

OSTEONECROSIS Y ENFERMEDAD

POR EL VIH

por **Nicholas Cheonis**
Traducción de Clara Maltrás

Los médicos son cada vez más conscientes de la creciente incidencia de enfermedades óseas en las personas seropositivas. Tal como publicamos en la edición de Verano/Otoño 2001 de BETA, cada vez se están observando más deficiencias de minerales óseos (osteopenia y osteoporosis) en hombres, mujeres y niños VIH positivos. Al mismo tiempo, en recientes estudios con adultos y niños portadores del VIH se han detectado índices de osteonecrosis (muerte ósea) inusualmente elevados.

La osteonecrosis es una afección relativamente rara pero muy perniciosa, caracterizada por un intenso dolor articular y una progresiva pérdida de movilidad. Su inesperada aparición en personas seropositivas hace necesario examinar sus causas probables y analizar los tratamientos disponibles actualmente.

La Conexión entre Huesos y Sangre

Los huesos del cuerpo, por ser tejidos vivos, requieren un suministro de sangre continuo. La falta de sangre ocasiona la muerte de los osteoblastos (las células que forman huesos) y en último término provoca la muerte del tejido óseo afectado, fenómeno conocido como osteonecrosis. La necrosis vascular o NAV (muerte del tejido debido a la ausencia o reducción del riego sanguíneo) es un término que se utiliza a menudo como sinónimo de osteonecrosis, aunque la NAV puede afectar a cualquier tejido del cuerpo. En este artículo, cuando hablemos de NAV nos referiremos sólo a la osteonecrosis.

La NAV afecta al hueso subcondral, situado directamente por debajo de las superficies articulatorias del hueso (es decir, de las zonas donde confluyen dos o más huesos). La configuración vascular (de vasos sanguíneos) del hueso subcondral, caracterizada por un flujo sanguíneo viscoso que recorre una vía en forma de circuito, aumenta la



probabilidad de que aparezcan problemas vasculares en dichas zonas. La NAV se da con más frecuencia en la cabeza del fémur (hueso del muslo), el extremo redondeado que conecta con la cadera (consulte la ilustración arriba). A diferencia de casi todas las demás

zonas óseas, la cabeza femoral anterior (contigua a la cara interna del hueso coxal en la cadera) sólo recibe riego sanguíneo por un canal; si se obstruye esta rama vascular es muy probable que se produzca la muerte ósea. La NAV aparece también en la cabeza humeral (el húmero es el hueso del brazo) que conecta con el hueso plano del hombro (el omóplato); en el extremo inferior del fémur a la altura de la rodilla, y con menos frecuencia, en los huesos de las manos y los pies.

Aplastamiento Óseo Postmortem

La muerte del hueso subcondral en sí misma no ocasiona los efectos debilitantes de la NAV; tales efectos proceden de deficiencias en los mecanismos del cuerpo a la hora de reparar tejido óseo muerto (necrótico), proceso que se conoce como reestructuración ósea o recambio óseo. A lo largo de la vida, los osteoclastos (un tipo de célula ósea) se encargan de desintegrar o resorber el hueso continuamente, mientras que los osteoblastos tienen la labor de reconstruirlo. Este proceso de reestructuración permite ir liberando en el cuerpo al ritmo necesario los minerales presentes en los huesos, manteniendo al mismo tiempo la fortaleza del esqueleto. Cuando aparecen irregularidades en este proceso de reestructuración surgen diversos riesgos para la salud de los huesos. Por ejemplo, los desequilibrios de resorción y formación ósea contribuyen a la reducción de la densidad mineral de los huesos y a la fragilidad característica de la osteopenia y la osteoporosis (véase “Osteoporosis y Enfermedad por el VIH” en las páginas 26–34 de la edición de Verano/Otoño 2001 de BETA).

En algunas personas con NAV (p.ej., en jóvenes con NAV ocasionada por traumatismo), el hueso afectado puede sanar espontáneamente. Sin embargo, en muchos casos de NAV, los desequilibrios de recambio óseo impiden una curación apropiada en los puntos donde existe hueso subcondral muerto. La resorción del tejido óseo necrótico va a mayor velocidad que la producción

de hueso nuevo, el cual necesita tiempo para osificarse o endurecerse. Las zonas resultantes de hueso subcondral, debilitadas y desigualmente reparadas, se aplastan (debido a sucesivas microfracturas) a consecuencia de la presión normal que recae sobre las articulaciones, en especial sobre la cadera (cabeza femoral). Al quedar tan desestabilizado el apoyo estructural subyacente, las superficies articulatorias se degeneran, se deforman y ocasionan artritis (inflamación de las articulaciones), dolores que se van intensificando con el tiempo, y en último término, incapacidad. Cuando se sufre NAV en la cadera, puede perderse la capacidad de caminar si no se recibe tratamiento.

