

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

FACTORES DE RIESGO Y TROMBOFILIA EN LA
NECROSIS IDIOPÁTICA DE CABEZA FEMORAL

PABLO RENOVELL FERRER

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 10 de març de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Francisco Gomar Sancho
- Dr. Antonio Navarro Quilis
- Dr. Fernando López Prats
- Dr. Enrique Gil Garay
- Dr. Tomás Jolín Sánchez del Campo

Va ser dirigida per:

Dr. Josep Redón i Mas

Dr. Antonio Silvestre Munoz

©Copyright: Servei de Publicacions
Pablo Renovell Ferrer

Dipòsit legal: V-3743-2009

I.S.B.N.: 978-84-370-7521-1

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

TÉSIS DOCTORAL

**“Factores de riesgo y trombofilia en la
necrosis idiopática de cabeza femoral”**

Pablo Renovell Ferrer

Enero 2009

JOSEP REDÓN I MAS, Catedrático de Medicina de la Facultad de Medicina i Odontología de la Universitat de València.

ANTONIO SILVESTRE MUÑOZ, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina i Odontología de la Universiyat de València.

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por D. Pablo Renovell Ferrer, titulado “Factores de riesgo y trombofilia en la necrosis idiopática de cabeza femoral”, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Valencia en enero de dos mil nueve.

Fdo: Prof. Josep Redón i Mas

Fdo: Prof. Antonio Silvestre Muñoz

A mis padres

Agradecimientos

A la realización de esta tesis doctoral han contribuido muchos compañeros, amigos y personas queridas sin cuya ayuda, de una manera u otra, no hubiera conseguido concluir este trabajo. A todos los que nombro y a aquellos a los que en este momento no recuerdo, gracias por haberme ayudado.

A Antonio Silvestre, por mantener la fe en este proyecto que entre los dos hemos comenzado y espero que no terminado. Gracias por su apoyo, constancia y amistad.

Al Prof. Josep Redón, por su cordialidad, por todo el tiempo que me ha dedicado y por lo que he aprendido, gracias a él, sobre investigación clínica.

A Tomás Jolín por su amistad, sus enseñanzas diarias y la paciencia que ha tenido conmigo durante todo este tiempo.

Al Prof. Gomar por poner a mi disposición los medios materiales y humanos del servicio de traumatología del Hospital Clínico.

Al Dr. Felipe Chaves por su "sprint" durante los últimos meses en el laboratorio de genética molecular de la Fundación del Hospital Clínico de Valencia al realizar el análisis genético de la muestra contrarreloj. Gracias también al resto de personal del laboratorio, por su sonrisa y colaboración durante estos años incluso a últimas horas de la mañana.

Al Prof. Antonio Ferrandez por su amabilidad y por las preparaciones histológicas con las explicaciones anatomo-patológicas.

Al Dr. Enrique Guerado por las imágenes originales de Trueta.

A las Dras. Maria José Forner y Maria José Garcia-Fuster por la bibliografía aportada sobre la fisiología y alteraciones de la coagulación.

A "el rey de las citas y de Word" Fernando Aparici, por su amistad que dura ya 30 años y su inestimable ayuda con la informática.

A mi amiga y "paciente ocasional" Eva Solá por ayudarme a comprender la estadística y el Síndrome Metabólico durante su convalecencia.

A todo el personal de enfermería del servicio de Traumatología (Tere, Lina, Patro, Pilar, M^a Ángeles, Charo, Begoña, Jacobo y los que me dejo) y a Manoli, por su amabilidad, cariño constante y colaboración durante estos años.

A mis compañeros del Servicio de Traumatología que me han animado y ayudado a recoger pacientes.

A todos los voluntarios que se han dejado analizar desinteresadamente para este estudio.

A todos los pacientes que han sido objeto del presente trabajo, por su colaboración y por las molestias causadas.

Con cariño a Don Manuel Laguía, mi antiguo director de Tesis, desde arriba seguro que se alegra de que al fin la haya terminado.

A Begoña por ayudarme con las tablas, la maquetación y la ortografía, pero sobre todo por esperarme, comprenderme, aguantarme y transmitirme su vitalidad durante todo este tiempo.

A mis hermanos Alicia, Agueda (la próxima doctora) y Lucas por el apoyo incondicional durante años tanto en el terreno profesional como en el personal.

A mis padres, Arsenio y Alicia, porque se lo debo todo a ellos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 IMPORTANCIA	11
1.2 ANATOMÍA VASCULAR	14
1.3 COAGULACIÓN.....	19
1.3.1 Déficit de antitrombina (AT).....	19
1.3.2 Mutación de la protrombina (FII).....	20
1.3.3 Déficit de Proteína C	21
1.3.4 Resistencia a la Proteína C activada. Factor V de Leiden (R-PCa)	21
1.3.5 Déficit de Proteína S	22
1.3.6 La lipoproteína (a)	23
1.3.7 Hiperhomocisteinemia.....	24
1.3.8 Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)	25
1.3.9 Anticuerpos antifosfolípidos.....	25
1.4 FACTORES DE RIESGO POTENCIALES.....	27
1.4.1 Corticoides	27
1.4.2 Alcohol	31
1.4.3 Lupus	34
1.4.4 Alteraciones de la Hemostasia	36
1.4.5 Oxido Nítrico	45
1.4.6 Modificaciones genéticas de otras moléculas con acción vascular.....	46
1.4.7 Tabaco.....	47
1.4.8 Morfotipo y Ocupación	49
1.5 DIAGNÓSTICO	50
1.6 TRATAMIENTO	60

1.6.1 Tratamiento Conservador.....	60
1.6.1.1 Tratamientos Farmacológicos.....	60
1.6.1.2 Tratamientos Biofísicos	63
1.6.2 Tratamiento Quirúrgico.....	64
1.6.2.1 Perforaciones (Forage).....	64
1.6.2.2 Injerto de Peroné Vascularizado.....	65
1.6.2.3 Osteotomías.....	68
1.6.2.4 Otros Tratamientos.....	68
1.6.2.5 Artroplastia de Recubrimiento (Resurfacing).....	69
1.6.2.6 Artroplastia Total de Cadera.....	70
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	74
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	75
2.2 OBJETIVOS.....	75
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	76
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	77
3.2 MATERIAL. PACIENTES.....	77
3.2.1 CASOS	77
3.2.1.1 Selección de los pacientes	77
3.2.1.2 Definición de osteonecrosis avascular de cadera idiopática.....	78
3.2.1.3 Criterios de inclusión	79
3.2.1.4 Criterios de exclusión.....	79
3.2.2 CONTROLES.....	79
3.2.2.1 Criterios de inclusión	80
3.2.2.2 Criterios de exclusión.....	80
3.3 MÉTODO	81

3.3.1 MOMENTO DE REALIZACIÓN DE LA PRUEBA	81
3.3.2 ANAMNESIS Y EVALUACIÓN GENERAL	81
3.3.2.1 Alcohol	81
3.3.2.2 Tabaco	82
3.3.2.3 Corticoides	82
3.3.2.4 Patología asociada	82
3.3.3 EVALUACIÓN GENERAL	84
3.3.4 DETERMINACIONES ANALÍTICAS	85
3.3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	93
4. RESULTADOS	95
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	96
4.1.1 Antecedentes personales	96
4.1.2 Características antropométricas	100
4.1.3 Determinaciones analíticas	100
4.1.4 Estudio coagulación	101
4.1.5 Estudio anticuerpos	104
4.1.6 Polimorfismos genéticos	104
4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS	109
4.2.1 Antecedentes personales	109
4.2.2 Características antropométricas	110
4.2.3 Determinaciones analíticas	111
4.2.4 Estudio coagulación	112
4.3 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO	115
4.3.1 Corticoides	115
4.3.2 Alcohol	115

4.3.3 Tabaco.....	116
4.3.4 Anticuerpos antifosfolípidos.....	117
4.3.5 Factores procoagulantes.....	120
4.3.6 Síndrome metabólico	120
4.3.7 Polimorfismos genéticos.....	122
4.4 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	127
5. DISCUSIÓN	130
5.1 MATERIAL Y MÉTODOS.....	131
5.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA....	138
5.3 FACTORES DE RIESGO.....	146
5.4 MODIFICACIONES GENÉTICAS DE OTRAS MOLÉCULAS CON ACCIÓN VASCULAR.....	152
6. CONCLUSIONES	154
7. BIBLIOGRAFÍA	157

ABREVIATURAS

aCL:	Anticuerpos anticardiolipina
AL:	Anticoagulante lúpico
Apo a:	Apolipoproteína a
ARCO:	Association Research Circulation Osseus
AT:	Antitrombina
ATP III:	Adult Treatment Panel III
BHMT:	Botaina-Homocisteína Metil Transferasa
CAT:	Catalasa
CBP:	cAMP-responsive element binding protein-binding protein
CID:	Coagulación Intravascular Diseminada
DNA	Acido Desoxirribonucleico
ELISA:	Técnica de enzimoimmunoanálisis
eNOS:	Oxido nítrico sintetasa endotelial
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FII:	Protrombina
FDA:	Food And Drugs Association
HDL:	Lipoproteína de alto peso molecular
IMC:	Indice de Masa Corporal
LDL:	Lipoproteína de bajo peso molecular
LES:	Lupus Eritematoso Sistémico
Lp (a)	Lipoproteína a
MS:	Metionin Sintasa
MTHFR:	Enzima Metilen-Tetrahidrofolato-Reductasa
NCEP:	National Cholesterol Education Program
NO:	Óxido Nítrico
NOS:	Oxido nítrico sintetasa
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ON:	Osteonecrosis de cadera
ONA:	Osteonecrosis de cadera atraumática
PAI-1:	Inhibidor del activador del plasminógeno
PC:	Proteína C

PCa:	Proteína C activada
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PM:	Peso Molecular
RM:	Resonancia Magnética
R-PCa:	Resistencia a la Proteína C activada
SAH:	S-adenosil-homocisteína
TAC:	Tomografía axial computarizada
TARA:	Artroplastia total articular de recubrimiento
tPA:	Activador del plasminógeno hístico
TVP:	Trombosis Venosa Profunda
VEGF:	Factor de crecimiento vascular endotelial

1. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis idiopática de la cadera (ON), también conocida como necrosis avascular o necrosis aséptica, es una entidad patológica que aparece en personas entre la 3ª y 5ª década de la vida.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Alexander Munro en el año 1738 [1]. En 1794, James Rusell ya publicó un texto sobre la necrosis ósea de cadera y entre los años 1829 y 1842 Jean Cruvilhier, célebre anatomista francés, describió la deformidad de la cabeza femoral como consecuencia de la interrupción del flujo sanguíneo. Entre 1886 y 1888, primero Kraglund y después König, describieron más detalladamente este trastorno [2], aunque se le atribuye a Freund la primera descripción detallada de la necrosis bilateral de la cabeza femoral en el año 1926 que más tarde, en el año 1936, pasó a denominarse idiopática [3].

La definición de osteonecrosis idiopática de la cabeza femoral, fue consensuada en el año 1993 por el comité de la ARCO (Association Research Circulation Osseus) que la define como “la enfermedad que produce una osteonecrosis isquémica de la cabeza femoral sin antecedente de traumatismo o infección, y que progresa hacia una osteoartritis secundaria tras el colapso de la cabeza femoral” [4]. Aunque los corticoides y el alcohol son factores etiológicos importantes, la osteonecrosis inducida por corticoides o alcohol se incluyen dentro del concepto de osteonecrosis idiopática, porque su mecanismo causal todavía no está definido. La enfermedad de Perthes así como la osteonecrosis secundaria a fracturas de cuello femoral, luxaciones de cadera, radiación o enfermedad de Caisson, están excluidas de esta entidad clínica.

En el inicio de esta enfermedad se produce un compromiso vascular en un área del hueso que provoca una anoxia, con el consiguiente infarto óseo y necrosis de dicho tejido. Cuando esto sucede en zonas de carga,

puede desencadenar un colapso de dicho segmento necrótico. Si el colapso se produce en hueso subcondral, desencadenará también un colapso del cartílago articular, con la consiguiente alteración morfológica de la cabeza femoral, produciendo a medio plazo una artrosis secundaria de la articulación afectada.

La localización más frecuente de la ON es la cabeza femoral, aunque puede encontrarse en otras zonas del esqueleto (rodillas, hombro, astrágalo, codos...).

La afectación de la articulación de la cadera provoca dolor y limitación de la movilidad, lo que hará preciso en muchas ocasiones tratamientos quirúrgicos para restablecer la marcha normal del paciente. En la mayoría de las ocasiones el tratamiento definitivo será la sustitución de la articulación afectada por una artroplastia total de cadera. La artroplastia de cadera en pacientes tan jóvenes suele provocar una limitación de la actividad motora del paciente y un mayor porcentaje de cirugías secundarias que en pacientes ancianos, con la morbilidad que ello conlleva [5].

Las lesiones traumáticas de la articulación de la cadera como fracturas, luxaciones y grandes impactos, son causa frecuente de osteonecrosis [6], secundarios al colapso y la rotura arterial en los vasos que irrigan el hueso, sin embargo, en la ON no traumática de cabeza femoral del adulto (ONA) las causas son todavía desconocidas. La osteonecrosis avascular se ha relacionado con el empleo de altas dosis de corticoides o con el consumo excesivo de alcohol en aproximadamente un 70% de los pacientes. Enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, trastornos gastrointestinales o trasplantes de órganos, la anemia drepanocítica, así como el hábito tabáquico también se han asociado a un incremento del riesgo de desarrollar osteonecrosis no traumática [7].

Aunque se han sugerido muchas teorías etiopatogenias y múltiples causas de osteonecrosis, poco se ha sabido hasta hace poco tiempo sobre su fisiopatología inicial o sobre los mecanismos patogénicos implicados. Son varias las hipótesis que se han postulado en relación con los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad, como el embolismo graso, la coagulación intravascular o el estrés intraóseo. Desde mediados de los años 90 aparecen en la literatura diversos trabajos que recogen una alta frecuencia de anomalías de la coagulación en pacientes con ONA, sugiriendo que éstas podrían incrementar los fenómenos tromboembólicos en la vascularización de la epífisis proximal femoral. Jones afirmaba que la coagulación intravascular activada por diversas enfermedades subyacentes puede ser el mecanismo sobre el que confluyen diversos factores de riesgo aparentemente no relacionados entre sí, que conducen al proceso isquémico final que desencadena la necrosis ósea [7].

1.1 IMPORTANCIA

La osteonecrosis no traumática de la cabeza femoral es una enfermedad que afecta a personas en la tercera, cuarta o quinta décadas de la vida, desencadenando dolor y pérdida de función de en la articulación coxofemoral en la mayoría de los casos. Esto conduce a una pérdida de la función del paciente, limitando su actividad laboral, social y recreativa en una edad plenamente productiva. El colapso condral sin tratamiento se produce en aproximadamente el 75% de los casos diagnosticados [8]. En esta fase el tratamiento eficaz es la artroplastia total de cadera, que permite aliviar los síntomas del paciente, pero no siempre faculta restablecer la actividad física previa al desarrollo de la enfermedad. En la fase de precolapso son múltiples los tratamientos descritos en la literatura, que tratan de evitar la implantación de una prótesis en pacientes tan jóvenes.

Un dato de la actualidad e importancia de esta patología es que existen más de 1300 citaciones en PUBMED en los últimos 8 años.

Las líneas de investigación abiertas en la actualidad sobre esta patología se centran en:

- Estudios de incidencia en poblaciones de riesgo con RM.
- Identificación de los factores de riesgo.
- Análisis genéticos sobre los factores de riesgo en población susceptible de padecerla.
- Desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico precoz en la fase silente de la enfermedad.
- Desarrollo de modelos en animales para estudiar la enfermedad.
- Nuevos tratamientos farmacológicos, físicos o quirúrgicos en la fase de precolapso.
- Resultados a largo plazo con distintos tipos de prótesis.

La importancia de ésta patología radica no solo en el número de pacientes afectos, sino en el hecho de que acontece en personas jóvenes y en muchos casos sin patología concomitante.

Existe en la actualidad una asociación en EEUU de pacientes afectos de esta enfermedad “The ON/AVN Support Group Int. Association, Inc.”, que asesora a los pacientes, los orienta a posibles estudios de la enfermedad, e incluso les recomienda especialistas para el tratamiento. Existe otra organización creada en EEUU en el año 1995 denominada “Center for Osteonecrosis Research and Education” que sirve como centro coordinador de los diferentes estudios en dicho país.

Por otra parte la “Association Research Circulation Osseous” (ARCO), es una asociación de carácter internacional, cuyos objetivos son potenciar, coordinar y emprender la investigación básica y clínica en el campo de la circulación ósea y sus patologías, en particular la osteonecrosis, así como mantener un diálogo entre los expertos internacionales.

Cabe destacar la labor que se está desarrollando en el “Skeletal Disease Genome Research Center” del Hospital Nacional Universitario Kyungpook en Corea, que en los dos últimos años están realizando múltiples estudios genómicos en pacientes que sufren esta enfermedad [9-12].

No se conoce todavía la incidencia ni la prevalencia real de la enfermedad, pues el hecho de que la clínica no coincida con el inicio de la enfermedad, que en muchos casos curse asintómicamente y que en otros se diagnostique en fase tardía, dificulta la distinción con otros tipos de artrosis, impide conocer exactamente su incidencia y prevalencia [13].

Tampoco existen registros nacionales en cuanto a la incidencia real de la enfermedad, conociéndose los datos epidemiológicos aproximados a

partir de los registros nacionales de artroplastias de cadera. Se calcula que en EEUU se diagnostican entre 20.000 y 30.000 casos anuales que suponen entre el 5-18% de las artroplastias totales realizadas en este país (aproximadamente unas 500.000 al año), con un coste estimado de 1 billón de dólares (más de 680 millones de euros). Están documentadas 250.000 osteonecrosis de cadera hasta la fecha en EEUU. Morse y cols. han calculado la posibilidad de padecer una ONA, cifrándola en 0.0026 por 100 personas y año [14].

Hay enfermedades que se complican con esta patología articular como puede ser en el LES o la anemia drepanocítica, con una incidencia aproximada del 20% [6;13;15], y otras en las cuales la incidencia nos es desconocida.

En Asia, la osteonecrosis de cadera es el diagnóstico más frecuente entre los pacientes a los cuales se les implanta una prótesis de cadera con una frecuencia entre el 40-57% [16], tanto es así, que el Ministerio de Sanidad de Japón la incluyó dentro del programa de “enfermedades intratables” en el año 1975, promoviendo gubernamentalmente la investigación sobre esta patología.

1.2 ANATOMIA VASCULAR

Fremont A. Chandler en 1949 escribía acerca de la peculiar vascularización de la cabeza del fémur, asemejándola a la del miocardio. Describía la ON como la “enfermedad coronaria de la cadera”, pues para él las pocas anastomosis de las arterias que irrigaban la cabeza del fémur predisponían a que los insultos en esta vascularización provocasen isquemia y consecuentemente necrosis, ya que las arterias de la epífisis femoral proximal, son “arterias terminales”, sin anastomosis que pudieran suplir la falta de vascularización [17].

Anatómicamente la vascularización de la cabeza del fémur proviene de la arteria femoral profunda, que es la gran rama lateral de la arteria femoral a unos 3,5 cm distal al ligamento inguinal. Inicialmente discurre lateral a la arteria femoral, bajo la vena femoral y en posición medial respecto al fémur. En excepcionales casos surge de la cara medial de la arteria o de la superficie posterior. Las ramas de la arteria femoral profunda incluyen la arteria femoral circunfleja lateral, la circunfleja medial, las arterias perforantes, las ramas musculares y la geniculada descendente. Son las dos primeras las que van a irrigar la cabeza femoral.

La arteria femoral circunfleja lateral (o anterior) es la que irriga el grupo muscular anterior o aparato extensor del muslo. Nace en la parte superior de la femoral profunda, se dirige horizontalmente hacia fuera, pasa por detrás del recto anterior, penetra en el espesor de las inserciones del vasto externo y rodea así la parte inferior del trocánter mayor, llegando a la cara posterior del muslo. Se divide en las ramas ascendente, transversa y descendente. La rama ascendente discurre a lo largo de la línea intertrocantérea, forma un anillo anastomótico vascular alrededor de la base del cuello femoral en la zona superior, uniéndose con ramas de la arteria circunfleja medial en la zona de inserción de la

cápsula articular. Es la arteria que irriga a la zona trocantérica y la parte más inferior del cuello femoral.

La arteria femoral circunfleja medial (o posterior) irriga el grupo muscular situado entre la parte interna y posterior del muslo (aductores y flexores del muslo). Nace de la parte posteromedial de la arteria femoral profunda a la misma altura que la circunfleja lateral, pero frecuentemente lo hace desde la propia arteria femoral. Se dirige hacia atrás y hacia adentro, hasta el borde superior de aductor magno y el cuadrado femoral, donde se divide en sus ramas transversa y ascendente. La rama ascendente asciende sobre el tendón del obturador externo hacia la fosa trocantérica rodeando el cuello quirúrgico del fémur por atrás, aquí se anastomosa con la arteria femoral circunfleja lateral formando el anillo vascular extracapsular.

Desde el anillo vascular extracapsular surgen cuatro ramas ascendentes cervicales o reticulares ascendentes, que ascienden bajo el repliegue de la membrana sinovial. Estas ramas forman un segundo anillo vascular intraarticular menos diferenciado que se aproxima al margen articular de la cabeza femoral.

Otra arteria que contribuye a la vascularización más medial de la cabeza es la arteria del ligamento redondo, que proviene de la arteria obturatriz o de la misma arteria femoral circunfleja medial.

Así la vascularización intraósea de la cabeza femoral, descrita magníficamente por Trueta en el artículo de 1953 del JBJs, describe 4 arterias intraóseas en la cabeza femoral del adulto [18]. La arteria epifisaria lateral y las metafisarias superiores e inferiores que provienen de la arteria femoral circunfleja medial, y la arteria epifisaria medial que es una continuación de la arteria del ligamento redondo (*Imagen nº 1.1.*).

La arteria epifisaria lateral irriga casi toda la epífisis femoral, la metafisaria inferior los 2/3 de la zona metafisaria de la cabeza femoral, la

metafisaria superior el 1/3 de la metáfisis y la epifisaria medial una mínima porción medial de la epífisis entrando a nivel de la fóvea, anastomosándose con una rama de la arteria epifisaria lateral. La dirección de la vascularización epifisaria se dirige desde una rama que discurre por la zona del antiguo cartílago de crecimiento hacia la superficie articular abriéndose como las ramas de un árbol en sentido perpendicular.

No obstante, a pesar de la meticulosa descripción del sistema arterial, no se conoce todavía la distribución venosa intraósea de la cabeza femoral.

Esta peculiar vascularización con ausencia de anastomosis capaces de revascularizar la zona isquémica, es una de las posibles razones de que sea en esta epífisis donde con más frecuencia se produzca la osteonecrosis.

Atsumi y cols. con estudios de microangiografía suprarselectiva de la arteria femoral circunfleja medial, localizaron en las arterias reticulares extraóseas superiores la detención del flujo arterial en la osteonecrosis idiopática [19]. En el año 1992 mediante la misma técnica, comparó las caderas sanas cuyas caderas contralaterales habían sufrido una ON, así como caderas de pacientes que previamente habían recibido corticoides a grandes dosis. Describió un posible patrón de revascularización tras la ONA, que podría revertir la isquemia sufrida a partir de las arterias reticulares superiores, evitando la necrosis y el consiguiente colapso subcondral [20].

Hungerford y Cruess coinciden en señalar que la anatomía microvascular del hueso subcondral en la cabeza femoral es un factor muy importante para el desarrollo de ONA, porque los vasos llegan a la superficie condral con una angulación de 90°, se expanden en sinusoides y giran 180° antes de desembocar en los sinusoides venosos [21;22].

Esta disposición vascular predispondría a los émbolos a atorarse en la zona subcondral, causando isquemia y la consiguiente muerte celular.

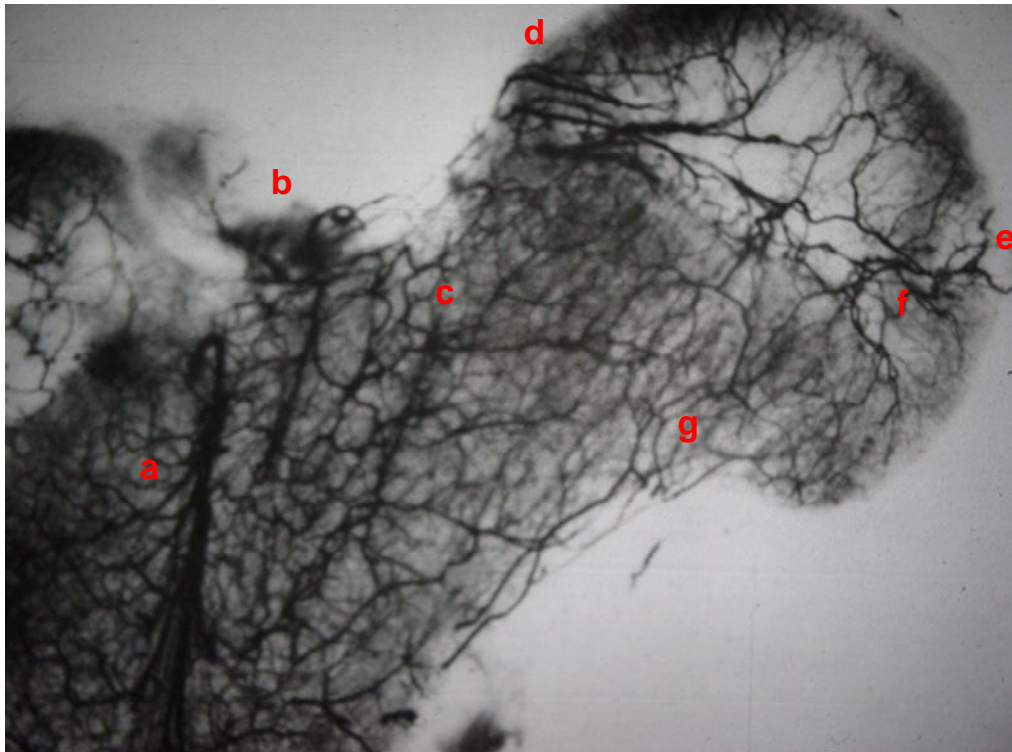


Imagen nº 1.1

Vascularización cabeza femoral mujer 17 años. a) Rama ascendente arteria circunfleja lateral. b) Rama ascendente de arteria circunfleja medial. c) Vasos metafisarios laterales. d) Vasos epifisarios laterales. e) Arteria del ligamento redondo. f) Vasos epifisarios mediales. g) Vasos metafisarios mediales. (De Josep Trueta, Universidad de Oxford, 1953. Cedido amablemente por el Dr. Enrique Guerado).

1.3 COAGULACION

En 1856 Rudolph Virchow señalaba que la trombosis venosa era la consecuencia de la existencia de al menos uno de los siguientes factores: lesión en el endotelio de la pared vascular, estasis sanguíneo o estado de hipercoagulabilidad [15]. Esta tríada patogénica denominada “tríada de Virchow” sigue vigente en la actualidad, siendo ampliado el conocimiento de cada uno de los factores año a año.

El hecho de que la vascularización de la cabeza del fémur esté compuesta por arterias terminales [17], con ausencia de anastomosis entre ellas, provoca que un deterioro de esta circulación, secundaria a una obstrucción vascular de cualquier causa, desencadene cambios isquémicos en el tejido óseo dependiente de ella.

La hemostasia sanguínea se encuentra en equilibrio dinámico entre factores procoagulantes y anticoagulantes (inhibidores de la coagulación y fibrinolíticos). Cuando existe un predominio de los primeros o una disminución de los segundos surge un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, que deteriora la vascularización hística de los segmentos afectados.

Los factores de riesgo de la trombosis se clasifican según el origen de la anomalía en congénitos, adquiridos o mixtos, para aquellos que pudieran tener ambos orígenes.

1.3.1 Déficit de antitrombina (AT)

La AT es el anticoagulante fisiológico más potente del organismo ya que es el principal regulador de la producción de trombina y es capaz de inhibir la mayoría de los factores de coagulación activados. Este factor se sintetiza en el hígado y su función se ve muy potenciada por la heparina

natural o exógena. Su déficit puede ser congénito o adquirido, como en la trombosis, la CID, las enfermedades hepáticas o por el uso de contraceptivos. La herencia de este defecto es autosómica dominante, tratándose en general de heterocigotos con niveles de AT entre un 40% y un 60%. El peligro de formación de un trombo existe ya a partir de una reducción en la concentración de un 70% de los valores normales. Se cree que los homocigotos son incompatibles con la vida excepto en algunas variantes muy raras.

Molecularmente, el déficit de AT es heterogéneo y se describen varios tipos:

- Tipo I: Déficit cuantitativo, en el cual hay una disminución real de la proteína.
- Tipo II: Déficit cualitativo, que incluye defectos funcionales que provocan disminución de la actividad.
 - IIa: doble defecto, alteración molecular que disminuye la afinidad por la heparina y provoca la inactivación de la trombina.
 - IIb: defecto de inhibición, en el que la afinidad por la heparina es normal, pero disminuye la capacidad catalítica.
 - IIc: capaz de inhibir catalíticamente las serinproteasas, pero en el que está disminuido la afinidad por la heparina.

Se aprecia una incidencia del 0,02-0,5% en la población general de esta deficiencia congénita de herencia autosómica dominante.

1.3.2 Mutación de la protrombina (FII)

La protrombina humana es una proteína de cadena simple vitamina-K dependiente que mediante el complejo protrombinasa es convertida en trombina durante el proceso de la coagulación. Fue descrita por primera vez en 1996 por Poort [23]. La presencia de la mutación de la

protrombina, la cual es precursora de la trombina, provoca aumentos basales de hasta un 115% de protrombina circulante elevando hasta tres veces la posibilidad de desarrollar un proceso tromboembólico. Su prevalencia poblacional es de un 3% aproximadamente en la población escandinava y del 1,7% de la Europa mediterránea. Tanto esta mutación como la del factor V de Leiden son prácticamente inexistentes en africanos y asiáticos [24]. El polimorfismo G20210A característico de esta mutación se debe a una sustitución de guanina por adenina y es de naturaleza autonómico dominante.

1.3.3 Déficit de Proteína C

La proteína C es una proteasa sérica vitamina-K dependiente que fragmenta y destruye los factores Va y VIIa de la cascada de la coagulación. La prevalencia de este déficit es del 0,2-0,4% en la población general. Presenta una herencia autonómica dominante, falleciendo perinatalmente los pacientes homocigotos. Los pacientes heterocigotos pueden presentar múltiples mutaciones. Estos pacientes presentan déficit funcional cuando su concentración en sangre es menor del 50% respecto a los valores poblacionales.

1.3.4 Resistencia a la Proteína C activada. Factor V de Leiden (R-PCa)

En el año 1993, se descubrió la R-PCa como una nueva causa de trombofilia hereditaria [25]. Se observó que la adición de concentraciones crecientes de proteína C activada (PCa) en el plasma de un paciente con trombosis no provocaba el esperado alargamiento en el tiempo de coagulación. Sin embargo, la adición de factor V de plasma normal corregía la R-PCa. Estudios posteriores identificaron la mutación en el gen del factor V causante de la R-PCa [26]: el cambio de un nucleótido de

guanina por un nucleótido de adenosina en la posición 1691 del gen del factor V da lugar al cambio del aminoácido arginina por glutamina en la posición 506 de la proteína. El factor V mutante se denomina factor V Leiden. La proteína C activada, inactiva al factor V activado cortando por los enlaces Arg306, Arg506 y Arg679. El corte por Arg506 acelera el corte por las otras dos argininas. Cuando la Arg506 está sustituida por el glutámico, la PCa no puede cortar ese enlace, reduciéndose asimismo la velocidad de rotura de las otras dos argininas, por lo que la inactivación del F V activado es mucho más lenta.

