

OSTEONECROSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR HIV

EDGARDO G. BOTTARO^{1,3}, RAUL H. FIGUEROA², PABLO G. SCAPELLATO¹, GABRIELA I. VIDAL¹, MARIA T. RODRIGUEZ BRIESCHKE¹, SILVIA DA REPRESENTAÇÃO⁴, MARIA B. SEOANE¹, MARCELO F. LAURIDO³, DIEGO CAIAFA³, GUSTAVO LOPARDO⁵, FABIAN HERRERA⁶, ISABEL CASSETTI^{3,5}

¹ Grupo de Infectología y ² Ortopedia y Traumatología, Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni; ³ Helios Salud;

⁴ Sección Inmunología y Laboratorio Central, Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni;

⁵ Centro de Estudios Infectológicos; ⁶ CEMIC, Buenos Aires

Resumen Según la literatura, la osteonecrosis tiene una mayor incidencia en los pacientes infectados con HIV que en la población general. Ello sería resultado de la confluencia de factores de riesgo clásicos y de otros propios de esta población o más prevalentes en ella, como el tratamiento con inhibidores de proteasa, la dislipemia producto de su consumo, la presencia de anticuerpos anticardiolipina séricos, la hipercoagulabilidad, la restauración inmune y las vasculitis. Presentamos una serie de 13 pacientes infectados con HIV con osteonecrosis. El motivo de consulta fue dolor en grandes articulaciones. Cuatro eran alcoholistas, 8 tabaquistas y 9 tenían dislipemia. Once habían recibido esteroides en algún momento de la vida aunque sólo uno estaba recibiendo al momento del inicio del dolor. En 2 se detectaron anticuerpos anticardiolipina séricos. Doce tenían sida y recibían tratamiento antirretroviral de alta eficacia (11 con inhibidores de proteasa). Ellos lograron una adecuada recuperación inmunológica. Consideramos necesario incluir la osteonecrosis como diagnóstico diferencial de artralgia persistente en pacientes infectados con HIV e investigar infección por HIV en todo paciente con osteonecrosis sin claros factores predisponentes.

Palabras clave: HIV, sida, osteonecrosis, HAART, inhibidores de proteasa

Abstract *Osteonecrosis in HIV-infected patients.* Osteonecrosis, also known as avascular necrosis, is chiefly characterized by death of bone caused by vascular compromise. The true incidence of osteonecrosis in HIV-infected patients is not well known and the pathogenesis remains undefined. Hypothetical risk factors peculiar to HIV-infected individuals that might play a role in the pathogenesis of osteonecrosis include the introduction of protease inhibitors and resulting hyperlipidemia, the presence of anticardiolipin antibodies in serum leading to a hypercoagulable state, immune recovery and vasculitis. Hereby we present a series of 13 HIV-infected patients with osteonecrosis. The most common symptom upon presentation was arthralgia. The majority of the patients had received steroids, 9 had developed hyperlipidemia after the introduction of HAART, 8 were smokers and 4 patients were alcoholics. In 2 patients, seric anticardiolipin antibodies were detected. Twelve patients had AIDS and were on HAART (11 were on protease inhibitors). We believe that osteonecrosis should be included as differential diagnosis of every HIV-infected patient who complains of pain of weight bearing joints. Likewise, it seems prudent to rule out HIV infection in subjects with osteonecrosis.

Key words: HIV, AIDS, osteonecrosis, HAART, protease inhibitors

El uso masivo del tratamiento antirretroviral altamente eficaz (HAART) produjo profundos cambios en la epidemiología y manifestaciones clínicas de la enfermedad por HIV, pues a partir de su uso difundido en 1996, se observó una gran reducción de la morbimortalidad de la población infectada que accedía al tratamiento¹.

Paralelamente al incremento en el consumo de HAART con inhibidores de la proteasa (IP) se comunicaron situaciones clínicas inesperadas, consideradas efec-

tos adversos de dichas drogas, como dislipemia², intolerancia a la glucosa³ y lipodistrofia⁴.