Causas de la Osteonecrosis

El riesgo sanguíneo del hueso subcondral resulta inhibido tanto por causas directas como indirectas. Los traumatismos en huesos y articulaciones, como cuando se produce una fractura o una luxación, pueden provocar daños directos u obstrucción en los vasos sanguíneos. Por otra parte, ciertas enfermedades y trastornos pueden ocasionar NAV al inhibir progresivamente el riego sanguíneo al hueso. Muchas de estas patologías obstaculizan el flujo sanguíneo ya que permiten la acumulación de lípidos (grasas) en los vasos, hacen que la sangre sea más viscosa (y que por tanto tenga más tendencia a formar coágulos) o dañan la red arterial de vasos sanguíneos. Por ejemplo, la forma anómala de los glóbulos rojos y la mayor viscosidad de la sangre en personas afectadas por la anemia drepanocítica—la causa más común de NAV en todo el mundo—puede provocar la interrupción del riego sanguíneo dentro del hueso subcondral. Otras enfermedades asociadas a la NAV son la enfermedad de Gaucher (metabolismo anómalo de los lípidos en la sangre), hiperlipidemia (niveles elevados de los lípidos en la sangre), arterioesclerosis (engrosamiento y endurecimiento de las arterias), infecciones articulatorias, diabetes



Cuando los investigadores realizaron exploraciones de resonancia magnética, solamente 15 (4.4%) de los individuos con VIH presentaron lesiones en la cadera relacionadas a lo necrosis vascular (para asombro de muchos). Irónicamente, ninguno de ellos manifestó síntomas relacionados a la NAV.

mellitus (metabolismo anómalo de los carbohidratos), lupus eritematoso sistémico (enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la inflamación del tejido conjuntivo, especialmente en las articulaciones), pancreatitis (inflamación del páncreas) y la enfermedad de descompresión (formación de burbujas de nitrógeno en la sangre y los tejidos después de un descenso súbito de la presión del entorno, como puede suceder a los submarinistas que bucean a las profundidades marinas).

Un tercer grupo de factores de riesgo de osteonecrosis es el uso crónico de ciertos medicamentos, tales como los corticoesteroides, y de otras sustancias. Los corticoesteroides son esteroides producidos por las glándulas suprarrenales; son una familia de compuestos orgánicos que comparten una estructura química semejante, que pueden ser determinadas hormonas como la testosterona, o bien ciertos medicamentos. Los corticoesteroides sintéticos se utilizan con frecuencia como agentes

antiinflamatorios para tratar enfermedades como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Los glucocorticoides, como la prednisona y la hidrocortisona, son una subclase de corticoesteroides. Las reacciones adversas de los corticoesteroides sobre el hueso subcondral pueden ser de dos tipos: se cree que ocasionan la formación de depósitos de grasa en los capilares del hueso subcondral y que producen constricción de estos pequeños vasos como consecuencia de la mayor presión ósea (al parecer, el aumento de la presión es consecuencia del mayor tamaño de los lipocitos (células grasas) de la médula espinal, por efecto de los corticoesteroides. La enfermedad de Gaucher y otros factores también pueden aumentar la presión interna del hueso y dañar pequeños vasos sanguíneos). Se cree que el abuso crónico del alcohol desencadena una serie de efectos secundarios similares. El tabaco constituye otro factor de riesgo de osteonecrosis conocido; en este caso, la interrupción del riego parece proceder de espasmos vasculares o de breves constricciones súbitas de los vasos.

Todavía se desconoce mucho acerca de las distintas afecciones y sustancias asociadas a la osteonecrosis y sus mecanismos de reducción del riego sanguíneo al hueso subcondral. Además, el 10–20% aproximadamente de los casos de NAV en la población general se considera NAV idiopática, es decir, de origen desconocido; los factores de riesgo asociados a estos casos no se han establecido con claridad.

¿Una Complicación del VIH?

Según los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. (NIH), en la población general estadounidense se notifican cerca de 10.000 a 20.000 nuevos casos de osteonecrosis. La enfermedad, a diferencia de la osteoporosis, no está asociada a una mayor edad o al género femenino: casi todos los casos se producen en hombres y mujeres de entre 30 y 50 años. Se calcula que la frecuencia de NAV en la población general oscila entre el 0,02%

y el 0,14% aproximadamente.

La osteonecrosis se da también con poca frecuencia en personas seropositivas. Sin embargo, datos recientes indican que puede ser más frecuente en personas VIH positivas que en la población general. En un estudio publicado en la edición de Julio de 2001 de la revista *AIDS Patient Care and STDs*, el Dr. Leonardo Calza y colegas de la Universidad de Bolonia en Italia calcularon que un 0,4% de las personas infectadas con el VIH—en especial aquellas en una etapa avanzada de la enfermedad—sufren osteonecrosis, según un análisis de la bibliografía médica que abarca desde 1990 a 2000. Asimismo, la incidencia (número de casos nuevos) de osteonecrosis parece estar aumentando, en particular desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996.

Hasta la fecha, el aparente incremento de la incidencia de NAV no puede vincularse con certeza a ninguna enfermedad ni medicación concreta asociada a la enfermedad por el VIH. Las teorías abundan y los estudios continúan, y sin embargo, al igual que con muchas complicaciones metabólicas que se observan en personas seropositivas, este aumento podría atribuirse en parte a la propia enfermedad por el VIH. A medida que aumenta la esperanza de vida de las personas que toman TARGA, la historia natural de la enfermedad por el VIH puede hacer de alguna manera que las personas seropositivas sean proclives a padecer osteonecrosis, quizás como consecuencia de su disfunción inmunitaria (o a la inversa, a experimentar un restablecimiento inmunitario por efecto del TARGA). Es posible que el aumento de las pruebas de detección de NAV, debido a una mayor preocupación por la enfermedad, también explique en parte el aparente aumento de casos. No obstante, estudios recientes apuntan a factores o patrones que parecen aumentar la probabilidad de que la osteonecrosis afecte en mayor medida a personas seropositivas y que conducen a mejores estrategias de prevención y tratamiento.

