

## Osteonecrosis de la cabeza femoral e infección de VIH/sida en la epidemia de Cuba

Osteonecrosis of the femoral head and HIV/AIDS infection in the Cuban epidemic

Gil Alberto Reyes Llerena<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7749-5652>

Diana Carolina Mazón<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0326-9446>

Gil Reyes Guibert<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7441-5706>

Madelyn García Martínez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0621-7046>

Alexer Torres Figueroa<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8834-9183>

Juan C. Millán Marcelo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3745-2145>

Denis Carrillo Lovet<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5114-5144>

Marlene Guibert Toledano<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3521-6349>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Área de salud del Policlínico Cristobal Labra, La Lisa. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad XXX, Hospital Clínico Quirúrgico de 10 de Octubre, La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [gil.reyes@infomed.sld.cu](mailto:gil.reyes@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La osteonecrosis es un trastorno asociado al déficit de riego sanguíneo con isquemia en los vasos nutricios de los huesos interesados, causa dolor crónico y discapacidad funcional. Con el desarrollo de la epidemia de VIH, se aprecia un marcado incremento de esta afección.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia y caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes cubanos con VIH/sida que desarrollaron osteonecrosis.

**Métodos:** Estudio analítico prospectivo de pilotaje en una serie de 285 pacientes adultos, con infección por HIV/sida atendidos en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí en la era posterior a la terapia antirretroviral (TARVAE), años 2003-2018. Los pacientes ofrecieron su consentimiento informado. Se evaluaron variables epidemiológicas consideradas factores de riesgo (estatus procoagulante, alcoholismo, tabaquismo, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, consumo de esteroides, conteo de células T, CD4+ y drogas antirretrovirales).

**Resultados:** La edad promedio de la serie fue de 41 años, con una supervivencia de 12 años, marcado predominio del sexo masculino y piel blanca. El modo de adquisición del VIH prevalente fue la vía sexual y de hombres que tienen sexo con hombres (67,3 %). Tres pacientes desarrollaron osteonecrosis (1,05 %), necrosis avascular de caderas (2 casos en la derecha y uno bilateral), con cambios radiográficos por esta afección. Entre los factores asociados, un paciente tenía hiperlipidemia, dos eran fumadores, uno consumía alcohol, y los tres tenían conteo de células T CD4+ de más de 200. Todos tenían instaurada la TARVAE con inhibidores de proteasas y de la transcriptasa inversa, incluido tenofovir.

**Conclusiones:** En esta serie de 285 pacientes con VIH, hubo una baja frecuencia de osteonecrosis. No se establecieron relaciones causales entre los factores de riesgo reconocidos en la literatura, la TARVAE y la aparición de osteonecrosis. Queda por definir el papel desempeñado por la infección VIH *per se* en el desarrollo de esta complicación, o develar si existen otras variables no exploradas en este estudio.

**Palabras clave:** VIH/sida; osteonecrosis; antirretrovirales.

## ABSTRACT

**Introduction:** Avascular Necrosis or Osteonecrosis (ON) is a process associated with the blood supply deficit with ischemia in the nutritional vessels of the interested bones determining chronic pain, functional disability. In recent years with the growing development of the HIV epidemic, a marked increase in this condition has been observed.

**Objective:** To determine and characterize in the clinical and epidemiological order the Cuban HIV + patients, who developed ON in the context of the HIV epidemic in a series of 285 HIV + cases with highly effective ARV therapy including tenofovir.

**Methods:** Prospective analytical pilot study in a series of 285 patients, with HIV-AIDS infection adults treated in the IPK of Cuba in the later era (years 2003-17) to high-efficiency ARV therapy (TARVAE). Patients diagnosed with HIV / AIDS who offered their informed consent to participate in the study were included, and the research was approved by the IPK Ethics Committee.

**Results:** Average age 41 (15-71) years ( $p < 0.05$ ). Survival 12 years by studies of Kaplan and Maier. Marked male predominance with 230 (81%), 55 (19.2%) women, white skin color, and 50-59 age group with 146 (51.2%) ( $p < 0.05$ ); data similar to the rest of the Cuban population according to other COPCORD Epidemiological studies. (18) Sexual and HIVH prevalent HIV acquisition mode with 192 (67.3%). 154 (54%) had an undetectable viral load. We found 3 (1.05%) patients who developed ON, with an average age of 52 (40-61a), 2 patients in right hip, and one bilateral avascular necrosis of the hips, all with radiological changes of this condition. As associated FR, one patient had hyperlipidemia, another 2 smoker, and 1 alcohol, all 3 with CD4 + T cell count  $< 200$  And high viral load. All cases had TARVAE with protease inhibitors, and reverse transcriptase, including Tenofovir.