Los individuos portadores de esta mutación presentan una mayor tendencia trombótica [27]. De hecho, esta mutación se considera en la actualidad el factor de riesgo genético más común de TVP conocido hasta el momento [28]. La prevalencia de esta mutación, más frecuente en la población caucásica, oscila en la mayoría de los países europeos entre el 2 y el 7% [29].

En los últimos años, se ha acuñado el término de R-PCa adquirida para definir a pacientes que presentan una baja respuesta anticoagulante a la PC, en ausencia de mutaciones conocidas del gen del factor V. Distintas situaciones se han implicado en la R-PCa adquirida, como el embarazo, los anticonceptivos orales, el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos, el aumento del factor VIII, el anticoagulante lúpico, los niveles elevados de colesterol o triglicéridos, la edad, o el sexo femenino, entre otras [30].

1.3.5. Déficit de Proteína S

La proteína S es una proteína vitamina-K dependiente que actúa como cofactor no enzimático de la función anticoagulante de la proteína C. En sangre circula de forma libre y activa el 40%, circulando ligada e inactiva el 60%. Las modificaciones de esta proporción, de causa adquirida, como

en hepatopatías, embarazo o tratamiento con estrógenos, la diabetes mellitus tipo I o II, coagulación intravascular diseminada y el síndrome nefrótico, o genética pueden ser responsables de estados de hipercoagulabilidad. Para medir su actividad se cuantifica solo la fracción libre de la proteína.

Se distinguen fundamentalmente dos tipos:

- Tipo I: deficiencia cuantitativa, en la que se ve afectada la cantidad total de proteína S y la cantidad libre o unidad a C4bBP.
- Tipo II: deficiencia funcional, con una concentración plasmática de proteína S normal, pero con disminución de la fracción libre.

Su prevalencia en la población varía entre el 1,1% y el 3,1%. Se hereda de forma autosómico dominante.

1.3.6 La lipoproteína (a)

Es una lipoproteína plasmática descrita por primera vez por Berg en 1963 [31], cuya composición es muy similar a la de la LDL. Está compuesta por una proteína altamente glicosilada de peso molecular variable (300-800 kDa) llamada "apolipoproteína a" (Apo a) asociada a la lipoproteína B-100. Esta lipoproteína interfiere competitivamente con el plasminógeno por el receptor de éste en la superficie de la fibrina, causando un aumento de la susceptibilidad a la aterogénesis, trombosis e hipofibrinólisis. El aumento del plasminógeno, estimula la síntesis y liberación del inhibidor tipo 1 (PAI-1) del activador tisular de plasminógeno [32]. La Lp(a) es un factor de riesgo independiente en la aparición de enfermedades como el infarto de miocardio, el infarto cerebral y otras enfermedades aterogénicas [33]. Los valores altos de la Lp(a) y la heterogeneidad del tamaño de su componente Apo a (que también influye en la capacidad hipofibrinolítica), dependen fundamentalmente de factores genéticos, son constantes a partir de la pubertad y no están influenciados por la dieta.

1.3.7 Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido formado a partir de la metionina ingerida con la dieta y de estructura similar a ésta. La metionina es el único aminoácido esencial sulfurado de los mamíferos, siendo las proteínas animales ricas en éste y las vegetales pobres. Una vez formada la homocisteína puede seguir 2 vías metabólicas diferentes, una para su remetilación que la transforma de nuevo en metionina, tomando los grupos metilos necesarios del ácido fólico, gracias a la enzima metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) con la metilcobalamina (vit B12) y la metionin sintasa (MS), y de la betaína, que se transformará en glicina gracias a la betaina-homocisteína metil transferasa (BHMT). La otra vía metabólica es la transulfuración, que la convierte irreversiblemente en cisteína.

La elevación de la homocisteína puede ser consecuencia de un defecto genético en las enzimas que catalizan su remetilación o su transulfuración. El trastorno genético más relevante hallado en la MTHFR es el polimorfismo C677T, que le confiere una disminución de la actividad enzimática sobre todo a los individuos homocigotos [34].

También puede elevarse por anomalías adquiridas, como las deficiencias de ácido fólico, cobalamina o piridoxina.

La homocisteína tiene propiedades aterogénicas y protrombóticas. Un aumento de ésta provoca engrosamiento de la íntima arterial, laceración de la lámina elástica, hipertrofia del músculo liso, agregabilidad plaquetaria y la formación del trombo oclusivo plaquetario. Esta afectación se produce directamente por la producción de ácido nítrico en los vasos, por un efecto de proagregación plaquetaria o causando una inadecuada inhibición plaquetaria mediada por el endotelio, atenuando el plasminógeno tisular, activando el factor V o inhibiendo la proteína C.

Los defectos genéticos en el metabolismo de la metionina se hallan entre el 1,4% y el 15% de la población.

1.3.8 Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)

En respuesta a la oclusión vascular, las células endoteliales sintetizan y secretan el activador del plasminógeno hístico (tPA), que junto con el plasminógeno circulante se fijan a los polímeros de fibrina y se transforman en plasmina, la cual escindiré al fibrinógeno en productos de degradación de la fibrina.

El PAI-1 es secretado por las células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso. La función de éste es limitar la fibrinólisis y se considera como el principal inhibidor de la fibrinólisis "in vivo".

El aumento de éste en sangre puede ser debido a trastornos congénitos como el polimorfismo 4G/4G o adquiridos como en la hiperlipidemia, particularmente la hipertrigliceridemia o el alcohol. Los pacientes con el polimorfismo 4G/4G, presentan un aumento en la concentración en sangre del PAI-I del 25% respecto al polimorfismo más prevalente, que es el 5G/5G.

1.3.9 Anticuerpos antifosfolípidos

Son un grupo muy heterogéneo de autoanticuerpos que reconocen los fosfolípidos aniónicos y neutros de las membranas celulares.

Se han descrito los anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos antiB2-glicoproteína y antiprotrombina. La lesión hística típica es la existencia de trombos

blandos sin inflamación de la pared vascular, que pueden afectar a cualquier órgano [35]. Actúan inhibiendo la producción de prostaciclina por el endotelio vascular, aumentando la producción plaquetaria del tromboxano, activando la agregación plaquetaria, aumentando la liberación del factor hístico y de las moléculas de adhesión del endotelio vascular y disminuyendo la acción de la proteína C, proteína S y de la fibrinólisis.

1.4 FACTORES DE RIESGO POTENCIALES

1.4.1 CORTICOIDES

El hecho de que todavía en muchos ámbitos el nombre de la enfermedad incluya el término “idiopático”, refleja que la etiología de la enfermedad, todavía no está totalmente aclarada. Uno de los primeros factores con los que se relacionó la ONA fueron los corticoides.

No fue hasta el inicio de la década de los 60 cuando se empezaron a publicar artículos sobre la asociación de la ingesta de corticoides con la osteonecrosis de cadera. Hasta entonces se habían postulado diversas etiologías, pero no existía una asociación clara con ningún factor. Fue Patterson en 1964 quién publicó la primera serie de esta asociación (52 casos) [36]. Son múltiples los artículos en la literatura que reconocen como factor relacionado más frecuente a los corticoides, con una prevalencia desde 8% hasta 100% según las series.

Pacientes que requieren tratamiento con corticoides durante largo tiempo, como los afectados de EPOC, transplantados de riñón, hígado, corazón o médula ósea, linfomas, leucemias, mieloma múltiple, tumores sólidos, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, o enfermedades reumatológicas, pueden desarrollar una ONA de cadera, asintomática o no, con una frecuencia que varía entre el 5% y el 52% [37;38;38-43]. En estos pacientes, el riesgo se acumula sobre todo durante el primer año, y tiene más relación con las dosis elevadas al inicio del tratamiento que con la dosis total acumulada [44;45].

Se han descrito también casos de ONA tras la administración en bolo de corticoides a altas dosis, si bien es menos constante que con el tratamiento corticoideo prolongado [46]. La incidencia de ONA en pacientes neuroquirúrgicos tratados con altas dosis de dexametasona en breves periodos de tiempo para tumores cerebrales, edemas cerebrales o

meningitis, es aproximadamente del 0,3% [16]. En la literatura hallamos artículos que incluso lo relacionan con la aplicación de corticoides tópicos [47], intrarticulares [48] o inhalados [49].

El riesgo de necrosis se produce durante el primer año de tratamiento con corticoides, entre los 3,1 – 4,5 meses de media después del inicio del tratamiento [44]. Un estudio sobre la concentración sanguínea del complejo inhibidor de la plasmina (plasmin-alfa2-plasmin inhibidor complex), que es un indicador “in-vivo” de la generación de trombina y plasmina, demostró que tras la administración de corticoides, en pacientes que sufrieron ONA posteriormente, existía un aumento de este complejo a los 20 días de inicio del tratamiento y el número de articulaciones afectadas se correlacionaba significativamente con la concentración en sangre de dicho complejo. El autor sugiere que la determinación de dicho complejo a los 20 días de inicio del tratamiento podría utilizarse como screening del riesgo de padecer osteonecrosis en pacientes en tratamiento con corticoides [50]. Las primeras imágenes de edema óseo en la cabeza del fémur tras la administración de corticoides por un trasplante renal, se ha comprobado que se producen antes de las 12 semanas, reafirmando lo antes citado acerca del riesgo de necrosis [51].

La dosis de corticoides necesaria para el desarrollo de una ONA no es constante. Se ha calculado que durante los primeros 6 meses de tratamiento corticoideo, por cada aumento de 10 mg/día de prednisona vía oral aumenta la posibilidad de desarrollo de ONA en un 4,6%. La dosis en bolo necesaria para desarrollar la enfermedad no ha podido ser cuantificada [46]. Dosis acumuladas mayores de 2000 mg de metilprednisolona, 1900 de hidrocortisona o 13340 de equivalentes a hidrocortisona o un tratamiento de más de 18 días, se asocian con mayores posibilidades de desarrollo de ONA en pacientes que sufren Síndrome Severo Agudo Respiratorio (SARS) [52].

La administración de corticoides se ha asociado también a la osteonecrosis multifocal, enfermedad en la cual se detecta necrosis ósea en más de tres localizaciones anatómicas en el 91-94% de los casos [5;53]. También se ha relacionado con la localizada aisladamente en la rodilla, húmero y astrágalo [54-57].

No obstante, a pesar de estas asociaciones, el mecanismo de producción de la ONA por los corticoides todavía no es conocido, aunque estudios de la vascularización venosa intraósea de la cabeza femoral, demuestran que éstas estaban más estenóticas u obliteradas en pacientes tratados con esteroides que en los que no lo estaban [38].

Las primeras teorías relacionaban la toma de corticoides con aumentos de presión en la cabeza femoral secundaria a la compresión extrínseca de los vasos epifisarios producida por el aumento de tamaño de los adipocitos en la cabeza femoral [58;59]. Estudios morfológicos recientes confirman este aumento de tamaño de los adipocitos en las cabezas femorales que han sufrido osteonecrosis por corticoides [60;61].

Experimentalmente se ha comprobado en modelos porcinos que dosis altas de corticoides, disminuyen el flujo sanguíneo de la cabeza femoral y aumentan el fibrinógeno comparado con los controles [62], y que en ratas los corticoides disminuyen el flujo de la arteria femoral [63]. En pacientes afectados de LES en tratamiento corticoideo de larga evolución, la vascularización de la cabeza femoral está disminuida respecto a pacientes sanos [64].

Otros estudios apoyan la idea de la apoptosis inducida en osteocitos y osteoblastos por los corticoides, demostrada al comparar ONA secundarias a corticoides con las aparecidas tras traumatismos y en pacientes alcohólicos [65]. Asimismo se han asociado con una disminución del células precursoras mesenquimales en la cabeza femoral [66;67], ya que se ha detectado una menor capacidad proliferativa osteoblástica en la zona intertrocantérea comparada con pacientes que

padecen coxartrosis [68] y una disminución de la cantidad de osteocitos distales al trocánter menor comparado con caderas artrósicas [69].

El exceso de corticoides también provoca una disfunción en el endotelio de los vasos suprimiendo la producción de óxido nítrico (NO), lo que disminuye la perfusión periférica, pudiendo ser ésta la causa del origen de la ONA [70;71]. Estudios en conejos han demostrado que tras la administración de corticoides se produce una lesión oxidativa ósea en la diáfisis femoral previa a la aparición de la necrosis, lo que sugiere que con tratamientos destinados a disminuir la lesión oxidativa, disminuiría la incidencia de osteonecrosis [72].

El hecho de que no existan cifras estándar de la dosis necesaria de corticoide para desarrollar ONA, hace suponer que debe existir una predisposición para el desarrollo de ésta. Los corticoides son metabolizados en el hígado por la enzima hepática P450 3A, así es de suponer que una baja actividad de dicha enzima desencadena un aumento de corticoide libre en sangre, con el consiguiente aumento de probabilidad de sufrir ONA. Se ha comprobado una disminución de la actividad de esta enzima en pacientes con osteonecrosis secundaria a corticoides [73] y un aumento en la incidencia y en el tamaño de las lesiones necróticas en conejos tratados con corticoides a los cuales se les había modificado dicha enzima [74]. También se ha estudiado el polimorfismo genético de la “cAMP-responsive element binding protein-binding protein” (CBP), encontrando un 32,4% de alelos A/G en pacientes con ONA tras la toma de corticoides frente a un 14,6% en pacientes sanos [75]. En pacientes trasplantados de riñón, en cuyo tratamiento se usan corticoides a altas dosis, se ha observado que los polimorfismos ABCB1 C3435T y G2677T/A de la proteína transportadora (P-gp), disminuyen la incidencia de ONA [76]. Sin embargo estudios previos en la literatura en este mismo grupo de pacientes no hallaron un aumento de la fracción libre de la prednisona o de la prednisolona [77]. También se ha detectado en el mismo tipo de pacientes, distintos polimorfismos genéticos para proteínas del metabolismo lipídico, como la ApoB C7623T

y el CBP (rs3751845) que predisponen a la ONA [78]. La apolipoproteína A es importante tanto en el metabolismo lipídico como en el sistema de coagulación y la fibrinólisis [79].

Todos estos polimorfismos genéticos, pueden anticipar la aparición de ONA tras tratamiento corticoideo.

1.4.2 ALCOHOL

La prevalencia de alcohólicos entre la población afecta de osteonecrosis de cadera es conocida desde hace años [36;80] situándose entre el 10% y el 74% según las series [8;59;81-83], estando afectados aproximadamente entre el 0,3-5% de los alcohólicos en tratamiento por su dependencia [84;85]. El por qué es tan baja la incidencia entre alcohólicos con ingestas semanales similares de alcohol es desconocido, se postula que puede haber una predisposición genética o que puede ser una enfermedad multifactorial, pues la ingesta excesiva de alcohol se suele asociar a posibles factores comórbidos como la hiperlipidemia, la pancreatitis, el tabaco o las coagulopatias [86]. Se ha apreciado que los pacientes alcohólicos con enfermedad hepática, presentan mayor asociación con ONA que los que sufren pancreatitis aguda, son más jóvenes y además consumen más alcohol diario. Estos hechos parecen confirmar que estos pacientes constituyen una subpoblación distinta y parece probable que el desarrollo de complicaciones específicas en pacientes alcohólicos está determinada por múltiples genes, la mayoría de los cuales no se conocen [87].

Las primeras hipótesis asociaban la osteonecrosis con embolismos grasos secundarios al alcoholismo, pues encontraron un aumento de lípidos tanto en la cabeza femoral como en el hígado, músculos o arterias [88-90]. Más tarde se asoció la osteonecrosis a la hiperlipoproteinemia secundaria al alcoholismo, por su posible evolución a arterioesclerosis y

subsiguiente osteonecrosis, no encontrándose relación con alteraciones del ácido úrico o metabolismo glucídico [91-93]. El embolismo graso intraóseo sería el desencadenante de un proceso trombótico que desencadenaría una coagulación intravascular focal, originaria de la isquemia ósea [94].

Por otra parte el aumento de cortisol sanguíneo tras el consumo excesivo de alcohol, sugiere un mecanismo común a la ONA secundaria a los corticoides [95;96].

En los últimos años la literatura se centra más en demostrar las alteraciones en la diferenciación de las células mesenquimales progenitoras de los osteoblastos de la médula ósea de cresta iliaca de pacientes con ONA secundaria a corticoides o alcohol comparadas con los que no tenían estos factores predisponentes. Éstas fueron descritas en 1997 por Hernigou [97], sugiriendo que las alteraciones de esta actividad no se circunscriben solo a la cabeza femoral, si no que se producen en la médula ósea de todo el esqueleto.

El alcohol induce un aumento de lípidos peroxidados en el suero, de los triglicéridos y del colesterol, así como una disminución en la actividad de la enzima superóxido dismutasa. Histológicamente hay una infiltración grasa del hígado y un aumento de la adipogénesis de la médula ósea, hallando también en el hueso subcondral de la cabeza femoral un aumento e hipertrofia de los adipocitos y una disminución de la hematopoyesis. Experimentalmente se ha demostrado en conejos, que bajo los efectos del alcohol las células disminuyen la actividad de la fosfatasa alcalina y la expresión de la osteocalcina. Se ha sugerido tras el hallazgo de depósitos lipídicos en osteocitos, que estos producen picnocitosis y muerte celular induciendo a la osteonecrosis [94]. En cultivos de células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea humana en presencia de alcohol, se ha apreciado una disminución en la expresión génica en la síntesis proteica de la línea osteogénica [98], mientras que aumenta la diferenciación adipogénica de estas mismas

células [99;100]. Esto mismo se ha comprobado comparando osteocitos obtenidos de pacientes con ONA y tras fractura de cadera [101]. No obstante existen trabajos en los cuales no se hallan anomalías en la diferenciación osteogénica [102].

La dosis de alcohol ingerida necesaria para catalogar de alcohólico a una persona es variable, dependiendo tanto del IMC, del sexo, de la etnia, y de la susceptibilidad genética. Además, la definición de alcoholismo se relaciona más con la dependencia psicológica de éste que con la dosis de etanol. Está comprobado que una cifra mayor de 160 ml de alcohol diario, produce daño hepático [103]. La OMS define el alcoholismo como la ingestión diaria de alcohol superior a 50 gramos en la mujer y 70 gramos en el hombre (una copa de licor o un combinado tiene aproximadamente 40 gramos de alcohol, un cuarto de litro de vino 30 gramos y un cuarto de litro de cerveza 15 gramos). El consumo de alcohol semanal se calcula según el etanol contenido por cada tipo de bebida. Si bien la dosis de alcohol diaria para el desarrollo de ONA es variable, se ha comprobado en la población japonesa, que un bebedor de más de 400 ml de alcohol por semana, tiene 11 veces más posibilidades de desarrollarla que un no bebedor, y que este riesgo aumenta con el paso de los años. Una paciente que ingiere entre 400-1000 ml alcohol/semana, tiene 9.8 posibilidades más que un no bebedor de padecer una ONA, y si dicha ingesta es mayor de 1000 ml alcohol/semana el riesgo relativo es 17.9 veces mayor [86]. La importancia de la cantidad total de alcohol ingerido en el tiempo está refrendada por su asociación con estadios avanzados en la afectación hepática [104].

Hasta la fecha se han realizado dos estudios sobre polimorfismos genéticos de las enzimas catabolizadoras del alcohol, buscando una posible predisposición genética en el subgrupo de alcohólicos que han desarrollado una ONA. Estudios previos relacionaron los polimorfismos con enfermedades relacionadas con el abuso crónico del alcohol [105;106]. Pero ni los polimorfismos de la enzima alcohol deshidrogenasa

2 (ADH2), ni las de la aldehído deshidrogenada 2 (ALDH2), han mostrado resultados significativos en la población japonesa [107;108].

1.4.3 LUPUS

La asociación entre el lupus eritematoso sistémico (LES) y la necrosis avascular es conocida desde el año 1960 [109], en las que se presentaron 11 casos de ONA sobre una población de 400 pacientes con LES. La incidencia de ONA en pacientes afectados de LES varía según las series entre el 2,8% y el 40%, siendo del 14,5% en la serie prospectiva más larga [110]. Se calcula que el 10% de todos los pacientes con la enfermedad requerirán algún tratamiento quirúrgico en sus caderas [111].

El factor que con más frecuencia se ha asociado al desarrollo de una ONA en toda la literatura es el tratamiento con corticoides [112;113], si bien ocasionalmente también puede aparecer en ausencia de éstos. Es difícil no encontrar esta asociación en los pacientes afectados de lupus, pues la mayoría están sometidos a tratamiento corticoideo. La dosis necesaria para el desarrollo de ONA no ha podido ser cuantificada, aunque si se ha relacionado mediante estudios prospectivos con RM, que es mayor en sujetos que recibían altas dosis temporalmente [114]. Recientemente también se ha señalado como factor de riesgo mayor la propia actividad de la enfermedad [115].

No está clara la asociación de la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos - anticardiolipina (aCL) y el anticoagulante lúpico (AL) - en pacientes con lupus y ONA, pues si bien existen estudios que encuentran esta asociación [116;117], otros no la hallan [110;118-120]. Nagasawa y cols. investigaron retrospectivamente la ONA en 111 pacientes con LES, comprobando que el porcentaje de pacientes con aCL positivos fue mayor entre los que padecían ONA respecto a los que no la padecían [121]. Estos anticuerpos están vinculados a trombosis de vasos de todos los

tamaños, en diferentes órganos [35], por lo que una microvasculopatía de las arterias terminales de los huesos, reforzaría el papel de estos anticuerpos en el desarrollo de la ONA. Mont y cols. encontraron esta asociación (aCL-ONA) en la población caucasiana pero no en afroamericanos, pudiendo explicarse este hecho por las variaciones étnicas e interindividuales de los valores base. En este mismo estudio llama la atención la alta incidencia de tromboflebitis (14%) y vasculitis (40%) de la población lúpica con ONA [117]. Este hecho respalda la asociación de trombosis y daño endotelial en el mecanismo patofisiológico del desarrollo de la ONA. Korompilias y cols. en un estudio sobre 216 pacientes, detectaron un aumento de estos anticuerpos en el 26,7% de los sujetos enfermos y en solo en el 1% de los sanos, si bien en casi todos los casos eran aumentos leves o medios de los títulos [122]. Hay que recordar que no existe una correlación directa entre la aparición de episodios tromboembólicos y la concentración elevada de los aCL o con la severidad del episodio, sino con la presencia o no de éstos [123].

En décadas pasadas, se propusieron también otros factores de riesgo como los émbolos de grasa, la hiperlipidemia o el fenómeno de Raynaud [42;90;124;125], que no se han visto refrendados por los estudios actuales.

Recientemente se ha asociado el polimorfismo genético MDR1 (C3435T, G2677T), que codifica el transportador de múltiples fármacos glicoproteína-P, en pacientes chinos afectados de lupus en tratamiento corticoideo [126].

Otra entidad con la que se relaciona la ONA es el síndrome antifosfolípido [127;128], que se define como la asociación de trombosis arteriales o venosas de pequeños vasos o abortos de repetición, en presencia de aCL, AL o Ac anti-beta2-glicoproteína I en suero [129]. Este síndrome puede ser secundario cuando se asocia a LES o primario cuando no se encuentra dicha asociación.

La ONA se puede detectar tanto en el secundario a LES, sin duda en relación con la toma de corticoides, como en el primario, en cuyo tratamiento no suelen estar incluidos los mismos. La incidencia de ONA asintomática en el síndrome primario es aproximadamente de 2 al 20%, pudiendo incluso ser la primera manifestación [130;131]. Se asocia a la aparición de livedo reticularis y a pacientes más jóvenes. De nuevo en esta patología no es posible relacionar el desarrollo o no de ONA con la detección de un mayor número de anticuerpos antifosfolípidos.

Ya se ha comentado la relación de la osteonecrosis multifocal sintomática con la toma de corticoides (91-94%), si bien hay que recordar que en determinadas ocasiones no coincide con la ingesta de éstos ni con la presencia de LES (31-38%). La enfermedad multifocal aparece en el 3% de los pacientes diagnosticados de ONA, con una media de 6.2 articulaciones lesionadas. La articulación más frecuentemente afectada es la cadera (91%), siendo la lesión bilateral en casi todos los casos. Por frecuencia de aparición la segunda articulación más afectada es la rodilla (87%), y después el hombro (72%) y el tobillo (32%) [132]. La aparición en la RM es coincidente en el tiempo, pero no así los síntomas clínicos, por lo que ante la sospecha de osteonecrosis multifocal se debe realizar una RM de todas las articulaciones. De esta forma podemos llegar a un diagnóstico exacto de la extensión y realizar tratamientos preventivos, pues el estudio radiográfico puede no revelar la presencia de la afectación articular [52].

1.4.4 ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

En el proceso de aparición de la osteonecrosis, se produce una alteración de la coagulación en la microcirculación intraósea (capilares y venas sinusoidales), que progresa hasta desarrollar una trombosis venosa y menos comúnmente, una oclusión arterial retrógrada. La aparición de este estado de hipercoagulabilidad patológico es

consecuencia de la activación anómala de la coagulación por diversos factores de riesgo [133].

Fue Phemister en 1934 el primer autor que propuso como origen de la osteonecrosis atraumática, una posible alteración vascular que desencadenaría a una trombosis y un embolismo en los pequeños vasos intraóseos de la epífisis femoral [134]. Esta asociación llevó a autores posteriores a usar términos como “necrosis avascular” o “necrosis isquémica”. En 1961, Nilsson y cols. publicaron un artículo sobre un paciente de 28 años con historia de trombosis, niveles altos del inhibidor del plasminógeno activado y osteonecrosis [135]. Años más tarde, en 1969 Boettcher estudió 50 pacientes con ONA, realizando una batería de pruebas de coagulación a 30 de ellos [124]. Este autor detectó alteraciones de al menos un prueba de los test de coagulación de todos los pacientes, y alteraciones clínicas que sugerían patología trombótica en varios de ellos, tales como hematomas espontáneos, sangrados excesivos, púrpuras, petequias o trombosis en MMII. Describió a sus pacientes como “enfermos multisistémicos”, siendo la ONA un problema menor en el contexto de la enfermedad sistémica. En 1971, Jones fue quien describió una vía única común en el desarrollo de la osteonecrosis asociada a varios tipos de etiología, que era la coagulación intravascular con formación y propagación de un trombo de fibrina en la zona ósea subcondral, lo que originaría dicha osteonecrosis [136]. Desde entonces múltiples estudios han descrito alteraciones en la hemostasia en pacientes con osteonecrosis [81;137]. Hoy en día se considera la osteonecrosis como una posible vía común de necrosis ósea a la que se llega a partir de un grupo multifactorial de trastornos [8].

Van Veldhuizen y cols. tras analizar a 4 pacientes con ONA, detectaron hipofibrinólisis en todos ellos, con aumento del inhibidor del plasminógeno (PAI-I) e hipertrigliceridemia [138]. Glueck y cols. en 1993 describieron el caso de un paciente que sufrió osteonecrosis multifocal asociado a un aumento del PAI-I de tipo familiar [139]. Tras éste, publicó el caso de 2 hermanos afectados de ONA bilateral en una familia con este

defecto congénito [140]. Un año más tarde el mismo autor, tras estudiar 30 pacientes con ONA, encontró un aumento del PAI-1 sin relación con ningún factor etiológico, así como un aumento de la Lp(a) en pacientes con ONA secundaria, teniendo el 87% del total de los pacientes estudiados alguna de estas anomalías [141]. El aumento del PAI-1 es causa de hipofibrinólisis conocida [142-145] tanto la forma congénita como la adquirida asociada a hiperlipidemia o a un aumento de la Lp(a) [146].

Al estudiar niños afectados de la enfermedad de Perthes, versión infantil de la osteonecrosis de cadera del adulto según algunos autores, se apreció una disminución de la Proteína C y S, o un aumento del PAI-1 en más de la mitad de los casos que habían estudiado [147]. Choi y cols. al comparar niños sanos con niños afectados de Perthes, confirmaron este hecho [148]. Esta misma asociación se encontró en pacientes afectados de osteonecrosis mandibular [149;150].

Glueck y cols. en 1997 compararon diferentes parámetros relacionados con la hemostasia en pacientes afectados de ONA con pacientes sanos. Apreció un aumento superior al límite de normalidad del PAI-I en el 24.1% de los casos versus 6,9% en los controles, resistencia a la proteína C activada en el 9,7% de los enfermos versus 0% de los sanos, la proteína C 12,9% sanos versus 0% controles, y la Lp(a) 51,6% sanos versus 20% controles. Detectó alteraciones de estos factores en el 74% de los pacientes con ONA, aumentando hasta el 83% en aquellos pacientes con ONA sin factores predisponentes conocidos [151].

Jones y cols. publicaron un estudio en el cual el PAI-1 estaba aumentado en el 42% de los pacientes enfermos y en el 3% de los sanos. La concentración media en los casos en que estaba aumentado era de 19.4 U/ml, mientras que era de 7.1 U/ml en los controles [136]. En pacientes con enfermedades reumáticas que precisaron altas dosis de corticoides se apreció un aumento del PAI-1 significativo tras el inicio del tratamiento, en los pacientes que desarrollaron ONA con respecto a los

que no la desarrollaron [50]. En buceadores, que desarrollan osteonecrosis por émbolos gaseosos secundarios a la descompresión, el aumento de PAI-1 es el único factor independiente, además de la profundidad a la que se bucea, que está relacionado con la ONA [152].

Estudiando el DNA mediante PCR, se ha demostrado que el polimorfismo homocigoto 4G/4G del gen del PAI-1, se asocia con un aumento de éste. Este polimorfismo se ha relacionado con el 40% de los pacientes con ONA frente al 20% de los controles sanos [119]. En otro estudio posterior el genotipo normal 5G/5G se encontró en el 11% de los pacientes enfermos versus el 36% de los sanos, el genotipo heterocigoto 4G/5G en el 56% de los enfermos versus el 44% de los sanos y el genotipo homocigoto 4G/4G en el 33% de los enfermos versus 20% de los sanos [153]. En pacientes trasplantados renales también se constató éste hecho. En este tipo de pacientes, cuyo tratamiento con altas dosis de corticoides favorecen la ONA, se ha encontrado el genotipo homocigoto 4G/4G en el 60,3% de los pacientes que presentan la enfermedad, mientras que en los que no la desarrollaron, este genotipo apareció en el 17,3% de los pacientes [41]. El mismo diseño de este estudio fue repetido por Asano y cols. en Japón, sin encontrar diferencias en la aparición del genotipo 4G/4G en los trasplantados renales que habían desarrollado ONA y los que no la padecían. La explicación a este hecho según estos autores, fue la mayor prevalencia de este polimorfismo en la población japonesa (20% en raza blanca y 38% en japoneses) [154]. No solo se ha estudiado el polimorfismo del PAI-1 4G/5G, también se ha encontrado la relación con el polimorfismo del PAI-1 GA/AA en niños a los cuales se les trató con corticoides por leucemias. En este subgrupo de pacientes que desarrollaron la enfermedad el 26,9% presentaba el genotipo PAI-1 GA/AA, mientras solo lo presentaban el 11,7% de los controles [155].