Otros fenómenos como osteopenia⁵ y osteonecrosis (ON)^{6,7} también se informaron con mayor frecuencia a partir del uso de IP, pero su interpretación como efectos adversos de las drogas o complicación de la infección por HIV es hasta hoy controvertida.

Se describe una serie de pacientes infectados con HIV con ON y se revisa la literatura.

Recibido: 22-XII-2003

Aceptado: 24-III-2004

Dirección postal: Dr. Edgardo Bottaro, Perú 1511, 1141 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11)4300-5021

e-mail: egbottaro@hotmail.com

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de una serie de 13 pacientes infectados con HIV con diagnóstico de ON asisti-

dos en diferentes centros médicos de la Ciudad de Buenos Aires entre noviembre de 1998 y marzo de 2003.

Todos fueron examinados por el médico de cabecera y luego, para su evaluación, derivados a un médico traumatólogo. Se les realizaron radiografías de las articulaciones comprometidas y se solicitaron estudios para confirmar el diagnóstico presuntivo de ON.

De las historias clínicas se recolectaron los siguientes datos: antecedentes clínicos, recuento de linfocitos CD4, colesterolemia y trigliceridemia antes de comenzar a recibir HAART y al momento de inicio del dolor articular.

Se definió como paciente con dislipemia a quien hubiera presentado algún registro de colesterolemia mayor a 200 mg/dl o de trigliceridemia mayor a 200mg/dl en los doce meses previos al inicio del dolor articular. Estos valores fueron elegidos por estar asociados a morbilidad vascular^{8, 9}.

Se efectuó la detección y cuantificación de los anticuerpos anticardiolipinas IgA, IgG e IgM en suero mediante enzoinmunoanálisis en microplacas (*Bindzyme*TM, *The Binding Site Limited*, Birmingham, United Kingdom).

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE, entre enero de 1989 y diciembre de 2003. Además se revisaron los resúmenes de las Conferencias sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas realizadas desde 1997 hasta 2003 y los resúmenes de las Conferencias Internacionales de Sida desde 1998 en adelante. Para la revisión de algunos tópicos, se extendió la búsqueda a años anteriores.

Resultados

Se diagnosticó ON en 13 pacientes infectados con HIV. La incidencia de ON en la población estudiada fue de 0.56%. Todos consultaron por dolor de grandes articulaciones. Diez fueron varones y 3 mujeres. La edad de los pacientes osciló entre 30 y 50 años (mediana 33 años).

Todos presentaban al menos un factor de riesgo clásico para desarrollo de ON: 9 presentaban dislipemia, 7 tabaquismo, 4 alcoholismo y 1 recibía glucocorticoides en altas dosis al momento de inicio del dolor articular.

De los 12 pacientes que no recibían esteroides al momento de inicio del dolor, 10 habían recibido alguna droga con actividad glucocorticoide (metilprednisolona, dexametasona o megestrol) en algún momento previo durante un lapso que osciló entre 5 días y 70 semanas (mediana 3 semanas). El tiempo libre de esteroides al inicio de la artralgia osciló entre 6 y 32 meses (mediana 17 meses).

Nueve pacientes presentaban dislipemia. Cuatro tenían hipercolesterolemia aislada, 3 hipertrigliceridemia aislada y 2 dislipemia combinada. En 3 casos la hipercolesterolemia era leve (menor a 240 mg/dl) y en 3, severa (mayor a 240 mg/dl).

En 2 pacientes se detectaron niveles mayores a lo normal de anticuerpos anticardiolipina séricos.

Los datos mencionados se resumen en la Tabla 1.

Doce pacientes tenían sida y 1 era asintomático. El recuento de linfocitos CD4 antes de iniciar HAART osciló entre 0 y 386 células/mm³ (mediana 25 células/mm³).

