de riesgo, mientras que un 55% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral en el momento del diagnóstico. Estos artículos han puesto en alerta a los sistemas de vigilancia farmacológica, habiéndose publicado ya los primeros resultados, que aún no aportan conclusiones definitivas. De 1.073 años-persona en tratamiento con inhibidores de la proteasa se comunicaron 4 casos de osteonecrosis (12). Aunque no procedente de los sistemas de farmacovigilancia, se han realizado estudios caso-control que podrían arrojar alguna luz sobre el tema. Así Scribner y cols. (10) al examinar los registros de 1984 a 1999 de 3 hospitales especializados en el tratamiento de la infección por VIH encontraron 25 casos de osteonecrosis, que comparándolos con pacientes-control, encontraron que la presencia de factores de riesgo para osteonecrosis (hiperlipidemia, alcoholismo, pancreatitis e hipercoagulabilidad) era mayor en el grupo que padecía osteonecrosis (88 frente a 48%). También se encontró una mayor presencia del consumo de acetato de megestrol y el uso de saquinavir. No se encontraron diferencias en el uso global de inhibidores de la proteasa entre los casos y los controles (79 vs 76%). Estos resultados son muy similares a los de otros estudios como el de Blacksins y cols. (13), en el que todos los casos de osteonecrosis tenían historia de tratamiento corticoideo, o el de Glesby y cols. (14), en el que un 47% de los pacientes habían recibido esteroides, no hallándose relación estadística con el uso de inhibidores de la proteasa.

Existen trabajos que relacionan la osteonecrosis con otros factores de riesgo además de la corticoterapia como pueden

TABLA I

RESUMEN DE LOS DATOS ESENCIALES DE LOS PACIENTES Y LA SITUACIÓN DE SU INFECCIÓN POR EL VIH

Paciente	Sexo	Edad	CD4	Carga viral	Estadio VIH	Tto. VIH	ADVP	VHC	Tto. corticoideo	Antec. de traumatismo	Hiperlipemia
Caso 1	Fem.	25	167	280.000	B3	No	Sí	No	No	No	No
Caso 2	Mas.	37	643	730	A1	Lamivudina Estavudina Saquinavir	Ex	Sí	No	Sí	No
Caso 3	Mas.	36	323	12.000	C2	Lamivudina Estavudina Saquinavir	Ex	No	No	Sí	Sí
Caso 4	Fem.	30	32	1.000.000	C3	Lamivudina Estavudina Nelfinavir	Ex	Sí	Sí	No	No
Caso 5	Fem.	49	69	8840	C3	Lamivudina Estavudina Indinavir	No	No	Sí	No	No

ser el haber recibido testosterona o hipolipemiantes o el haber participado en entrenamientos con pesas o culturismo (15) (si bien esto podría deberse al mayor uso de anabolizantes dentro de dichas prácticas).

También hay trabajos en sentido contrario, que apuntan la posibilidad de que hayan sido los tratamientos antivirales y, en especial los inhibidores de la proteasa los que han motivado la aparición del mayor número de estos casos apoyándose principalmente en la tardía aparición en sus cohortes de esta patología. Por ejemplo Roudiere L y Viard JP (16) aseguran que entre los miembros de su cohorte de 508 pacientes no hubo ningún caso entre 1992 y 1998, apareciendo seis entre 1998 y el 2000, todos los casos de osteonecrosis habían sufrido un deterioro inmunológico importante, cumpliendo todos menos uno criterios de SIDA, por lo que habían estado sometidos durante largo tiempo a tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa y un tiempo variable a inhibidores de la proteasa, no habiéndose registrado ningún caso de osteonecrosis entre los miembros de la cohorte no tratados y padeciendo alteraciones metabólicas y lipídicas la totalidad de los casos. En otro trabajo (15) se apunta que tras más de diecisiete años de seguimiento de pacientes con VIH no se observó ningún caso de osteonecrosis hasta el último año. Esto contrasta no sólo con los casos ya citados en este artículo (1,5,7,8,10,11,16) que notificaron los casos antes de 1998, sino con otros que igualmente nos muestran la aparición de

osteonecrosis en pacientes VIH que no recibían tratamiento (17).