La disminución de la concentración plasmática de proteína S y proteína C, están asociadas a trombosis venosas recidivantes [156]. En el año 2001 se publicaron los resultados de un estudio de casos y controles

en los que halló un nivel de proteína S disminuido en el 23% de los casos respecto al 3% de los controles [153]. Zalavras y cols. tras estudiar una serie de 64 casos no encontraron valores inferiores al rango patológico de ésta proteína (menos del 60%), aunque si niveles más bajos que en el grupo control [157]. Jones y cols. tras medir la concentración de 9 factores relacionados con la coagulación, no encontraron diferencias significativas respecto al grupo control en la concentración plasmática de la proteína S libre y de la proteína C [158]. Korompilias en una muestra de 261 pacientes, halló niveles disminuidos de proteína S en el 4,6% de los pacientes, y dentro del rango de la normalidad todos los controles [159]. El déficit de proteína S es congénito o adquirido, pudiendo ser agravado por agentes externos como los estrógenos, que pueden alterar la cascada de la coagulación y provocar ONA en pacientes con cifras basales previas normales [160].

La osteonecrosis multifocal se ha relacionado con el déficit heterocigoto familiar de la proteína S aislado [161], o asociado a hiperhomocisteinemia [162]. En la literatura solo encontramos un estudio en el que se asocian niveles plasmáticos de proteína C disminuidos con la ONA. En este trabajo el 12,9% de los pacientes con ONA presentaban una disminución patológica de la misma [151]. Por el contrario en la serie más larga estudiada de ONA (216 pacientes), no se halló ningún caso con éste déficit [159].

La resistencia a la actividad anticoagulante de la proteína C activada (R-PCa), que fue reconocida en 1993 como la anomalía más prevalente en los pacientes con eventos tromboembólicos y está aumentada en más de la quinta parte de los pacientes con trombofilia, si tiene una presencia elevada en pacientes afectos de ONA [25;163]. Este defecto hereditario (de rasgo autonómico dominante) suele residir en el factor V procoagulante (mutación Arg 506-Gln) aunque no siempre [164]. La frecuencia del factor V de Leiden en la población sana varía desde el 1% hasta el 10% según la localización geográfica [29].

En la primera serie publicada de casos y controles que relaciona la ONA con alteraciones de la trombofilia y la hipofibrinólisis [151], la prevalencia de la R-PCa en enfermos era del 9,7% y del 0% en los sanos. En el trabajo siguiente del mismo autor, solo encontró el factor V de Leiden en un paciente de toda la muestra (36 pacientes) [165]. En una serie mayor (72 casos), el 18% de los pacientes eran heterocigotos comparado con el 4,6% de los sanos [166]. Un estudio de casos y controles realizado en Suecia, donde la prevalencia de la mutación es más frecuente, se encontró que el 14% de los pacientes y el 11% de los voluntarios sanos presentaban la mutación G1691A del factor V. En este trabajo es más destacable el hecho de que en pacientes sin antecedentes de alcoholismo o tratamientos con corticoides, se halló una prevalencia de la mutación del 22,8%, mientras que en los que si que tenían estos antecedentes era del 3,5%. Se recoge en este mismo estudio que, en el grupo de pacientes sin antecedentes de ingesta de corticoides o alcoholismo, el 17% de los mismos habían sufrido cuando se realizó el estudio algún episodio tromboembólico, siendo la frecuencia ajustada a la edad en Suecia del 4%, hecho que relaciona clínicamente la ONA sin antecedentes con las alteraciones de la coagulación [167]. El mismo autor encontró elevada su prevalencia en pacientes afectados de osteonecrosis de rodilla 36,8% comparado con el 10% de la población sueca [168]. Chang y cols. llevaron a cabo un estudio en población Coreana sin encontrar esta mutación, confirmando la idea de que el riesgo genético para la ONA varía entre las distintas etnias [169], tal como lo hacen los fenómenos tromboembólicos y la prevalencia de esta mutación en población [24]. El aumento de la R-PCa en un estudio posterior más amplio realizado en EEUU, se encontró en el 50% de los pacientes con ONA y solo en el 7,5% de los sanos [159]. Por su parte Celik y cols. no encontraron significativo la prevalencia del factor V de Leiden en pacientes que desarrollaron ONA tras un trasplante renal [170]. No obstante, Ekmekci y cols. encontraron la mutación en el 31,6% de los pacientes tras un trasplante hepático y solo en el 7,9% de los sanos [40]. En un estudio publicado en marzo de este mismo año, la R-PCa estaba elevada en el 16% de los pacientes afectados de ONA relacionada con

alcohol o ingesta de corticoides mientras que en los controles sanos solo se encontraba elevada en un 3% [171]. Asimismo, la ONA tras tratamiento con altas dosis de corticoides por Síndrome Severo Agudo Respiratorio (SARS), presenta niveles de R-PCa mayores que en sujetos sanos [172].

La prevalencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina, que aumenta en un 115% la protrombina circulante, dada su menor prevalencia en comparación con otras mutaciones como la del factor V de Leiden, está menos relacionada con la ONA. Aún así, dos estudios si que detectan un aumento de esta mutación en sus series, pero solo en el subgrupo de ONA no relacionada con alcohol o la ingesta de corticoides [167;173]. Ekmekci y cols. en un estudio realizado en Turquía, encontraron la mutación en el 10,5% de los trasplantados hepáticos que desarrollaron ONA, y en ningún caso de sus controles [40]. Recientemente Chang en su grupo de pacientes coreanos, no encontró esta mutación ni en los casos ni en los controles [169].

Otro factor protrombótico asociado a ONA, es el déficit hereditario de la antitrombina, descrito por primera vez en un paciente afecto de trombosis del seno sagital y osteonecrosis multifocal [174], aunque previamente se había descrito este déficit en un caso de osteonecrosis vertebral tras quimioterapia [175]. El déficit de esta glicoproteína inhibidora de la coagulación no había sido detectado en estudios de casos y controles realizados en pacientes afectados de ONA [153;176;177], pero si se había observado unos niveles menores respecto los controles [172;178].

La mutación 677C>T de la 5,10-methylene-tetrahydrofolato reductasa (MTHFR), enzima que participa en la generación de la homocisteína y que se ha relacionado con hiperhomocisteinemia, es un factor de riesgo genético para la aparición de trombosis [179;180]. Blanche y cols. en el año 2001 describieron el caso de una paciente con ONA bilateral e historia familiar de trombosis, con el único hallazgo analítico patológico de

un valor de homocisteína en sangre de 29 micromol/l (normal <15 micromol/l) y que era homocigota para la mutación C677T [181]. Buchel y cols. años más tarde presentaron un caso de un paciente que sufrió trombosis de la vena porta y osteonecrosis bilateral de caderas debido a hiperhomocisteinemia asociada a la homocigosis de C677T [182]. Glueck y cols. en el año 2001 en un estudio de casos y controles, encontraron un aumento de la homocisteína en el 20% de los pacientes enfermos comparado con el 5% de los sanos [153]. Zalavras en el año 2002 demostró que en pacientes con ONA, los homocigotos de la mutación antes citada eran el 18,2% respecto al 10% hallado en el grupo control, y en el subgrupo de ONA sin relación con alcohol ni corticoides, el 26% respecto al 10% de los controles [183]. Chang en población Koreana volvió a encontrar aumento estadísticamente significativo del genotipo homocigoto C677T en su población enferma comparándolo con los voluntarios sanos, pero no encontró relación con el genotipo A1298C de la metilentetrahidrofolato reductasa [169].

El nivel de lipoproteína A (Lp(a)) en sangre, es un factor asociado a hipofibrinólisis, trombofilia y ateromatosis. La primera relación entre esta lipoproteína y la ONA en la literatura se debe a un artículo del año 1994, en el que se detectaron altos niveles de Lp(a) en 14 de 18 pacientes con ONA sin hallarse estos valores en el grupo control [140]. En un estudio posterior con 59 pacientes afectados de ONA, la Lp(a) estaba elevada en el 28% de los casos comparada con el 13% de los sanos [119]. Zalavras encontró esta asociación tanto en el subgrupo de pacientes que ingerían con corticoides o alcohol, 27,5%, como en los que no tenían estos antecedentes 23,5% [173]. Sin embargo esta asociación no se ha encontrado en estudios sucesivos [158;184]. En un estudio realizado en la población húngara, los niveles plasmáticos de Lp(a) eran 2 veces mayores en ONA relacionada con corticoides o alcohol y 3 veces mayor en los que no se encontraba esta relación [185]. En un análisis más amplio de 216 pacientes, el nivel fue mayor de 35 mg/dl en el 27,3% de los pacientes y en el 12,5% de los sanos [159]. En mayo de 2008, se ha publicado un artículo en el que las cifras de Lp(a) en pacientes con ONA

no relacionada con corticoides ni alcohol, están elevadas en el 36% de los pacientes y solo en 18% de los sanos, no habiéndose detectado un aumento de cifras significativo en la ONA relacionadas con alcohol o corticoides [171].

Miyanishi midió la ratio apolipoproteína B/apolipoproteína A1 y halló una asociación significativa para el desarrollo de ONA de esta ratio, no existiendo esta relación en pacientes sanos, con ONA postraumática y con artrosis de cadera [186]. Hirata y cols. identificaron una fuerte asociación del peso molecular de la apolipoproteína (a), con el desarrollo de ONA tras trasplante renal, así detectaron que la isoforma de menor peso molecular (<580 kDa) estaba fuertemente asociada a la aparición de esta complicación y no los niveles de Lp(a). No obstante los valores medios de la Lp(a) eran más elevados en los casos que en los controles, aunque no eran estadísticamente significativos [79].

Un último factor que se ha asociado últimamente es el factor VIII de la coagulación. Glueck y cols. en el año 2008, encontraron valores mayores del 150% de la media en pacientes con ONA [171]. Los niveles de éste factor, aunque están determinados genéticamente, pueden variar en función de la edad, raza, diabetes, hipertensión o el hábito tabáquico [187].

Además de la asociación de cada uno de los factores protrombótico o hipofibrinolíticos con la ONA descritos, la asociación de estos factores en los grupos de pacientes comparados con los controles sanos, refuerzan más esta relación fisiopatológica entre los factores y la enfermedad. Las alteraciones hemostáticas que más se asocian con la ONA en los diversos trabajos son: el aumento del PAI-1, el aumento de la lipoproteína A y la resistencia de la proteína C activada. Las otras alteraciones, por su baja frecuencia se encuentran menos habitualmente citadas. Estas alteraciones al igual que ocurre con otros eventos tromboembólicos, varían mucho geográficamente. Aunque son múltiples las publicaciones que describen esta asociación, hay que reseñar que existen trabajos

recientes que no encuentran relación estadística entre la enfermedad y las alteraciones de la coagulación [169;170]

1.4.5 OXIDO NITRICO

El óxido nítrico (NO) fue descrito originalmente como un vasodilatador producido por el endotelio, pero más tarde se ha descubierto que juega un papel importante en muchos otros ámbitos fisiopatológicos. La isoforma del óxido nítrico sintetasa predominante en el hueso humano, es la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), siendo la bNOS y la iNOS menos frecuente. Se ha comprobado que su deficiencia en ratones, atenúa la reactividad vascular, favorece la agregación plaquetaria, reduce la movilización de las células progenitoras endoteliales, dificulta la angiogénesis, disminuye la masa ósea y la formación de hueso [188], estando todas estas acciones posiblemente asociadas con la fisiopatología de la ONA. El nivel de eNOS en sangre, puede estar alterado por diferentes polimorfismos genéticos, asociándose éstos a enfermedades vasculares como la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio, la hipertensión arterial, el accidente cerebro-vascular y distintas enfermedades renales. Existen en la literatura 2 estudios que relacionan los polimorfismos de esta enzima con el desarrollo de ONA.

Koo y cols. en el año 2006 estudiaron 103 pacientes afectados de ONA en Korea [189] analizando la presencia de 2 polimorfismos que cambian la expresión de eNOS y disminuyen su actividad enzimática. Estos son el polimorfismo de repetición 27-bp en el intrón 4 y el polimorfismo Glu298Asp (G894T) en el exón 7. Encontraron una asociación significativa entre el primer polimorfismo y la aparición de ONA comparada con pacientes sin osteonecrosis, así como una mayor proporción de pacientes expuestos al humo del tabaco en los pacientes con la enfermedad.

Glueck y cols. en el año 2007 estudiaron en 95 pacientes afectados de ONA, el polimorfismo T-786C de la enzima eNOS [190], que está asociada a la afectación arterial y venosa en la enfermedad de Buerger [191]. La mutación de la timina por la citosina en el nucleótido -786 del gen que codifica la eNOS, es la responsable de una reducción de su actividad, disminuyendo la producción de óxido nítrico [192;193]. En este trabajo se tomó en cuenta si el paciente era fumador o no, pues el hábito tabáquico se asocia con reducciones del NO [194;195]. La frecuencia del alelo mutante de la eNOS en pacientes afectados de ONA sin relación con el alcohol o los corticoides fue del 49%, superior al 17% de los controles y al 30% de los pacientes con ONA relacionada con alcohol o corticoides. También se comprobó que el tabaquismo es un importante factor sinérgico para la aparición de ONA asociado al polimorfismo T-786C de la eNOS [190].

1.4.6 MODIFICACIONES GENÉTICAS DE OTRAS MOLÉCULAS CON ACCIÓN VASCULAR

Además de los polimorfismos estudiados sobre proteínas de la coagulación y de los relacionados con el metabolismo de los corticoides, del alcohol o de la ON sintetasa (NOS), otros polimorfismos genéticos se han asociado también con la ONA:

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un inductor de la angiogénesis, que se ha relacionado con diversas enfermedades como la inflamación, procesos isquémicos como la retinopatía diabética, el cáncer de próstata o de mama, también se ha asociado a la ONA. Kim y cols. encontraron en su muestra de la población coreana una asociación entre la aparición de ONA con el polimorfismo-634G>C de dicho factor [10]. La inoculación de este factor (VEGF) en la arterias de conejos, a los cuales se había inducido osteonecrosis, desencadenaba un área mayor de neoangiogénesis en la zona necrótica que en el grupo control [196].

Los polimorfismos del factor inductor de la hipoxia HIF1alpha, también han sido estudiados en la población coreana, encontrando relación de esta variabilidad polimórfica con la aparición de la ONA no relacionada con alcohol o corticoides, sobre todo en varones [9].

Los polimorfismos del gen de la catalasa (CAT), una enzima antioxidante, han sido asociados con enfermedades como la hipertensión [197] o la diabetes mellitus [198] y también ha sido estudiado en la osteonecrosis de cadera, apoyando la idea de la influencia del estrés oxidativo en la etiopatogénia de la osteonecrosis de cadera [12].

Se ha descrito también una rara forma de esta enfermedad relacionada con otro polimorfismo, la osteonecrosis familiar, en la que se han representado 3 familias con 32 miembros vivos afectados de osteonecrosis. La variación genética que la produce es en el gen, el COL2A1, que codifica el colágeno tipo II [199].

1.4.7 TABACO

Ya se han nombrado previamente los posibles mecanismos fisiopatológicos que relacionan la ONA con el hábito tabáquico. La influencia sobre el PAI-1, el factor VIII de la coagulación, y sobre el óxido nítrico está ampliamente contrastada en la bibliografía, siendo las teorías similares a las que lo relacionan con la génesis de la arterioesclerosis y las trombosis arteriales [200]. También se ha estudiado su posible efecto aumentando el cortisol sanguíneo, lo que puede activar el mecanismo corticoideo para el desarrollo de la ONA [201;202], o sobre la apoproteína B y las IDL [203].

Pese a esto, es muy difícil saber la verdadera influencia del hábito tabáquico sobre la aparición de la ONA. La superposición a otros factores

de riesgo claros, tales como el alcoholismo o los corticoides, hacen difícil estudiar su verdadera relevancia.

Hirota y cols. en un estudio sobre 118 pacientes sin antecedentes de toma de corticoides, encontraron una clara asociación entre la aparición de la enfermedad y el hábito tabáquico, siendo éste de 20 cigarrillos/día (RR 4.7), sin embargo no hallaron una relación lineal en el consumo o en el tiempo, resultando su importancia como factor inmediato más que acumulativo. Este autor sugería la existencia de una predisposición por parte del paciente a desarrollar la enfermedad a partir de determinado número de cigarrillos/día [204]. Años atrás Matsuo y cols. en un estudio sobre 112 pacientes llegaron a la misma conclusión, y estimaron un riesgo relativo de 3.9 respecto a los controles sanos de padecer la enfermedad [86].

Estudios previos de casos y controles incluyendo pacientes que ingerían corticoides, demostraban una mayor prevalencia de fumadores y de número de cigarrillos/días en los pacientes que sufrían la enfermedad [205;206].

Por otra parte hay estudios que no encuentran ningún tipo de relación significativa con el tabaco, aunque sí hay mayor número de fumadores en su muestra, sin que existan datos estadísticos significativos respecto a cantidad cigarrillos/día o años de tabaquismo. Los autores señalan la dificultad para separar estadísticamente los distintos factores de riesgo como posible explicación de sus hallazgos [108;207].

La asociación del tabaco con la isquemia crónica de MMII es ampliamente conocida. Arlet y cols. tras realizar arteriografías a 118 de estos pacientes, hallaron un 42,8% de incidencia de ONA, si bien ésta era asintomática en casi todos los casos [208].

1.4.8 MORFOTIPO Y OCUPACIÓN

En los pocos estudios en que se han recogido datos del morfotipo de los pacientes, no existe concordancia entre los datos obtenidos. En 3 trabajos realizados en población asiática, el Índice de Masa Corporal (IMC) no parecía tener asociación clara estadística con el desarrollo de ONA [86;108;204]. Solo en una serie en población japonesa, se halló relación estadísticamente significativa e inversamente proporcional entre el IMC y la aparición de osteonecrosis, si bien en esta serie se excluyeron pacientes que habían recibido corticoides [207]. En los 3 estudios que recogen este dato en la población occidental, se aprecia sobrepeso en los pacientes enfermos respecto de los controles, aunque de nuevo esta diferencia tampoco es estadísticamente significativa [41;205;206].

Tampoco existe consenso respecto a la relación de los pacientes afectados con el tipo de trabajo, si bien se ha registrado que es más frecuente en trabajadores que consumen más energía en su actividad laboral trabajo (trabajadores físicos), ya que el consumo de alcohol y tabaco es mayor en este grupo, por lo que dejaría de ser una variable independiente para el desarrollo de la enfermedad [209].

1.5 DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos para la osteonecrosis de cadera fueron definidos por el comité de la ARCO (Association Research Circulation Osseous) en el año 1993 [4]. Los criterios a continuación reseñados, fueron redactados tras haber realizado un estudio multicéntrico de sensibilidad y especificidad:

- Colapso de la cabeza femoral sin afectación del espacio articular o anomalía en el estudio radiográfico del acetábulo (incluyendo el signo de línea creciente-“media luna”).
- Esclerosis marcada de la cabeza femoral sin reducción del espacio articular o anomalía acetabular en el estudio radiográfico.
- Área hipocaptante en zona de hipercaptación (“Frío en calor”) en escintilografía.
- Línea de baja intensidad en T1 (“signo de la doble línea”) o una doble línea en imágenes potenciadas en T2 con Resonancia Magnética (RM).
- Necrosis de trabéculas y médula ósea en el estudio histológico. (*Imágenes nº 1.2, 1.3 y 1.4*).

El diagnóstico definitivo requiere al menos 2 criterios positivos de los cinco señalados. Estos criterios aportan una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99%.

La sospecha de la enfermedad viene dada primero por la clínica, que puede variar en las distintas etapas y en función de los pacientes. Los pacientes están asintomáticos en las fases iniciales de la enfermedad o presentan dolor inguinal esporádico durante la marcha e incluso en reposo. Se trata de un dolor de características no claramente mecánicas en un principio y suele cursar con claudicación a la marcha. Estos datos clínicos en un varón de mediana edad con los antecedentes señalados,

debe hacernos sospechar esta patología. En la exploración se apreciará limitación de la flexión y de las rotaciones que son dolorosas. La sospecha diagnóstica debe ser seguida de un estudio radiográfico de calidad. Para la exploración radiográfica se realiza una proyección anteroposterior de pelvis incluyendo ambas caderas y una proyección de ambas caderas en posición de rana (proyección de Lowenstein).

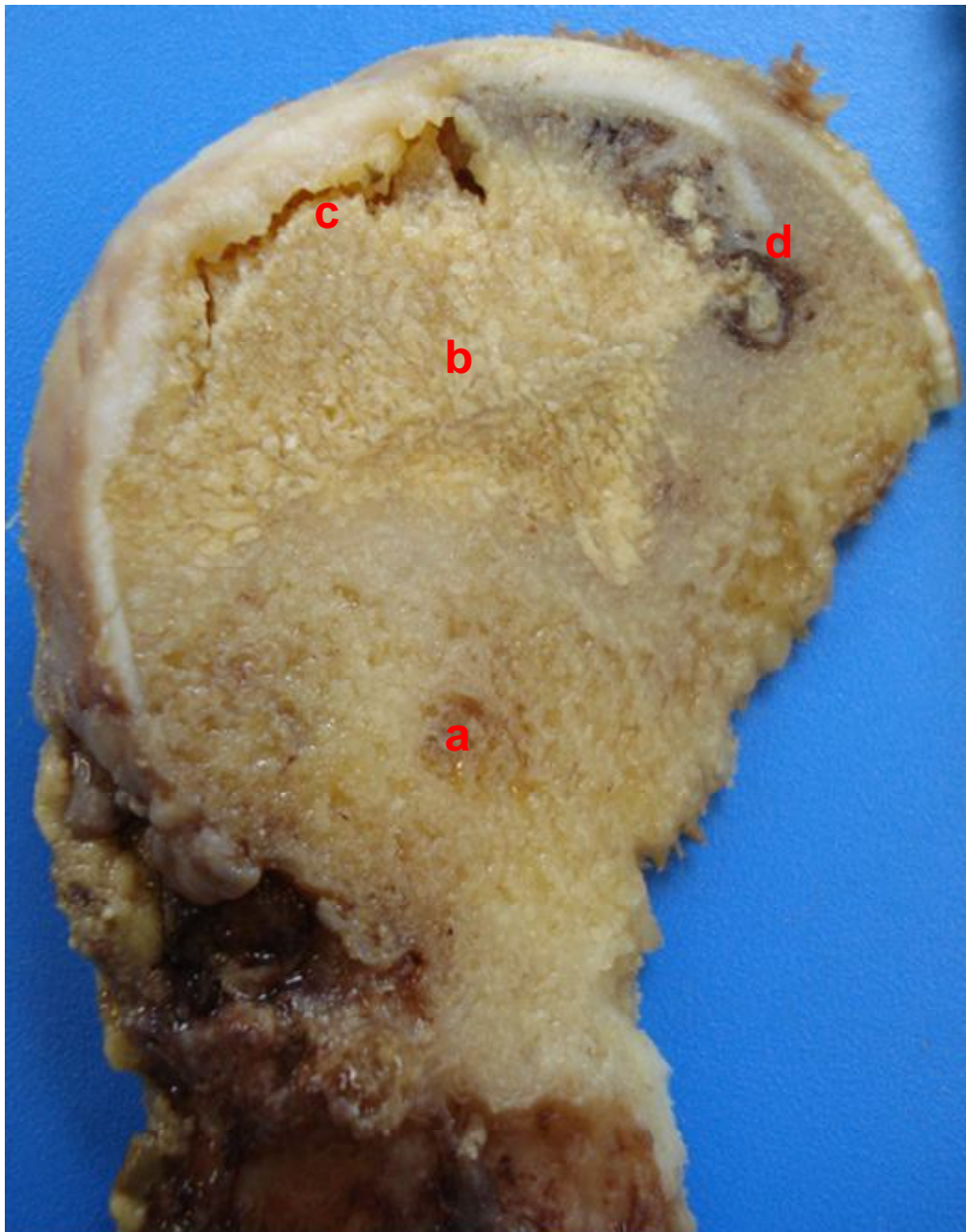


Imagen nº 1.2.

Corte de cabeza femoral con amplia necrosis avascular. a) Hueso sano. b) Hueso necrótico. c) Colapso hueso subcondral. d) Islote infarto óseo. (Preparación original del Prof. Antonio Ferrandez, Hospital Clínico Valencia).

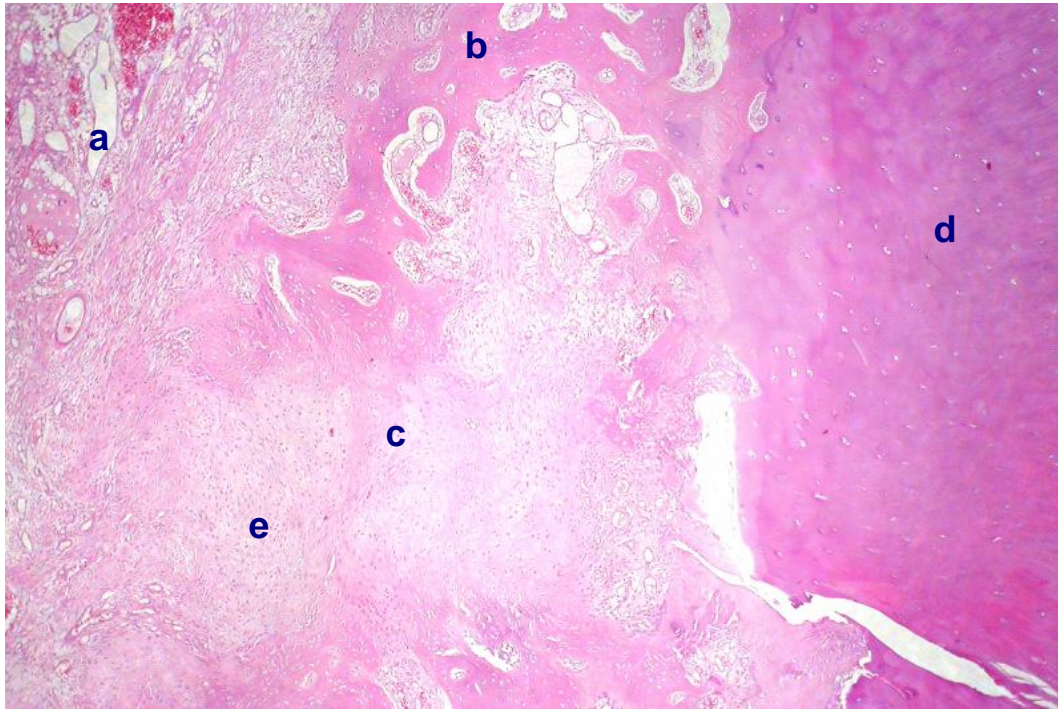


Imagen nº 1.3

Corte histológico microscopía óptica necrosis avascular cabeza femoral teñido con hematoxilina-eosina. a) Necrosis osea. b) Hueso subcondral. c) Hueso neoformado. d) Cartílago articular. e) Tejido fibroso cicatricial. (Preparación original del Prof. Antonio Ferrandez, Hospital Clínico Valencia).

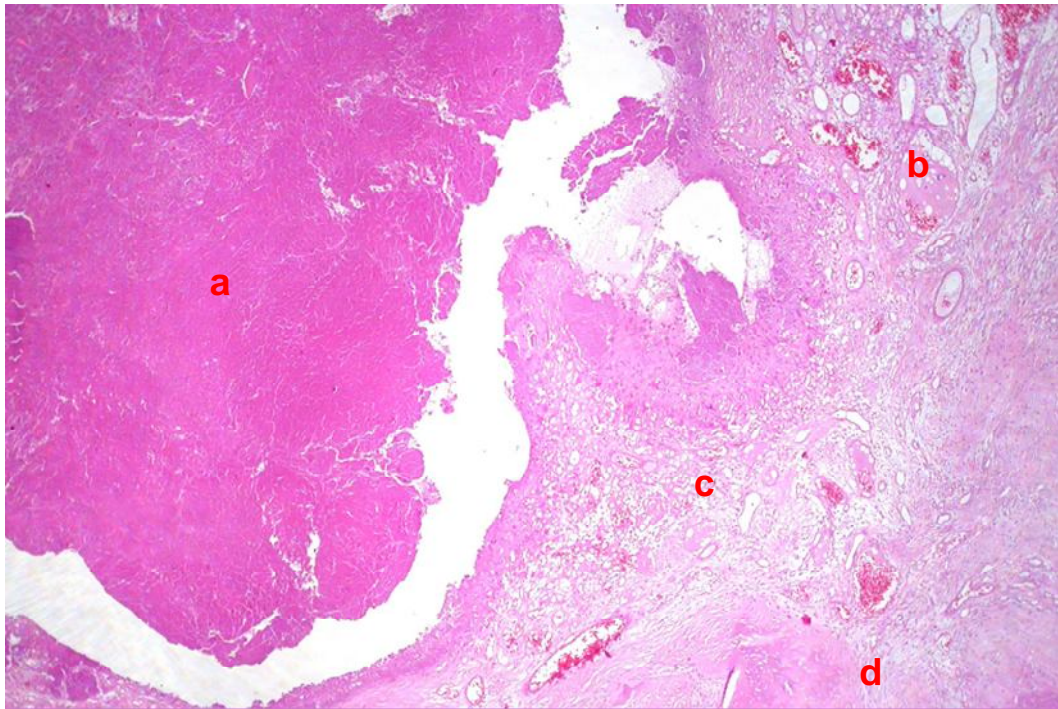


Imagen nº 1.4

Corte histológico microscopía óptica necrosis avascular cabeza femoral teñido con hematoxilina-eosina. a) Necrosis osea. b) Tejido inflamatorio. c) Tejido fibroso cicatricial. d) Hueso neoformado. (Preparación original del Prof. Antonio Ferrandez, Hospital Clínico Valencia).

Los hallazgos radiográficos dependerán del estadio evolutivo en que se encuentre la enfermedad. No existen anomalías radiográficas al comienzo de la enfermedad, salvo ocasionalmente una tenue osteoporosis regional. Conforme va progresando la enfermedad, se aprecia un aumento de la densidad o radiopacidad de la cabeza del fémur que progresa a medida que se va circunscribiendo la necrosis, pudiendo incluso observarse quistes en la cabeza que corresponden a zonas infartadas. Con el tiempo se puede observar la línea crescente (o signo de la media luna), que es patognomónica y que corresponde al colapso subcondral. En estadios finales de la enfermedad se produce el hundimiento de la cabeza y aparecen cambios artrósicos a ambos lados de la articulación (*Imágenes nº 1.5 y 1.6*).

Durante muchos años el estudio radiográfico fue la única prueba disponible a realizar, con las limitaciones que la misma tiene en el diagnóstico precoz de la enfermedad. Con esta técnica no es posible detectar cambios en estadios precoces o evaluar la cadera contralateral que con frecuencia está afectada, siendo estos dos hechos fundamentales para el tratamiento precoz de la lesión. Esta técnica es poco precisa para cuantificar la magnitud de la lesión, el estadio en que se encuentran y presenta gran variabilidad interobservador [107;210].

Un método diagnóstico prácticamente abandonado es la escintilografía ósea, cuya indicación clásica era detectar la necrosis en los estadios incipientes y reconocer la posible afectación contralateral asintomática, que no se podían detectar con la radiografía simple. Esta técnica ha sido sustituida progresivamente por la aparición de la RM, reservándose tan solo a los casos en que no está disponible ésta o cuando existe la sospecha de osteonecrosis multifocal cuyo estudio con RM supone una exploración muy larga y costosa. El problema de esta técnica radica en que ni es tan sensible ni específica como la RM, estando puesta en duda su utilidad [211].

La aparición de la RM modificó el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, pues su mayor especificidad, sobre todo en estadios precoces, permitió actuar sobre la cadera enferma precozmente [212;213]. La RM permite la diferenciación de la ONA de otras enfermedades, pues tiene una especificidad del 98% y una sensibilidad del 97% [214]. También es eficaz para evaluar los derrames articulares, la conversión medular, el edema óseo y la congruencia del cartílago articular, lo que no es posible con la gammagrafía ósea, las radiografías convencionales o la TAC. (*Imágenes nº 1.7, 1.8 y 1.9*).