Los 12 pacientes con sida recibían HAART, 11 con IP y 1 con nevirapina (este último había recibido IP hasta

18 meses antes de comenzar con artralgia) durante un tiempo que osciló entre 7 y 61 meses (mediana 38 meses). Estos pacientes alcanzaron un incremento significativo del recuento de linfocitos CD4 de entre 80 y 788 células/mm³ (mediana 276 células/mm³).

Los datos anteriores se resumen en la Tabla 2.

Los métodos diagnósticos utilizados para confirmar la ON fueron resonancia nuclear magnética (RNM) en 10 pacientes, centellograma óseo con tecnecio (⁹⁹Tc) en 2, y tomografía axial computada en uno. Un paciente fue sometido a biopsia ósea, lo que ratificó el diagnóstico. Se diagnosticó compromiso de 23 articulaciones en los 13 individuos. La ON fue monoarticular en 4 pacientes. La articulación más frecuentemente comprometida fue la coxofemoral (20 de 23 articulaciones afectadas).

Estos datos se resumen en la Tabla 3.

Todos recibieron antiinflamatorios no esteroides lográndose control adecuado del dolor en 10 casos. En los restantes fue necesaria la cirugía por progresión del dolor. En un paciente se realizó la descompresión del núcleo de la cabeza femoral afectada y en los otros reemplazo total de las articulaciones coxofemorales. Ninguno presentó complicaciones postquirúrgicas.

Discusión y revisión de la literatura

La ON es resultado de la muerte de los elementos celulares óseos como consecuencia del déficit en el flujo sanguíneo arterial¹⁰.

La forma idiopática de ON fue denominada previamente necrosis aséptica y necrosis avascular para diferenciarla de las necrosis óseas secundarias a terapia radiante, traumatismos o infecciones¹¹. Finalmente se la llamó ON, siendo ésta la denominación actualmente aceptada.

Aunque los factores clásicamente asociados a ON son varios¹⁰⁻¹⁵, aproximadamente 8-20% de los casos no reconocen ningún factor predisponente¹³. Su incidencia en la población general sería cercana a 0.13%¹³.

La base fisiopatológica es la isquemia secundaria a oclusión de la microvasculatura subcondral¹⁶.

El primer caso de ON en un paciente infectado con HIV fue comunicado por Goorney y col en 1990¹⁷. Desde entonces varias publicaciones informaron sobre esta asociación¹⁸⁻²¹. Gutiérrez y col⁶ y Keruly y col²² informaron un incremento en la incidencia de ON en pacientes infectados con HIV desde 1996. Miller y col²³ hallaron una prevalencia de 4.4% en una población de adultos infectados con HIV sin síntomas osteoarticulares. Las manifestaciones clínicas y la localización son las mismas que para la población general: 85% de los casos presentan afección de la cabeza femoral y en casi la mitad es bilateral²⁴.

Nuestra serie suma a la casuística 13 nuevos casos de ON en pacientes infectados por HIV. Doce recibían

TABLA 1.— Antecedentes clínicos y de laboratorio de los pacientes de la serie presentada

	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Edad ^a	42 a	50 a	30 a	33 a	46 a	48 a
Sexo	M	M	M	M	M	M
Tabaquismo	sí	no	no	no	sí	ND
Alcoholismo	sí	no	no	no	no	no
Esteroides previos	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Tiempo con esteroides	3 sem	3 sem	2 sem	2 sem	3 sem	70 sem
Lapso sin esteroides ^a	22 m	8 m	0 m	25 m	32 m	16 m
Hipercolesterolemia	sí	no	sí	sí	sí	no
Hipertrigliceridemia	no	sí	no	no	sí	sí
IgG anticardiolipinas ^b	21 UI/ ml	2 UI/ ml	1 UI/ ml	3 UI/ ml	0 UI/ ml	12 UI/ ml
IgM anticardiolipinas ^b	14 UI/ ml	2 UI/ ml	1 UI/ ml	4 UI/ ml	1 UI/ ml	7 UI/ ml
IgA anticardiolipinas ^b	11 UI/ ml	10 UI/ ml	2 UI/ ml	3 UI/ ml	ND	ND