**Conclusions:** Our report is aimed at showing a low frequency of ON in our series of 285 patients studied in the Cuban HIV epidemic. The hips were the sites of ON, with 1 patients bilateral involvement. Hyperlipidemia, tabaquism and alcohol were the principal risk factors presented and low level of CD4 + T cels, and high viral load. We were unable to establish causal relationships between the recognized risk factors reported in the literature, HAART and the appearance of ON, all of which leave the role played by HIV infection per se in the development of this complication, or the effects of other variables that we have not explored in this preliminary study.

**Keywords:** HIV / AIDS; osteonecrosis, antiretrovirals.

Recibido: 02/03/2020

Aceptado: 18/06/2020

## Introducción

La osteonecrosis (ON) o necrosis avascular ósea es un trastorno asociado al déficit de riego sanguíneo con isquemia en los vasos nutricios de los huesos interesados, que resulta devastador entre pacientes relativamente jóvenes y causa dolor crónico y discapacidad funcional. Se relaciona con el uso de esteroides y alcoholismo, entre otros factores menos comunes, y suele progresar hasta estadios avanzados con daño articular grave, particularmente en la cabeza femoral, aunque suele afectar los huesos largos como el fémur, la tibia, los huesos de los pies y rara vez se ha diagnosticado en la mandíbula.<sup>(1)</sup>

*Alexander Munro* describió por primera vez esta enfermedad en 1738, cuyo nombre, definición y concepto han ido cambiando a lo largo de los años, a medida que aumentaba la cantidad de estudios y conocimientos al respecto.<sup>(2)</sup> En 1926, *Ernst Freund* realizó una exhaustiva descripción de la necrosis de la cabeza femoral: se trataba de una enfermedad isquémica que afectaba tanto al tejido óseo como a la médula ósea e, incluso, en las fases finales daña el cartílago articular y causa una destrucción artrósica de la articulación.<sup>(2)</sup>

No se conoce con exactitud la prevalencia de la ON de la cabeza femoral, pero se estima que se diagnostican entre 10 000 y 20 000 casos nuevos al año en los Estados Unidos.<sup>(3)</sup>

En tanto, se ha señalado que la incidencia puede alcanzar entre 0,03-0,04 por 1000 personas al año en la población general. Además, se calcula que del total de artroplastias totales de cadera que se realizan al año, entre un 5 y un 18 % se efectúan en pacientes diagnosticados de ON. La afectación bilateral en estos pacientes puede llegar a ser hasta del 72 % en 2 años. Suele afectar con mayor frecuencia a hombres en una relación 2,3:1 con respecto a las mujeres.<sup>(3,4,5,6)</sup>

Son diversas las causas de esta enfermedad, y se mencionan los procesos protrombóticos, el cáncer y su tratamiento, los trastornos hematológicos, las infecciones y varias drogas. Asimismo, en la literatura se han involucrado factores considerados de riesgo como el tabaquismo, alcoholismo, hiperlipidemia, uso de corticoides, drogas administradas por vía intravenosa, radioterapia y quimioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer, vasculitis y pancreatitis, entre otros; aunque estos son factores que se presentan comúnmente en la población en general. En 1964, *Starzl* describió por primera vez la ON postrasplante, pero también se han objetivado lesiones de ON postrasplante en diferentes localizaciones.<sup>(7)</sup> Cabe destacar, dentro de las necrosis avasculares, un grupo denominado

como “idiopáticas”, de las cuales se conoce poco en cuanto a los factores de riesgo y las características típicas de su presentación.

En los últimos años con el creciente desarrollo de la epidemia por VIH se ha apreciado un marcado incremento de esta afección. Se estima que la prevalencia de ON de caderas entre los pacientes con VIH alcanza un 4,4 %, de acuerdo con estudios realizados mediante la resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>(6)</sup> La incidencia se sitúa entre 0,3-3,4 por 1000 personas al año, cuando se compara con la población general que es de 0,03-0,004 por 1000 personas al año.<sup>(6)</sup> Se consideran como causas los trastornos relacionados con la propia infección VIH/sida, y los dependientes de la terapia antirretroviral (TARVAE), así como los trastornos inmunitarios que provocan las bajas cifras de células T-CD4+, aunque esta hipótesis cuenta con escasa evidencia.<sup>(8)</sup> Esos trastornos son causa de alteraciones en la relación RANK-RANK-ligando-osteoprotegerina y ello tiene efectos directos en las alteraciones del metabolismo osteomíneral, particularmente en el desarrollo de osteoporosis y ON.<sup>(8)</sup>