Además la RM es útil para determinar el tamaño y la localización exacta de la lesión, parámetros esenciales para poder predecir su evolución y que determinarán los posibles tratamientos a realizar. Kerboul describió un sistema de determinación angular radiográfico que ha sido posteriormente aplicado a la RM para evaluar la magnitud de la lesión y predecir su posible colapso [215]. Estas mediciones se trasladaron a la imágenes obtenidas mediante RM, cuantificando con más exactitud el volumen de la lesión [216-218]. El edema óseo de las primeras fases de la enfermedad, solo diagnosticable por RM, se relaciona con el volumen necrótico que se delimitará más tarde y con la intensidad del dolor [219]. Aunque la RM es el mejor método diagnóstico no invasivo disponible, hay que recordar que éste no es capaz de reconocer el momento justo del insulto trombótico, ya que para determinar este hecho, serían necesarias técnicas invasivas [220].



Imagen nº 1.5

Radiografía anteroposterior (arriba) y en proyección de Lowestein (abajo) de ambas caderas. Radiopacidad en la cadera derecha y colapso condral en la izquierda.



Imagen nº 1.6

Radiografía en proyeccion anteroposterior con necrosis avascular de cadera derecha. Colapso total del hueso subcondral y del cartílago articular.

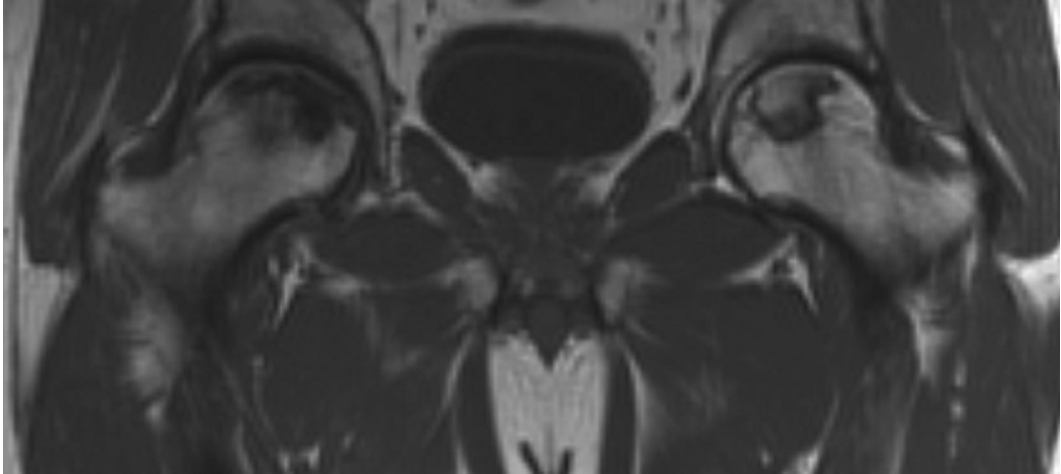


Imagen nº 1.7

Imagen RM coronal potenciada en T1. Necrosis avascular bilateral con el signo de la doble línea bilateral.

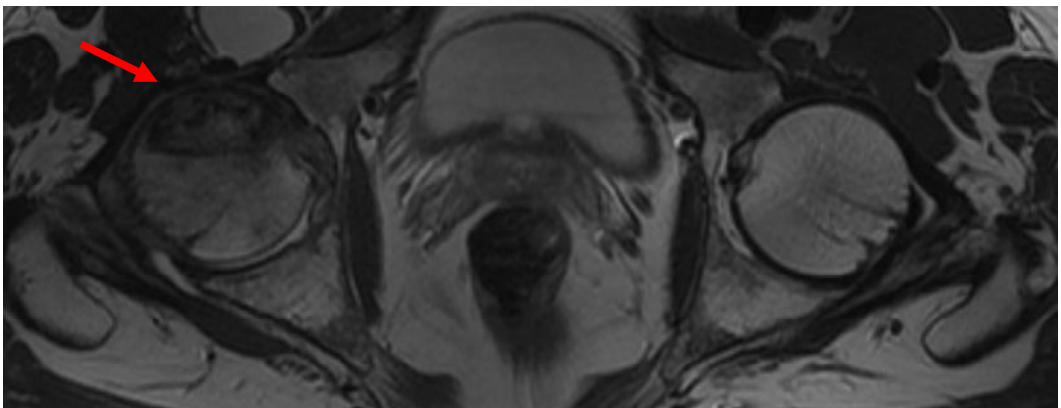


Imagen nº 1.8

Imagen RM axial potenciada en T1. Necrosis avascular en la zona anterior de la cabeza femoral derecha.

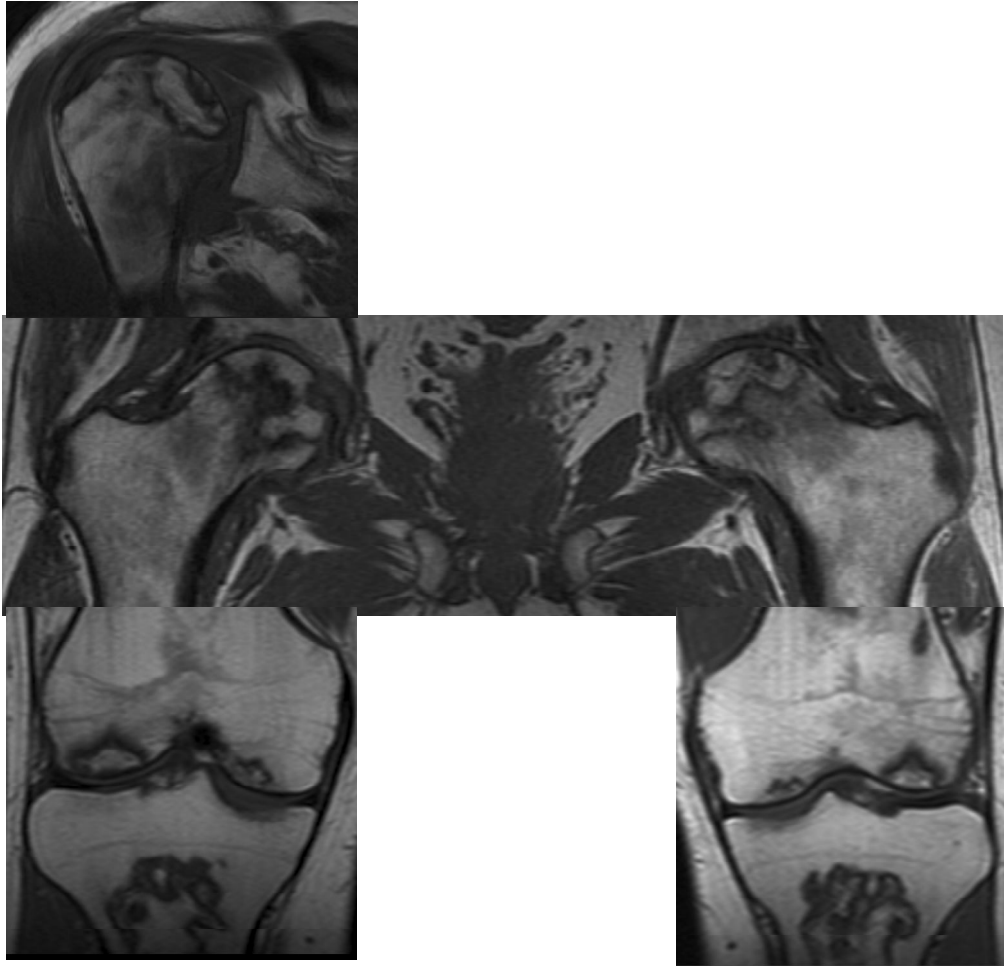


Imagen nº 1.9

Imágenes RM coronales en T1 de paciente con necrosis avascular multifocal.

1.6 TRATAMIENTO

1.6.1 TRATAMIENTO CONSERVADOR

Sin tratamiento alguno, más del 80% de las caderas afectadas evolucionan hacia el colapso condral y la artrosis 4 años después del diagnóstico [221]. La progresión depende fundamentalmente del tamaño de la lesión y de su localización, así las ubicadas en la parte más medial de la cabeza femoral al no recibir carga, evolucionan más lentamente. Las lesiones asintomáticas que ocupan menos del 30% de la superficie articular, se mantienen asintomáticas a los cinco años en el 95% de los casos y no requieren tratamiento [222]. Se han descrito también resoluciones espontáneas, en casos de pequeñas lesiones asintomáticas detectadas en estadios muy precoces [223;224]. Sin embargo, en un estudio más a largo plazo (11 años), más del 80% de estas pequeñas lesiones asintomáticas se vuelven sintomáticas, colapsándose el 75% de las mismas y precisando tratamiento quirúrgico [225].

La restricción de la carga no ha demostrado mejorar el pronóstico de las lesiones en un metanálisis de 819 pacientes, observando un colapso de las mismas en una media de 34 meses [226].

1.6.1.1 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Desde hace años se está intentando revertir el proceso fisiopatológico de la enfermedad con agentes farmacológicos. El hecho de que el inicio la enfermedad sea asintomático, hace que las posibilidades terapéuticas con estas sustancias, que están alejadas en el tiempo del inicio de la lesión y de las primeras respuestas fisiológicas de la cadera afectada, sean escasas. La posible eficacia de estos tratamientos está limitada en el tiempo por el colapso del hueso subcondral, pues tras éste, el compromiso biomecánico que acontece imposibilita cualquier tratamiento

no invasivo, por lo que estos tratamientos deberían aplicar en caderas asintomáticas en fase de precolapso.

Los vasodilatadores se han utilizado con el fin de mejorar la vascularización de las zonas necróticas. Arlet y cols. usaron naftidrofurilo oxalato (Praxilene), un vasodilatador periférico, apreciando una reducción de la presión intraósea en 6 de los 9 pacientes a los que se les administró, sin repercusión alguna en la presión sistémica [227].

Se han realizado ensayos con agentes hipolipemiantes, intentando por una parte disminuir las cifras elevadas de lípidos detectadas en algunos subgrupos de pacientes y por otra, corregir las alteraciones lipídicas que puedan acontecer en la patofisiología de la enfermedad. Pritchett y cols. realizaron un estudio prospectivo con pacientes afectos de lupus en tratamiento con corticoides y estatinas, comprobando después de más de 7 años, que tan solo un 1% de los pacientes había desarrollado una ONA, un porcentaje mucho menor que el resto de la población afecta de lupus [228]. Motomura y cols. administraron hipolipemiantes y heparina de bajo peso a conejos a los que después se les inyectaba metilprednisolona intramuscular. Comprobaron que los animales tratados profilácticamente, presentaban menor incidencia de osteonecrosis y lesiones de menor tamaño [229]. Cui y cols. administraron prednisolona y lovastatina a pollos a los que se les administró altas dosis de corticoides intramusculares, encontrando de nuevo menos incidencia de ONA en el grupo al que profilácticamente se le había administrado el hipolipemiente [230]. Otro hipolipemiente que ha sido estudiado es un fitoestrógeno derivado del *epidimum*, el cual administrado en ratas en tratamiento corticoideo, disminuye la incidencia de osteonecrosis de cadera [231]. La pitavastatina es el último hipolipemiente sobre el que se ha publicado en un estudio. Se ha comprobado que administrado al mismo tiempo que los corticoides, disminuye la incidencia de ONA en conejos [61].

La warfarina sódica se ha usado en pacientes en los estadios precoces de la enfermedad que presentaban alteraciones de la

trombofilia. El 88% de estos los pacientes tratados no requirieron tratamiento quirúrgico a los dos años [232].

El Estanozol es un agente anabólico que disminuye la cifra de Lp(a) en sangre. Se ha realizado un ensayo en 5 pacientes con alteración de la Lp(a) o del PAI-1 con aparentes buenos resultados a dos años vista [233].

El iloprost es un análogo de la prostaciclina, que actúa como inhibidor de la agregación plaquetaria y promueve la vascularización. Se han hecho ensayos en el tratamiento del edema óseo de cadera, mejorando clínicamente [234;235].

Los bifosfonatos son inhibidores de la actividad osteoclástica, disminuyen la reabsorción ósea y promueven la formación de hueso reduciendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. En los ensayos llevados a cabo en animales este tratamiento reduce el colapso subcondral [236]. Son ya muchos los estudios que avalan la eficacia de estos fármacos en los estadios precoces de la enfermedad en humanos. Si bien en los mismos no se habla de curación de la enfermedad, si que coinciden todos en señalar en que existe una mejoría clínica y un retraso en el colapso subcondral con respecto a los controles [237-242].

El uso de agentes farmacológicos para el tratamiento de la osteonecrosis de cadera, requiere más estudios randomizados y seguimientos a largo plazo para determinar su beneficio. Es necesario un diagnóstico muy precoz y completo para comenzar el tratamiento en fases tempranas de la actividad, así como es importante determinar el posible factor que ha causado la necrosis para poder revertir su acción. Reconocer que grupos de población están en riesgo y para que factor, puede ser muy útil para administrar preventivamente tratamiento y así evitar la progresión de la enfermedad.

1.6.1.2 TRATAMIENTOS BIOFÍSICOS

Los pulsos electromagnéticos han sido empleados en el tratamiento de los estadios precoces de la ONA. Los efectos positivos de esta terapia sobre la osteogénesis y el teórico efecto condroprotector teóricamente pueden mejorar la evolución de la ONA. En los estudios publicados, sobre todo en la década de los 90, se comprobó que, en los estadios precoces de la enfermedad los pulsos disminuyen el dolor en casi la mitad de los pacientes y retrasan la progresión radiográfica [243-246]. En un estudio publicado en mayo del 2008, tras la aplicación de este tratamiento preventivamente en conejos a los cuales posteriormente se les ha provocado una necrosis mediante la administración de corticoides, no se han obtenido diferencias significativas respecto a los controles [247].

Las ondas de choque han sido usadas en el tratamiento de los retardos de consolidación y pseudoartrosis desde los años 90. Este mismo tratamiento biofísico, que ayuda a la consolidación de las fracturas y disminuye el dolor de las tendinopatías de inserción (entesopatías) también ha sido usado en el tratamiento de la ONA con éxito [248;249]. Aplicado desde el inicio de la enfermedad, mejora la clínica y retrasa el colapso subcondral. En un estudio comparativo de 29 caderas tratadas con ondas de choque y 28 con injerto peroné no vascularizado o perforaciones (forage), en estadios precoces de la enfermedad, los resultados fueron significativamente mejores a los dos años en los pacientes tratados con ondas de choque [250].

La cámara hiperbara de oxígeno se ha usado en el tratamiento de múltiples patologías, tanto músculo-esqueléticas como de otros sistemas. La hiperoxigenación del área necrótica de hueso subcondral en la enfermedad que nos ocupa, en teoría podría disminuir la zona necrótica antes de que esta quedase definitivamente establecida. En el estudio realizado por Reis y cols. con este nuevo método de tratamiento, en estadios muy precoces, el 83% de las lesiones revertían a un estado no patológico [251]. En otro estudio realizado con ratas, los resultados

también fueron muy favorables con este tipo de tratamiento [252]. Sin embargo en un metanálisis de 100 artículos publicados con éste método, el pronóstico era similar al de otros tratamientos no quirúrgicos realizados [253].

Los tratamientos biofísicos en la ONA, se encuentran en fase experimental. Los estudios realizados hasta el momento tienen el inconveniente de no ser comparativos, por la heterogeneidad de las muestras y presentan poco tiempo de evolución.

1.6.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de la ONA una vez se ha colapsado la cabeza femoral es habitualmente la artroplastia total de cadera [254]. Al margen de este tratamiento, existen diversos procedimientos quirúrgicos que intentan preservar la cabeza femoral, ya que muchos de los pacientes que presentan la enfermedad son jóvenes y requerirán al menos una cirugía de revisión a lo largo de su vida.

1.6.2.1 PERFORACIONES (FORAGE)

Las perforaciones de la zona necrótica de la cabeza femoral, tienen como finalidad reducir la presión intraósea para así intentar mejorar la vascularización de dicha zona. En un metanálisis incluyendo 1206 cadera que revisa 24 trabajos publicados antes del año 1995 [226], se concluye que el 84% de caderas no muestran cambios radiográficos y el 65% presentan cambios pero sin colapso subcondral; el “forage” mejoraba la clínica y retrasaba el colapso del hueso necrótico. En el año 2000, Castro y Barrack compararon 22 estudios en los cuales la enfermedad se había tratado con este método frente 8 en los cuales las caderas no se habían intervenido quirúrgicamente [255]. El análisis estadístico mostró que en lesiones pequeñas antes del colapso subcondral, los resultados obtenidos

tras las perforaciones eran significativamente mejores que con el tratamiento conservador, aunque concluían que eran necesarios estudios multicéntricos, prospectivos, randomizados, a doble ciego y estratificados según la edad, pues las series consultadas eran muy heterogéneas en sí mismas y con respecto a las demás.

En los últimos años, se han complementado las perforaciones con la aplicación por los mismos túneles labrados de agentes osteoinductivos u osteogénicos junto a tejido óseo [68;256;257]. La proteína morfogenética y las células mesenquimales teóricamente deberían promover la formación de hueso viable en la zona necrótica. Estudios con mayor tiempo de evolución, recogen una supervivencia del 82% de las caderas a los 7 años [258] (*Imagen nº 1.10*).

Tras las perforaciones y antes del colapso subcondral, hay autores que han introducido cilindros de tantalio (metal trabecular), material muy poroso y resistente, con el fin de proporcionar soporte estructural al hueso subcondral [259-262]. Todavía no hay resultados publicados a más de 3 años vista si bien los resultados divulgados parecen prometedores. Un estudio a 12 meses reciente describe la histopatología de la cabeza femoral en 14 de las 113 caderas intervenidas a las cuales se les ha introducido en cilindro de metal trabecular (12%) y ha debido ser implantada una prótesis total de cadera [263].

1.6.2.2 INJERTO DE PERONÉ VASCULARIZADO

El injerto de peroné vascularizado es un tratamiento que intenta preservar la cabeza femoral. Solo cuando ya existen cambios degenerativos en la articulación, no está indicada esta técnica quirúrgica. Se realiza desde 1979 mediante técnicas microquirúrgicas, resecaando parte del 1/3 proximal del peroné ipsilateral. Este tratamiento tiene como finalidad:

- a) Descomprimir la cabeza femoral para mejorar la vascularización de la cabeza.
- b) Retirar el hueso necrótico que puede impedir la revascularización.
- c) Rellenar el defecto con hueso esponjoso, que es osteoinductivo.
- d) Añadir hueso cortical viable que confiera soporte estructural.

La supervivencia de la cabeza femoral en los pacientes que han recibido este trasplante es mayor del 80% a los 10 años [264-267], siendo las principales causas del fracaso del mismo las necrosis muy amplias, los estadios avanzados de la enfermedad y la edad del paciente [268]. El principal inconveniente de de esta técnica es el peor pronóstico de las prótesis implantadas tras los fallos de la misma [269], y el dolor en la zona dadora hasta el 10% de los casos [270].



Imagen nº 1.10

Radiografía anteroposterior (arriba) y en proyección de Lowestein (abajo) de ambas caderas. “Forage” previo bilateral, pequeño colapso subcondral en la cadera derecha y gran colapso en la cadera izquierda.

1.6.2.3 OSTEOTOMÍAS

Las osteotomías para el tratamiento de la osteonecrosis de cadera se utilizan para ubicar el segmento del hueso necrótico fuera de la zona de carga de la cadera, siempre antes del colapso del hueso necrótico subcondral. Su práctica no está extendida como tratamiento estándar debido a la variabilidad pronóstico de la lesión que depende de la magnitud de la misma [215], la complejidad de la técnica, la morbilidad de la cirugía y las dificultades que entraña la implantación posterior de una prótesis de cadera tras la osteotomía [271].

Las osteotomías pueden ser varizantes o valguizantes intertrocantéricas o rotacionales intertrocantéreas. La rotacionales son técnicamente muy complejas y si bien Sugioka y cols. lograron buenos resultados en el 78% de los pacientes operados a más de 10 años [272-274], estos resultados no han podido ser reproducidos por otros autores [275;276]. En un trabajo publicado por Dean y cols., solo obtuvieron buenos resultados en 3 de 18 pacientes intervenidos a los 5 años [277]. Las osteotomías varizantes o valguizantes intertrocantéreas son menos complejas técnicamente y su uso se ha extendido más que las rotacionales, si bien los resultados han sido variables [278;279].

Los criterios para realizar una osteotomía serían: a) edad menor de 45 años y cadera dolorosa, b) estado precolapso o recientemente colapsado sin afectación acetabular o del espacio articular, c) lesiones pequeñas y/o localizadas en la zona medial, d) no uso de corticoides a grandes dosis [280].

1.6.2.4 OTROS TRATAMIENTOS

La cementación de la cabeza femoral persigue el objetivo de mantener la esfericidad de la misma y prevenir el colapso subcondral. Esto

permitiría aliviar el dolor y preservar la movilidad en el postoperatorio inmediato. Sin embargo este procedimiento altera la revascularización ósea y el proceso de remodelación. Pese a que existen publicados buenos resultados a corto plazo, no existen suficientes estudios de seguimiento, para saber el resultado de esta técnica a medio-largo plazo [281;282].

Los injertos óseos no vascularizados añaden al beneficio obtenido con las perforaciones, un soporte inicial mecánico a la carga. Esta técnica fue utilizada en las décadas de los 50-60 y si bien los resultados obtenidos entonces a corto-medio plazo eran buenos, se abandonó una vez aparecieron las modernas artroplastias totales y el injerto vascularizado de peroné [283].

El aporte de injerto a la cabeza femoral mediante la técnica de la trampilla “trapdoor”, consiste en realizar un abordaje anterior de la cadera, practicar una artrotomía, levantar el cartílago colapsado, retirar el hueso necrótico e implantar injerto de hueso esponjoso [284-288]. Esta técnica también se ha descrito realizando la ventana a través de la unión del cuello con la cabeza [289]. Hasta la fecha no existen más que una decena de trabajos experimentales con estas técnicas, pero con el desarrollo de los factores de crecimiento y citoquinas quizás se amplíe su indicación.

1.6.2.5 ARTROPLASTIA DE RECUBRIMIENTO (RESURFACING)

La artroplastia de recubrimiento es una alternativa terapéutica en pacientes jóvenes con lesiones de tamaño pequeño o intermedio para asegurar la fijación del componente femoral al tejido óseo remanente. La artroplastia de recubrimiento puede ser parcial “hemiartroplastia de recubrimiento” que requiere de la integridad acetabular o total “artroplastia total de recubrimiento” cuando existe afectación del acetábulo. Este procedimiento comporta varias ventajas:

- a) Elimina el cartílago femoral dañado.
- b) Preserva tejido óseo, ya que la cabeza y el cuello femoral no se resecan.
- c) La revisión a una artroplastia total de cadera no es compleja.

Hasta principios de la presente década, la artroplastia de recubrimiento utilizada en osteonecrosis de cabeza femoral era la parcial. Los resultados obtenidos con la artroplastia total articular de recubrimiento (TARA), diseñada por Townley [290], con el componente femoral metálico y el acetabular de polietileno fijado con cemento, presentó una elevada tasa de fracasos, en relación a su componente acetabular, por lo que dejó de ser utilizada [291;291;292]. Durante las décadas de los 80 y 90 se han empleado hemiartrorplastias de recubrimiento con buenos resultados. En series revisadas a los cinco años presentaban buenos resultados clínicos más del 80% de los pacientes, siendo este porcentaje mayor del 60% a los 10 años [293-295]. Además la conversión de ésta a una artroplastia total tiene una dificultad técnica similar a las prótesis primarias [296], sin embargo la reducción del dolor no es tan constante como el obtenido tras una artroplastia total. En la presente década, un nuevo diseño de artroplastia de recubrimiento total de cadera (Artroplastia Total de Recubrimiento Birmingham) ha cambiado la tendencia, sobre todo desde la aprobación de su uso por la FDA [297-299]. Esta prótesis con un par de fricción metal-metal y un acetábulo con un recubrimiento poroso (el componente femoral puede ser cementado o no) está mejorando los resultados de la hemiartrorplastia de recubrimiento a los cinco años [300]. Se trata de una técnica que permite preservar una gran reserva ósea tanto en el fémur, recomendable en pacientes menores de 55 años.

1.6.2.6 ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA

La artroplastia total de cadera en pacientes con osteonecrosis de cadera proporciona un gran alivio del dolor y una muy buena función

articular. Estudios de osteonecrosis tratadas con hemiartroplastia de cadera, reportaron malos resultados en cuanto al dolor y a la función [301]. Estudios comparativos entre los 2 tipos de artroplastias (total y parcial) indicaron claramente mejores resultados para la artroplastia total [302]. Sin embargo este tratamiento sacrifica gran cantidad de hueso sano y limita las opciones quirúrgicas futuras. Clásicamente se ha asociado la osteonecrosis a una menor supervivencia de la artroplastia de cadera, pese a ello, sigue siendo desde la década de los 60 el tratamiento de elección en pacientes de más de 50 años tras el colapso subcondral y en pacientes de cualquier edad con cambios artrósicos en la superficie femoral y acetabular [303-306].

La menor viabilidad de la artroplastia total en pacientes con osteonecrosis se relacionaba con la propia enfermedad y la magnitud de la necrosis, sin embargo en un estudio matcheado según sexo, edad, cirujano e implante comparado con artrosis de cadera, no se encontraron diferencias en la supervivencia a más de 17 años, tras una artroplastia total cementada, salvo en el subgrupo de menos de 35 años [307]. Estudios posteriores relacionaron la menor supervivencia de la prótesis con la patología de base que frecuentemente tenían estos pacientes. En los subgrupos de pacientes con anemia drepanocítica, lupus, trasplantados renales y alcohólicos, los resultados eran peores comparado con los pacientes que se intervenían por coxartrosis [308-311]. En pacientes con osteonecrosis sin factores de riesgo reconocible o postraumática, la artroplastia de cadera se mantenía viable durante más tiempo que aquellas implantadas a pacientes trasplantados renales o afectados de lupus [312].

Otra causa a la que atribuían la menor supervivencia de los implantes los autores de décadas pasadas era la edad de los pacientes. Si se realizan estudios de supervivencia protésica en individuos de distinta edad, y más con el empleo de prótesis cementadas, es lógico que en los pacientes con osteonecrosis (habitualmente más jóvenes) la supervivencia de éstas sea menor por la mayor demanda funcional.

Brinker y cols. comprobaron en un estudio que la supervivencia de las prótesis de cadera en pacientes con osteonecrosis menores de 35 años era menor que en los mayores de dicha edad [313].

La irrupción del cementado de 2ª y 3ª generación y de las artroplastias híbridas, mejoraron el resultado de las prótesis en pacientes con osteonecrosis de cadera, aunque la tasa de reintervenciones seguía siendo algo elevada según los autores [314;315].

Con las nuevas prótesis totales no cementadas con par de fricción cerámica-cerámica, cerámica-polietileno, metal-polietileno o metal-metal la tasa de reintervención en pacientes con osteonecrosis de cadera es mínima, menor del 5% a los 7 años en la mayoría de las series, incluso en menores de 45 años, cifras comparables a las obtenidas en prótesis implantadas por coxartrosis [316-319]. No obstante, son necesarios estudios a más largo plazo para corroborar lo que se ha comprobado a corto y medio plazo (*Imagen nº 1.11*).



Imagen nº 1.11

Radiografía en proyección anteroposterior necrosis avascular bilateral. Artroplastia total impactada en la cadera derecha y colapso condral con destrucción articular en la cadera izquierda.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La osteonecrosis idiopática de cabeza femoral está asociada a múltiples factores. El papel de las alteraciones de la coagulación se ha estudiado, aunque no está definido. Nuestra hipótesis: existen alteraciones de la trombofilia que se encuentran subyacentes en estos pacientes, ya sea como predisponentes o como desencadenantes.

2.2 OBJETIVOS

- Estudiar los factores etiológicos asociados a ONA en nuestra muestra.
- Analizar las alteraciones de factores de trombofilia en pacientes con ONA en un estudio caso-control transversal.
- Estudiar la asociación de nuevos polimorfismos genéticos de factores de la coagulación y fibrinólisis en pacientes con ONA.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado mediante un diseño observacional de casos-control transversal.

3.2 MATERIAL. PACIENTES.

3.2.1 CASOS

3.2.1.1 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se seleccionaron pacientes diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia desde Enero del año 1997 hasta mayo del 2008, a partir de la base de datos del Servicio del Cirugía Ortopédica y Traumatología, escogiendo los diagnósticos al alta codificados con las palabras: Osteonecrosis o necrosis de cadera. Se solicitó la autorización del Jefe de Servicio Profesor Gomar, así como la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia, para llevar a cabo el mismo.

Las historias clínicas seleccionadas fueron revisadas, confirmando el diagnóstico de osteonecrosis mediante el análisis de los estudios de imagen practicados y de la hoja operatoria. Se contactó telefónicamente con los pacientes, proponiéndoles la participación en el estudio. Posteriormente fueron citados y se les explicó en qué consistía el mismo, así como la finalidad del estudio. Se obtuvo el pertinente consentimiento informado por escrito de los pacientes, así como de los voluntarios.

3.2.1.2 DEFINICIÓN DE OSTEONECROSIS AVASCULAR DE CADERA IDIOPÁTICA

La codificación según el CIE de la osteonecrosis idiopática ósea es la M87.0. Los criterios de definición de osteonecrosis idiopática de la cabeza femoral empleados son los del comité de la ARCO (Association Research Circulation Osseus) [4].

Se define la ONA como la enfermedad que produce una necrosis isquémica de la cabeza femoral sin antecedente de traumatismo o infección conocido, y que progresa hacia una osteoartritis secundaria tras el colapso de la cabeza femoral. Aunque los corticoides y el alcohol son factores etiológicos reconocidos, la osteonecrosis inducida por corticoides o alcohol se incluyen en el grupo de idiopáticas, porque su mecanismo causal todavía no está aclarado. La enfermedad de Perthes, la osteonecrosis secundaria a fracturas de cuello femoral, luxaciones de cadera, radioterapia, enfermedad de Caisson, están excluidas de esta entidad clínica.

Los criterios diagnósticos de osteonecrosis según el comité de la ARCO son:

- Colapso de la cabeza femoral sin afectación del espacio articular o anormalidad en el estudio radiográfico de la cabeza femoral (incluyendo el signo de línea creciente-“media luna”).
- Esclerosis marcada de la cabeza femoral sin reducción del espacio articular o anormalidad acetabular en el estudio radiográfico.
- Área hipocaptante en zona de hipercaptación (“Frio en calor”) en escintilografía.
- Línea de baja intensidad en T1 (“signo de la doble línea”) o una doble línea en imágenes potenciadas en T2 con Resonancia Magnética (RM).
- Necrosis de trabéculas y médula ósea en el estudio histológico.

Para establecer el diagnóstico se deben cumplir al menos 2 de éstos 5 criterios.

3.2.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Participación voluntaria.
- Diagnóstico de osteonecrosis de cadera según los criterios de la ARCO.

3.2.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad hepática o renal grave o con neoplasias activas.
- Pacientes que habían sufrido previamente fracturas femorales, luxaciones de cadera, artritis séptica de cadera, politraumatismos, epifisiolisis, exposición a radiación o aquellas en que había alguna duda diagnóstica clínica o radiológica sobre el origen de su coxopatía, como sospecha de hemocromatosis, artritis inflamatoria de cadera, sinovitis velloso-nodular o artropatía neuropática.