	Casos						
	7	8	9	10	11	12	13
Edad ^a	33 a	33 a	31 a	34 a	35 a	31a	30a
Sexo	M	F	M	F	M	M	F
Tabaquismo	si	sí	sí	sí	sí	no	sí
Alcoholismo	no	si	sí	sí	no	no	no
Esteroides previos	si	sí	sí	no	sí	sí	no
Tiempo con esteroides	5 días	5 días	4 sem	-	4 sem	3 sem	-
Lapso sin esteroides ^a	31 m	31 m	17 m	-	6 m	17 m	-
Hipercolesterolemia	no	sí	no	no	sí	no	ND
Hipertrigliceridemia	sí	sí	no	ND	no	no	ND
IgG anticardiolipinas ^b	6 UI/ ml	2 UI/ ml	2 UI/ ml	1 UI/ ml	14 UI/ ml	ND	ND
IgM anticardiolipinas ^b	30 UI/ ml	9 UI/ ml	7 UI/ ml	5 UI/ ml	1 UI/ ml	ND	ND
IgA anticardiolipinas ^b	11 UI/ ml	4 UI/ ml	3 UI/ ml	5 UI/ ml	3 UI/ ml	ND	ND

Nota: ^a Al momento de inicio de la artralgia; ^b Valor normal IgG hasta 11 UI/ml; IgM hasta 11 UI/ml; IgA hasta 13 UI/ml; M: masculino; F: femenino; a: años; sem: semanas; m: meses; ND: dato no disponible.

HAART y todos tenían por lo menos un factor predisponente para ON, siendo el consumo de esteroides previo al inicio del dolor el de mayor prevalencia. Un paciente que no recibía esteroides al inicio del dolor, los recibió 7 meses más tarde, con empeoramiento de la artralgia tras 3 meses de tomarlos, por lo cual se realizaron estudios que confirmaron la ON. Los otros factores de riesgo hallados en nuestra serie en orden decreciente de prevalencia fueron dislipemia, tabaquismo, alcoholismo y presencia de anticuerpos anticardiolipina séricos.

Hay pocos estudios publicados investigando la asociación de ON con HIV.

En una revisión de 38 historias clínicas de pacientes con ON tratados quirúrgicamente²⁵ se halló que 4 de los 7 infectados con HIV incluidos en dicha serie (57%) ca-

recían de factores de riesgo para ON, mientras que lo mismo sucedía sólo en 4 de los 31 seronegativos para HIV (13%). Los autores propusieron a la infección por HIV como un factor de riesgo para ON.

De la literatura surgen varios factores que podrían estar asociados a mayor riesgo de ON en la población infectada por HIV, y podrían ser considerados "nuevos factores de riesgo" para ON en dicha población. Ellos son:

a) Consumo de IP: El incremento en la incidencia de ON en la población infectada por HIV desde la introducción de los IP, hizo suponer que fuera un efecto adverso de esas drogas. Las publicaciones proponiendo esta hipótesis consistieron, en su mayoría, en informes de casos clínicos o pequeñas series de pacientes que desarrollaron artralgia tiempo después de comenzar a recibir

TABLA 2.- Aspectos relativos a la enfermedad por HIV de los pacientes de la serie presentada

	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Patología marcador de SIDA	PCP	PCP	PCP	PCP	PCP	PCP
Esquema antirretroviral	d4t-3TC-NFV	AZT-3TC-IDV	AZT-3TC-IDV	AZT-3TC-IDV	d4t-3TC-NFV	d4t-3TC-IDV-NVP
Tiempo con HAART ^a	19 m	7 m	22 m	22 m	40 m	44 m
Recuento de CD4 nadir ^a	3	14	60	40	98	25
Recuento de CD4 al inicio del dolor ^a	462	390	360	265	414	ND
Aumento de CD4 ^{a,b}	459	376	300	225	316	ND