TARGA: un Riesgo Desconocido

La asociación entre el VIH y la osteonecrosis ha empezado a hacerse en los últimos años. Muchas personas han sugerido que la culpa es de los medicamentos antirretrovirales, en especial de los inhibidores de la proteasa (IP). Es cierto que los IP en concreto parecen responsables ya que ocasionan hiperlipidemia, que es un factor de riesgo conocido en la aparición de osteonecrosis. Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha corroborado esta hipótesis. Es importante recordar que casi todos los estudios realizados hasta ahora han sido muy pequeños y que carecían de datos sobre marcadores metabólicos como los niveles de triglicéridos, además de que casi nunca han sido prospectivos, es decir, no han hecho un seguimiento de los participantes a lo largo del tiempo. Un análisis retrospectivo de casos y controles sobre las historias clínicas de 25 personas seropositivas diagnosticadas con NAV entre 1984 y 1998 en Dallas, Texas (la "cohorte de Dallas")



El hecho de que se hayan documentado en la literatura médica de 30–40 casos de NAV en personas VIH positivas (antes del uso de politerapias antirretrovirales), podría descartar también la asociación propuesta entre TARGA y NAV.

fue publicado por la Dra. Anita N. Scribner y colegas en la edición de septiembre de 2000 de la revista *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)*. Cada participante seropositivo con NAV (25 en total, 100% hombres) fue emparejado con dos participantes del grupo de control seropositivos y sin NAV (50 en total, 16% mujeres) con objeto de evaluar los factores de riesgo potenciales. Únicamente dos de los participantes con NAV habían sido diagnosticados con NAV antes de 1996 (esto es, antes de la introducción del TARGA).

El equipo de la Dra. Scribner descubrió que el uso de IP en personas con NAV (79%) y sin NAV (76%) era casi idéntico, y que los fármacos IP como clase no estaban asociados independientemente a la osteonecrosis. Sin embargo, el análisis de los investigadores sí reveló que, entre los medicamentos IP, saquinavir (Fortovase) estaba significativamente asociado a la NAV, aunque los autores no hallaron ningún dato que indicara que saquinavir tuviera más tendencia que otros IP a ocasionar reacciones metabólicas adversas. Sugirieron que a este inexplicable resultado podría haber contribuido el hecho de que el estudio era demasiado pequeño. Por otra parte, el resultado también podría explicarse teniendo en cuenta que saquinavir fue el primer IP aprobado y que probablemente había sido utilizado poco después de su aprobación por personas que ya tenían bastante deteriorado el sistema inmunitario. Esta situación descartaría la teoría de la aparición de NAV por efecto del TARGA, dando preferencia a la teoría de que la enfermedad del VIH en sí misma contribuye a la NAV. Otro factor limitador del estudio de la Dra. Scribner fue que sólo presentó registros completos de medicación antirretroviral de 24 de los 25 participantes con NAV y de 41 de los 50 participantes sin NAV. Además, en este estudio no se comparó la duración del tratamiento entre casos y controles.

Otro estudio retrospectivo similar de casos y controles fue presentado por el médico con doctorado Marshall Glesby, del Weill Medical College de la

Universidad de Cornell University in Nueva York y colegas, en la edición del 15 de agosto de 2001 de la revista *The Journal of Infectious Diseases*. El equipo del Dr. Glesby descubrió que el tratamiento con IP no estaba significativamente asociado a la osteonecrosis en 17 participantes con NAV en la cadera ni en 34 controles emparejados sin NAV. Las diferencias en cuanto a la duración del tratamiento antirretroviral entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas.

Con frecuencia, los estudios que parecen sugerir una relación entre los IP y la NAV son difíciles de evaluar debido a su deficiente diseño. Por ejemplo, el Dr. G. Sirera y colegas describieron una cohorte de 11 personas seropositivas (ocho hombres y tres mujeres) con osteonecrosis en la 40ª Conferencia Intercientífica sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia (ICAAC), en septiembre del año 2000. Aunque nueve de los 11 participantes habían seguido un tratamiento TARGA que contenía IP (durante una media de 19,4 meses), no se utilizaron controles en el estudio. Debido a ello, resulta imposible evaluar si los IP influyeron, o cómo influyeron en la aparición de NAV (es interesante resaltar que nueve de los 11 participantes mostraban NAV bilateral, es decir en las dos caderas, lo cual según varios estudios parece ser más común que la enfermedad unilateral).

El hecho de que se hayan documentado en la literatura médica de 30–40 casos de NAV en personas VIH positivas antes del uso de politerapias antirretrovirales podría descartar también la asociación propuesta entre TARGA y NAV. En algunos de estos casos de NAV, como en los presentados por el grupo del Dr. Calza, los participantes jamás habían tomado medicamentos antirretrovirales. Aunque es probable que algunas de esas personas tuvieran factores de riesgo conocidos que las predispusieran a sufrir osteonecrosis (como el abuso del alcohol), sigue sin haber respuesta a la pregunta de por qué la enfermedad ha empezado a aparecer con más frecuencia en los últimos años. Una explicación podría ser la elevada

incidencia de mortalidad a consecuencia de la enfermedad por el VIH en los primeros tiempos de la epidemia (esto es, antes de TARGA), ya que las personas seropositivas tenían menos probabilidad de vivir el tiempo suficiente para llegar a experimentar NAV sintomática.