3.2.2 CONTROLES

Los voluntarios se reclutaron entre los trabajadores del Hospital Clínico Universitario de Valencia y la Facultad de Medicina de Valencia. Los voluntarios fuera de la edad laboral se obtuvieron de pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología que no padecían patología músculo-esquelética de miembros inferiores ni osteonecrosis avascular conocida.

3.2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Participación voluntaria.
- Edad mayor de 18 años.
- Selección macheada según edad y sexo en el momento de la entrevista de los casos.

3.2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Enfermedad hepática o renal.
- Pacientes antiagregados o anticoagulados.
- Historia de dolor de cadera previo. Dada la incidencia estimada en la población general que es de 0.0026 por 100 persona y año [14], es altamente improbable que sufrieran la enfermedad estudiada en fase asintomática.

3.3 MÉTODO

3.3.1 MOMENTO DE REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

Las entrevistas con los pacientes comenzaron en Enero del 2006 y finalizaron en Junio del 2008, y se realizaron entre las 9 y las 11 h en todos los pacientes. La entrevista de los controles, pareados según edad y sexo, comenzaron al finalizar la recogida de los casos.

3.3.2 ANAMNESIS Y EVALUACIÓN GENERAL

En la anamnesis, realizada junto con la historia clínica y radiográfica, se recogieron los siguientes datos: edad en el momento de la entrevista (años), edad de comienzo de la clínica (años), unilateralidad o bilateralidad del cuadro y posibles antecedentes traumáticos o infecciosos.

3.3.2.1 ALCOHOL

Se interrogó al paciente sobre el consumo diario de alcohol previo a la aparición de la osteonecrosis, estableciendo diferencias entre hombres y mujeres. Como valores de referencia se han empleado las cifras recomendadas por la OMS, que define como alcoholismo la ingesta de más de 70 gramos etanol al día en varones y 50 en mujeres (*tabla 3.1*). Basándonos en las mismas clasificamos a los pacientes en cuatro grupos arbitrariamente en función de la cuantía de la ingesta.

- Consumo alcohol varones:
- No alcohol.
 - Menos de 35 gr/día de etanol.
 - Entre 35-70 gr/día de etanol.
 - Más de 70 gr/día de etanol.
- Consumo alcohol mujeres:
- No alcohol.
 - Menos de 25 gr/día.
 - Entre 25-50 gr/día.
 - Más de 50 gr/día.

3.3.2.2 TABACO

Se consultó el consumo medio diario de tabaco previo al comienzo de la sintomatología clínica de la osteonecrosis, y de forma arbitraria establecimos 4 grupos:

- No tabaco.
- Menos de 10 cigarros/día.
- De 10-20 cigarros/día.
- Más de 20 cigarros/día.

3.3.2.3 CORTICOIDES

Se recogió y se verificó en la historia clínica si se le habían administrado más de 2000 miligramos de prednisolona o equivalentes acumulados durante 3 meses en los 2 años anteriores al comienzo de la enfermedad, cita estimada en la bibliografía como necesaria para desencadenar la enfermedad en un paciente en tratamiento con corticoides [52].

3.3.2.4 PATOLOGÍA ASOCIADA

Se interrogó por la patología previa y concomitante, cotejándolo con la historia clínica. Se hizo especial hincapié en las patologías que conllevaban alteración de la vascularización o de la coagulación.

Tipo	Alcohol	Contenido	Consumición/gr/vaso
Vino	10,9-16°	270 ml	23,2-34
Oporto	15-16°	110 ml	13,2-14,1
Cócteles	15-16°	110 ml	13,2-14,1
Cavas	11,8°	120 ml	11,3
Ron	40-54°	70 ml	22,4-30,2
Ginebra	40-51°	70 ml	22,4-22,9
Vodka	50°	70 ml	28
Whisky	40-43°	100 ml	32-34,4
Coñac	34-40°	60 ml	17,8-19,2
Cerveza	5-7,4°	300 ml	11,8-17

GRAMOS DE ALCOHOL = cc x GRADOS x 0,8/100 (cc = centímetros cúbicos; grados = graduación alcohólica de la bebida).

Tabla 3.1.

Correspondencia de bebidas alcohólicas más frecuentes con su equivalente en gramos de alcohol por vaso.

3.3.3 EVALUACIÓN GENERAL

Tras la anamnesis se llevó a cabo un estudio antropométrico que incluía la talla, el peso y la determinación del perímetro corporal en cintura. Con los dos primeros datos se calculó el IMC (índice de masa corporal) El procedimiento de medida se realizó de acuerdo a los siguientes parámetros:

- **Peso:** El peso se determinó con el paciente descalzo y con ropa ligera en una balanza en kilogramos.
- **Talla:** Se determinó mediante un tallímetro incorporado a la báscula, con el paciente descalzo y con la cabeza alineada según la línea trago-comisural. La medición se efectuó en metros.
- **Índice de masa corporal (IMC):** Se estableció mediante el cociente entre el peso en kilogramos (Kg) y la talla en metros al cuadrado. El cálculo se efectuó el mismo día en que se realizaron las determinaciones analíticas.
- **Perímetro de la cintura:** Se verificó mediante una cinta métrica flexible aplicada en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta iliaca (espina iliaca anterosuperior), registrándose en centímetros.
- **Síndrome metabólico:** Se han utilizado los criterios modificados del Tercer Reporte del Panel de Expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) sobre la detección, evaluación, y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos (ATP III – Adult Treatment Panel III) que se describen a continuación. Para considerar la existencia de un síndrome metabólico deben cumplirse a menos 3 de éstos criterios:

Obesidad abdominal (perímetro cintura)

- Hombres: >102 cm.
- Mujeres: >88 cm.

Triglicéridos

- Hombres: ≥ 150 mg/dl
 - Mujeres: ≥ 150 mg/dl
- o tratamiento farmacológico para los TG*

cHDL

- Hombres: <40 mg/dl
 - Mujeres: <50 mg/dl
- o tratamiento farmacológico*

Presión arterial

- Hombres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
 - Mujeres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
- o tratamiento con fármacos para la HTA*

Nivel de glucosa en ayunas

- Hombres: ≥ 110 mg/dl
 - Mujeres: ≥ 110 mg/dl
- o tratamiento farmacológico para la hiperglucemia*

3.3.4 DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Las determinaciones analíticas fueron realizadas en el laboratorio central de análisis clínicos del Hospital Clínico Universitario de Valencia tras al menos 8 horas de ayuno. Los tubos se remitieron al mismo inmediatamente después de la extracción.

Se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos:

- **Glucemia.**

- **Función renal, ionograma, cifras de transaminasas.**
- **Colesterol, triglicéridos, HDL, y LDL** por métodos colorimétricos enzimáticos. Las LDL se precipitan del suero mediante sulfato de polivinilo en polietilenglicol (PM=600, al 25% y pH 6,7), el sobrenadante está compuesto por HDL y VLDL, su colesterol se determina enzimáticamente. La diferencia entre el colesterol y el del sobrenadante, corresponde al colesterol unido a las LDL. Las HDL se cuantificaron precipitando mediante sulfato de dextran (PM=50.000) y magnesio, midiendo el colesterol de las HDL en el sobrenadante. Se calculó las LDL mediante la fórmula de Friedewald: $LDL_f \text{ (mg.dL}^{-1}\text{)} = CT - HDL - (TG/5)$.
- **Lipoproteína A (Lp(a))** en sangre que se cuantificó mediante la técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA), por el método BN ProSpec, comercializado por el laboratorio Dade Bering Marburg GMBH. Para su análisis, la sangre es recogida en un tubo sin anticoagulante y se centrifuga para obtener el suero. A continuación se procede al enzimoimmunoanálisis en el que las partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos específicos contra la Lp(a) humana al mezclarse con las muestras que contienen Lp(a) forman agregados, en los cuales se dispersa un rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La determinación se hace por comparación con un estándar de concentración conocida. Se han considerado patológicos valores superiores a 40 mg/dl.
- La **homocisteína** en sangre se ha medido mediante inmunoensayo de polarización de la fluorescencia. Se ha usado el método IMx Homocisteína comercializado por el laboratorio Abbot diagnósticos. La muestra se obtiene del paciente extrayendo 4 ml de sangre periférica en un tubo con separador. Se centrifuga a 1000 revoluciones por minuto durante 10

minutos y se separa el suero de los eritrocitos. Una vez obtenida la alícuota de suero se procesa para determinar los niveles de homocisteína. Mediante el reactivo reductor, las diferentes formas de homocisteína presentes en la muestra del paciente se reducen a homocisteína libre. A continuación ésta se convierte en S-adenosil-homocisteína (SAH) por la acción del reactivo enzimático, y se añade un trazador marcador con fluorescencia y anticuerpos monoclonales. El trazador compete con las moléculas de SAH por los sitios de unión de las moléculas del anticuerpo monoclonal. Por último se mide la intensidad de la luz polarizada fluorescente mediante el sistema óptico FPIA, teniendo en cuenta que existe una relación inversa entre la cantidad de homocisteína en la sangre del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz detectadas por el sistema. Se han considerado como patológicos valores superiores a 30 $\mu\text{mol/L}$ [320].

El análisis de las mutaciones genéticas del factor V de Leiden, de la variante del gen de la protrombina 20210 y de la mutación de la enzima MTHFR C677T se ha realizado con la técnica de PCR. El DNA genómico fue extraído de sangre periférica mediante técnicas convencionales en tubos con EDTA y las muestras de sangre fueron centrifugadas a 2.500 rpm durante 10 minutos. El "buffy coat" colectado se guardó a -20°C hasta la extracción del ADN.

La mutación del **factor V Leiden** se detectó mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguida de digestión con la enzima de restricción MnlI según el método publicado por Beauchamp y cols. (1994) [321].

Para la detección de la variante del **gen de la protrombina 20210** se realizó una amplificación por PCR de un fragmento de la región 3'UT de la protrombina y restricción del producto con la enzima HindIII según el método publicado por Poort y Rosendaal (1996) [23].

Finalmente la **mutación de la enzima MTHFR C677T**, se detectó mediante PCR/RFLP utilizando la enzima HinfI según método proporcionado por Frosst et. Al. (1995) [322].

Los anticuerpos antifosfolípidos entre los que se han estudiado el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina. El **anticoagulante lúpico** se ha detectado según los criterios propuestos por el subcomité de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia [323] y los **anticuerpos anticardiolipina** con el kit QUANTA Lite ACA SCREEN III, ensayo basado en la técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA).

La antitrombina y la **proteína C** que se analizaron mediante Coamatic Antitrombina Kit y Coamate PC, Chromogenix AB, Mõndal, Suecia.

La Proteína S libre determinada mediante inmunoanálisis enzimático; Asserachrom, Diagnõstica Otago, Asnieres, Francia.

La Resistencia a la proteína C activada analizada por el método de Jonquera y cols.. Se determina el tiempo de coagulación (TTPa) y se calcula el cociente entre los tiempos de coagulación con y sin proteína C activada.

Para el análisis de los polimorfismos de **MTHFR (1298C>T)**, **SERPINE1 (4G/5G)** del PAI-I, **NOS3 (786 C>T)**, **NOS3 (582+244 B>A)**, **VEGFA (634 G>C)**, **LPA** y **F5** (*tabla nº 3.2*), las muestras de sangre recogidas en un tubo con EDTA, fueron remitidas al laboratorio de genética molecular de la Fundación del Hospital Clínico de Valencia donde se procedió a su análisis.

El método de detección de los polimorfismos se basa en la realización de curvas de disociación de una sonda específica para uno de los alelos

del polimorfismo. El sistema empleado es el Light Typer (Roche) mediante sondas Single Probe. El procedimiento consta de tres pasos:

1. **Amplificación del DNA:** Mediante una técnica de PCR (Polimerase Chain Reaction) se amplifica el fragmento donde se encuentra el polimorfismo, mediante oligonucleótidos para cada polimorfismo. Generalmente se utiliza una amplificación asimétrica (se amplifica más una hebra de DNA que la complementaria) para obtener una mayor cantidad de DNA que se hibride a la sonda diseñada para detectar el polimorfismo.
2. **Hibridación de la sonda:** Una vez concluido el proceso de amplificación, se puede añadir la sonda para el polimorfismo si no se ha hecho antes de iniciar la reacción de PCR, se cubre con aceite y se desnaturaliza la mezcla de reacción (calentando a 94°C durante 1 minuto) y se deja después a enfriar a temperatura ambiente.
3. **Detección del polimorfismo:** Una vez hibridada la sonda se introduce en el sistema Lyght Typer y se inicia un calentamiento entre 25° y 85° C. Durante este proceso la sonda que se hibrida completamente con el DNA problema se mantendrá unida a este a una temperatura más elevada que la sonda que esté hibridada y presenta un desapareamiento con el DNA problema (alelo diferente al que tiene la sonda). Por ello el equipo permite detectar la presencia de uno o de otro alelo en función de la temperatura de disociación de las sondas (*Figuras nº 3.1 y 3.2*). La disociación de la sonda se puede medir debido a que estas sondas emiten fluorescencia al estar unidas al DNA y la fluorescencia emitida es mayor cuando están unidas al ADN que cuando no lo están.

Cuando existía alguna duda en el resultado, este fue verificado secuenciando directamente estos fragmentos con los mismos cebadores en condiciones estándares.

Los oligonucleótidos para las PCR fueron diseñados mediante el programa Primer 3 (Ref) para los exones de cada gen y las sondas para cada polimorfismo se diseñaron mediante el programa Probe Design Software de Roche®.

Gen	Polimorfismo	Referencia	Cebadores
MTHFR	rs1801131	c. 1298 C>T	Forward ATTGGCAGGTTACCCCAAAG Reverse GCTGCGTGATGATGAAATCG
SERPINE1 (PAI-I)	rs1799889	c. -1965_-1964 insG (4G/5G)	Forward ACCTCCAACCTCAGCCAGAC Reverse GCCAGCCACGTGATTGTCTA
NOS3	rs2070744	c.- 786 C>T	Forward TGAAGTGCCTGGAGAGTGCTGG Reverse AGCAGAGAGACTAGGGCTGAGG
NOS3	27-bp repeat	c.582+244 B>A	Forward AGGCCCTATGGTAGTGCCTT Reverse GGCTGCTCCTGCTACTGACA
VEGFA	rs2010963	c.-634 G>C	Forward AAGAGAGAGACGGGGTCAGAG Reverse GTCTGTCTGTCTGTCCGTCAGC

No están incluidos, por ser monomórficos:

LPA	773GA	Forwars	AGACAACCTCCTTACACCTCAGTTT
		Reverse	CTTGGTGGTACCCTGCAAAA
	+93CT	Forwars	TAGAAGCTGAAACGTGGGTAAGG
		Reverse	AGAATTTGTCAGTCAGACCTTAAAAGC
	+121GA	Forwars	TTCATGCTCTTTTCATCCCATC
		Reverse	GAAATACCGAATTAGATGACAGGTTG
F5		Forwars	ATGATGCCAGTGCTTAAACAAGACCATACT
		Reverse	CTTGAAGGAAATGCCCCATTA

Tabla 3.2.

Polimorfismos estudiados

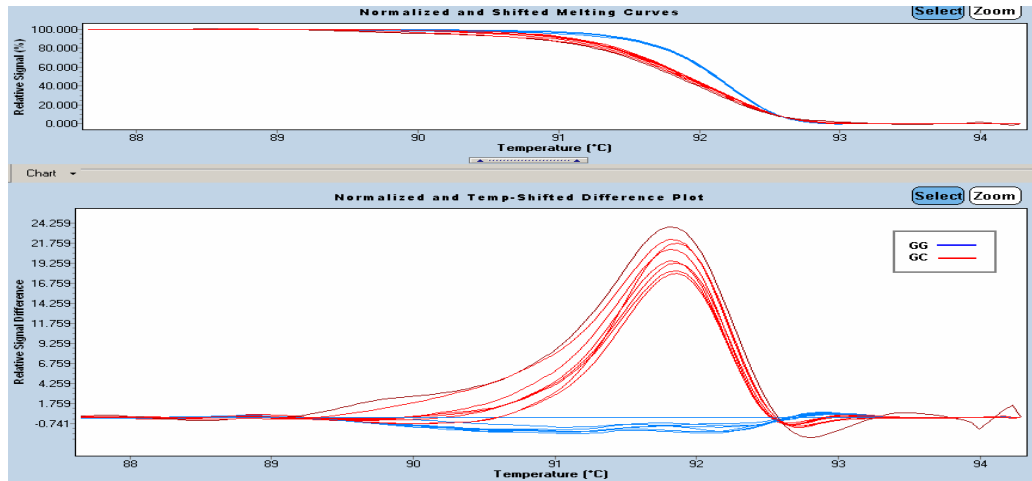


Figura 3.1

Curva de disociación y pico del polimorfismo de la VEGFa.

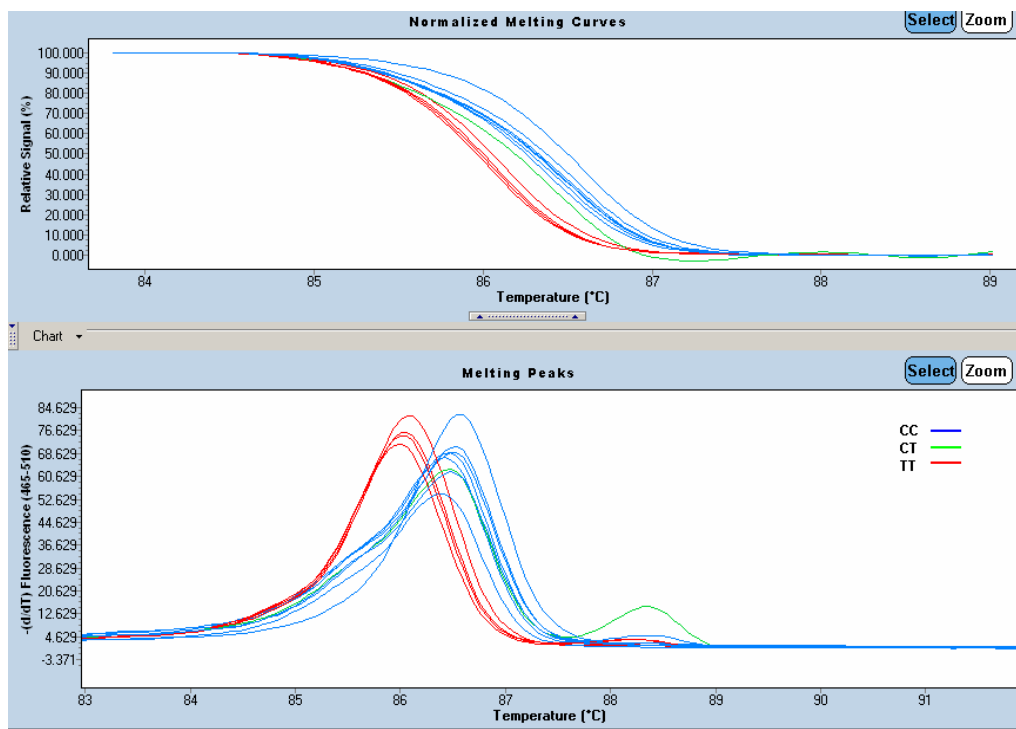


Figura 3.2.

Curva de disociación y pico del polimorfismo de la MTHFR1298-.

3.3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A partir de la base de datos original, se procedió a la validación y depuración de la información introducida. Para ello, se obtuvo la distribución de frecuencias de cada variable y se eliminaron los datos incoherentes. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov- Smirnov.

Para el **análisis descriptivo**, en el caso de variables cuantitativas, se utilizaron las medidas de tendencia central y de dispersión: media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95%. En el caso de las variables cualitativas, se utilizaron la frecuencia absoluta (n), la frecuencia relativa en porcentaje (%) y el intervalo de confianza del 95%.

Se analizó la diferencia de los valores de las diferentes variables entre pacientes y controles mediante el **análisis de varianza** para las variables cuantitativas con distribución normal. Dada la baja frecuencia de las alteraciones de la trombofilia, todas las alteraciones detectadas se agruparon en una sola variable para poder realizar su análisis estadístico. En aquellas que no tenían distribución normal se aplicaron test no paramétricos (Mann-Whitney). Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de chi-cuadrado.

Para el análisis estadístico de los polimorfismos genéticos se procedió inicialmente al equilibrio de la muestra. La asociación de los diferentes genotipos con la presencia o no de ONA se testó utilizando modelos codominantes. La significación estadística de las asociaciones se comprobó por el test de Bonferroni para controlar por comparaciones múltiples.

Se realizó un **análisis univariante** de regresión logística, calculando el Odds Ratio para un intervalo de confianza del 95%, utilizando como

variable dependiente la presencia de ONA (que define el grupo de casos) y como variables independientes se incluyeron las significativas en los test descriptivos. En este estudio se incluyeron los polimorfismos estudiados que fueron significativos.

En un segundo tiempo se realizó un **análisis multivariante** de regresión logística en el que la variable dependiente fue la presencia o ausencia de ONA y como variables independientes las variables que eran significativas del análisis univariante.

Por último se realizó un test de interacción formal entre las variables independientes que resultaron significativas en el análisis anterior.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 15.0 (Statistical Package for Social Sciences). Se consideraron significativos valores para $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

La población del estudio está formada por un total de 114 sujetos, 58 casos y 56 controles, con una edad media de $52,7 \pm 10,8$ años (*Tabla 4.1*). Todos ellos de raza caucásica mediterránea. En la población estudiada 83 sujetos (72,8%) eran varones y 31 (27,2%) mujeres (*Tabla 4.2*). Todos ellos cumplían los criterios establecidos para casos y controles.

4.1.1 ANTECEDENTES PERSONALES

Durante la entrevista personal se realizó los sujetos de la muestra una encuesta sobre antecedentes personales, se les preguntó a los pacientes acerca de patología que podría tener relación con alteraciones de la microvascularización o aumento del riesgo cardiovascular. De toda la muestra, 11 (9,6%) sujetos tenían antecedentes de trombosis venosa profunda, infarto de miocardio o infarto cerebral. De la población estudiada, 19 sujetos (16,6%) estaban en tratamiento por hipertensión. Eran diabéticos tipo II en tratamiento 8 sujetos (7,01%) y estaban en tratamiento por dislipemia 19 pacientes, el 16,6% de los sujetos de la muestra.

Se incluyó en la anamnesis otros factores demostrados que comportan alteraciones en la microvascularización y han sido relacionados con la enfermedad estudiada en la literatura. En la encuesta sobre el **hábito tabáquico**, 52 (46%) de los sujetos no fumaban, 8 (7,1%) fumaban menos de 10 cigarrillos al día, 40 sujetos entre 10 y 20 cigarrillos por día y 13 (11,5%) más de 20 cigarrillos diarios (*tabla 4.3*). Sobre la **ingesta diaria de alcohol** reconocida por los sujetos, 22 (19,3%) sujetos cumplían los criterios diagnósticos de alcoholismo según la OMS y 20 (17,5%) sujetos bebían moderadamente (la mitad de la cifra que define

alcoholismo), 45 (39,5%) ocasionalmente o por debajo de estas cifras y 27 (23,7%) nunca bebían alcohol (*tabla 4.4*). Tanto en el hábito tabáquico como en el enólico, a los pacientes del grupo de los casos, la anamnesis fue referida a sus hábitos antes del comienzo de la clínica articular, pues algunos de ellos tras el inicio de la patología, reconocían haber variado sus hábitos.

Se les preguntó a los sujetos acerca de tratamientos previos con **corticoides**. Se excluyeron cremas o tratamientos a bajas dosis oral o inhalada. Se consideró como cifra límite la administración de más de 2000 miligramos de prednisolona o equivalentes acumulados durante 3 meses en los 2 años. Habían recibido altas dosis de corticoides alguna vez en su vida 27 (23,7%) sujetos de la población (*tabla 4.5*).

Edad media de la población muestral (años)	Desviación Típica	Rango
52,7	± 10,8	24 - 77

Tabla 4.1: Edad media de la población muestral en años.

SEXO	Total	%
Hombre	83	72,8%
Mujer	31	27,2%

Tabla 4.2: Distribución de la población muestral por sexo.

TABACO	Total	%
Tabaco no	52	46%
< 10 cigarros/día	8	7,1%
10 - 20 cigarros/día	40	35,4%
> 20 cigarros/día	13	11,5%

Tabla 4.3: Hábito tabáquico en población muestral.

ALCOHOL	Total	%
Nunca	27	23,7%
Bajo consumo	45	39,5%
Consumo moderado	20	17,5%
Alcoholismo	22	19,3%

Tabla 4.4: Hábito enólico en población muestral.

CORTICOIDES	Total	%
No	87	76,3%
Sí	27	23,7%

Tabla 4.5: Altas dosis corticoides en población muestral.

4.1.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

Tras la encuesta de antecedentes personales, se procedió a medir y pesar tanto a los enfermos como a los voluntarios sanos, con el fin de determinar el índice de masa corporal (IMC). El valor medio del IMC de la población muestral fue de $27,33 \pm 4 \text{ kg}/(\text{m})^2$. Se midió también el perímetro de la cintura, que se relaciona con la cantidad de grasa intrabdominal. La circunferencia media de la población muestral fue de $95,8 \pm 12,7 \text{ cm}$ (*Tabla 4.6*).

4.1.3 DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Las determinaciones analíticas obtenidas se reflejan en la tabla (*Tabla 4.6*). Como se aprecia en ésta, el nivel medio poblacional de glucosa fue de $102,3 \pm 21,4 \text{ mg}/\text{dl}$, el colesterol total $221,9 \pm 49 \text{ mg}/\text{dl}$, HDL $57,1 \pm 18,6 \text{ mg}/\text{dl}$, LDL $135,3 \pm 44,1 \text{ mg}/\text{dl}$ y los triglicéridos $143,8 \pm 145,5 \text{ mg}/\text{dl}$.

Con los datos obtenidos sobre las cifras en sangre de triglicéridos, glucemia, HDL, los que estaban en tratamiento por hipertensión o diabetes y las medidas antropométricas, se diagnosticaron los pacientes de la muestra que cumplían los criterios de **síndrome metabólico**. Se reconoció este síndrome en 39 (34,5%) de los sujetos estudiados (*Tabla 4.7*).

Otras sustancias analizadas en la población muestral, fueron la concentración de homocisteína en sangre y la de la lipoproteína A. Estos factores independientes de riesgo cardiovascular, están relacionados en algunos trabajos de la literatura con el desarrollo de ONA. La homocisteína en sangre media fue de $15,7 \pm 5,8 \mu\text{mol}/\text{L}$, y 4 (3,8%) sujetos superaban los $30 \mu\text{mol}/\text{L}$, valor considerado como patológico, si bien se suele corregir con los valores de ácido fólico y estandarizar con la edad

(Tabla 4.6). Las concentraciones en sangre de la homocisteína pueden variar según los polimorfismos de las enzimas encargadas de degradarla.

El valor medio de lipoproteína A fue de $24,3 \pm 27,3$ mg/dl, existiendo 24 (21,4%) sujetos con valores superiores a los considerados normales (40 mg/dl) (Tabla 4.6).

4.1.4 ESTUDIO COAGULACIÓN

Para detectar posibles estados de hipercoagulabilidad o hipofibrinólisis, se incluyeron en el estudio los factores que se incluyen en el diagnóstico estándar de trombofilias. Así, el valor medio de la proteína C funcional fue de $112,5 \pm 24,5\%$, de la proteína S libre $101,9 \pm 28,9\%$, el test de resistencia a la proteína C $3,02 \pm 0,43$ y el de la antitrombina de $115,05 \pm 15,6\%$. Se incluyeron también en este estudio de la trombofilia dos de las alteraciones genéticas más frecuentes dentro de este tipo de patología (Tabla 4.6). Así se hallaron en 4 sujetos el factor V de Leiden, que se asocia con la resistencia a proteína C activada y el polimorfismo G20210A de la protrombina, que se encontró en 5 sujetos de la población muestral (Tabla 4.8 y 4.9).

	Media	Desviación Típica	Rango
Edad al Estudio (<i>años</i>)	52,7	10,8	24,0 - 77,0
IMC (<i>kg/(m)²</i>)	27,3	4,0	18,7 - 38,1
Cintura (<i>cm.</i>)	95,8	12,7	62,0 - 124,0
Proteína C (%)	112,4	24,5	37,0 - 195,0
Resistencia Proteína C Activada	3,0	0,4	2,1 - 4,6
Proteína S Libre (%)	101,9	28,9	35,5 - 190,0
Homocisteína (<i>μmol/L</i>)	15,7	5,8	7,7 - 40,6
Antitrombina (%)	115,0	15,6	75,0 - 158,0
Lipoproteína (<i>mg/dl</i>)	24,3	27,3	2,5 - 129,0
Colesterol (<i>mg/dl</i>)	221,9	49,9	125,0 - 383,0
Triglicéridos (<i>mg/dl</i>)	143,8	145,5	46,0 - 1.509,0
HDL (<i>mg/dl</i>)	57,1	18,6	30,0 - 156,0
LDL (<i>mg/dl</i>)	135,3	44,1	40,0 - 280,0
Glucosa (<i>mg/dl</i>)	102,3	21,4	55,0 - 221,0

Tabla 4.6: Características generales de la población muestral.

SINDROME METABOLICO	Total	%
No	74	65,5%
Sí	39	34,5%

Tabla 4.7: Aparición del Síndrome Metabólico en población muestral.

FACTOR V LEIDEN	Total	%
No	103	96,2%
Sí	4	3,8%

Tabla 4.8: Factor V de Leiden en población muestral.

Mutación G20210A Protrombina	Total	%
No	101	95,3%
Sí	5	4,8%

Tabla 4.9: Mutación G20210A de la Protrombina en población muestral.

4.1.5 ESTUDIO ANTICUERPOS

La determinación analítica de tipo autoinmune que con más frecuencia se asocia con la enfermedad estudiada en la literatura, son los anticuerpos antifosfolípidos, que incluyen el anticoagulante lúpico y los anticardiolipina. En la población estudiada 7 (7,1%) sujetos presentaban anticuerpos antifosfolípidos en los análisis inmunológicos realizados (*Tabla 4.10*).

4.1.6 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Se realizó un estudio genético a los sujetos de los polimorfismos de enzimas que previamente se habían relacionado con la aparición de ONA, con alteraciones de la coagulación o de la homocisteína.

Se determinó el polimorfismo del inhibidor del plasminógeno hístico I (PAI_465), donde la presencia del alelo 5G se relaciona con el aumento del PAI-I. La homocigosis 4G/4G se halló en 25 sujetos (22,3%), en 52 (46,4%) la heterocigosis 4G/5G y en 35 sujetos la homocigosis 5G/5G (31,25%).(*Tabla 4.11*).

Se evaluaron 2 polimorfismos de la enzima eNOS, que pueden variar la concentración del óxido nítrico en el plasma. Así en la muestra, el polimorfismo NOS3-786CT, que está asociado a la afectación arterial y venosa en la enfermedad de Buerger y también en la aparición de ONA, se encontraron 29 sujetos (26,1%) con homocigosis C/C, 58 (52,2%) con heterocigosis C/T y 24 (21,6%) con homocigosis T/T. El otro polimorfismo de la eNOS estudiado fue el NOS3-4A/Ba, previamente asociado a ONA. Se apreció la homocigosis B/B en 65 individuos (63,1%), la heterocigosis A/B en 30 (29,1%) y la homocigosis A/A en 8 (7,7%).(*Tablas 4.12 y 4.13*)

Las variaciones genéticas del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un inductor de la angiogénesis, que se ha relacionado con diversas enfermedades como la inflamación y procesos isquémicos como la retinopatía diabética también han sido estudiadas. Así al analizar el polimorfismo VEGFa-634GC en la población muestral, 57 sujetos (51,8%) eran heterocigotos C/G y 53 (48,2%) homocigotos G/G (*Tabla 4.14*).