En el 2008 Yao y otros realizaron un estudio entre 888 pacientes con VIH en el contexto de búsqueda de manifestaciones reumáticas en la epidemia de VIH: hallaron una prevalencia del 9 % de manifestaciones reumáticas, y determinaron que 6 pacientes (0,7 %) desarrollaron ON.<sup>(9)</sup> El diagnóstico y la clasificación se basan fundamentalmente en los aspectos clínicos y pruebas de imagen como la radiografía simple y la RMN, entre otras. Evolutivamente la ON cursa por dos periodos: uno denominado *precolapso* y otro *poscolapso* del área articular con déficit de riego vascular en las articulaciones ya dañadas. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades que causan dolor, impotencia funcional y cambios radiográficos como la osteoartritis, artritis reumatoide, el daño traumático articular y, de manera especial, la sepsis, aunque los antecedentes del paciente o la exposición a factores de riesgo pueden hacernos sospechar la existencia de ON.<sup>(10)</sup>

La ON es una enfermedad rara que puede afectar la región mandibular y desde el año 2003 se ha asociado al tratamiento con bisfosfonatos y a las dosis empleadas, esencialmente dosis elevadas en pacientes oncológicos.<sup>(11)</sup>

Con relativa frecuencia, los pacientes con VIH/sida suelen desarrollar esta complicación metabólica ósea descrita por vez primera en 1990. La mayor parte de los estudios indican la cadera como el área más comúnmente afectada, aunque existen informes de afectación en varias regiones anatómicas, incluso de manera simultánea.<sup>(11)</sup>

Se ha señalado que entre los pacientes infectados con VIH existe una elevada frecuencia de diversos factores de riesgo. Destaca la hiperlipidemia, así como el consumo de esteroides, abuso de drogas como el alcohol, tabaquismo y los efectos de la TARVAE. El papel desempeñado por las drogas antirretrovirales no se ha esclarecido en su totalidad, y se ha informado que algunos casos desarrollan este trastorno asociado o no con las drogas antirretrovirales utilizadas.<sup>(12)</sup> Como mecanismos de producción puede tratarse del proceso de la infección viral por sí misma o por la TARVAE, lo cual no está claro. Resulta controversial que el VIH sea un factor independiente para la ON.<sup>(13,14)</sup> Entre los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipinas se ha visto necrosis avascular, la cual ya se había identificado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome antifosfolípidos (SAF).<sup>(15,16)</sup> Esta asociación, aunque infrecuente, también se había notificado en pequeñas series en la literatura y nosotros la habíamos hallado en 2 pacientes con LES y VIH.<sup>(17)</sup>

El tratamiento depende de la edad del paciente y del estadio clínico en el que se encuentre, pero por lo general tienden a realizarse procedimientos quirúrgicos más conservadores en pacientes jóvenes en los estadios iniciales de la enfermedad, como el injerto de hueso autólogo vascularizado. En tanto, el procedimiento más agresivo, la artroplastia total de cadera, se reserva a los pacientes mayores y en estadios más avanzados de la enfermedad. Nuestro estudio estuvo dirigido a determinar la frecuencia de osteonecrosis femoral y sus características clínicas y epidemiológicas en pacientes cubanos con VIH/sida con tratamiento antirretroviral sumamente eficaz, que desarrollaron esa complicación, y evaluar los factores de riesgo asociados en el contexto de la epidemia de VIH en Cuba mediante una serie de casos.

## **Métodos**

Se realizó un estudio analítico prospectivo de pilotaje en una serie de 285 pacientes adultos, con infección por VIH/sida, atendidos en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) de Cuba en la era posterior a la terapia antirretroviral de alta eficiencia (años 2003-2018).

Se incluyó a pacientes con diagnóstico de VIH/sida que ofrecieron su consentimiento informado para participar en el estudio, y la investigación fue aprobada en el Comité de Ética del IPK.