	Casos						
	7	8	9	10	11	12	13
Patología marcador de SIDA	PCP	Retinitis CMV	ET	TBC	LNH	PCP	No
Esquema Antirretroviral	d4t-3TC-NVP	d4t-3TC-IDV-RTV	d4t-3TC-APV-RTV-EFV	d4t-ddl-NFV	d4t-3TC-IDV-RTV	AZT-3TC-NFV	No
Tiempo con HAART ^a	36 m	50 m	51 m	48 m	61 m	18 m	-
Recuento de CD4 nadir ^a	60	10	22	0	386	12	240
Recuento de CD4 al inicio del dolor ^a	320	798	102	107	640	288	240
Aumento de CD4 ^{a,b}	260	788	100	107	254	276	-

Nota: ^a en células/mm³; ^b en respuesta a HAART; M: Masculino; F: Femenino; NFV: Nelfinavir; IDV: Indinavir; APV: Amprenavir; EFV: Efavirenz; NVP: Nevirapina; PCP: neumonía por *Pneumocystis carinii*; LNH: Linfoma no Hodgkin; CMV: Citomegalovirus; CD: Criptococosis diseminada; ET: Encefalitis por *Toxoplasma gondii*; LPC: Linfoma Primario de Cerebro; TBC: Tuberculosis; m: meses; ND: dato no disponible.

IP^{19, 26, 27}. Sin embargo, casi todos los sujetos incluidos en esas publicaciones presentaban algún otro factor de riesgo para ON^{7, 18-20}.

El principal mecanismo por el cual los IP aumentarían el riesgo de ON sería la dislipemia secundaria²⁰. Sin embargo, si bien dos estudios hallaron una mayor proporción de pacientes con dislipemia entre aquellos con ON, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Un segundo mecanismo sería el aumento de la grasa de la médula ósea, como parte del síndrome de lipodistrofia, llevando a incremento de la presión intraósea y a colapso vascular progresivo²⁸.

Otro mecanismo podría considerarse en quienes reciben IP concomitantemente con glucocorticoides. Los IP son potentes inhibidores del citocromo P450 e incrementan los niveles séricos y los efectos adversos de los glucocorticoides²⁹.

A pesar de lo dicho, el estudio prospectivo de Miller y col sobre más de 300 pacientes²³, y dos estudios caso-control^{13, 30} no demostraron que el consumo de IP fuera un factor de riesgo independiente para ON.

b) Restauración inmune: Dos estudios lograron relacionar la ON con una adecuada respuesta inmunológica o virológica por parte de quienes recibían HAART.

Monier y col⁷ en una revisión bibliográfica, refieren que el empeoramiento de la artralgia o la aparición de ON en 10 de 16 pacientes evaluables, coincidió con un aumento del recuento de linfocitos CD4 o un descenso de la carga viral plasmática de HIV.

Glesby y col³⁰, informaron en su serie de 17 pacientes infectados con HIV con ON y 34 controles sin ON, que 64.7% de los sujetos con ON habían logrado un incremento del recuento de CD4 mayor a 50 células/mm³, mientras que sólo 35.3% de los controles habían alcanzado similar respuesta inmunológica.

En contraposición a los dos estudios previos, Skiest comunicó que de 14 pacientes infectados con HIV con ON, 5 la presentaron tras haber alcanzado un incremento del recuento de linfocitos CD4, pero en 9, la ON fue precedida por un deterioro inmunológico³¹.

Otros autores proponen que el aumento en la producción de anticuerpos anti-proteína S sería otra manifestación de restauración inmune⁷. Ello llevaría al estableci-

TABLA 3.- Características clínicas de la osteonecrosis en la serie presentada

	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Articulaciones dañadas	CFD, CFI	CFD	CFI	CFD, CFI	CFD, CFI	CFD, CFI
Duración del dolor	2 m	10 m	1 sem	4 m	4 m	9 m
Método diagnóstico	RNM	RNM	CO	RNM	RNM	RNM
Tratamiento	AINE	AINE	Cirugía	Cirugía	AINE	AINE