No obstante, los efectos secundarios de los medicamentos antirretrovirales—en particular el efecto de los fármacos IP sobre los niveles de lípidos—siguen siendo un aspecto intrigante en el estudio de la NAV. El pasado mes de noviembre de 2001, la FDA y la Veterans' Administration (VA) anunciaron que iban a realizar un estudio conjunto retrospectivo de cerca de 50.000 personas seropositivas para evaluar si los medicamentos antirretrovirales contribuyen a la aparición de NAV. Todavía sigue pendiente la realización de estudios prospectivos grandes.

Tendencias de Factores de Riesgo

La Dra. Scribner, en su informe 2000 *JAIDS*, conjeturó que “aunque se ha sugerido que la infección por el VIH en sí misma constituye un factor de riesgo independiente en la aparición de osteonecrosis, una explicación alternativa sería que determinados factores de riesgo se presentan con más frecuencia en las personas seropositivas”. Existen varios estudios que muestran que en algunas personas seropositivas con osteonecrosis se da un conjunto de factores de riesgo previamente asociados a la NAV. Por ello, algunos investigadores han llegado a la conclusión preliminar de que la patogénesis (el origen y la evolución) de la NAV en personas con la enfermedad por el VIH depende de múltiples factores y no es consecuencia de un solo factor aislado, como el uso de medicamentos antirretrovirales. También puede ser cierto que la enfermedad por el VIH en sí misma desempeña un papel secundario en aquellas personas con factores de riesgo conocidos.

En el estudio de la cohorte de Dallas realizado por el equipo de la Dra.

Scribner, los factores de riesgo en los pacientes con NAV fueron: hiperlipidemia (ocho casos, 32%); alcoholismo (siete casos, 28%); hipercoagulabilidad, o mayor viscosidad de la sangre (tres casos, o el 12%); y el empleo de corticoesteroides (tres casos, 12%). Como ya mencionamos, la hiperlipidemia es cada vez más frecuente en personas seropositivas que estén tomando IP, y algunos investigadores han indicado que el abuso del alcohol es común en sus cohortes de personas VIH positivas. Las personas seropositivas pueden ser más propensas que las seronegativas a tener sangre hipercoagulable debido a la elevación de su nivel de anticuerpos antifosfolípidos (en especial anticardiolipina) la cual aumenta el riesgo de trombosis (coágulos en los vasos sanguíneos). En los estudios de NAV no suele controlarse el nivel de estos anticuerpos, aunque es posible que los protocolos de los estudios futuros exijan este tipo de evaluación. Una de los participantes de la cohorte de Dallas se sometió a la prueba de anticuerpos antifosfolípidos y mostró niveles elevados. Era uno de los tres casos de NAV con una historia de trombosis avanzada; en los otros dos casos no se analizaron los factores predisponentes.

Según los NIH (Institutos de Salud estadounidenses), el uso prolongado de corticoesteroides parece estar asociado al 35% aproximadamente de los casos de NAV no traumática de la población general. Los NIH afirman además que “no existe un riesgo conocido de aparición de necrosis avascular asociado al uso limitado de esteroides”, aunque en algunos pocos casos documentados en la literatura médica, el régimen fue de corta duración (de menos de 30 días). Las personas seropositivas toman corticoesteroides para tratar una gran variedad de enfermedades, en particular en forma de terapia de corta duración para la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), una enfermedad oportunista (EO) potencialmente mortal común en personas VIH positivas. En la actualidad no se recomienda a las personas que necesitan corticoesteroides para tratar la PCP que dejen de tomarlos.

Los afectados por PCP deben tener en cuenta que el peligro de sucumbir a la enfermedad puede ser mucho más grande que el riesgo potencial de sufrir osteonecrosis u osteoporosis (véase más adelante). Como siempre, debe consultarse con el médico el inicio o abandono de cualquier medicamento.

El empleo de corticoesteroides—en especial glucocorticoides—también constituye un riesgo conocido en la aparición de osteoporosis, aumentando la probabilidad de que las personas seropositivas con NAV que hayan tomado estos medicamentos sufran también deficiencias de minerales óseos, y viceversa. La coexistencia de estas dos enfermedades óseas no es un tema nuevo; por ejemplo, el equipo de la Dra. Scribner encontró un caso de “osteopenia aguda” en una persona con osteonecrosis. Sin embargo, los indicios descubiertos hasta la fecha no sugieren que haya una relación causal entre ambas enfermedades.