El diagnóstico de VIH se efectuó por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), y se confirmó mediante la técnica Western blot. En tanto, el diagnóstico de las enfermedades osteometabólicas se estableció por criterios de reumatólogos, expertos imagenólogos e infectólogos. Analizamos, además, datos epidemiológicos, frecuencia de manifestaciones articulares muy sintomáticas como dolor fundamentalmente en las caderas, fémur distal, hombros y maxilar, con molestias funcionales moderadas a intensas. Se consideró la persistencia del dolor por semanas o meses, así como su intensidad en *ligero*, *moderado* o *intenso*, mediante una escala cuantitativa y cualitativa, así como la discapacidad funcional.

Se evaluaron variables epidemiológicas consideradas como factores de riesgo para la ON como el estatus procoagulante, alcoholismo, tabaquismo, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, procesos neoplásicos y tratamiento con radioquimioterapia, consumo de esteroides, conteo de células T, CD4+ y drogas antirretrovirales. Se descartaron en el orden clínico y por estudios de laboratorio e imagenología diversas enfermedades traumáticas, degenerativas o inflamatorias capaces de involucrar a las articulaciones antes señaladas.

Para el análisis se empleó el *software* Statistic Microsoft Excel® 97.2003, una base de datos numéricas y de porcentajes.

## Resultados

Estudiamos una serie de 285 pacientes con VIH/sida con una edad promedio de 41 años (15-71 años) ( $p < 0,05$ ); la media de supervivencia fue de 12 años según estudios de Kaplan y Maier; hubo un marcado predominio del sexo masculino con 230 pacientes (81 %) y 55 mujeres (19,2 %); el color de la piel fue blanca y del grupo de edades de 50-59 años con 146 individuos (51,2 %) ( $p < 0,05$ ).

El modo de adquisición del VIH prevaleciente fue la vía sexual, en particular de los hombres que tienen sexo con otros hombres (192 pacientes; 67,3 %).

En la serie general, hubo una prevalencia de enfermedades reumáticas en 40 individuos (24,2 %) con artralgiás predominantes en grandes articulaciones, fundamentalmente rodillas, caderas y miembros superiores (22 casos; 13,3 %). Constatamos clínica y radiográficamente un total de 3 pacientes con dolor y limitación funcional de caderas de varios meses de evolución, de moderado a intenso, según la escala cuantitativa de diez y cualitativa para dolor, así como mediante las maniobras de Fabere y otras propias del examen físico aplicando el método clínico. También hallamos a 3 pacientes con toma de cuatro articulaciones, con certeza clínica y radiográfica de osteonecrosis.

Se excluyeron esencialmente los casos de osteoartrosis, artritis reumatoide, artritis séptica y procesos neoplásicos. Los 3 pacientes tenían una edad promedio de 52 años (40-61 años), necrosis avascular de la cadera derecha (2 casos) y una bilateral, todos con cambios radiográficos de esta afección (Fig).



**Fig. -** Paciente masculino de 56 años de edad y más de 10 años de evolución de la infección por VIH, con tratamiento con drogas antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa reversa). La radiografía que muestra necrosis ósea femoral bilateral con predominio de la cadera derecha, en la que se aprecia fragmentación y colapso de la cabeza femoral, con graves cambios osteodegenerativos destructivos por osteonecrosis. Fotorradiografía de archivo, cortesía del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK).

Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo asociado. Un paciente padecía hiperlipidemia, dos eran fumadores, y uno bebía alcohol. Los tres con conteo de células T CD4+ en menos de 200, carga viral elevada y larga duración del VIH. Todos los casos

tenían instaurado el TARVAE e incluían inhibidores de la transcriptasa reversa a nucleósido, asociados a inhibidores de proteasas.

## Discusión

Nuestro estudio evaluó una larga serie de 285 pacientes con VIH/sida a lo largo de la epidemia cubana, en la era pos-TARVAE, entre los cuales pesquisamos manifestaciones del sistema osteomioarticular. Los pacientes fueron del sexo masculino, blancos, con edad promedio de 52 años (41-60 años). Estos datos son similares al resto de la población cubana, según los estudios epidemiológicos COPCORD.<sup>(18)</sup>

La preferencia sexual y el modo de adquisición de la infección por VIH fue la vía homosexual, con 10 años promedio de evolución de la infección. Dos de los pacientes tenían como hábito tóxico el consumo de tabaco y uno el de alcohol. Hallamos un caso con hiperlipidemia y ninguno consumía esteroides. Todos tenían un promedio de 8 años de evolución del VIH, bajos niveles de CD4, tenían TARVAE de alta eficiencia con drogas que incluían inhibidores de la transcriptasa como el tenofovir, cuyos efectos adversos se han involucrado con los cambios metabólicos óseos causantes de osteoporosis y ON entre pacientes con VIH.<sup>(16)</sup>

En el estudio constatamos una frecuencia de pacientes aquejados por artralgias, similar a lo notificado en otros estudios si consideramos que los autores señalan grandes rangos de prevalencia, entre los que predomina el que la sitúa entre 0,7-45 %.<sup>(6,11)</sup> Hallamos 3 pacientes con afectación de 4 articulaciones con esta grave complicación. Todos los pacientes presentaron la ON en la cadera, y en uno de ellos la afectación fue bilateral.