	Casos						
	7	8	9	10	11	12	13
Articulaciones dañadas	CFD, CFI	CFD, CFI	CFD, EHD, EHI	CFD, CFI	CFD	CFD	CFD, EHI
Duración del dolor	1 m	8 m	3 m	12 m	1 m	1 m	1 m
Método diagnóstico	RNM	RNM	CO	RNM	TC	RNM	RNM
Tratamiento	AINE	AINE	AINE	AINE	AINE	Cirugía	AINE

Nota: CFD: Coxofemoral derecha; CFI: Coxofemoral izquierda; EHD: Escápulo-humeral derecha; EHI: Escápulo-humeral izquierda; AINE: Antiinflamatorios no esteroides. RNM: Resonancia nuclear magnética. CO: Centellograma óseo. TC: Tomografía axial computada; m: meses.

miento de un estado de hipercoagulabilidad³², agregando otro factor etiológico de ON.

c) Anticuerpos anticardiolipina y procoagulabilidad: Los anticuerpos anticardiolipina fueron clásicamente implicados en la etiología de ON de cabeza femoral³³.

Miller y col²³ detectaron un nivel sérico de anticuerpos anticardiolipina superior a lo normal en 50% de los pacientes infectados con HIV con ON, pero sólo en 10% de los infectados con HIV sin ON. La literatura informa que 50-86% de los sujetos infectados con HIV presentan niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina séricos²⁴, un porcentaje superior al hallado en nuestra serie.

Varios estudios coinciden en que durante la infección por HIV se establecería un estado de hipercoagulabilidad^{34,35}. Sin embargo, no hay trabajos publicados estudiando la relación entre hipercoagulabilidad y factores distintos de anticuerpos anticardiolipina con ON en pacientes seropositivos para HIV.

d) Consumo de glucocorticoides: Además de antirretrovirales, los pacientes infectados con HIV reciben drogas para tratar o prevenir complicaciones. Los glucocorticoides, clásicamente ligados al riesgo de ON³⁶, son utilizados como adyuvantes en el tratamiento de algunas patologías oportunistas.

Glesby y col³⁰ hallaron correlación entre el consumo de glucocorticoides y el desarrollo de ON. En su serie, 47% de los pacientes infectados con HIV con ON habían recibido esteroides, mientras que sólo habían recibido esteroides 8.8% de aquellos sin ON.

Miller y col²³ hallaron una tendencia similar: 7.7% de los pacientes con ON habían recibido glucocorticoides mientras que sólo 2% de aquellos sin ON los habían recibido.

El megestrol, mediante su actividad glucocorticoide-simil¹³ también podría ser un agente etiológico de ON en esta población según una pequeña serie de 3 pacientes³⁷. Sin embargo, el estudio de Miller y col²³ no halló diferencias en el consumo de megestrol entre los pacientes con y sin ON.

Los mecanismos mediante los cuales los glucocorticoides aumentarían el riesgo de ON serían el incremento en la masa grasa de la médula ósea, llevando a un aumento progresivo de la presión intraósea y a colapso vascular²⁸, la producción de émbolos grasos, la inducción de osteoporosis con microfracturas¹⁴ y la inducción de dislipemia²⁸.

En el estudio de Miller y col²³, el antecedente de haber recibido testosterona también se asoció a mayor riesgo de ON: 8.3% de los pacientes con ON recibieron testosterona mientras que sólo 2.1% de aquellos sin ON la habían recibido.

A pesar de la relación entre el consumo de glucocorticoides y ON, no está claro durante cuánto tiempo deben, los pacientes, consumir esteroides para ser susceptibles de sufrir ON, cuál es la dosis nociva y durante cuánto tiempo permanecen susceptibles a padecer ON luego de finalizado su consumo.

e) Vasculitis: En 1997, Laroche y col³⁸ en un estudio de las piezas anatómicas tomadas durante la cirugía de 20 pacientes con ON, sin infección por HIV, hallaron vasculitis entre otras lesiones vasculares. Siendo la vasculitis un cuadro frecuentemente descrito en pacientes infectados con HIV³⁹, se la podría incluir como otro potencial factor de riesgo de ON en esta población.