Es necesario señalar que cuatro personas con NAV (16%) en la cohorte de Dallas, pero ninguna del grupo sin NAV, habían tomado acetato de megestrol (Megace), una progesterona sintética utilizada para estimular el apetito y favorecer el aumento de peso de personas seropositivas aquejadas de desgaste por efecto del VIH. Se ha descubierto que el acetato de megestrol muestra una actividad similar a la de los corticoesteroides. El equipo de la Dra. Scribner ha propuesto que es posible que el acetato de megestrol se identifique como nuevo factor de riesgo en la aparición de osteonecrosis—una teoría que coincide con el informe de la Dra. Cynthia Gibert y colegas del Veterans Affairs Medical Center en Washington, DC, y presentado en la 5ª Conferencia sobre Retrovirus (CROI), en febrero de 1998.

Cuando el equipo de la Dra. Gibert analizó las reacciones adversas al acetato de megestrol notificadas a la FDA, encontró tres casos de NAV en la cabeza femoral en personas con SIDA que tomaban el medicamento para tratar el desgaste. Todos eran hombres (34, 36 y 55 años) y habían tomado el medicamento de seis a 18 meses para el

desgaste; dos de ellos nunca habían tomado corticoesteroides. Cabe señalar que ninguna de las muchas mujeres que tomaron acetato de megestrol para el tratamiento del cáncer de mama o para otros tumores sufrió osteonecrosis. Además, se cree que el acetato de megestrol ha provocado síndrome de Cushing (un factor de riesgo conocido de NAV) en personas con SIDA, de acuerdo a varios estudios publicados en la década pasada. Los afectados por el síndrome de Cushing presentan a menudo una protuberancia adiposa, o "joroba de búfalo" en la parte superior de la espalda; tales acumulaciones de grasa no están relacionadas con otros cambios corporales similares que se han observado en personas con síndrome de lipodistrofia. Los investigadores recomiendan realizar más estudios sobre el posible vínculo entre la NAV y el acetato de megestrol.

Curiosamente, el equipo de la Dra. Scribner descubrió que ninguno de los distintos factores de riesgo analizados

en su estudio era estadísticamente más frecuente en personas con NAV que en los controles seropositivos sin NAV. Por ejemplo, 12 participantes de control (24%) padecían hiperlipidemia pero no mostraban indicios de osteonecrosis. Una explicación plausible es que los distintos factores de riesgo desempeñan un papel en la aparición de NAV sólo en aquellas personas predispuestas a sufrir la enfermedad debido a otro factor desconocido. Si el factor de riesgo desconocido es la propia enfermedad por el VIH, será necesario realizar más estudios para determinar qué aspectos concretos de la infección por el VIH influyen en la muerte del hueso. Algunos investigadores han empezado a buscar estas pruebas. El equipo de la Dra. Scribner, por ejemplo, señaló que no había diferencias significativas en los niveles de linfocitos CD4 entre las personas con y sin NAV.

Es necesario realizar más estudios para detectar la relación entre la NAV, los niveles de linfocitos CD4 y los niveles

de carga viral. Un análisis de la bibliografía médica (1990-1999) llevado a cabo por investigadores de la Universidad Estatal de Wayne en Detroit, no detectó diferencias significativas en cuanto al nivel de linfocitos CD4 y la carga viral de aquellos diagnosticados con osteonecrosis. Sin embargo, el equipo de la Dra. Glesby reveló que los participantes cuyos niveles de linfocitos CD4 aumentaron al menos 50 linfocitos/mm³ por encima de su nivel más bajo, eran cinco veces más propensos a padecer osteonecrosis que aquellos con aumentos de linfocitos CD4 menos pronunciados. Los bajos niveles de los participantes con NAV tendieron a ser aún más bajos que los niveles de aquellos quienes no padecían NAV. Según estos investigadores, parece que por tanto la NAV tendía a producirse "principalmente en las personas con una intensa inmunosupresión que respondieron bien al tratamiento anti-retroviral, casi todos los cuales presentaban otros factores de riesgo

EL RIESGO EN LOS NIÑOS

Al igual que con la osteoporosis, los indicios de osteonecrosis en niños seropositivos son alarmantes, ya que el aumento del ritmo de crecimiento óseo en los niños puede agravar cualquier desequilibrio o trastorno del proceso de recambio óseo. La osteonecrosis de cadera en los niños se conoce como enfermedad de Perthes (EP); la cual afecta principalmente a niños varones de 3 a 12 años de edad de la población en general. Uno de los pocos informes hasta la fecha centrado en niños seropositivos fue presentado por el Dr. Gaughan y colegas de la Escuela de Salud Pública de Harvard en la 8ª CROI, celebrada el pasado mes de febrero (2001). Se diagnosticaron dos casos de EP (un niño y una niña) durante el seguimiento de una cohorte de 1.011 niños seropositivos controlados con carácter prospectivo desde el 1 de enero de 1996 hasta el año 2000, como parte del estudio PACTG 219. Esto representa una tasa de incidencia de 0,94 por 1.000 personas-años, una tasa significativamente más alta que la de 0,06 personas-años de la población general (la expresión personas-años es un término simplificado que utilizan los epidemiólogos para hacer comparaciones; su valor se determina multiplicando el número de personas por el número de años). En esta cohorte no se pudo identificar la causa de la EP. Sin embargo, los investigadores resaltaron que aunque todos los niños habían seguido un tratamiento con IP en 1999, dos de los tres niños que sufrieron la EP no habían tomado medicamentos IP cuando fueron diagnosticados.