En nuestra experiencia, los casos se asemejan más a los primeramente descritos. Aunque hemos detectado un mayor número de casos entre nuestros pacientes en los últimos tiempos, también es cierto que, como muestra alguno de los artículos revisados (15), la mayor parte de los casos pasan desapercibidos durante mucho tiempo. Este aumento de casos diagnosticados podría deberse no sólo a un aumento en la incidencia, sino también a un aumento en la sensibilidad diagnóstica consecuencia de la atención prestada a este tema en la bibliografía médica.

Las alteraciones del metabolismo lipídico promovidas por el mismo virus así como por los tratamientos constaban ya como factores de riesgo de osteonecrosis en los textos médicos (1).

Los cinco casos de osteonecrosis de nuestra serie tienen algún factor de riesgo además de su infección VIH y del tratamiento antirretroviral, que todos los pacientes menos uno llevan. Los traumatismos y el empleo de corticoides fueron los factores de riesgo más presentes en nuestra serie.

De este modo puede concluirse que sin poder negar el probable papel del mismo VIH, así como el de las alteraciones metabólicas inducidas por el tratamiento de la infección, en nuestra experiencia resulta necesario la coincidencia de otros factores de riesgo de osteonecrosis para el desarrollo de ésta en pacientes con infección VIH.

Bibliografía

1. Valverde J. Osteonecrosis. En: Farreras P. y Rozman C. (ed). Medicina Interna. Madrid, MosbyDoyma, 1995; 1084-85.
2. Brown P, Crane L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: report of six cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 32 (8): 1221-6.
3. 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; 75 (1): 160.
4. Monier P, McKnown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2000; 31 (6): 1488-92.
5. Goorney BP, Lacey H, Thurairasingam S, Brown JD. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. Genitourin Med 1990; 66 (6): 451-2.
6. Gerster JC, Camus JP, Chave JP, Koeger AC, Rappoport G. Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients. J Rheumatol 1991; 18: 300-2.
7. Rademaker J, Dobro JS, Solomon G. Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection. J Rheumatol 1997; 24 (3): 601-604.
8. Belmonte MA, García-Portales R, Domenech I, Fernández-Nebro A, Camps MT, De Ramon E. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infection and antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1993; 20 (8): 1425-8.
9. Molina JF, Citera G, Rosler D, Cuellar ML, Molina J, Felipe O, Espinoza LR. Coexistence of human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1995; 22 (2): 347-50.
10. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P, Levi M, Allen B, Murphy K, Jones RL, Skiest DJ. Osteonecrosis in HIV: a case-control study. J Acq Immunodef Syndr 2000; 25 (1): 19-25.
11. Major NM, Tehranzadeh J. Musculoskeletal manifestations of AIDS. Radiol Clin North Am 1997; 35 (5): 1167-89.
12. Bonfanti P, Grabbuti A, Carradori S, Pusterla L, Parradini F, Landonio S, Quirino T. Osteonecrosis in protease inhibitor-treated patients Italian Coordination for the Study of Allergies and HIV Infection. Orthopedics 2001; 24 (3): 271-2.
13. Blacksin MF, Kloser PC, Simon J. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infected patients. Clin Imaging 1999; 23 (5):314-318.
14. Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case control study. J Infect Dis 2001; 184 (4): 519-23.
15. Osteonecrosis fairly common complication. AIDS Patient Care STDs 2001; 15 (1): 53.
16. Roudiere L, Viard JP. Osteonecrosis of the hip, lipodystrophy and retroviral treatment. AIDS 2000; 14 (13): 2056.
17. Manzanque L, Mayoral L, Jiménez C, Corzo JE, Sánchez-Matas P, Grilo A. Necrosis avascular bilateral de cabeza femoral en un varón VIH positivo. An Med Interna (Madrid) 1994; 11: 601-3.