Un caso de ON asociada a arteriopatía oclusiva no aterosclerótica fue comunicado recientemente⁴⁰. Este tipo de lesiones de grandes y medianas arterias podrían ser secundarias a vasculitis dentro de la vasa vasorum y de los vasos periadventicios⁴¹.

El tratamiento de la ON puede ser médico o quirúrgico.

El tratamiento médico consiste en reducir la carga sobre la articulación comprometida, la eliminación de los factores que podrían influir en el desarrollo y empeoramiento de la ON y el uso de analgésicos-antiinflamatorios no esteroides²⁴.

Las opciones quirúrgicas comprenden la cirugía descompresiva del núcleo de la cabeza femoral, el autoinjerto óseo (en ocasiones combinado con la cirugía descompresiva), las osteotomías, y la artroplastia con reemplazo total de la articulación. La elección de la técnica más apropiada para cada caso dependerá de las condiciones generales del paciente, del estadio de la ON y la experiencia de cada centro²⁴, pues se carece aún de datos acerca de la evolución a largo plazo de los pacientes infectados con HIV tratados quirúrgicamente.

Si bien no hay recomendaciones terapéuticas especiales para esta población, es prudente tener en cuenta algunas publicaciones que informan mayor riesgo de infección luego de un reemplazo articular en pacientes infectados con HIV^{42, 43}.

Nuestro estudio coincide con la literatura al hallar una incidencia de ON en pacientes infectados con HIV superior a la de la población general. Los motivos de ello son desconocidos (su estudio no fue objetivo de este trabajo) aunque las hipótesis son varias. Podría tratarse de un fenómeno multicausal en el cual confluirían los factores etiológicos clásicos y los "nuevos factores de riesgo" propuestos.

Son necesarios más estudios con inclusión de un mayor número de pacientes para definir mejor los mecanismos de dicha potencial asociación, así como los factores independientemente asociados a ON en esta población.

Desde un punto de vista práctico, creemos que se debe sospechar ON en todo paciente infectado con HIV con artralgia persistente sin respuesta al tratamiento analgésico, pues el diagnóstico precoz permitiría instaurar medidas no invasivas tendientes a reducir la progresión del daño articular y posponer lo más posible la cirugía.

Asimismo, proponemos sospechar infección por HIV en todo paciente con ON, especialmente si parece de factores de riesgo clásicamente asociados a la misma.

Bibliografía

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigation. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999; 100: 700-5.
3. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1467-75.
4. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (suppl 2): S135-42.
5. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-7.
6. Gutiérrez F, Padilla S, Ortega E, et al. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors. *AIDS* 2002; 16: 481-3.
7. Monier P, McKown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1488-92.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
9. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of HDL cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
10. Steinberg ME. Avascular necrosis: diagnosis, staging, and management. *J Musculoskel Med* 1997; 14: 13-25.
11. Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2002; 7: 601-5.
12. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-9.
13. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, et al. Osteonecrosis in HIV: A case-control study. *J Acq Imm Defic Syndr* 2000; 25:19-25.
14. Plate AM, Boyle BA. Review of avascular necrosis and HIV. *AIDS Reader* 2000; 10: 570-3.
15. Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD, Bodensteiner D, Skikne BS. Decreased fibrinolytic potential in patients with idiopathic avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip. *Am J Hematol* 1993; 44: 1473-9.
16. Cushner MA, Friedman RJ. Osteonecrosis of the humeral head. *J Am Acad Orthop Surg* 1997; 5: 339-46.
17. Goorney BP, Lacey H, Thurairajasingam S, Brown JD. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. *Genitourin Med* 1990; 66: 451-2.
18. Rademaker J, Dobro JS, Solomon G. Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1997; 24: 601-4.
19. Chevalier X, Larget-Piet B, Hernigou P, Gherardi R. Avascular necrosis of the femoral head in HIV-infected patients (letter). *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75:160.
20. Meyer D, Behrens G, Schmidt RE, Stoll M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors (letter). *AIDS* 1999; 13: 1147-8.
21. Calza L, Manfredi R, Mastroianni A, Chiodo F. Osteonecrosis and highly active antiretroviral therapy during HIV infection: report of a series and literature review. *AIDS Patient Care and STDs* 2001; 15: 385-9.
22. Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD. Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. *J Acq Immune Defic Syndr* 2001; 28: 101-2.