Otro polimorfismo estudiado fue el una mutación del factor V distinta del Factor de Leiden, el F5-E506R. Al analizar la muestra 108 sujetos (95,5%) eran homocigotos G/G y 5 heterocigosis (4,5%) A/G (*Tabla 4.15*).

La cantidad de homocisteína en sangre puede variar según los polimorfismos de la enzima MTHFR. El polimorfismo C677T de la enzima MTHFR es el que más se ha relacionado con la variación de la concentración plasmática de la homocisteína. Se estudió el polimorfismo de ésta enzima, encontrando el alelo homocigoto CC en 50 sujetos (44,7%), el heterocigoto CT en 51 sujetos (45,5%) y el homocigoto TT en 11 sujetos (9,8%) (*Tabla 4.16*).

En el polimorfismo de la enzima relacionada con la degradación de la homocisteína, el MTHFR1298, se encontró la homocigosis C/C en 56 individuos (51,8%), la heterocigosis C/T en 34 (31,4%) y la homocigosis T/T en 18 (16,6%).(*Tabla 4.17*).

Por último, se estudiaron las isoformas de la lipoproteína A. Todos los sujetos estudiados fueron G/G para el polimorfismo LPA-773.

Anticuerpos Antifosfolípidos	Total	%
No	92	92,9%
Sí	7	7,1%

Tabla 4.10: Presencia Ac. Antifosfolípidos población muestral.

POLIMORFISMO PAI_465	Nº Casos	%
5G/5G	35	31%
4G/5G	52	46%
4G/4G	25	22%

Tabla 4.11: Distribución del Polimorfismo PAI_465 en la población muestral.

POLIMORFISMO NOS3-786CT	Nº Casos	%
C/C	29	26%
C/T	58	52%
T/T	24	22%

Tabla 4.12: Distribución del Polimorfismo NOS3-786CT en la población muestral.

POLIMORFISMO NOS3-4A/Ba	Nº Casos	%
B/B	65	63%
A/B	30	29%
A/A	8	8%

Tabla 4.13: Distribución del Polimorfismo NOS3-4A/Ba en la población muestral.

POLIMORFISMO VEGFa-634GC	Nº Casos	%
C/G	57	52%
G/G	53	48%

Tabla 4.14: Distribución del Polimorfismo VEGFa-634GC en la población muestral.

POLIMORFISMO F5-E506R	Nº Casos	%
G/G	108	96%
A/G	5	4%

Tabla 4.15: Distribución del Polimorfismo F5-E506R en la población muestral.

POLIMORFISMO C677T MTHFR	Total	%
C/C	50	44,7%
C/T	51	45,5%
T/T	11	9,8%

Tabla 4.16: Distribución del Polimorfismo C677T de la MTHFR en población muestral.

POLIMORFISMO MTHFR1298	Nº Casos	%
C/C	56	52%
C/T	34	31%
T/T	18	17%

Tabla 4.17: Distribución del Polimorfismo MTHFR1298 en la población muestral.

4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

El estudio comparativo entre los pacientes que habían padecido osteonecrosis de cadera y los voluntarios se inició con el análisis de las variables cuantitativas. Se comparó la composición de cada uno de los grupos según edad y sexo, los antecedentes personales y tratamientos actuales, las diferencias en las medidas antropométricas y las determinaciones analíticas, tanto las que se relacionan con factores de riesgo cardiovascular como los de la coagulación. Este análisis se hizo mediante el análisis de la varianza utilizando como variable independiente la presencia o no de ONA y las dependientes las ya citadas.

La serie de casos estaba formada por 16 (27,5%) mujeres y 42 (72,5%) hombres, mientras que la de los controles la formaban 15 (26,7%) mujeres y 41 (73,3%) hombres. La edad media de los casos al estudio fue de $53,1 \pm 11,1$ años, con un rango entre 24-76 años. La edad media de los controles fue de $52,3 \pm 10,6$ años, con un rango entre 25-77 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas dos variables, pues los controles habían sido pareados según edad y sexo.

4.2.1 ANTECEDENTES PERSONALES

La edad media de comienzo de la clínica en los pacientes, fue de $45,8 \pm 11,2$ años, con rango entre 18-71 años (*Tabla 4.18*). Como media trascurrieron 7,24 años desde el inicio de los síntomas hasta la realización del estudio. La osteonecrosis afectaba a las dos caderas en 39 (67,2%) pacientes y solo a una en 19 (32,8%) pacientes (*Tabla 4.19*). Fueron diagnosticados de osteonecrosis multifocal 2 pacientes, el 3,4% del total.

Como ya se ha citado previamente, 11 sujetos de la muestra han padecido algún evento tromboembólico previo. Todos ellos se incluían dentro del grupo de los pacientes, así el 18,9% de los pacientes estudiados por ONA, han padecido algún episodio de trombosis venosa profunda de MMII, infarto cerebral o infarto de miocardio (*Tabla 4.20*).

En cuanto a las patologías que predisponen a enfermedad tromboembólica, se apreció que, de los 19 sujetos de la muestra que estaban en tratamiento por hipertensión, 17 (29,3%) pertenecían al grupo de los casos, mientras que tan solo 2 (3,5%) al grupo de los controles) estaban en tratamiento. En la muestra 8 sujetos estaban en tratamiento farmacológico por diabetes mellitus tipo II, 5 de ellos en el grupo de los casos (8,6% del grupo de los casos) y 3 en el de los voluntarios (5,3% del grupo de los controles). En cuanto a los sujetos que estaban en tratamiento por dislipemia, 15 (25,8% de los pacientes) del grupo de los casos y 4 (7,1% de los sanos) de los controles sanos estaban en tratamiento con estatinas (*Tabla 4.21*).

4.2.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

En las mediciones antropométricas realizadas a cada uno de los grupos, encontramos un mayor IMC y de perímetro de la cintura en los el grupo de los casos que en el de los controles. Así, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC, siendo la media en el grupo de los casos $28,1 \pm 4,2$ kg/(m)² y en el de los controles de $26,4 \pm 3,6$ kg/(m)² con $p=0,024$. También diferencias significativas en el perímetro de la cintura siendo la media del grupo de los casos de $98,6 \pm 12,9$ cm y en el control de $93,0 \pm 12,0$ cm, con $p=0,025$ (*Tabla 4.22*).

4.2.3 DETERMINACIONES ANALÍTICAS

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el estudio de los valores medios de colesterol, LDL, HDL, homocisteína y lipoproteína A. En el grupo de pacientes la cifra de colesterol plasmática fue de 226 ± 52 mg/dl y en el de los voluntarios de 217 ± 47 mg/dl, con $p=0,38$. La concentración de LDL en sangre de los pacientes fue $134,5 \pm 46$ mg/dl y la de los controles de $136,2 \pm 42$ mg/dl, con $p=0,84$. La cifra de HDL en sangre en los pacientes fue de 57 ± 21 mg/dl y de los voluntarios sanos de $57,3 \pm 16$, con $p=0,92$ (*Tabla 4.22*).

En el grupo de los casos la concentración de homocisteína en sangre fue de $15,9 \pm 7,4$ $\mu\text{mol/L}$ y en el de los voluntarios de $15,5 \pm 3,7$ $\mu\text{mol/L}$, con $p=0,74$ (*Tabla 4.22*). Es destacable la diferencia de sujetos con cifras mayores de 30 $\mu\text{mol/L}$. Así se encontraron en el grupo de casos 4 sujetos (7,8%) con cifras superiores a esta cifra, mientras que en el grupo de los controles ningún paciente.

El valor medio de la Lp(a) en el grupo de los casos fue de $26,1 \pm 28,4$ mg/dl y en el de los controles de $22,4 \pm 26,3$ mg/dl con $p=0,47$ (*Tabla 4.22*). Destaca la diferencia de número de sujetos con cifras mayores de 40 mg/dl. Presentan cifras mayores 40 $\mu\text{g/dl}$ 15 sujetos (26,7%) en el grupo de casos y 9 en el de los controles (16,0%).

Al analizar la trigliceridemia en sangre, se apreció que la distribución de los datos de esta variable no seguía una distribución normal, por lo que se aplicó el test no paramétrico de Mann-Whitney, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes de los casos y los controles. En el grupo de los casos el nivel medio hallado en sangre fue $168,0 \pm 194,8$ mg/dl y en control de $119,6 \pm 60,0$ mg/dl, con $p=0,029$ (*Tabla 4.22*).

Las diferencias en la glucemia fueron estadísticamente significativas entre el grupo de los afectados de ONA y los sanos, siendo en el caso de los controles de $96,3 \pm 13,8$ mg/dl y en los casos $107,8 \pm 25,5$ mg/dl con $p=0,004$ (Tabla 4.22).

4.2.4 ESTUDIO COAGULACIÓN

En cuanto los factores de la coagulación estudiados, solo se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio en los valores de antitrombina. Así en el los controles el valor medio es de $120,2 \pm 13,0\%$ y en los casos $109,7 \pm 16,3\%$ con $p < 0,001$.

En el resto de los factores de la coagulación estudiados, no se encontraron diferencias significativas. La concentración media de la proteína C funcional fue en el grupo de los casos de $116,4 \pm 29,2\%$ y en el de los controles de $108,5 \pm 18,5\%$ con $p=0,095$. El valor medio de la resistencia a la proteína C activada en el grupo de los casos fue de $3,0 \pm 0,4$ y en el grupo de los controles $2,9 \pm 0,3$ con $p=0,20$. La concentración media de la proteína S libre en el grupo de los casos fue de $105,1 \pm 37,3\%$ y en el grupo de los controles de $98,9 \pm 17,6\%$ con $p=0,27$ (Tabla 4.22).

No obstante, cabe resaltar que en el grupo de pacientes afectados de osteonecrosis, se hallaron 2 casos de valores de la proteína S libre $\leq 60\%$ (valores patológicos), 2 caso de valores de la proteína C $\leq 70\%$ (valores patológicos) y otro de resistencia a la proteína C activada independiente del factor V de Leiden mientras que no se halló ninguna de estas anomalías en el grupo de controles sanos.

Edad media de la población muestral	Desviación Típica	Rango		
45,8	± 11,2	18	-	71

Tabla 4.18: Edad media al comienzo de los síntomas en años.

AFECTACION CADERA	Total	%
Ambas	39	67,2%
Una	19	32,8%

Tabla 4.19: Uni / Bilateralidad de la enfermedad.

EVENTO TROMBOEMBOLICO PREVIO	Total	%
Sí	11	18,9%
No	47	81,1%

Tabla 4.20: Evento Tromboembólico previo en Casos.

Patología en Tratamiento	Casos	Controles	<i>p</i>
DM Tipo II	5 (8,6%)	3 (5,3%)	0,37
HTA	17 (29,3%)	2 (3,5%)	<0,001
Dislipemia	15 (25,8%)	4 (7,1%)	0,011

Tabla 4.21: Comparativa Patología en Tratamiento.

	CASOS	CONTROLES	<i>P</i>
Años Estudio	53,1 ± 11,1	52,3 ± 10,6	0,728
IMC	28,2 ± 4,2	26,4 ± 3,6	0,024
Cintura	98,6 ± 12,9	93,0 ± 12,0	0,025
Proteína C	116,4 ± 29,2	108,5 ± 18,5	0,095
Resistencia Proteína C Activa	3,0 ± 0,4	2,9 ± 0,3	0,204
Proteína S Libre	105,1 ± 37,3	98,9 ± 17,6	0,276
Homocisteína	15,9 ± 7,4	15,5 ± 3,7	0,741
Antitrombina	109,7 ± 16,3	120,3 ± 13,0	< 0,001
Lipoproteína	26,1 ± 28,4	22,4 ± 26,3	0,473
Colesterol	226 ± 52,4	217,7 ± 47,2	0,382
Triglicéridos	168,0 ± 194,8	119,6 ± 8,0	0,028
HDL	57,3 ± 21,0	57,3 ± 16,1	0,920
LDL	134,5 ± 46,4	136,2 ± 42,2	0,840
Glucosa	107,8 ± 25,6	96,3 ± 13,8	0,004

Tabla 4.22: Variables cuantitativas en casos y controles.

4.3 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Los posibles factores de riesgo para padecer osteonecrosis no traumática de cadera se analizaron mediante el test de Chi-cuadrado, siendo la variable dependiente la presencia o no de la osteonecrosis y la independiente cada uno de los posibles factores de riesgo.

4.3.1 CORTICOIDES

El tratamiento con corticoides a altas dosis previo, es el factor de riesgo que con más frecuencia se ha relacionado la ONA en la literatura. En nuestra muestra, habían sido tratados con altas dosis de corticoides 27 (46,6%) de los casos y ninguno de los controles. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con $p < 0,001$ con el test de chi-cuadrado (*Tabla 4.23*).

4.3.2 ALCOHOL

La ingesta de alcohol es el segundo factor de riesgo para sufrir ONA que más se cita en la bibliografía. Se aprecia en la tabla (*Tabla 4.24*) que en el grupo de los casos 19 (32,8%) sujetos eran abstemios, 8 (13,8%) ingerían menos de la mitad de la dosis de alcohol diario considerado como alcoholismo, 12 (20,7%) sujetos entre esta cifra y la que considera la OMS como alcoholismo y 19 (16,7%) eran alcohólicos según la definición de ésta organización. En la misma tabla se muestra que 8 (14,3%) sujetos sanos eran abstemios, 37 (66,1%) bebían poco, 8 (14,3%) moderadamente y 3 (2,6%) sujetos se encontraban dentro la definición de alcoholismo por la OMS. Para analizar estadísticamente la asociación con la ONA, se agruparon los sujetos en dos grupos, en uno se incluyeron los que no bebían alcohol o lo hacían por debajo de la mitad

de la cifra considerada por la OMS como alcoholismo y en otro los que bebían más allá de esta cifra. Esta diferencia en la ingesta diaria de alcohol entre los sujetos con ONA y los que no a favor de los primeros, fue estadísticamente significativa con $p < 0,029$ en el estudio chi-cuadrado (*Tabla 4.24*).

4.3.3 TABACO

El hábito tabáquico también se ha relacionado con la aparición de ONA. Se ha estratificado en 4 grupos según la cantidad de tabaco fumada al día. En el grupo de los casos, 16 (30,5%) sujetos no fumaban, 5 (7%) fumaban menos de 10 cigarrillos diarios, 25 (43,5%) entre 10 y 20 cigarrillos diarios y 11 (19,0%) más de esta cantidad. En el grupo de los controles, 36 (64,3%) sujetos no fumaban, 3 (5,4%) fumaban menos de 10 cigarrillos diarios, 15 (26,7%) entre 10 y 20 cigarrillos y 2 (3,6%) más de 20 cigarrillos. Para su análisis estadístico, se agruparon arbitrariamente los sujetos en fumadores de más de 10 cigarrillos diarios en un grupo y fumadores de menos de esta cantidad o no fumadores en otro (*Tabla 4.25*). Esta diferencia es estadísticamente significativa con $p < 0,001$ en el estudio chi-cuadrado. También se ha encontrado estadísticamente significativo la asociación de tabaco y bilateralidad del cuadro con $p = 0,03$ en el estudio de chi-cuadrado. De los 19 pacientes con afectación unilateral, fumaban menos de 10 cigarrillos al día el 55,6% (10 sujetos) de los pacientes y el 44,4% (9 sujetos) lo hacían en mayor cantidad. De los 39 con afectación bilateral, fumaban menos de 10 cigarrillos al día el 25,6% (10 sujetos) y el 74,4% (29 sujetos) más allá de esa cantidad (*Tabla 4.26*).

4.3.4 ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Todos los sujetos de la población muestral a los cuales se encontró positividad para los anticuerpos antifosfolípidos pertenecían al grupo de los casos. Así la diferencia en la aparición de los anticuerpos entre el grupo de casos y el control fue estadísticamente significativa, pues se halló en el 14% de los casos (7 sujetos) y en 0% de los controles ($p=0,07$) (*Tabla 4.27*). En 2 casos el anticuerpo detectado fue el anticuerpo lúpico y en 5 los anticuerpos anticardiolipina.

CORTICOIDES	Casos	Controles
No	31 (53,4%)	56 (100%)
Sí	27 (46,6%)	0 (0%)

p < 0,001

Tabla 4.23: Corticoides en casos y controles.

ALCOHOL	Casos	Controles
Nunca	19 (32,8%)	8 (14,3%)
Bajo consumo	8 (13,8 %)	37 (66,1%)
Consumo moderado	12 (20,7%)	8 (14,3%)
Alcoholismo	19 (32,8%)	3 (2,6%)

p < 0,029

Tabla 4.24: Consumo de alcohol en casos y controles.

TABACO	Casos	Controles
Tabaco no	16 (30,5%)	36 (64,3%)
< 10 cigarros/día	5 (7,0%)	3 (5,4%)
10 - 20 cigarros/día	25 (43,5 %)	15 (26,7%)
> 20 cigarros/día	11 (19,0%)	2 (3,6%)

p < 0,001

Tabla 4.25: Hábito tabáquico en casos y controles.

	< 10 cigarros /día	> 10 cigarros/día
Unilateral	10 (55,6%)	8 (44,4%)
Bilateral	10 (25,6%)	29 (74,4%)
		p = 0,030

Tabla 4.26: Relación entre tabaco y Bilateralidad de Osteonecrosis de cadera

Anticuerpos Antifosfolípidos	Casos	Controles
No	43 (86%)	49 (100%)
Sí	7 (14%)	0 (0%)
		p =0,007

Tabla 4.27: Anticuerpos Antifosfolípidos en casos y controles.

4.3.5 FACTORES PROCOAGULANTES

No se encontraron diferencias significativas en la aparición del factor V de Leiden, que se halló en 2 casos y 2 controles. La mutación G20210A de la protrombina se halló en 4 de los casos y solo en 1 de los controles sanos, no siendo este hecho estadísticamente significativo ($p=0,59$) (*Tabla 4.28 y 4.29*).

Dada la poca frecuencia de trombofilias en la muestra poblacional que dificulta su análisis estadístico, se agruparon todas ellas en una sola variable (déficit de proteína C, de proteína S, resistencia proteína C activada, factor V Leiden y mutación del gen de la protrombina). Se encontraron 11 sujetos (19,3%) con alguna de éstas alteraciones en el grupo de pacientes con ONA y 3 (5,3%) en el grupo de los controles sanos. Realizamos un estudio chi-cuadrado, encontrando significativa la diferencia entre el grupo control y el de los casos con $p=0,035$ (*Tabla 4.30*).

4.3.6 SÍNDROME METABÓLICO

En los criterios diagnósticos de síndrome metabólico se incluye el perímetro de la cintura, la trigliceridemia, la cantidad de HDL en sangre, la presión arterial y la glucemia. El diagnóstico de este síndrome, fue más frecuente entre los casos, diagnosticándose en el 46,6% de éstos (27 sujetos), que entre los controles. En los controles sanos se encontró en el 21,8% de los voluntarios (12 sujetos). La diferencia de aparición de este síndrome entre los dos grupos, fue estadísticamente significativa con $p=0,005$ (*Tabla 4.31*).

FACTOR V LEIDEN	Casos	Controles
No	50 (96,1%)	53 (96,4%)
Sí	2 (3,9%)	2 (3,6%)

p = 0,851

Tabla 4.28: Distribución del Factor V de Leiden en casos y controles.

Mutación G20210A Protrombina	Casos	Controles
No	47 (92,2%)	54 (98,2%)
Sí	4 (7,8%)	1 (1,8%)

p = 0,159

Tabla 4.29: Distribución de la Mutación G20210A Protrombina en casos y controles.

	Casos	Controles
Variable Trombofilia	11 (19,3%)	3 (5,3%)

p = 0,035

Tabla 4.30: Alteraciones trombofilia en casos y controles.

SINDROME METABOLICO	Casos	Controles
No	31 (53,4%)	43 (78,2%)
Sí	27 (46,6%)	12 (21,8%)

p = 0,005

Tabla 4.31: Síndrome metabólico en casos y controles.

4.3.7 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

La asociación de los diferentes genotipos con la presencia o no de ONA se testó utilizando modelos codominantes. La significación estadística de las asociaciones se comprobaron por el test de Bonferroni para controlar por compensación múltiple.

En cuanto a los polimorfismos estudiados, se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el polimorfismo de la enzima NO sintetasa endotelial NO786, encontrándose en el grupo de los casos, la homocigosis CC en 10 (18,5%) sujetos, la heterocigosis CT en 29 (53,7%) y la homocigosis TT en 15 (27,7%), mientras que en el grupo de los controles se halló el homocigoto CC en 19 (33,3%) sujetos, el heterocigoto CT en 29 (50,8%) y el homocigoto TT en 9 (15,7%), con $p=0,042$. En el otro polimorfismo de la eNOS estudiado, el NOS3-4A/Ba, en el grupo de los casos la homocigosis BB aparece en 35 sujetos (68,6%), la heterocigosis AB en 13 (24,1%) y la homocigosis AA en 3 (5,8%), mientras que en el grupo de los controles la homocigosis BB aparece en 30 sujetos (57,6%), la heterocigosis AB en 17 (32,6%) y la homocigosis AA en 5 (9,6%). Para este polimorfismo, a diferencia del anterior, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el test de X^2 ($p=0,24$). (Tabla 4.33).

La distribución de los polimorfismos entre los casos y controles para el PAI_465 fue la siguiente: en el grupo de los casos la homocigosis 5G/5G en 17 sujetos (29,8%), la heterocigosis 4G/5G en 30 (52,6%) y la homocigosis 4G/4G en 10 (17,5%), mientras que en el grupo de los controles fue la 5G/5G en 18 sujetos (32,7%), 4G/5G en 23 (41,8%) y la 4G/4G en 14 (25,5%). No existieron diferencias estadísticamente significativas en el test de X^2 ($p=0,71$). (Tabla 4.34).

Para el polimorfismo del factor de crecimiento vascular endotelial VEGFa-634GC, en el grupo de sujetos que habían sufrido ONA, presentaban la homocigosis GG 26 sujetos (47,3%) y la heterocigosis CG 29 (53,7%), siendo esta distribución similar en el grupo de los voluntarios sanos, donde se halló la homocigosis GG en 27 sujetos (49,1%) y la CG en otros 28 (50,9%). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el test de X^2 ($p=0,5$). (*Tabla 4.35*).

No existieron diferencias significativas entre el grupo de los casos y los controles respecto a la aparición del polimorfismo C67TT de la enzima MTHFR. En el grupo de los casos la homocigosis CC se encontró en 25 (44,6%) sujetos, la heterocigosis CT en 25 (44,6%) sujetos y la homocigosis TT en 6 (10,7%) sujetos. En los controles 25 (44,6%) sujetos eran homocigotos CC, 26 (46,5%) heterocigotos CT y 5 (8,9%) homocigotos TT (*Tabla 4.36*).

Se estudió el segundo polimorfismo en frecuencia de la enzima MTHFR, el MTHFR1298. En el grupo de los casos el C/C se halló en 30 sujetos (54,5%), el C/T en 14 (25,5%) y el T/T en 11 (20,5%), mientras que en el de los controles el C/C se encontró en 26 sujetos (48,1%), el C/T en 20 (37,1%) y el T/T en 6 (14,8%). No existieron diferencias significativas en este polimorfismo ($p=0,78$), como tampoco se habían apreciaron para el polimorfismo C67TT (*Tabla 4.37*).

Además del factor V de Leiden se estudió otro polimorfismo del factor V, el F5-E506R. En el grupo de los casos 54 pacientes (94,7%) tenían el par G/G y 3 (5,3%) el A/G. En el grupo de voluntarios sanos, 53 sujetos (96,4%) tenían el par G/G y 2 (3,6%) el A/G. No existieron diferencias significativas en el análisis estadístico ($p=0,51$). (*Tabla 4.38*).

Por último se estudio la isoforma LPA-773, siendo tanto en los casos como en los controles el par G/G el encontrado.

POLIMORFISMO NOS3-786CT	Casos	Controles
C/C	10 (18,5%)	19 (33,3%)
C/T	29 (53,7%)	29 (50,8%)
T/T	15 (27,7%)	9 (16,07%)

p = 0,042

Tabla 4.32: Distribución del polimorfismo NOS3-786CT en casos y controles.

POLIMORFISMO NOS3-4A/Ba	Casos	Controles
B/B	35 (68,6%)	30 (57,6%)
A/B	13 (24,1%)	17 (32,6%)
A/A	2 (5,8%)	5 (9,6%)

p = 0,24

Tabla 4.33: Distribución del polimorfismo NOS3-4A/Ba en casos y controles.

POLIMORFISMO PAI_465	Casos	Controles
5G/5G	17 (29,8%)	18 (32,7%)
4G/5G	30 (52,6%)	23 (41,8%)
4G/4G	10 (15,7%)	14 (25,5%)

p = 0,71

Tabla 4.34: Polimorfismo del PAI_465 en casos y controles.

POLIMORFISMO VEGFa-634GC	Casos	Controles
C/G	29 (53,7%)	28 (50%)
G/G	25 (46,3%)	28 (50%)

p = 0,5

Tabla 4.35: Distribución del Polimorfismo VEGFa-634GC en casos y controles.

POLIMORFISMO C677T MTHFR	Casos	Controles
C/C	25 (44,6%)	25 (44,6%)
C/T	25 (44,6%)	26 (46,5%)
T/T	6 (10,7%)	5 (8,9 %)

p = 0,954

Tabla 4.36: Distribución del Polimorfismo C677T MTHFR en casos y controles.

POLIMORFISMO MTHFR1298	Casos	Controles
C/C	30 (54,4%)	26 (48,1%)
C/T	14 (25,5%)	20 (37,1%)
T/T	11 (20,5%)	6 (14,8%)

p = 0,78

Tabla 4.37: Distribución del Polimorfismo MTHFR1298 en casos y controles.

POLIMORFISMO F5-E506R	Casos	Controles
G/G	53 (94,7%)	54 (96,4%)
A/G	3 (5,3%)	2 (3,6%)

p = 0,51

Tabla 4.38: Distribución del Polimorfismo F5-E506R en casos y controles.

4.4 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Para analizar la importancia de cada uno de los factores de riesgo que fueron significativos en el estudio anterior, se realizó un análisis univariante de regresión logística, calculando el Odds Ratio para un intervalo de confianza del 95%, utilizando como variable dependiente la presencia de ONA (que define el grupo de casos) y como variables independientes se incluyeron las significativas en los test descriptivos.

En el análisis univariante, la asociación con la toma previa de corticoides a grandes dosis y la ONA, fue significativa con $p < 0,001$ y un odds ratio de 47,9.

El hábito enólico como factor de riesgo para la aparición de la enfermedad, también fue estadísticamente significativo. El odds ratio fue de 4,593 con $p < 0,001$.

Se encontró también significativa la asociación de la presencia de la enfermedad con el síndrome metabólico, con $p = 0,007$ y una odds ratio de 3,121.

El tabaco, considerando nuevamente los dos grupos formados uno por los que fuman más de 10 cigarrillos diarios y otros por los que no lo hacen o fuman menos de esta cantidad, volvió a ser significativo con la aparición de ONA, con un odds ratio de 3,8 y una $p = 0,001$.

La variable formada por la asociación de las distintas alteraciones de la trombofilia, también fue estadísticamente significativa, relacionando a estas alteraciones con la presencia de la enfermedad, siendo la odds ratio de 4,225 con $p = 0,035$.

El polimorfismo de la de la enzima NO sintetasa endotelial NO786, la homocigosis CC, que es significativa en el estudio de chi-cuadrado, presentó un odds ratio de 2,051 en el estudio univariante, pero sin ser estadísticamente significativa, pues $p=0,129$ (*Tabla 4.39*).

Tras realizar el análisis univariante de regresión logística, se realizó un nuevo estudio para evitar los posibles factores de confusión. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística, en el que se incluyeron los factores de riesgo que fueron significativos en el análisis univariante, esto es la toma de corticoides a grandes dosis, la ingesta diaria de alcohol mayor que la mitad de la cifra considerada por la OMS como alcoholismo, el diagnóstico de síndrome metabólico, la variable formada por las distintas alteraciones de la coagulación, y fumar más de 10 cigarrillos diarios.

Los corticoides a grandes dosis se asociaron nuevamente a la enfermedad de forma estadísticamente significativa en este análisis, con $p<0,001$, presentando un odds ratio de 54,172. El síndrome metabólico también volvió a confirmarse como factor de riesgo independiente, con un odds ratio de 3,594, siendo estadísticamente significativo, con $p=0,013$. El hábito enólico en los sujetos con ONA presenta un odds ratio de 3,197, siendo estadísticamente significativo con $p=0,026$. Las alteraciones de la trombofilia en este análisis, sin ser estadísticamente significativas para un intervalo de confianza del 95% ($p=0,1$), presentó un odds ratio de 3,535. El tabaco que previamente fue significativo, dejó de serlo en el análisis multivariante (*Tabla 4.40*).

Por último, se realizó un test de interacción formal entre las variables independientes que resultaron significativas en el análisis anterior. Así se comprobó que los corticoides, el alcohol y el síndrome metabólico son independientes y sin interacción entre ellas.

	p	OR	IC (95%)
Corticoides	< 0,001	47,900	6,200 - 369,800
Alcohol	< 0,001	4,593	1,980 - 10,600
Trombofilia	0,035	4,225	1,110 - 16,070
Tabaco	0,001	3,800	1,700 - 8,320
Síndrome Metabólico	0,007	3,121	1,330 - 7,100
Polimorfismo ON786	0,129	2,051	0,811 - 5,189

Tabla 4.39: Análisis univariante de regresión logística de los factores de riesgo.

	p	OR	IC (95%)
Corticoides	< 0,001	54,172	6,560 - 447,000
Alcohol	0,026	3,197	1,139 - 8,973
Síndrome Metabólico	0,013	3,594	1,290 - 10,007
Trombofilia	0,100	3,535	0,745 - 16,770

Tabla 4.40: Análisis multivariante de regresión logística de los factores de riesgo.

5. DISCUSIÓN

5.1 MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder investigar sobre los factores etiológicos de la osteonecrosis idiopática de cadera se seleccionaron los pacientes tras un detallado análisis de la historia clínica y las exploraciones complementarias. Los estrictos criterios de inclusión de los pacientes, permitieron evitar factores de confusión, que pudieran interferir en los resultados. Así, sujetos que habían padecido traumatismos en la zona de la cadera, dolores de cadera en la infancia o adolescencia, infecciones en la cadera, artropatías metabólicas o neuropáticas en estadio de artrosis o radiaciones fueron excluidos del estudio. Los pacientes cuyas caderas estaban en fase artrósica y no era posible el diagnóstico seguro de osteonecrosis siguiendo los criterios del comité de la ARCO (Association Research Circulation Osseus), también fueron excluidos.

Desde nuestro punto de vista es importante el haber seguido estrictamente los criterios de inclusión del comité de ARCO, al estudiar pacientes con alcoholismo, con quimioterapia previa o infectados por el virus VIH, que han sido excluidos en algunos estudios previos [171]. Dado que todavía no se conoce con certeza el mecanismo de producción de la osteonecrosis atraumática, se ha considerado oportuno incluirlos en el estudio. En parte de la bibliografía publicada sobre alteraciones en la coagulación en pacientes con osteonecrosis de cadera, se han incluido pacientes con osteonecrosis postraumáticas [141;159], edema óseo de cadera [185], osteoporosis transitoria de cadera [138] o enfermedad de Perthes [40], enfermedades que tienen distinta etiopatogenia. Así, es posible que estos estudios hayan aportado resultados confusos.