establecidos para padecer el trastorno". De hecho, el equipo de la Dra. Glesby halló que 11 de los 14 casos de NAV tenían al menos un factor de riesgo clásico—principalmente empleo de corticoesteroides—en comparación con 17 de los 28 controles (el riesgo también estaba asociado a antecedentes de PCP, aunque esto se debió probablemente al tratamiento de corticoesteroides prescrito para la enfermedad). El análisis estadístico de la cohorte de Dallas mostró también que los factores de riesgo en su conjunto eran significativamente más frecuentes en aquellos con osteonecrosis: 22 de los 25 participantes con NAV (88%) mostraban al menos un factor de riesgo de osteonecrosis clásico (pero no más de dos), en contraste con sólo 24 de los 50 participantes sin NAV (48%); tres casos (12%) eran idiopáticos. La cohorte de 11 personas analizada por el equipo del Dr. Sirera mostró de forma similar factores de riesgo de NAV conocidos, tales como el empleo de corticoesteroides (seis personas, 54%), hiperlipidemia (dos participantes, 18%) e infección en las articulaciones (dos pacientes, 18%). Además, el Dr. Henry Masur y otros investigadores de los NIH encontraron un índice de nuevos casos de osteonecrosis del 4,4% entre 339 personas seropositivas (y ningún caso entre 118 controles seronegativos) al realizar tomografías por resonancia magnética nuclear (RMN) en la cabeza femoral. Los factores de riesgo estadísticamente significativos de los participantes con NAV en este estudio fueron el uso de corticoesteroides y el empleo de agentes reductores del nivel de lípidos (lo cual puede haber sido un marcador indirecto de que el factor de riesgo original fuera la elevación del nivel de lípidos).

Cuando se realicen estudios epidemiológicos más amplios con personas seropositivas seguramente se obtendrá más información sobre los factores de riesgo de NAV aparentes que se encuentran en este grupo, y quizás podamos averiguar por qué las personas seropositivas parecen ser proclives a padecer osteonecrosis desde hace unos pocos años.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano de la NAV es fundamental debido a la falta de opciones de tratamiento eficaces y no quirúrgicas en las etapas más avanzadas de la enfermedad. Desgraciadamente, las primeras etapas de la osteonecrosis—antes del aplastamiento del hueso subcondral—pueden transcurrir sin síntomas e incluso parecer inocuas. La insidiosa índole de la enfermedad se hizo patente cuando el Dr. Masur y sus colegas de los NIH descubrieron en la primavera de 1999 que la osteonecrosis podía ser una complicación de la enfermedad por el VIH después de haber diagnosticado a dos hombres seropositivos con NAV en la cadera. Tal como se mencionó más arriba, cuando los investigadores hicieron tomografías por RNM a los participantes seropositivos y seronegativos, para sorpresa de todos, 15 de los seropositivos (4%) mostraron lesiones por efecto de la NAV en una cadera al menos, y ninguno de ellos sufría síntomas.

Dado que el dolor y la menor amplitud de movimientos no siempre aparecen en las primeras etapas de la NAV, la mejor medida preventiva sigue siendo la vigilancia. Los médicos deben mantenerse alerta ante la elevada probabilidad de que exista NAV en sus pacientes seropositivos con factores de riesgo de sufrir la enfermedad (véase el esquema de la página 37) o con indicios de dolor o rigidez. A menudo, el dolor producido por la NAV se va manifestando poco a poco y se presenta como un dolor pulsátil e intenso que al principio sólo se nota cuando se aplica presión o peso sobre la cadera afectada. El dolor de la cadera o la ingle puede extenderse hasta la rodilla. La rigidez o menor amplitud de movimiento al principio se percibe sólo en ciertos momentos, por ejemplo al despertarse. Más adelante, es posible notar dolor incluso en estado de reposo. A medida que aumenta el dolor, se va limitando aún más la amplitud de movimiento.

Ante la sospecha de NAV en casos asintomáticos, el diagnóstico se establece mediante tomografía por RMN, una técnica sumamente sensible

que obtiene imágenes nítidas de las articulaciones y otras zonas del cuerpo como el cerebro y la médula espinal. La tomografía por RMN es el método más fiable para detectar la NAV en sus primeras etapas; puede ofrecer imágenes del hueso enfermo e información sobre el recambio óseo en las zonas afectadas, además de detectar cambios químicos en la médula que revelan deficiencias en el riego sanguíneo del hueso.

Las radiografías tradicionales (rayos X) no son recomendables para el diagnóstico de la NAV en sus primeras etapas. Los rayos X son menos sensibles que las tomografías por RMN y el hueso enfermo puede parecer sano en una radiografía normal. No obstante, en las etapas más avanzadas de la osteonecrosis, los rayos X pueden detectar el hueso deteriorado y resultan útiles para controlar la progresión de la enfermedad y para evaluar las opciones de tratamiento disponibles.

Existen otras técnicas de diagnóstico que se utilizan con menos frecuencia. Las tomografías axiales computarizadas (TAC) ofrecen imágenes tridimensionales y transversales del hueso, lo cual ayuda a determinar la magnitud del deterioro óseo. Su utilidad para diagnosticar la NAV sigue siendo discutida. Las radiografías de hueso (gammagrafías óseas) consiguen imágenes de los huesos después de inyectarles un tinte radiactivo no tóxico. Al igual que con los rayos X, no es muy probable que las imágenes bidimensionales resultantes puedan identificar la NAV en sus primeras etapas.