23. Miller KD, Masur H, Jones EC, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137: 17-24.
24. Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 2003; 17: 1-9.
25. Ries MD, Barcohana B, Davidson A, Jergesen HE, Paiement GD. Association between human immunodeficiency virus and osteonecrosis of the femoral head. *J Arthrop* 2002; 17: 135-9.
26. Bonfanti P, Grabbuti A, Carradori S, et al. Osteonecrosis in protease inhibitor-treated patients. *Orthopedics* 2001; 24: 271-2.
27. Franzen C, Salzberger B, Fatkenheuer G. Avascular necrosis of both femoral heads in an HIV-infected patient receiving protease inhibitors. *Eur J Med Res* 2001; 6: 83-4.
28. Cruess RL. Steroid-induced avascular necrosis of the head of the humerus: natural history and treatment. *J Bone Joint Surg* 1976; 58B: 313-7.
29. Clevenbergh P, Corcostegui M, Gerard D, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in an HIV-infected patient treated with inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) and low dose ritonavir enhanced PI containing regimen. *J Infect* 2002; 44: 194-5.
30. Glesby MJ, Hoover DH, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *J Infect Dis* 2001; 183: 519-23.
31. Skiest DJ. Osteonecrosis in human immunodeficiency virus infected-patients may not be related to immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 268-70.
32. Sorice M, Griggi T, Arcieri P, et al. Protein S and HIV infection. The role of anticardiolipin and anti-protein S antibodies. *Thromb Res* 1994; 73: 165-75.
33. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1997; 345: 174-80.
34. de Larrañaga GF, Petroni A, Deluchi G, Alonso BA, Benetucci JA. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 15-8.
35. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDs* 2001; 15: 311-20.
36. Epstein NN, Tuffanelli DL, Epstein JH. Avascular bone necrosis. A complication of long-term corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 1965; 92: 178-80.
37. Koller E, Mann M, Malozowski S, Bacsanyi J, Gibert C. Aseptic necrosis in HIV seropositive patients: a possible etiologic role for megestrol acetate. *AIDS Patient Care STDs* 2000; 14: 405-10.
38. Laroche M, Ludot I, Thiechart M, Viguier G, Dromer C, Mazieres B. Histological appearance of the intra-osseous vessels of the femoral head in aseptic osteonecrosis of the hip, with or without antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 367-71.
39. Kaye BR. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989; 111: 158-67.
40. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Arterial Occlusive disease and osteonecrosis in HIV infection: a common etiologic and pathogenetic mechanism? *Infect Dis in Clin Practice* 2002; 11: 23-4.
41. Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol* 2000; 31: 374-9.
42. Hicks JL, Ribbans WJ, Buzzard B, et al. Infected joint replacements in HIV-positive patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 1050-4.
43. Lehman CR, Ries MD, Paiement GD, Davidson AB. Infection after total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus or intravenous drug use. *J Arthroplasty* 2001; 16: 330-5.

De todas las máquinas que ha construido el hombre, la más interesante, es, a mi juicio, el reloj, artefacto específicamente humano, que la mera animalidad no hubiera inventado nunca. El llamado *homo faver* no sería realmente *homo* si no hubiera fabricado relojes. Y en verdad, tampoco importa mucho que los fabrique; basta con que los use: menos todavía: basta con que los necesite. Porque el hombre es el animal que mide su tiempo.

Antonio Machado (1875-1939)

Juan de Mairena II (1943). 4ta. Edición. Buenos Aires: Losada, 1968. Capítulo XI, p. 9.