La aparición y el desarrollo de la epidemia de VIH ha contribuido a que aparezcan con alta frecuencia alteraciones metabólicas del hueso. Las fracturas y la ON han emergido como manifestaciones significativas de enfermedad ósea durante el tratamiento del VIH.<sup>(19,20)</sup> Estudios de población señalan que los pacientes con VIH tienen de 1,5-3,0 veces mayor riesgo de fractura que la población general.<sup>(21)</sup> Aunque la ON es una enfermedad rara, también afecta desproporcionadamente a los pacientes con VIH. Se considera que tiene 100 veces más riesgo de producirse si hay VIH, cuando se compara con la población general.<sup>(22,23)</sup>

Entre los factores que pudieran intervenir en el desarrollo de la ON se ha señalado a los antirretrovirales. Sin embargo, la mayor parte de los autores no consideran al tratamiento antirretroviral como un factor de riesgo para desarrollar esta complicación, de acuerdo con las evidencias actuales.<sup>(24)</sup> El estudio de *Weinstein* muestra resultados similares al nuestro en una serie de 5 pacientes con VIH.<sup>(25)</sup> En ese estudio, sin embargo, 4 de 5 pacientes tenían afectación bilateral de caderas, si bien llevaban tratamiento con drogas antirretrovirales, y tenían al menos un factor de riesgo asociado. Los trastornos lipídicos estuvieron entre los principales factores de riesgo involucrados, aunque señala, además, el consumo de esteroides y de alcohol. Desde la primera descripción de pacientes con VIH que desarrollaron necrosis avascular en 1990 hasta la fecha se ha incrementado la frecuencia de reportes de esa afección.<sup>(25)</sup>

La necrosis de la cabeza femoral no traumática puede ocurrir en personas de la edad media de la vida y causa artrosis de cadera. En Alemania señalan una incidencia de 0,001 %, pues afecta de 5000 a 7000 pacientes por año, con una carga social y económica importante, por lo que debe ser diagnosticada tempranamente para imponer tratamiento. La cura plena puede ocurrir en estadios tempranos de la enfermedad y se precisa de nuevas drogas para su manejo terapéutico.<sup>(22)</sup>

Numerosos pacientes con necrosis avascular u osteonecrosis documentada mediante RMN pueden permanecer asintomáticos. Hasta el 50 % de los pacientes presenta, aun en distintas fases evolutivas, afectación de ambas caderas. En un tercio de los casos existen otras localizaciones óseas de ON: cóndilos femorales, cabeza humeral, meseta tibial, astrágalo y escafoides.<sup>(26,27)</sup>

En nuestro estudio, la manifestación clínica fundamental de la ON femoral ha sido la persistencia de dolor, fundamentalmente al apoyar la extremidad, localizado en la región de la cadera que irradia hacia la región de la ingle, en ocasiones con intensidad moderada a grave. En general, se señala que los pacientes han tenido periodos de alivio del dolor sin llegar a desaparecer. Han presentado disfuncionalidad de la marcha, con cojera que requirió analgesia, antiinflamatorios no esteroideos en las etapas iniciales y terapia física rehabilitadora.

Se ha informado que el dolor puede aparecer durante el descanso nocturno y en algunos casos, el dolor se localiza en la región glútea. Estos síntomas son progresivos, aunque con intervalos de mejoría. Con el tiempo aparecerá una cojera dolorosa que llega a alcanzar una grave incapacidad funcional. Mediante la exploración clínica puede apreciarse una

reducción progresiva a la movilización pasiva articular, sobre todo en la rotación interna y en la abducción. Sin embargo, se mantiene la flexo-extensión hasta fases avanzadas.<sup>(28)</sup> En los pacientes que evaluamos resultaba muy difícil establecer el diagnóstico de esta afección en el orden clínico, dadas las comorbilidades y los procesos infecciosos que en general arrastran. Los estudios radiológicos con radiografía simple fueron vitales para el diagnóstico; en un caso se empleó la tomografía axial, aunque no es el estudio ideal para ello como es el caso de la RMN. Probablemente el estadio avanzado de la enfermedad propició el diagnóstico mediante estos métodos de imagen.