Se excluyó a los pacientes con nefropatías, hepatopatías o neoplasias activas, pues los resultados analíticos podrían estar alterados, ya sea por la alteración de su metabolismo o por ser estos reactantes de fase aguda.

Todos los sujetos incluidos eran de raza caucásica y nacidos en España. La población no presenta por tanto diferencias étnicas, lo que disminuye la heterogeneidad genética, responsable en parte de los resultados dispares que se encuentran en estudios que incluyen diferentes grupos étnicos. Este hecho es importante, pues los estudios sobre la mayoría de los polimorfismos publicados hasta la actualidad, están realizados en raza oriental [9-12;75;76], que se presupone homogénea pero con diferencias a la caucásica, o están realizados en EEUU [153], donde la heterogeneidad de su población es un importante factor de confusión.

La selección de los sujetos control fue pareada según edad y sexo, lo que es importante, pues diversos factores de los analizados varían en función de la edad y el sexo. Así por ejemplo, la homocisteína en sangre es menor en mujeres y la proteína S varía con la edad. La edad de selección de los controles fue pareada respecto de la edad a la cual fue realizada la entrevista y el estudio analítico a los pacientes.

El hecho de que la edad a la cual se realiza el estudio no sea la del diagnóstico, puede suponer una pérdida de información de algunas determinaciones analíticas, ya sea por las variaciones de hábitos o por la edad misma. Dado que la clínica de dolor articular comienza meses o años después del evento tromboembólico de la arteria femoral circunfleja medial o de sus ramas intraóseas [225], creemos que aunque se hubiera realizado este estudio justo en el momento del diagnóstico, esta información se hubiese perdido, pues también estaría alejado en el tiempo de este suceso. Elegimos la edad de los sujetos control pareada a la de los pacientes cuando se les realizó el estudio, así los valores obtenidos son comparables. La edad media de los controles fue de 53,10 años con una desviación típica de 11,13 años y la de los casos de 52,39 años, con una desviación típica de 10,61 años, no encontrando diferencias significativas entre los 2 grupos ($P=0,78$). Al grupo de los casos pertenecen 42 hombres y 16 mujeres (58 sujetos) y al de los controles 41 hombres y 15 mujeres (56 sujetos).

Los antecedentes personales recogidos durante la anamnesis, incluyeron la ingesta diaria de alcohol estimada, el número de cigarrillos diarios, la dosis de corticoide recibidas previa al comienzo de la clínica y la patología asociada, tanto de los pacientes como de los voluntarios. La cantidad de alcohol ingerido, el tabaco y los corticoides recibidos que fueron recogidos, hacen referencia a los 2 años previos al comienzo del dolor en la cadera. Pese a que la distancia en el tiempo desde que comenzó la sintomatología hasta que se realizó el estudio puede llevar a olvidos o equivocaciones por parte de los entrevistados, la clara asociación de estos factores a la aparición de la enfermedad, hace necesaria la recogida de los datos aunque sea retrospectivamente. Las respuestas de los sujetos se cotejaron con la información reflejada en la historia clínica, donde estaban documentados los hábitos de los pacientes.

Para la estratificación del consumo de alcohol y así ser considerado factor de riesgo, se utilizaron las cifras que se utilizan en la bibliografía [86;204;206], que tienen como referencia la cantidad reconocida por la OMS para el diagnóstico de esta enfermedad, más de 70 gr/día de etanol en hombres y más de 50 gr/día en mujeres. Arbitrariamente elegimos la mitad de esta cifra para considerar el consumo como moderado.

En cuanto al consumo de tabaco, tan solo 2 trabajos de la literatura cuantifican la cantidad de cigarrillos por día consumidos. Se eligieron los mismos límites para estratificar el hábito tabáquico [86;204].

La cantidad de corticoide necesaria para el desarrollo de osteonecrosis está cuestionada, pues las cifras varían según los autores, incluso se cita que tan solo la administración inhalada [49], o tópica desencadena la enfermedad [47]. Parece existir una predisposición genética o factores coadyuvantes, todavía desconocidos, para el desarrollo de la misma [324], pues está demostrado que se produce durante los primeros meses tras la administración de corticoides a

grandes dosis, más que con la dosis acumulada de éstos en el tiempo [44;45]. Se ha utilizado como cifra de referencia la estimada por Chan y cols., que determinaron la cifra requerida en pacientes con Síndrome Severo Agudo Respiratorio (SARS) que desarrollaron la enfermedad en dosis acumuladas mayores de 2000 mg de metilprednisolona, 1900 de hidrocortisona, 13.340 de equivalentes a hidrocortisona o un tratamiento de más de 18 días [52].

Respecto a los antecedentes personales recogidos, prestamos especial atención a aquellas enfermedades que llevan implícitas alteraciones en la microvascularización, como pueda ser la diabetes mellitus o la hipertensión, y enfermedades que sean consecuencia de eventos tromboembólicos, como la trombosis venosa profunda, el infarto de miocardio o el infarto cerebral, cuya fisiopatología parece tener alguna similitud con la enfermedad estudiada en esta tesis doctoral.

En la literatura revisada sobre la osteonecrosis de cabeza femoral, existen pocos datos sobre el morfotipo y hábito de los pacientes. De los 5 estudios que recogen este dato, tres lo clasifican según el IMC y los otros dos emplean métodos ya no utilizados. En el presente estudio además de este dato, se ha recogido el perímetro de la cintura que ha demostrado ser el parámetro clínico que mejor se correlaciona con la cantidad de tejido adiposo visceral medido por técnicas de imagen como resonancia magnética o tomografía axial computarizada (TAC) [325], y que se relaciona con complicaciones metabólicas y riesgo cardiovascular [326].

Con los datos antropométricos medidos y las determinaciones analíticas obtenidas, se han diagnosticado a los sujetos que cumplían los criterios de síndrome metabólico según los criterios modificados del Tercer Reporte del Panel de Expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) sobre la detección, evaluación, y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos (ATP III – Adult Treatment Panel III) [327]. Este síndrome se asocia con eventos tromboembólicos y

aumento de riesgo cardiovascular [328], hechos que podrían tener similar fisiopatología a la enfermedad que nos ocupa.

El hecho de no haber determinado la tensión arterial a los sujetos, podría ser una limitación para este diagnóstico, pues aunque se les preguntó a los sujetos acerca de la presencia de esta enfermedad y su tratamiento, en algún caso los sujetos podrían ser hipertensos sin saberlo.

Se recogieron también los niveles de Lp (a), que han sido relacionados previamente con enfermedades tromboembólicas [33] y con la aparición de la osteonecrosis en varios trabajos [177;233;329]. El nivel a partir del cual se consideró patológico fue 40 mg/dl. Pese a que la mayoría de la literatura utiliza estos niveles, existen trabajos que postulan la importancia del peso molecular de la Apolipoproteína A como factor determinante en la aparición de osteonecrosis más que los niveles plasmáticos Lp (a) [79]. Aún así, creemos que hasta que no existan más estudios al respecto, deben tomarse en cuenta los valores sanguíneos de esta lipoproteína plasmática, aceptados como patológicos.

La homocisteína plasmática es otro valor recogido en estudio. Este aminoácido producto de la metabolización de la metionina, está demostrado ser un factor aislado independiente de riesgo trombótico [330;330]. La homocisteína en sangre es variable, debido sobre todo a diferencias étnicas y factores nutricionales (fundamentalmente del ácido fólico). Kang y cols. hicieron una clasificación de los tipos de hiperhomocisteinemia en función de los niveles de ésta en sangre. Definieron hiperhomocisteinemia severa a aquellos sujetos con niveles de homocisteína en sangre superiores a 100 $\mu\text{mol/L}$, intermedia cuando los niveles se situaban entre 30 y 100 $\mu\text{mol/L}$ y moderada cuando los niveles se situaban entre 15 y 30 $\mu\text{mol/L}$ [320]. En la literatura los valores de homocisteína basal en plasma usados como límite superior, han sido 15 $\mu\text{mol/L}$. En el presente estudio se ha utilizado como valor de referencia límite 30 $\mu\text{mol/L}$, ya que la hiperhomocisteinemia moderada se halla en el

5-10% de la población general y hasta en el 40% de pacientes con enfermedad vascular, pudiendo alterar los resultados [331;332]. Se ha realizado así mismo el estudio de la distribución de los alelos del polimorfismo de la mutación de la enzima MTHFR C677T, cuyo polimorfismo TT está relacionado con un aumento de la homocisteína en sangre y ha sido relacionado con la aparición de osteonecrosis [169;181;183]. También hemos estudiado el polimorfismo del genotipo A1298C de la metilentetrahidrofolato reductasa, que también había sido estudiado previamente [169].

La mutación del factor V Leiden y la variante del gen de la protrombina 20210, son 2 trombofilias hereditarias relacionadas tanto con fenómenos tromboembólicos, como con osteonecrosis de cadera. La variante del gen de la protrombina 20210, provoca aumentos basales de hasta un 115% de protrombina circulante. Su prevalencia poblacional es del 1,7% en la Europa mediterránea. La mutación del factor V Leiden es un tipo hereditario de Resistencia a la Proteína C activada. La prevalencia de esta mutación, oscila en la mayoría de los países europeos entre el 2 y el 7%. Dada la poca prevalencia entre la población normal y que la muestra es limitada en tamaño por la frecuencia de aparición de la osteonecrosis de cadera, estos dos defectos genéticos y los déficits de proteína C y proteína S, todavía menos prevalentes, se agruparon para formar una sola variable en el estudio estadístico. Dicha agrupación se ha realizado tanto en estudios previos de trombofilia en la osteonecrosis de cadera como en trombosis venosa profunda [40;159;166;167;333]

Los niveles de proteína S y C son variables. Al ser vitamina K dependientes, cualquier hepatopatía o déficit vitamínico pueden disminuir sus niveles. Los estrógenos, la diabetes mellitus tipo I o II, el embarazo, la coagulación intravascular diseminada y el síndrome nefrótico también hacen variar la concentración de proteína S en sangre [334]. Los límites de normalidad inferiores utilizados en la bibliografía sobre osteonecrosis de cadera, son del 70-73% para la proteína C y del 60-70% para la proteína S [151;177]. En el presente estudio se han utilizado como

referencia los límites más bajos, dada la posible variabilidad en la concentración tanto de la proteína S libre y la proteína C funcional. Así el límite inferior que se ha tomado para la proteína S libre es el de 60% y el 70% para la proteína C funcional. Aún así es posible que en el momento de producirse la interrupción vascular en la cabeza femoral, sujetos que ahora tienen valores normales, antes los tuvieran patológicos. Como se ha comentado anteriormente, se debe valorar cuidadosamente todos los parámetros que puedan variar por agentes externos, ya que nunca podemos detectar su valor en el momento de producirse el infarto, al ser este asintomático.

La presencia de los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina) en pacientes con osteonecrosis de cadera, tanto en pacientes con lupus como sin él, no es unánime en la literatura [110;122]. Aunque es deseable detectar el tipo de inmunoglobulina incrementada (Ig A, M ó G) cuando se detectan los anticuerpos antifosfolípidos, este test no se realiza en el laboratorio central de análisis clínicos del Hospital Clínico Universitario de Valencia, por lo que no se ha recogido en este estudio. De todas maneras hasta el día de hoy, no existe en la literatura dato alguno acerca de la relación entre el tipo de inmunoglobulina detectada y la osteonecrosis, ni tampoco con la aparición de episodios tromboembólicos y la concentración elevada de los aCL o con la severidad del episodio, sino con la presencia o no de éstos [123]. Las pruebas realizadas para su detección, son las comunes al resto de la bibliografía [335].

La selección de los polimorfismos estudiados fue realizada en base a estudios previos de la literatura sobre osteonecrosis y por la posible similitud fisiopatológica de enfermedades en las que ya se ha comprobado su asociación con la osteonecrosis. Así el estudio del genotipo del PAI-1 4G/5G, que es uno de los mayores reguladores de la fibrinólisis, se ha realizado previamente en pacientes con osteonecrosis, pero sin coincidencia de conclusiones entre los distintos estudios [41;119;154]. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un

inductor de la angiogénesis, que ha sido relacionado con diversas enfermedades vasculares [336;337] y se ha hallado sobreexpresado en la zona edematosa adyacente a la osteonecrosis de cadera [338] ya ha sido estudiado en pacientes con osteonecrosis de cadera [10]. El genoma de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), ha sido valorado previamente en múltiples enfermedades como la enfermedad coronaria [339] y el accidente cardio-vascular [340;341]. En concreto los polimorfismos T-786C [190] y -4A/Ba [189], también han sido incluidos en nuestro estudio. Si bien los niveles de Lp (a) han sido relacionados con la osteonecrosis, esto ha sido puesto en duda por un trabajo que da mayor relevancia al peso molecular de su apolipoproteína (A), relacionando a la isoforma de ésta de menor peso con la osteonecrosis [79]. Se ha incluido una de estas isoformas en el presente estudio, la G-773.

El estudio estadístico aplicado, primero el estudio de la varianza de los valores cuantitativos, después el estudio chi-cuadrado de las variables cualitativas estudiadas seguido del análisis univariante de regresión logística y el análisis multivariante de los factores que se asociaban significativamente en el estudio anterior, y por último el test de interacción formal entre las variables independientes significativas en el análisis multivariante, creemos que es el más adecuado para determinar la verdadera importancia de cada uno de los factores de riesgo. Hasta la fecha los estudios publicados no incluían todos los análisis estadísticos aplicados en el presente estudio, por lo que éste puede aportar nueva información sobre la etiología de la enfermedad. Como todo estudio realizado en enfermedades poco prevalentes, el tamaño limitado de la muestra puede disminuir la significación estadística de algunos factores de riesgo, sobre todo de los polimorfismos genéticos.

5.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

La edad media de comienzo de los síntomas de los pacientes diagnosticados de ONA fue de $45,87 \pm 11,26$ años, con rango entre 18-71 años. La edad media coincide con la reflejada en el resto de la bibliografía [86;204;206]. En la serie más larga recogida, la edad de comienzo medio fue menor (34 años) si bien eran pacientes que fueron remitidos a ese centro de referencia para que se les realizase un injerto vascularizado de peroné, tratamiento reservado a pacientes jóvenes [159]. Dada la gran importancia de los factores de riesgo de la enfermedad, podría esperarse que variase la edad media en función de la aparición o no de estos factores, pero este hecho no se ha podido constatar. La edad media de los pacientes que habían recibido corticoides a altas dosis fue de 45,4 años, la edad media de comienzo de la clínica de los pacientes alcohólicos fue de 48,2 años, la de los pacientes con síndrome metabólico 48 años, la de los pacientes con trombofilia 42,1 años y los que no tenían ningún factor de riesgo reconocible 44,4 años. En los estudios prospectivos sobre sujetos que recibieron corticoides a grandes dosis, la edad media fue inferior a 40 años, pero esto se debe a que se diagnosticó la ONA precozmente con RM, sin tener todavía clínica, que aparece tiempo después [40;154].

La osteonecrosis afectaba a las dos caderas en 39 (67,2%) pacientes y solo a una en 19 (32,8%) pacientes. Esta proporción es ligeramente superior a la de gran parte de la literatura, que la sitúan alrededor del 50%. En las series que incluyen todo tipo de factores de riesgo la bilateralidad del cuadro aparece en el 60% de los casos [2]. Este aumento puede ser debido a los criterios de inclusión del estudio, que han evitado incorporar en la muestra casos en los que existían dudas sobre el origen de la coxopatía. Al ser bilateral la osteonecrosis idiopática con más frecuencia que otras enfermedades de la cadera, este porcentaje puede que haya aumentado. Se ha encontrado un aumento de bilateralidad estadísticamente significativo del cuadro en pacientes fumadores de más de 10 cigarrillos diarios ($p=0,03$). Esta asociación no se había descrito previamente y podría significar un efecto de potenciación de los factores de riesgo reconocidos para la aparición de osteonecrosis. En la serie

estudiada se incluyen 2 casos de osteonecrosis multifocal, el 3,4% del total. Los dos pacientes habían recibido dosis masivas de corticoides por problemas hematológicos y tenían afectadas más de 5 articulaciones cada uno. Uno de ellos es el paciente más joven de la muestra (18 años) que comenzó la clínica por osteonecrosis bilateral de ambos codos y tras este hallazgo se le diagnosticaron el resto de lesiones. Las características citadas repiten las nombradas en la escasa literatura publicada; muy baja frecuencia, antecedente de corticoides a grandes dosis tras enfermedad hematológica, afectación poliarticular y pacientes jóvenes [132].

Phemister sugirió en 1934 que posibles alteraciones vasculares conducirían a la trombosis y embolismo de la vascularización de la cabeza femoral [134]. Chandler en 1949 postuló la hipótesis que relacionaba la enfermedad con una posible isquemia de la cabeza femoral y describía la enfermedad como la “enfermedad coronaria de la cabeza femoral”, por la similitud de la vascularización del miocardio y la epífisis proximal del fémur [17]. Nilsson en 1961 estableció la primera asociación entre la osteonecrosis de cadera y alteraciones tromboembólicas al describir el caso un paciente de 28 años con historia de trombosis, niveles altos del inhibidor del plasminógeno activado y osteonecrosis [135]. Desde entonces no son abundantes los trabajos que han intentado asociar la enfermedad con enfermedades que supongan eventos tromboembólicos. Boettcher en 1969 estudió 50 pacientes con osteonecrosis de cadera y asoció a varios de ellos con patología tromboembólica [124]. Kubo describió el caso de un paciente con osteonecrosis multifocal y trombosis del seno venoso sagital secundaria a deficiencia de antitrombina [174]. Buchel describe el caso de una paciente con trombosis de la vena porta y osteonecrosis de cadera secundaria a hiperhomocisteinemia [182]. Elishkewich asocia la aparición de osteonecrosis y accidente cerebrovascular en un paciente de 35 años al déficit congénito de la proteína S [162]. Wermes describe la asociación de osteonecrosis de cadera y púrpura fulminante en un paciente de 4 años y un defecto homocigoto de la proteína S [342]. Además de estos casos clínicos, hasta la fecha tan solo dos series reflejan la asociación de

fenómenos tromboembólicos con la osteonecrosis de cadera. En la serie de Björkman, que analiza a 63 pacientes con osteonecrosis en Suecia con una edad media de 62 años, encuentra 10 (15,8%) casos de complicaciones tromboembólicas [167]. Glueck en su serie de 31 pacientes describe eventos tromboembólicos antes o después del diagnóstico en el 17% de ellos, así como una elevada incidencia de infarto de miocardio o historia de tromboflebitis en sus familiares de primer orden [151]. También en pacientes con lupus llama la atención la alta incidencia de tromboflebitis (14%) [117]. En nuestra serie con una edad media de 53 años, hemos hallado este antecedente en 11 sujetos (19,6%) y ninguno en los controles sanos ($p < 0,001$). Al comparar los datos de las pocas series en que se recogen estos antecedentes, con la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes de menos de 50 años, que está estimada en 70 casos por 100.000 habitantes/año [343], se refuerza la hipótesis de que debe existir alguna alteración de la trombofilia o fibrinólisis de base en los pacientes que desarrollan osteonecrosis de cadera.

En la literatura existen pocos artículos que hayan recogido la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con osteonecrosis de cadera [40;205]. En estos estudios no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de diabetes mellitus entre casos y controles. La prevalencia de diabetes mellitus en tratamiento en la serie estudiada es del 8,6% (5 casos), mientras que en los casos es del 5,3% (3 casos). La prevalencia en la población española oscila entre el 5,5 y 7% en función del rango de edad considerado y los criterios diagnósticos utilizados. Así pues, no parece que el aumento de la glucemia en sangre tenga relación con el desarrollo de osteonecrosis, a diferencia de otro tipo de eventos tromboembólicos, como pueda ser el infarto de miocardio, la demencia multi-infarto o la trombosis retiniana.

La dislipemia ha sido un factor asociado a la osteonecrosis de cadera desde las primeras hipótesis realizadas sobre la etiología de la enfermedad [124]. El hallazgo de infiltración grasa en la zona necrótica de

la cabeza femoral, la alteración lipídica que produce el alcoholismo crónico, las variaciones en la lipidemia plasmática tras la administración de corticoides y en familias afectas de hipertrigliceridemia familiar y osteonecrosis, respaldan esta asociación [344-347]. Durante décadas se creyó que la dislipemia era la etiología de base en la aparición de la osteonecrosis de cadera [136;348]. En nuestro estudio estaban en tratamiento con estatinas 15 pacientes (25%) y tan solo 4 (7,1%) controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$).

En la literatura sobre la osteonecrosis idiopática de cadera no se han encontrado estudios que relacionen la hipertensión arterial con la aparición de la enfermedad, pese a que podrían asociar fisiopatológicamente una relación causa efecto, pues la hipertensión puede producir alteración a nivel de la microvascularización. En el presente estudio hemos encontrado diferencias significativas entre casos y controles en cuanto al número de pacientes que están en tratamiento con antihipertensivos, el 29,3% de los casos (17 sujetos) y 3,6% de los controles (2 sujetos), con $p<0,001$. Sería necesario un estudio con criterios estrictos en el diagnóstico de hipertensión arterial para llegar a afirmar que la hipertensión y la osteonecrosis de cadera están relacionados, pues algunos autores cuantifican la prevalencia de hipertensión arterial en la población española para el grupo de edad entre 35 y 44 años en el 38% [349].

El morfotipo de los pacientes que sufren osteonecrosis de cadera está recogido en escasos artículos de la literatura. De los 7 artículos en que se recoge información al respecto, 3 han sido realizados en raza caucásica y 4 en raza oriental. En la población europea hay un ligero sobrepeso en los pacientes respecto a los controles [41;205;206], mientras que en la población asiática no hay diferencias notables [86;108;204] y en otro artículo hay una relación inversa entre el IMC y la aparición de osteonecrosis [207]. Los estudios realizados en población oriental excluyen los pacientes con antecedentes de corticoides, que como se ha comentado previamente supone el factor de riesgo asociado con más

frecuencia, por lo que los datos dan una información sesgada. En la presente serie se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo el IMC en el grupo de los casos $28,19 \pm 4,28 \text{ kg}/(\text{m})^2$ y en el de los controles de $26,46 \pm 3,67 \text{ kg}/(\text{m})^2$ con $p=0,024$. También se encontraron diferencias significativas en el perímetro de la cintura, siendo la media del grupo de los casos de $98,64 \pm 12,96 \text{ cm}$ y en el control de $93,01 \pm 12,05 \text{ cm}$, con $p=0,025$. Esta relación puede ser una causa efecto, relacionado con la mayor incidencia de síndrome metabólico en obesos o una consecuencia, por la disminución de actividad física secundaria a la coxopatía. Sin embargo, los buenos resultados clínicos que se obtienen tras la sustitución protésica, y en este estudio gran parte de los pacientes habían sido operados previamente, hace lógico decantarse por la primera opción.

Se han encontrado diferencias significativas en la concentración de triglicéridos en sangre, siendo mayor en los pacientes con osteonecrosis. La hipertrigliceridemia se ha asociado a aumento del PAI-1 [350], mecanismo por el cual puede causar un estado hipofibrinolítico que produzca la trombosis de los pequeños vasos que irrigan la cabeza femoral, aunque también pudiera producir esta trombosis mediante émbolos lipídicos, como se postuló en la década de los 80 [348]. Además de ser un factor coadyuvante en la génesis de la enfermedad, también se ha descrito como único factor de riesgo en algunos pacientes con cifras muy elevadas [346]. En la presente muestra, se ha encontrado un sujeto con hipertrigliceridemia familiar y una cifra mayor de $1500 \text{ mg}/\text{dl}$ triglicéridos en sangre, sin tener ningún otro factor de riesgo conocido. Este hallazgo refuerza la posibilidad de que aumentos en los triglicéridos sanguíneos contribuyen o incluso pueden ser el único factor en el desarrollo de la osteonecrosis de cadera. No han existido diferencias significativas entre los casos y los controles para el colesterol local, HDL y LDL, como no se encuentran en los estudios previos.

También han existido diferencias estadísticamente significativas en la glucemia de los sujetos enfermos y los sanos, existiendo una diferencia

de 11 mg/dl entre los dos grupos. Este hecho contrasta con el número de sujetos en tratamiento para la DM tipo II que es similar en ambos grupos. En la literatura previa no se ha hallado mayor proporción de diabéticos en sujetos con osteonecrosis de cadera. Una interpretación a estos datos es que existe posiblemente un mayor porcentaje de sujetos con resistencia a la acción de la insulina entre los casos, sin llegar a ser diagnosticados de diabéticos. Serían necesarias pruebas específicas en estos sujetos para determinar si la resistencia a la insulina en parte de éstos puede diagnosticarse de diabetes mellitus siguiendo criterios más estrictos.

La elevación de la concentración plasmática de Lp (a) es un factor relacionado con lesiones vasculares en infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arterioesclerosis carotídea [351-353], y también se ha relacionado con la osteonecrosis de cabeza femoral [119;171;173]. Su mecanismo de acción en estas enfermedades es debida a la similitud molecular que tiene con el plasminógeno [32]. En el presente estudio, no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en la concentración plasmática media de esta lipoproteína entre los dos grupos estudiados, aunque los valores medios en los pacientes fue mayor que en los sanos. Si es destacable el mayor porcentaje de sujetos con valores superiores a 40 mg/dl en el grupo de los casos (26,7%) que en el grupo de los controles (16,07%). Estos hallazgos son similares a los descritos en la literatura, aunque en alguno de estos trabajos si hay diferencias significativas en el valor medio de la lipoproteína en sangre. Todo esto sugiere que existe una asociación de niveles elevados de Lp (a) con pacientes afectos de osteonecrosis de cadera, pero que esta alteración está presente solo en parte de los pacientes. No es de extrañar este hecho, dado que la osteonecrosis de cabeza femoral parece tener un origen multifactorial.

La hiperhomocisteinemia es otro factor relacionado con patología tromboembólica [354;355]. Se ha comentado previamente su asociación con la osteonecrosis en casos aislados [181;182] y los niveles elevados en un porcentaje mayor de afectos de osteonecrosis que en sujetos

sanos [153;183]. En la población estudiada no hay diferencias significativas en cuanto a la concentración plasmática media, pero si se encuentran mayor número de sujetos con niveles elevados en el grupo de los casos que en los controles. Estos hallazgos presentan el mismo patrón que los de la Lp (a), reforzando la idea de que los niveles de estos dos parámetros se asocian a la aparición de la enfermedad solo a partir de determinadas cifras patológicas.

En el presente estudio se han detectado en el 14% de los pacientes (7 sujetos) anticuerpos antifosfolípidos en sangre en el grupo de casos y en ninguno de los controles. Esta diferencia ha sido estadísticamente significativa. Estos resultados se han repetido en la literatura con mayor o menor frecuencia [116;117;122;153]. Se ha intentado vincular la presencia de estos anticuerpos con el lupus y con el síndrome antifosfolípido en pacientes con osteonecrosis de cadera obteniéndose resultados contradictorios en el pasado [121;131;356]. En la población estudiada, solo una paciente estaba diagnosticada de lupus, por lo que no es posible aportar nada sobre esta posible relación. La presencia de estos anticuerpos está vinculada a trombosis de vasos de todos los tamaños, en diferentes órganos [35], por lo que una microvasculopatía de las arterias terminales de los huesos, reforzaría el papel de estos anticuerpos en el desarrollo de la ONA. Esto respalda la asociación de trombosis y daño endotelial en el mecanismo patofisiológico del desarrollo de la ONA.

5.3 FACTORES DE RIESGO

Desde que Patterson en 1964 [36] publicó la primera serie de pacientes con osteonecrosis tras la administración de **corticoides**, múltiples autores han reconocido este factor como el más importante para el desarrollo de la osteonecrosis [357;358], tanto que parte de literatura considera que cuando entre los antecedentes aparece la administración de corticoides, la enfermedad deja de llamarse idiopática y se deben analizar otros factores de riesgo relacionados con la osteonecrosis de cadera [190;207]. En la presente serie, este factor es el que más se asocia a la enfermedad, hallándose en el 47% de los casos (27 sujetos), no encontrando el mismo en ninguno de los controles. En el estudio estadístico de regresión logística uni y multivariante realizado, es con diferencia el factor con mayor odds ratio, reflejando que es el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de la enfermedad. Estos hallazgos son comunes en todo lo escrito hasta la fecha [42;159]. Los motivos por lo que los pacientes han recibido este tratamiento han sido varias en el estudio: EPOC, tumores sólidos, leucemia, colitis ulcerosa, pancreatitis, intervenciones neuroquirúrgicas, lupus, hemoglobinuria paroxística nocturna, todos estos descritos previamente. En los dos casos de osteonecrosis multifocal de la presente serie, la osteonecrosis aconteció tras dosis masivas de corticoides, como se ha descrito previamente [132]. La patogenia causante de la osteonecrosis por corticoides es todavía desconocida, aunque hay trabajos que la relacionan con alteraciones de las enzimas del metabolismo corticoideo [73;75;76], con la aparición de émbolos lipídicos [58], con la alteración en la diferenciación de la serie osteoblástica [66], con la disminución de la producción de NO endotelial [70;71], con la alteración del metabolismo lipídico [348] o de la coagulación [50]. No era el propósito de este estudio analizar la fisiopatología de esta relación, probablemente estudios futuros que analicen el perfil genético de los pacientes que sufren esta patología tras recibir corticoides a altas dosis, aporten más información al respecto.

La prevalencia de alcohólicos entre la población afecta de osteonecrosis de cadera es conocida desde hace años [36;80]. En este estudio 19 casos (32,8%) y 3 controles (3,4%) eran alcohólicos según los criterios de la OMS y de la misma manera fue mayor el número de sujetos con consumo moderado de **alcohol** en los casos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. En los estudios estadísticos de regresión logística uni y multivariante realizados, se identifica este factor como un riesgo independiente con un odds ratio de 4,593. En 14 pacientes (24% de los casos) se halló como factor de riesgo tanto el consumo de alcohol, como la toma previa de corticoides, a pesar de este hecho, los dos factores se consideran riesgos independientes para la aparición de osteonecrosis de cadera. La prevalencia de alcohólicos hallada en la serie coincide con la mayoría de la literatura [357] y estima una incidencia de la enfermedad entre el 0.3-5% de los alcohólicos en tratamiento [84;85]. En el presente estudio se ha incluido en los análisis de regresión logística tanto los sujetos alcohólicos como los que consumen moderadamente alcohol. En población japonesa se ha calculado el riesgo relativo (RR) en bebedores de menos de 400 ml/semana en 3,3, entre 400 y 1000 un RR de 9,8 y en bebedores de más de esta cifra un RR de 17,9 [86]. Quizás si en el presente estudio se hubiera estratificado más a los bebedores moderados y alcohólicos, se habría podido determinar el RR en función del alcohol, pero no era uno de los objetivos del trabajo, como tampoco lo era el investigar las causas etiopatogénicas de la osteonecrosis de cadera en el paciente alcohólico. Se postula que puede haber una predisposición genética para el desarrollo de la osteonecrosis en pacientes que consumen alcohol, pues aunque la ingesta excesiva de alcohol se suele asociar a posibles factores comórbidos como la hiperlipidemia, pancreatitis, tabaco o coagulopatías [86], no se conoce todavía por qué unos pacientes con consumos elevados de alcohol desarrollan la enfermedad y otros no. Estudios futuros genéticos ayudarán a comprender esta relación.