Las intervenciones quirúrgicas pueden aportar pruebas concluyentes de la presencia de osteonecrosis, aún cuando las técnicas radiográficas—incluso la RMN—muestran resultados normales. Dos de las técnicas que requieren intervención quirúrgica son la evaluación funcional del hueso que sirve para medir su presión interna, y la biopsia de hueso, donde se extrae una muestra de tejido óseo. Estos procedimientos sólo se llevan a cabo en circunstancias excepcionales.

Sea cual fuere el método elegido, los médicos deben evaluar las

OSTEONECROSIS Y PERSONAS SEROPOSITIVAS:

Factores de Riesgo

- traumatismo (p.ej., fractura ósea, luxación de cadera)
- empleo de corticoesteroides
- hiperlipidemia
- hipercoagulabilidad
- alcoholismo
- tabaquismo
- enfermedades como la anemia drepanocítica y la enfermedad de Gaucher
- acetato de megestrol (Megace)*

* factor de riesgo posible pero aún no demostrado

Par ver una lista detallada de enfermedades posible o definitivamente asociadas a la NAV consulte el Manual Merck en www.merck.com/pubs/mmanual/tables/53tb1.htm.

articulaciones de ambos lados del cuerpo (por ejemplo, de la cadera izquierda y derecha), ya que un significativo porcentaje de casos de NAV es bilateral. Además, la NAV puede aparecer en distintas zonas corporales al mismo tiempo o en distintos momentos de la vida.

Tratamiento

Si se diagnostica la osteonecrosis en sus primeras etapas, el médico puede prevenir, al menos por un tiempo, el aplastamiento del hueso y la subsecuente degeneración articular. Para ello, es necesario identificar y abordar la causa subyacente de la enfermedad. Es posible que sea preciso tratar una afección metabólica, como la anemia drepanocítica, y restringir o eliminar otros agentes causantes de NAV, tales como los corticoesteroides y el alcohol. Sin embargo, estas medidas podrían resultar insuficientes si las investigaciones futuras demuestran que la enfermedad por el VIH y ciertos medicamentos antirretrovirales contribuyen a la aparición de osteonecrosis.

Incluso cuando no sea posible abordar las causas subyacentes, como sucede cuando la NAV es idiopática, se puede frenar la progresión de la enfermedad mediante fisioterapia para mantener una amplitud de movimiento óptima y reducir al mismo tiempo la presión ejercida sobre las articulaciones afectadas. En la zona de la cadera, esto implica reducir al mínimo las actividades que requieran soportar peso, tales como caminar (a veces se recomienda llevar muletas). En el caso de brazos y manos, es necesario evitar en lo posible cargar y levantar peso (en contraste, cuando se padece osteoporosis, se recomienda *aumentar* las actividades que requieran soportar peso. Si se sufre osteoporosis y osteonecrosis habrá que sopesar con el médico los riesgos y beneficios de cualquier modificación de actividades). En algunos centros experimentales se está aplicando electroestimulación para favorecer el crecimiento del hueso.

Cuando la NAV es sintomática, se recomienda tomar analgésicos (contra el dolor), de preferencia fármacos antiinflamatorios sin esteroides, tales

como ibuprofeno (p.ej., Motrin, Advil) para mejorar la calidad de vida. Si la enfermedad ha progresado hasta el aplastamiento óseo, será necesario intervenir de forma agresiva; aunque dicha intervención puede ser también recomendable en algunas instancias durante las primeras etapas de la NAV. Todas las intervenciones de índole quirúrgica, requieren de la pericia de un cirujano ortopédico.

La artroplastia es una operación de cirugía plástica sobre una articulación. La artroplastia de cadera consiste en la sustitución de la cabeza femoral dañada por una prótesis que suele ser de metal; al mismo tiempo, se fija a la articulación otra prótesis de plástico. Esta técnica de sustitución total de cadera es el método preferido para reducir el dolor y restablecer el funcionamiento de las articulaciones en personas que padecen la enfermedad avanzada. Con una fisioterapia adecuada después de la operación, muchas personas recuperan la funcionalidad con pocas molestias en el plazo de un año. El implante debe sustituirse al cabo de 15 años por desgaste.

La descompresión nuclear consiste en la extracción de la capa interior del hueso, lo que reduce la presión interna y el dolor, permitiendo la expansión vascular y el aumento del riego sanguíneo en el hueso afectado. Esta técnica puede ayudar a prevenir aplastamientos y daños en las articulaciones. Después de la operación quirúrgica, puede reforzarse la protección de las articulaciones mediante injertos de hueso (también llamados injertos vasculares). El injerto de hueso es un procedimiento experimental complicado que consiste en trasplantar tejido óseo sano junto con una arteria y venas a la zona enferma. El restablecimiento puede llevar hasta 12 meses.

La osteotomía (que significa literalmente cortar el hueso) es una técnica para reducir la tensión del peso sobre una articulación cortando y realineando el hueso enfermo. Conlleva un largo período de convalecencia (hasta 12 meses) y los resultados pueden ser impredecibles. La artrodesis, o fusión articular, es un método quirúrgico

para inmovilizar una articulación más común antes de la era de las sustituciones de cadera y rodilla, pero que últimamente ha dejado de recomendarse a personas con NAV.