La RMN se usa en los primeros estadios precolapso, ya que es más sensible que las radiografías o la gammagrafía ósea, pues se pueden detectar cambios en los pacientes cuyas radiografías aparentemente son normales.<sup>(1)</sup> Los hallazgos típicos en la RMN son la presencia de una única línea de baja intensidad que circunscribe el hueso sano subcondral del hueso necrótico, patognomónica en secuencias T1. Las fracturas subcondrales también se observan en secuencias de baja intensidad T1 como una línea lisa y cóncava en la superficie articular que circunscribe la lesión necrótica. El derrame articular debido a la sinovitis secundaria a la ON aparece en estadios avanzados.<sup>(29)</sup> Los estudios radioisotópicos como la gammagrafía ósea con Tecnecio 99 suelen mostrar alteraciones más precoces, como hipercaptación por la revascularización local, pero no son específicos.<sup>(30,31)</sup>

Luego de establecido el diagnóstico se impone un tratamiento adecuado. El tratamiento ha sido propuesto de manera general para pacientes con ON, no particularizando en su causa.

Se han evaluado las estatinas como parte del tratamiento de esta enfermedad. Estas intervienen reduciendo los niveles en sangre de LDL-colesterol mediante la inhibición de la hidroximetil-glutaril-CoA, que cataliza la última reacción en la síntesis del colesterol. Así, estos fármacos actúan previniendo el desarrollo de necrosis ósea. Por ello, en pacientes que van a recibir largos tratamientos con corticoides se ha recomendado el uso de las estatinas antes del inicio de la corticoterapia como método de prevención.<sup>(32)</sup>

No obstante, a nuestro juicio no está muy extendida esta práctica. Las ondas de choque extracorpóreas están dentro del arsenal terapéutico con que se cuenta hoy. Estas intervienen mediante la producción de microfracturas que originan un aumento de la neovascularización, la expresión de factores de crecimiento angiogénico y la estimulación

de las células madre de la médula ósea, por lo cual se considera que facilitan la formación de hueso nuevo.<sup>(33,34)</sup>

Los bifosfonatos también son un tratamiento eficaz en pacientes con ON, fundamentalmente consecutiva al uso de radiaciones por procesos hematológicos tumorales en individuos jóvenes.<sup>(35)</sup> Los bifosfonatos aumentan la densidad mineral ósea, reducen los metabolitos del recambio óseo y previenen la resorción de hueso necrótico durante la fase reparativa de revascularización, lo cual evita el fallo estructural. Estudios en humanos que comparan el alendronato con placebo demostraron una mejoría en la progresión de la enfermedad y alivio de los síntomas, aunque no se observó en las imágenes ni resolución ni reducción del área necrótica.<sup>(32,33)</sup> Por lo tanto, no se propone como tratamiento definitivo, sino que enlentecen la evolución de la enfermedad y retrasan la necesidad de una cirugía. Asimismo, se debe tener en cuenta los efectos sobre el metabolismo óseo a largo plazo que puedan ejercer estos fármacos.<sup>(32,33)</sup>

En años recientes se ha utilizado el oxígeno hiperbárico como una forma de tratamiento en pacientes con ON. Se ha visto que es útil en algunos casos, ya que mejorando la oxigenación a nivel local, se reduce el edema y la presión intraósea, y aumenta la angiogénesis y la microcirculación.<sup>(36)</sup> Esto se podría explicar porque la señalización que conduce a la apoptosis es oxígeno-sensible.<sup>(37)</sup> En varios servicios del país se aplica esta forma de tratamiento con buenos resultados en general. Entre los pacientes con afecciones reumáticas y ON, precisamos de estudios con un mejor diseño y mayor número de casos para confirmar su utilidad a largo plazo y no contamos con experiencias en cuanto a resultados entre pacientes con necrosis avascular e infección por VIH.

La mayor parte de los reportes que señalamos se han realizado en pacientes con diversas causas de ON, y no particularmente en pacientes con VIH. Asimismo, la mayoría de los estudios está dirigida a la terapia quirúrgica como única posibilidad eficaz de curación aplicada. En pacientes no inmunocomprometidos, algunos estudios controlados a modo de ensayos clínicos han mostrado buenos resultados con el uso de concentrado lisado de plaquetas en combinación con células madres en pacientes que sufrieron ON inducida por efectos de los corticosteroides.<sup>(38)</sup> Existe una tendencia a reservar la artroplastia de sustitución para cuando ya haya colapso subcondral e intentar alternativas más conservadoras como las discutidas, en estadios precolapso, aunque se obtienen mejores resultados con la artroplastia.

El papel que desempeña en el orden patogénico el VIH resulta controversial, y no está totalmente claro si este causa las condiciones y crea el ambiente ideal que soporta el desarrollo de las manifestaciones reumáticas, incluida las alteraciones metabólicas como la osteoporosis y ON, o si actúa como un marcador o factor de riesgo. Tampoco queda claro qué efecto ha causado la TARVAE en el desarrollo de dichas manifestaciones.<sup>(39)</sup>

Las drogas antirretrovirales constituyen un pilar terapéutico de inestimable valor en pacientes con VIH, y han logrado una mayor supervivencia hasta convertir la enfermedad prácticamente en un proceso crónico. Sin embargo, tienen efectos deletéreos, de modo que se ha informado que el inicio de la TARVAE se asocia con una reducción de la masa ósea e incremento de los marcadores de remodelado. Aunque no se ha demostrado como causa de ON, sus efectos metabólicos, particularmente la lipodistrofia e hiperlipidemia que provocan, pudieran incrementar el riesgo de que se desarrolle esta complicación ósea.<sup>(39,40)</sup>

## Conclusiones

Se constató una baja frecuencia de osteonecrosis en la serie de 285 pacientes con VIH estudiados en la epidemia de VIH cubana, con solo 3 pacientes afectados, uno de ellos con daño bilateral de caderas. Estos tenían varios factores reconocidos como de riesgo en la literatura: hiperlipidemia, consumo de tabaco y alcohol, y TARVAE. Las características del estudio no permitieron establecer relaciones causales entre estos factores de riesgo y la aparición de ON. No obstante, no se puede descartar el posible papel que desempeña la infección de VIH *per se* con el proceso de activación inflamatoria crónica que se desarrolla en el curso de esta infección. Se precisa de nuevos estudios con un diseño que propicie esclarecer qué factores resultan patogénicos en este tipo de pacientes con VIH y necrosis avascular de caderas.

## Referencias bibliográficas

1. Larson E, Jones LC, Goodman SB, Koo KH, Cui Q. Early-stage osteonecrosis of the femoral head: where are we and where are we going in year 2018? Int Orthop. 2018 Jul;42(7):1723-1728. Available from: doi: 10.1007/s00264-018-3917-8. Epub 2018.

2. Capó Soliveres. Necrosis avascular en afecciones reumáticas. *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*. 2016 Jul-Sep;267(51):135.
3. Renovell P, Silvestre A, Escribá I. Etiología de la necrosis de cabeza femoral. *Rev Esp Cir Osteoart*. 2009;238:58-64.
4. George CB, Vasileios S, Javad P, Panayiotis S. Osteonecrosis of the femoral head. *Orthopedics*. 2011;1:39-48.
5. Mc Curdie FK, Roi D, Sahu A, Singh Sandhu G. Severe bilateral knee osteonecrosis in a young man with human immunodeficiency virus. *Radiol Case Rep*. 2018 Nov 9;14(2):208-212. Available from: doi: 10.1016/j.radcr.2018.10.032. eCollection 2019 Feb.
6. Miller KD, Masur H, Jones EC, *et al*. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med*. 2002;13(7):17-25.
7. Anagnostakos K. Coagulation Abnormalities in Osteonecrosis and Bone Marrow Edema Syndrome. *Orthopedics*. 2013;36:290-300.
8. Miao Q, Hao S, Li H, Sun F, Wang X. Expression of osteoprotegerin, RANK and RANKL genes in femoral head avascular necrosis and related signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):10460-7.
9. Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):799-806.
10. Gutiérrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E. 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(3):286-92.
11. Woo S, Hellstein J, Kalmar J. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753-61.
12. Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull*. 2012 Sep 2;103(1):203-21. Available from: doi: 10.1093/bmb/lds022. Epub 2012 Aug 8.
13. Allison G, Bostrom M, Glesby M. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS*. 2003;17(1):1-9.
14. Ries M, Barcohana B, Davidson A, Jergesen H, Paiement G. Association between human immunodeficiency virus and osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty*. 2002;17(2):135-9.