Vigilancia y Reducción de Riesgos

Se espera que las investigaciones futuras sobre la osteonecrosis lleven a mejorar los métodos de prevención y detección, a incrementar la eficacia de las intervenciones no quirúrgicas y a aumentar la duración de las prótesis articulatorias. Mientras tanto, casi todos los afectados por la NAV tendrán que recurrir a la cirugía para reparar las articulaciones dañadas, ya que las intervenciones conservadoras disponibles (como la restricción de actividades que requieran soportar peso) parecen más bien soluciones a corto plazo. El plazo de tiempo que transcurre desde que la enfermedad aparece hasta que se presentan síntomas de dolor agudo y menor amplitud de movimiento puede ser de tan solo unos meses, en especial si la NAV se deja sin tratar. Por lo tanto, el abordaje óptimo de la osteonecrosis puede resumirse a continuación: la prevención como primer recurso; la detección temprana como segundo; y por último, el tratamiento de los síntomas. Dado que aún no se conocen los mejores métodos de prevención, es necesario contar con un médico familiarizado con las enfermedades óseas que no baje la guardia. Esto es cada vez más necesario en el caso de las personas seropositivas.

Aunque actualmente los médicos no recomiendan a todas las personas VIH positivas que se hagan pruebas de osteonecrosis, sí se considera como un factor de riesgo. Por ello, es preciso mantenerse alerta ante síntomas tales como dolor en la ingle; consultar posibles métodos diagnósticos con el médico, y estar dispuesto a hacer cambios en los hábitos cotidianos o en el uso de medicamentos. En general, las personas seropositivas pueden reducir su riesgo de padecer osteonecrosis limitando el consumo de alcohol,

evitando el tabaco, tratando el problema de elevación de los lípidos y evaluando su empleo de corticoesteroides.

Este informe es la Parte II y de una serie de artículos en dos partes relacionados con las enfermedades óseas. La Parte I estuvo centrada en la osteoporosis en personas seropositivas y apareció en la edición de Verano/Otoño de BETA.

Dedicamos un agradecimiento especial a la Dra. Mary Romeyn y al Dr. en Medicina Bob Munk, por su colaboración en este artículo.

Nicholas Cheonis es Redactor Asociado de BETA.

Clara Maltrás es Traductora Médica de BETA.

Extracto de Bibliografía

Brown, P. and Crane, L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 6 cases and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 32(8): 1221–1226. April 15, 2001.

Calza, L. and others. Osteonecrosis and highly active antiretroviral therapy during HIV infection: report of a series and literature review. *AIDS Patient Care and STDs* 15(7): 385–389. July 2001.

Fetto, J.F. Treating avascular necrosis. *Orthopedic Technology Review, Online Edition* 2(6). June 2000. (www.orthopedictechreview.com/issues/jun00/case12.htm.) Accessed September 27, 2001.

Gaughan, D.M. and others. Avascular necrosis of the hip (Leggs-Calve-Perthes [*sic*] disease [LCPD]) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG study 219. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. February 4–8, 2001. Abstract 638.

Gibert, C. and others. Avascular necrosis in AIDS patients receiving megestrol acetate. 5th CROI. Chicago. February 1–5, 1998. Abstract 478.

Glesby, M.J. and others. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *The Journal of Infectious Diseases* 184(4): 519–523. August 15, 2001.

Masur, H. and others. High prevalence of avascular necrosis of the hip in HIV infection. 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. New Orleans. September 7–10, 2000. Abstract 15.

Meyer, D. and others. Osteonecrosis: a rare complication of HIV infection. *Münchener Medizinische Wochenschrift Fortschritte der Medizin* 13(142) Supplement 1: 64–67. March 2000.

National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Questions and answers about avascular necrosis. January 2001.

(www.niams.nih.gov/hi/topics/avascular_necrosis/index.htm). Accessed October 2, 2001.

National Institutes of Health News Release. NIH study demonstrates surprising complication in HIV infection. September 8, 2000.

Padmanabhan, S. and Rosenberg, A.S. Cushing's syndrome induced by megestrol acetate in a patient with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 27: 217–218. July 1998.

Plate, A.-M. and Boyle, B.A. Review of avascular necrosis and HIV. *The AIDS Reader* 10(10): 570–573. October 2000.

Powderly, W.G. Bone disorders in HIV-infected patients. *Medscape HIV/AIDS* 7(1). January/February 2001. (www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/2001/v07.n01/mha0110.powd/mha0110.powd.html.) Accessed September 27, 2001.

Scribner, A.N. and others. Osteonecrosis in HIV: a case-control study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 25(1): 19–25. September 2000.

Sirera, G. and others. Osteonecrosis and HIV infection: report of eleven cases. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto. September 17–20, 2000. Abstract 1302.

U.S. Food and Drug Administration Talk Paper. FDA/VA interagency agreement. (www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01118.html.) November 20, 2001.

Hábitos que Contribuyen a una Buena Salud

- Ingerir una dieta baja en grasas y basada en frutas, verduras y granos
- Ejercitar diario por lo menos 30 minutos
- Dormir al menos 8 horas cada noche
- Evitar fumar y mantenerse alejado de fumadores en activo
- Reducir el consumo de alcohol