15. Rueda JC, Duque MAQ, Mantilla RD, Iglesias-Gamarra A. Osteonecrosis and antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:130-2.
16. Molia A, Strady C, Rouger C, Beguinot I, Berger J, Trenque T. Osteonecrosis in six HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother*. 2004;38(12):2050-4.
17. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Navarro Camero A, García Garcés M, Sanchoyerto López R, Pérez Ávila J. Lupus eritematoso sistémico en la epidemia VIH/SIDA en Cuba. *Rev Cubana Reumatol*. 2019;21(1):Supp 1.
18. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Penedo Coello A, *et al*. Community study based to estimate the prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba. A COPCORD Study. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:51-5.
19. Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Jurgen Stellbrink H, Uzdaviniene V, *et al*. Fracture and osteonecrosis in a large international VIH Cohort. *Clinical Infectious Diseases EuroSida*. 2017;64(10):1413-21.
20. Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, *et al*. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: A Danish population-based cohort study. *AIDS*. 2012;26:285-93.
21. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, *et al*. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1259-63.
22. Arbab D, König DP. Atraumatic femoral head necrosis in adults: Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Jan;113(3):31-8. Available from: doi: 10.3238/arztebl.2016.0031
23. Morse CG, Mican JM, Jones EC, *et al*. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:739-48.
24. 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 Sep;206(8):392-6.
25. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*. 2012;41:183-90.
26. Michalecki Ł, Gabryś D, Kulik R, Wydmański J, Trela K. Radiotherapy induced hip joint avascular necrosis-Two cases report. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2011;16:198-201.

27. Gao Y-S, Zhang CQ. Cytotherapy of osteonecrosis of the femoral head: a mini review. *Int Orthop*. 2010;34:779-82.
28. Belmahi N, Boujraf S, Larwanou MM, El Ouahabi H. Avascular necrosis of the femoral head: An exceptional complication of cushing's disease. *Ann Afr Med*. 2018 Oct-Dec;17(4):225-227. Available from: doi: 10.4103/aam.aam\_75\_17.
29. Adler RA, El-Hajj FG, Bauer DC. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16.
30. Morse C, Mican J, Jones E, Joe G, Rick M, Formentini E. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):739-48.
31. Shah KN, Racine J, Jones LC. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8:201-209.
32. Parsons SJ, Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part 2- Options for treatment. *Curr Orthop*. Elsevier Ltd. 2008;22:349-58.
33. Jones KB, Seshadri T, Krantz R, Keating A, Ferguson PC. Cell-Based therapies for osteonecrosis of the femoral head. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1081-7.
34. Fessel J. There are many potential medical therapies for atraumatic osteonecrosis. *Rheumatol*. 2013;52:235-41.
35. Agarwala S, Banavali SD, Vijayvargiya M. Bisphosphonate combination therapy in the management of post chemotherapy avascular necrosis of the femoral head in adolescents and young adults: A retrospective study from India. *J Glob Oncol*. 2018;4:JGO.17.00083. available from: doi: 10.1200/JGO.17.00083
36. Bosco G, Vezzani G, Mrakic Sposta S, Rizzato A, Enten G, Abou-Samra A, *et al*. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018 Dec;33(1):1501-5. Available from: doi: 10.1080/14756366.2018.1485149.
37. Vezzani G, Quartesan S, Cancellara P, Camporesi E, Mangar D, Bernasek T, *et al*. Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017 Dec;32(1):707-11. Available from: doi: 10.1080/14756366.2017.1302440.
38. Houdek MT, Wyles CC, Collins MS, Howe BM, Terzic A, Behfar A, *et al*. Stem cells combined with platelet-rich plasma effectively treat corticosteroid-induced osteonecrosis

of the hip: A Prospective. Clin Orthop Relat Res. 2018 Feb;476(2):388-97. Available from: doi: 10.1007/s11999.0000000000000033.

39. Meyer D, Behrens G, Schmidt RE, Stoll M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS. 1999;13:1147-8.

40. Walker-Bone K, Doherty E, Sanyal K, Churchill D. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV Rheumatology (Oxford). 2017 Oct;56(10):1648-61.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Gil Alberto Reyes Llerena: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica de la versión final y su aprobación. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Diana Carolina Mazón: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Gil Reyes Guibert: Recopilación de información y confección de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Madelyn García Martínez: Recopilación de información y confección de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Alexer Torres Figueroa: Recopilación de información y confección de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Juan C. Millán Marcelo: Recopilación de información y confección de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Denis Carrillo Lovet: Recopilación de información y confección de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Marlene Guibert Toledano: Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.