La acción del **tabaco** como factor de riesgo para la osteonecrosis de cadera todavía no está aclarada en la literatura. Es muy difícil saber la verdadera influencia del hábito tabáquico sobre la aparición de la ONA, pues la superposición a otros factores de riesgo claros, tales como el alcoholismo o los corticoides, hacen difícil estudiar su verdadera relevancia. En la muestra estudiada, existió una asociación estadísticamente significativa entre el tabaco y la aparición de la osteonecrosis de cadera. Esta asociación ha sido descrita con frecuencia en estudios previos [205;206]. En el análisis univariante de regresión logística el tabaco presentó un odds ratio de 3,8 con $p=0,001$, habiendo sido agrupado los sujetos en dos grupos, uno los que fumaban menos de 10 cigarrillos al día y otro los que fumaban más. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, el tabaco como factor de riesgo dejó de ser significativo, confirmando las dudas generadas en parte de la bibliografía [108;207] respecto al tabaco como factor independiente. La asociación de tabaco y alcohol en los sujetos es muy importante, así de los 19 sujetos definidos como alcohólicos en la muestra, tan solo 1 fumaba menos de 10 cigarrillos al día. También en el presente estudio se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el tabaco y la afectación bilateral de las caderas ($p=0,03$). Este hecho podría significar que el tabaco supone más que un factor de riesgo por sí solo, un factor potenciador sobre otros factores, ya que es conocida su acción en la reducción del NO, el aumento del PAI-1 y el del factor VIII de la coagulación [187;359-361], mecanismos relacionados con la aparición de osteonecrosis de cadera [158;171;190]. En dos estudios multicéntricos realizados en Japón, excluyendo a pacientes con antecedentes corticoides y efectuando una regresión logística condicional y multivariante, si se halló que existía una relación entre el tabaco como factor de riesgo y la enfermedad, pero no acumulativa en el tiempo, sino como un efecto inmediato [86;204]. El gran tamaño muestral de estos estudios y su análisis estadístico les confieren gran validez, aunque no contemplan otros factores de riesgo como los antecedentes de ingesta de corticoides y las anomalías en la trombofilia, que podrían matizar estos resultados.

Con los datos obtenidos en la entrevista personal, la exploración y las determinaciones analíticas, se procedió al diagnóstico de los pacientes que cumplían los criterios de **síndrome metabólico**. Este síndrome es la coexistencia de diferentes rasgos físicos, en un determinado paciente, que además habitualmente padece obesidad abdominal. Esta obesidad refleja indirectamente la cantidad de grasa visceral abdominal, que es más resistente a las acciones de la insulina que la grasa subcutánea, y más sensible a las hormonas lipolíticas [362]. El aumento consecuente de la llegada de ácidos libres al hígado a través del sistema porta es responsable de la dislipemia característica de la obesidad, aumentando el sustrato para la síntesis hepática de triglicéridos [363]. Este síndrome comporta el mismo riesgo cardiovascular que la suma de cada uno de los factores de riesgo que lo componen [364]. El aumento de los triglicéridos provoca un aumento del PAI-1, con la consecuente alteración de la fibrinólisis y la consiguiente hipercoagulabilidad [350;365-367]. Esta alteración del PAI-1 secundaria al aumento de triglicéridos, es más importante que la debida a factores genéticos [368]. Son varios los organismos internacionales que han establecido criterios para su diagnóstico y en este estudio, como se ha comentado, se utilizaron los criterios modificados del Tercer Reporte del Panel de Expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa en la aparición de éste síndrome y la osteonecrosis de cadera ($p=0,005$). Al realizar la regresión logística univariante se apreció de nuevo la asociación estadística y un odds ratio de 3,121 con $p=0,007$. Al realizar la regresión logística multivariante, se comprobó que el síndrome metabólico supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad, el tercero en importancia tras los corticoides y el alcohol. Cabía la posibilidad de que el síndrome fuera secundario a la administración masiva de corticoides, por lo que se realizó un test de interacción formal entre las variables independientes, que rechazó esta posibilidad. El mecanismo fisiopatológico de la alteración de la

vascularización de la cabeza femoral, sería por la alteración del PAI-1 producida secundaria al aumento de los triglicéridos, que en este estudio están elevados en los casos con significación estadística. No existe en la literatura ningún artículo hasta ahora que describa esta asociación, por lo que estudios futuros en otras poblaciones deberán ratificar este hallazgo, que permite aclarar la etiología de parte los sujetos con osteonecrosis de cadera en los que no se reconocían ningún factor de riesgo conocido.

Uno de los objetivos del presente estudio era evaluar las posibles alteraciones de la **coagulación y fibrinólisis** subyacentes en los pacientes con osteonecrosis avascular de cadera, hipótesis que la última década está siendo debatida en la literatura. Existen estudios recientes que contradicen esta hipótesis [169;170]. En los estudios previos tampoco se ha definido el papel de la alteración de la hemostasia en el desarrollo de la osteonecrosis de cadera, pues tan solo se describe su asociación, sin determinar si es un factor de riesgo independiente o un factor común subyacente en todos los pacientes [369]. Un hecho que apoya la existencia de una alteración de la hemostasia en al menos parte de estos sujetos, es que existe un número considerable de pacientes que han sufrido eventos tromboembólicos, según se ha constatado en el presente estudio. Esto hace suponer que debe haber factores predisponentes comunes para estas patologías. El estudio de las alteraciones en la hemostasia en la osteonecrosis atraumática de cadera comporta una dificultad con respecto a otras patologías de similar etiopatogenia, y es que, en la cadera el fenómeno trombótico es asintomático, por lo que las alteraciones transitorias de la coagulación secundarias agentes no pueden ser detectadas, ya que los síntomas comienzan meses o años más tarde. Otra dificultad es la baja prevalencia de la enfermedad que impide el estudio de alteraciones de la coagulación poco frecuentes. En el presente estudio se han encontrado alteraciones de la coagulación en 11 pacientes (19%), con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los controles sanos, como también ha sido significativa en el análisis de regresión logística univariante, presentando un odds ratio de 4,225. En el análisis multivariante, la trombofilia no es estadísticamente

significativa, pero con $p=0,1$. Probablemente con un mayor número de sujetos, este análisis pudiera ser significativo. Además se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de casos y el de controles en la concentración de antitrombina, que es el anticoagulante fisiológico más importante del organismo, tal como se había detectado en 2 trabajos previos [172;178].

El porcentaje de pacientes con alteraciones de la trombofilia en este estudio es menor que en varios estudios previos. Es posible que se deba a que se han utilizado límites más bajos en las cifras de los factores de proteína C funcional y proteína S libre que en el resto de la literatura y a que no se ha incluido la Lp (a), la homocisteína o los anticuerpos antifosfolipina dentro del estudio de la trombofilia, sino que se han estudiado como variables independientes, puesto que no se incluyen habitualmente dentro de las pruebas de detección de trombofilia para otras patologías [38;141;151;153;159;162;171;177]. Si que coincide el porcentaje de pacientes con trombofilia con los estudios que han utilizado criterios similares [40;166;167;173]. Previamente no se ha realizado ningún estudio de regresión logística en los pacientes con osteonecrosis considerando los distintos factores de riesgo, con lo que en el presente estudio se puede reconocer la trombofilia como un factor de riesgo, si bien son necesarios estudios con muestras más amplias y una estandarización de los criterios de trombofilia para confirmar estos hallazgos. Tras analizar los datos obtenidos, no se puede afirmar que sea una alteración común en todos los pacientes con osteonecrosis de cadera.

5.4 MODIFICACIONES GENÉTICAS DE OTRAS MOLÉCULAS CON ACCIÓN VASCULAR

De los polimorfismos estudiados, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con el polimorfismo de la enzima NO sintetasa endotelial **NO786**. El alelo mutante TT se ha encontrado en los casos con más frecuencia que en los controles, y el alelo salvaje (o normal) CC ha sido más prevalente en los controles que en los casos. Esta mutación provoca una disminución en la producción del óxido nítrico, alterando las funciones reguladoras de éste [370;371]. Entre estas funciones se incluyen la regulación del “turnover” de los osteoblastos y osteoclastos [372;373], la vasodilatación arterial, la agregación plaquetaria [374] y la angiogénesis [375], funciones todas relacionadas con la fisiopatología de la osteonecrosis de la cabeza femoral. La aparición del gen mutante TT, podría suponer una predisposición en determinados sujetos a sufrir osteonecrosis de cadera tras algún factor desencadenante y podría explicar por qué hay personas que ante la exposición de los mismos factores desarrollan la enfermedad, mientras que otros no lo hacen [86;87;204]. Esta relación se había hallado previamente en un estudio [190].

El no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas durante el estudio del resto de polimorfismos, no descarta que pueda existir una relación entre éstos y la osteonecrosis. Por una parte normalmente son necesarios estudios con gran número de pacientes para poder demostrar estadísticamente una asociación entre una enfermedad y un polimorfismo genético, y por otra, podrían predisponer solo ante determinado factor desencadenante. Hay que destacar también que la mayoría de estudios genéticos en pacientes con osteonecrosis de cadera han sido realizados en población asiática [10;78;79;154;189;376;377], cuyos genes no presentan una distribución similar a las poblaciones caucásicas, por lo que una predisposición genética en una raza, no

debe suponer obligadamente la predisposición en otra, tal como sucede en otras patologías.

6. CONCLUSIONES

Tras el estudio realizado sobre factores de riesgo, trombofilia y polimorfismo en la osteonecrosis idiopática de la cabeza femoral, se extraen las siguientes conclusiones:

- 1. Cuando los pacientes con osteonecrosis idiopática de cadera se comparan con los sujetos control, se observa una mayor presencia estadísticamente significativa de:**
 - a. Antecedentes de enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).**
 - b. Pacientes en tratamiento por dislipemia e hipertensión.**
 - c. Tratamiento previo de corticoides.**
 - d. Hábito enólico y tabáquico.**
 - e. Mayor Índice de Masa Corporal y del perímetro de la cintura.**
 - f. Niveles elevados de glucemia e hipertrigliceridemia.**
 - g. Pacientes con criterios de síndrome metabólico.**
 - h. Anticuerpos antifosfolípidos.**
 - i. Alteraciones en la trombofilia.**
 - j. Disminución de la antitrombina.**

- 2. Los sujetos con osteonecrosis idiopática de cadera fumadores, tienen mayor afectación bilateral de la enfermedad que los no fumadores.**

- 3. Los enfermos con osteonecrosis idiopática de cabeza femoral, presentan una mayor prevalencia del alelo mutante TT de la enzima NO sintetasa endotelial en el polimorfismo NO786, que está asociado a una disminución de la producción de Óxido Nítrico endotelial.**

- 4. La interacción entre los factores descritos, que se encuentran asociados a la osteonecrosis de cadera es elevada. La consideración de todos los factores potenciales en el mismo modelo permite concluir que la toma de corticoides, la ingesta elevada de alcohol y la presencia de síndrome metabólico, son factores independientes de riesgo para la osteonecrosis de cadera. La presencia de trombofilia resulta marginalmente significativa cuando se analiza con el resto de factores citados.**

- 5. La osteonecrosis idiopática de cabeza femoral resulta de la presencia de diversos factores etiológicos o predisponentes y que asociados incrementan el riesgo a padecerla.**

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Luck JV (1950) in: Bone and Joint Diseases. Springfield, IL, Charles C Thomas.
2. Steinberg ME SD (1993) Necrosis avascular de la cabeza femoral. en: La cadera. Steinberg. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. 680-705.
3. Freund E (1936) Bilateral aseptic necrosis of the femoral head: problems arising in a compensation case. *Ann Surg* 104: 100-6.
4. Gardeniers JWM (1993) The ARCO perspective for reaching one uniform satging system of osteonecrosis. In: Schoutens A, Arlet J, Gardeniers JWM, et al., editors. Bone circulation and vascularization in normal and pathological conditions. New York: Plenum Press 375-380.
5. Stulberg BN SRGJSJ (1997) Uncemented total hip arthroplasty in osteonecrosis. A 2- to 10-year evaluation. *Clin Orthop* 334: 116-23.
6. Vail TP, Urbaniak JR (1995) Outcomes in surgical treatment of femoral neck fracture: analysis of failures secondary to osteonecrosis. *J South Orthop Assoc* 4: 83-90.
7. Jones JP Jr (1994) Concepts of etiology and early pathogenesis of osteonecrosis. *Instr Course Lect* 43: 499-512.
8. Mont MA, Hungerford DS (1995) Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 77: 459-74.
9. Hong JM, Kim TH, Chae SC, Koo KH, Lee YJ, Park EK, Choi JY, Ryoo HM, Kim SY (2007) Association study of hypoxia inducible factor 1alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 15: 688-94.
10. Kim TH, Hong JM, Lee JY, Oh B, Park EK, Lee CK, Bae SC, Kim SY (2008) Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 287-91.
11. Kim TH, Hong JM, Park EK, Kim SY (2007) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene polymorphisms are not associated with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Mol Cells* 24: 388-93.
12. Kim TH, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Kim HL, Shin ES, Lee JE, Park EK, Kim SY (2008) Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* .
13. Vail TP CD (1997) The Incidence of Osteonecrosis. in Urbaniak JR, Jones JL, eds. *Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis, and Treatment*, IL American Academy Orthopedic Surgeons 43-48.
14. Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, Kovacs JA (2007) The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 44: 739-48.
15. Virchow RLK (1856) Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. in *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn 219-732.

16. Wong GK, Poon WS, Chiu KH (2005) Steroid-induced avascular necrosis of the hip in neurosurgical patients: epidemiological study. *ANZ J Surg* 75: 409-10.
17. Chandler FA (2001) Coronary disease of the hip. 1949. *Clin Orthop Relat Res* 7-10.
18. Trueta J, Harrison MH (1953) The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. *J Bone Joint Surg Br* 35-B: 442-61.
19. Atsumi T, Kuroki Y, Yamano K (1989) A microangiographic study of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 186-94.
20. Atsumi T, Kuroki Y (1992) Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 22-30.
21. Hungerford DS, Lennox DW (1985) The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am* 16: 635-54.
22. Cruess RL (1978) The current status of avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 309-11.
23. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88: 3698-703.
24. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH (1998) Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 79: 706-8.
25. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ (1993) Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 1004-8.
26. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369: 64-7.
27. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM (2001) Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 86: 800-3.
28. Dahlback B (1997) Resistance to activated protein C caused by the factor V R506Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 78: 483-8.
29. Rees DC, Cox M, Clegg JB (1995) World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 346: 1133-4.
30. Clark P, Walker ID (2001) The phenomenon known as acquired activated protein C resistance. *Br J Haematol* 115: 767-73.
31. Berg K, Mohr J (1963) Genetics of the Lp system. *Acta Genet Stat Med* 13: 349-60.
32. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu

- AM, Lawn RM (1987) cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 330: 132-7.
33. Sofi F, Marcucci R, Abbate R, Gensini GF, Prisco D (2007) Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med* 120: 728-33
 34. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalysyn J, Strokosch G (1988) Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 43: 414-21.
 35. Bick RL, Baker WF Jr (1994) The antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Med Clin North Am* 78: 667-84.
 36. PATTERSON RJ, BICKEL WH, DAHLIN DC (1964) Idiopathic avascular necrosis of the head of the femur. A study of fifty-two cases. *J Bone Joint Surg Am* 46: 267-82.
 37. Prosnitz LR, Lawson JP, Friedlaender GE, Farber LR, Pezzimenti JF (1981) Avascular necrosis of bone in Hodgkin's disease patients treated with combined modality therapy. *Cancer* 47: 2793-7.
 38. Sun W, Li ZR, Shi ZC, Zhang NF, Zhang YC (2006) Changes in coagulation and fibrinolysis of post-SARS osteonecrosis in a Chinese population. *Int Orthop* 30: 143-6.
 39. Burton DS, Mochizuki RM, Halpern AA (1978) Total hip arthroplasty in the cardiac transplant patient. *Clin Orthop Relat Res* 186-90.
 40. Ekmekci Y, Keven K, Akar N, Egin Y, Sengul S, Kutlay S, Erturk S, Erbay B (2006) Thrombophilia and avascular necrosis of femoral head in kidney allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3555-8.
 41. Ferrari P, Schroeder V, Anderson S, Kocovic L, Vogt B, Schiesser D, Marti HP, Ganz R, Frey FJ, Kohler HP (2002) Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroid-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 74: 1147-52.
 42. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereau JV, Stevens MB (1985) Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 79: 596-604.
 43. Ce P, Gedizlioglu M, Gelal F, Coban P, Ozbek G (2006) Avascular necrosis of the bones: an overlooked complication of pulse steroid treatment of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 13: 857-61.
 44. Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH, Song HR, Park YS, Kim H, Wang GJ (2002) Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol* 21: 299-303.
 45. Colwell CW Jr, Robinson CA, Stevenson DD, Vint VC, Morris BA (1996) Osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory arthritis or asthma receiving corticosteroid therapy. *Orthopedics* 19: 941-6.
 46. Felson DT, Anderson JJ (1987) Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1: 902-6.
 47. Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T, Hirasawa Y (2001) Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application. *J Orthop Sci* 6: 92-4.

48. Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG (2006) Rapid destruction of the femoral head after a single intraarticular injection of corticosteroid into the hip joint. *J Rheumatol* 33: 1701-4.
49. Karkoulias K, Charokopos N, Kaparianos A, Sampsonas F, Tsiamita M, Spiropoulos K (2007) Aseptic femoral head necrosis in a patient receiving long term courses of inhaled and intranasal corticosteroids. *Tuberk Toraks* 55: 182-5.
50. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H (2000) Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J Orthop Sci* 5: 374-9.
51. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y (1997) Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 15: 1017-23.
52. Chan MH, Chan PK, Griffith JF, Chan IH, Lit LC, Wong CK, Antonio GE, Liu EY, Hui DS, Suen MW, Ahuja AT, Sung JJ, Lam CW (2006) Steroid-induced osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome: a retrospective analysis of biochemical markers of bone metabolism and corticosteroid therapy. *Pathology* 38: 229-35.
53. LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS (1998) Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol* 25: 1968-74.
54. Lieberman JR, Roth KM, Elsisy P, Dorey FJ, Kobashigawa JA (2008) Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. *J Arthroplasty* 23: 90-6.
55. Bruder A, Dittmer H (2002) [Steroid-induced osteonecrosis of femoral condyles and bilateral Freyberg's disease]. *Unfallchirurg* 105: 939-42.
56. Talamo G, Angtuaco E, Walker RC, Dong L, Miceli MH, Zangari M, Tricot G, Barlogie B, Anaissie E (2005) Avascular necrosis of femoral and/or humeral heads in multiple myeloma: results of a prospective study of patients treated with dexamethasone-based regimens and high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 5217-23.
57. Adleberg JS, Smith GH (1991) Corticosteroid-induced avascular necrosis of the talus. *J Foot Surg* 30: 66-9.
58. Wang GJ, Lennox DW, Reger SI, Stamp WG, Hubbard SL (1981) Cortisone-induced intrafemoral head pressure change and its response to a drilling decompression method. *Clin Orthop Relat Res* 274-8.
59. Hungerford DS, Zizic TM (1978) Alcoholism associated ischemic necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 144-153.
60. Kitajima M, Shigematsu M, Ogawa K, Sugihara H, Hotokebuchi T (2007) Effects of glucocorticoid on adipocyte size in human bone marrow. *Med Mol Morphol* 40: 150-6.
61. Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y (2008) Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1054-8.
62. Drescher W, Weigert KP, Bunger MH, Ingerslev J, Bunger C, Hansen ES (2004) Femoral head blood flow reduction and hypercoagulability under 24 h megadose steroid treatment in pigs. *J Orthop Res* 22: 501-8.

63. Drescher W, Varoga D, Liebs TR, Lohse J, Herdegen T, Hassenpflug J, Pufe T (2006) Femoral artery constriction by norepinephrine is enhanced by methylprednisolone in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 162-6.
64. Bluemke DA, Petri M, Zerhouni EA (1995) Femoral head perfusion and composition: MR imaging and spectroscopic evaluation of patients with systemic lupus erythematosus and at risk for avascular necrosis. *Radiology* 197: 433-8.
65. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC (2000) Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2907-12.
66. Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC (1999) Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Br* 81: 349-55.
67. Lee JS, Lee JS, Roh HL, Kim CH, Jung JS, Suh KT (2006) Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: comparative analysis according to the risk factor. *J Orthop Res* 24: 604-9.
68. Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Egrise D (2003) Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol* 30: 348-51.
69. Calder JD, Pearse MF, Revell PA (2001) The extent of osteocyte death in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 83: 419-22.
70. Rogers KM, Bonar CA, Estrella JL, Yang S (2002) Inhibitory effect of glucocorticoid on coronary artery endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1922-8.
71. Akaike M, Matsumoto T (2007) [Glucocorticoid-induced reduction in NO bioavailability and vascular endothelial dysfunction]. *Clin Calcium* 17: 864-70.
72. Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda Y, Sugimori T, Matsumoto T (2005) DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. *Rheumatology (Oxford)* 44: 456-60.
73. Kaneshiro Y, Takaoka K (2007) [Hepatic CYP3A activity in association with development of osteonecrosis of the femoral head]. *Clin Calcium* 17: 902-9.
74. Masada T, Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwaki H, Ohashi H, Takaoka K (2008) Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. *J Orthop Res* 26: 91-5.
75. Tamura K, Nakajima S, Hirota Y, Takahashi KA, Fujioka M, Kubo T, Iwatani Y, Ozono K (2007) Genetic association of a polymorphism of the cAMP-responsive element binding protein-binding protein with steroid-induced osteonecrosis after kidney transplantation. *J Bone Miner Metab* 25: 320-5.
76. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T (2003) ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics* 13: 675-82.
77. Lausten GS, Egfjord M, Olgaard K (1993) Metabolism of prednisone in kidney

transplanted patients with necrosis of the femoral head. *Pharmacol Toxicol* 72: 78-83.

78. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Asano T, Ishida M, Kuribayashi M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Fukushima W, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T (2007) ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci* 12: 199-206.
79. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T (2007) Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol* 34: 516-22.
80. Jeremy R (1967) Non-traumatic aseptic necrosis of the femoral head. *Med J Aust* 1: 323-6.
81. Jones JP Jr (1992) Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 41-53.
82. Arlet J (1992) Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Past, present, and future. *Clin Orthop Relat Res* 12-21.
83. Jacobs B (1978) Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 51-67.
84. Orlic D, Jovanovic S, Anticevic D, Zecevic J (1990) Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics. *Int Orthop* 14: 383-6.
85. Gold EW, Cangemi PJ (1979) Incidence and pathogenesis of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 222-6.
86. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A (1988) Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 115-23.
87. Chao YC, Wang SJ, Chu HC, Chang WK, Hsieh TY (2003) Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver. *Alcohol Alcohol* 38: 431-6.
88. Lynch MJ, Raphael SS, Dixon TP (1959) Fat embolism in chronic alcoholism; control study on incidence of fat embolism. *AMA Arch Pathol* 67: 68-80.
89. Jones DP, Perman ES, Lieber CS (1965) Free fatty acid turnover and triglyceride metabolism after ethanol ingestion in man. *J Lab Clin Med* 66: 804-13.
90. Fisher DE, Bickel WH, Holley KE (1969) Histologic demonstration of fat emboli in aseptic necrosis associated with hypercortisonism. *Mayo Clin Proc* 44: 252-9.
91. Puhl W, Niethard FU, Hamacher P, Augustin J, Greten H (1978) [Metabolic diseases and idiopathic ischemic necrosis of the femoral head in adults (author's transl)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 116: 81-92.
92. Boskey AL, Raggio CL, Bullough PG, Kinnett JG (1983) Changes in the bone tissue lipids in persons with steroid- and alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 289-95.

93. Mielants H, Veys EM, DeBussere A, van der Jeught J (1975) Avascular necrosis and its relation to lipid and purine metabolism. *J Rheumatol* 2: 430-6.
94. Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang GJ (2003) Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 213-24.
95. Rico H, Gomez-Castresana F, Cabranes JA, Almoguera I, Lopez Duran L, Matute JA (1985) Increased blood cortisol in alcoholic patients with aseptic necrosis of the femoral head. *Calcif Tissue Int* 37: 585-7.
96. Smals A, Kloppenborg P (1977) Alcohol-induced pseudo-Cushings syndrome. *Lancet* 1: 1369.
97. Hernigou P, Beaujean F (1997) Abnormalities in the bone marrow of the iliac crest in patients who have osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy or alcohol abuse. *J Bone Joint Surg Am* 79: 1047-53.
98. Gong Z, Wezeman FH (2004) Inhibitory effect of alcohol on osteogenic differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Alcohol Clin Exp Res* 28: 468-79.
99. Wezeman FH, Gong Z (2004) Adipogenic effect of alcohol on human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Alcohol Clin Exp Res* 28: 1091-101.
100. Cui Q, Wang Y, Saleh KJ, Wang GJ, Balian G (2006) Alcohol-induced adipogenesis in a cloned bone-marrow stem cell. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 148-54.
101. Suh KT, Kim SW, Roh HL, Youn MS, Jung JS (2005) Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 220-5.
102. Yoo JJ, Song WS, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ (2008) Osteogenic abilities of bone marrow stromal cells are not defective in patients with osteonecrosis. *Int Orthop* .
103. Lelbach WK (1967) [Liver damage in chronic alcoholism. Results of a clinical, clinical-chemical and bioptic-histologic study of 526 alcoholic patients during withdrawal treatment in a public hospital for alcoholics. 3. Bioptic-histologic findings]. *Acta Hepatosplenol* 14: 9-39.
104. Kuga Y (2000) Factors associated with osteonecrosis in the femoral head in chronic alcoholism. *Kurume Med J* 47: 147-9.
105. Higuchi S, Matsushita S, Muramatsu T, Murayama M, Hayashida M (1996) Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 493-7.
106. Yokoyama A, Muramatsu T, Omori T, Yokoyama T, Matsushita S, Higuchi S, Maruyama K, Ishii H (2001) Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 22: 433-9.
107. Kay RM, Lieberman JR, Dorey FJ, Seeger LL (1994) Inter- and intraobserver variation in staging patients with proven avascular necrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 124-9.
108. Sakata R (2003) A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic

osteonecrosis of the femoral head. *Kurume Med J* 50: 121-30.

109. Dubois EL, Cozen L (1960) Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA* 174: 966-71.
110. Petri M (1995) Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res* 8: 137-45.
111. Gladman DD, Chaudhry-Ahluwalia V, Ibanez D, Bogoch E, Urowitz MB (2001) Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 28: 2226-9.
112. Fisher DE, Bickel WH (1971) Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients. *J Bone Joint Surg Am* 53: 859-73.
113. Weiner ES, Abeles M (1989) Aseptic necrosis and glucocorticosteroids in systemic lupus erythematosus: a reevaluation. *J Rheumatol* 16: 604-8.
114. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H (2001) Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 60: 1145-8.
115. Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF, D'Amico E, Caparbo V, Gualandro S, Pereira RM (2007) Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16: 239-44.
116. Asherson RA, Liote F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta MA, Jungers P, Hughes GR (1993) Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 20: 284-8.
117. Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M (1997) Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 24: 654-62.
118. Houssiau FA, N'Zeusseu Toukap A, Depresseux G, Maldague BE, Malghem J, Devogelaer JP, Vande Berg BC (1998) Magnetic resonance imaging-detected avascular osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Br J Rheumatol* 37: 448-53.
119. Glueck CJ, Fontaine RN, Gruppo R, Stroop D, Sieve-Smith L, Tracy T, Wang P (1999) The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 133-46.
120. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernandez L, Ponce de Leon S (1989) Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 68: 353-65.
121. Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, Tada Y, Ueda A, Yamauchi Y, Kusaba T, Niho Y (1989) Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann Rheum Dis* 48: 672-6.
122. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR (1997) Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 174-80.
123. Reyes H, Dearing L, Bick RL, Shoenfeld Y, Peter JB (1995) Laboratory diagnosis

of antiphospholipid syndromes. *Clin Lab Med* 15: 85-108.

124. Boettcher WG, Bonfiglio M, Hamilton HH, Sheets RF, Smith K (1970) Non-traumatic necrosis of the femoral head. I. Relation of altered hemostasis to etiology. *J Bone Joint Surg Am* 52: 312-21.
125. Hungerford DS (1981) Pathogenetic considerations in ischemic necrosis of bone. *Can J Surg* 24: 583-7, 590.
126. Yang XY, Xu DH (2007) MDR1(ABCB1) gene polymorphisms associated with steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus. *Pharmazie* 62: 930-2.
127. Seleznick MJ, Silveira LH, Espinoza LR (1991) Avascular necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 18: 1416-7
128. Zonana-Nacach A, Jimenez-Balderas FJ (2004) Avascular Necrosis of Bone Associated With Primary Antiphospholipid Syndrome: Case Report and Literature Review. *J Clin Rheumatol* 10: 214-217.
129. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4: 295-306.
130. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR (1989) The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 68: 366-74.
131. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM (2003) Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 48: 732-6.
132. Collaborative Osteonecrosis Group (1999) Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clin Orthop Relat Res* 312-26.
133. Jones JP Jr (1999) Coagulopathies and osteonecrosis. *Acta Orthop Belg* 65 Suppl 1: 5-8.
134. Phemister DB (1934) Fractures of the neck of the femur, dislocations of hip, and obscure vascular disturbances producing aseptic necrosis of the head of the femur. *Surg Gynec Obstet* 59: 415-40.
135. Nilsson IM, Krook H, Sternby NH, Soderberg E, Sodestrom N (1961) Severe thrombotic disease in a young man with bone marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolytic system. *Acta Med Scand* 169: 323-37.
136. Jones JP Jr (2001) Alcoholism, hypercortisonism, fat embolism and osseous avascular necrosis. 1971. *Clin Orthop Relat Res* 4-12.
137. Egan RM, Munn RK (1994) Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome presenting with multiple thromboses and sites of avascular necrosis. *J Rheumatol* 21: 2376-9.

138. Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD, Bodensteiner D, Skikne BS (1993) Decreased fibrinolytic potential in patients with idiopathic avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip. *Am J Hematol* 44: 243-8.
139. Glueck CJ, Glueck HI, Mieczkowski L, Tracy T, Speirs J, Stroop D (1993) Familial high plasminogen activator inhibitor with hypofibrinolysis, a new pathophysiologic cause of osteonecrosis? *Thromb Haemost* 69: 460-5.
140. Glueck CJ, Glueck HI, Welch M, Freiberg R, Tracy T, Hamer T, Stroop D (1994) Familial idiopathic osteonecrosis mediated by familial hypofibrinolysis with high levels of plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost* 71: 195-8.
141. Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, Henderson C, Welch M, Tracy T, Stroop D, Hamer T, Sosa F, Levy M (1994) Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Hematol* 45: 156-66.
142. Nilsson T, Back O (1985) Elevated plasmin-alpha 2-antiplasmin complex levels in hereditary angioedema: evidence for the in vivo efficiency of the intrinsic fibrinolytic system. *Thromb Res* 40: 817-21.
143. Pizzo SV, Fuchs HE, Doman KA, Petruska DB, Berger H Jr (1986) Release of tissue plasminogen activator and its fast-acting inhibitor in defective fibrinolysis. *Arch Intern Med* 146: 188-91.
144. Jorgensen M, Bonnevie-Nielsen V (1987) Increased concentration of the fast-acting plasminogen activator inhibitor in plasma associated with familial venous thrombosis. *Br J Haematol* 65: 175-80.
145. Nguyen G, Horellou MH, Kruihof EK, Conard J, Samama MM (1988) Residual plasminogen activator inhibitor activity after venous stasis as a criterion for hypofibrinolysis: a study in 83 patients with confirmed deep vein thrombosis. *Blood* 72: 601-5.
146. Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E (1991) Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. *Arterioscler Thromb* 11: 629-38.
147. Glueck CJ, Glueck HI, Greenfield D, Freiberg R, Kahn A, Hamer T, Stroop D, Tracy T (1994) Protein C and S deficiency, thrombophilia, and hypofibrinolysis: pathophysiologic causes of Legg-Perthes disease. *Pediatr Res* 35: 383-8.
148. Choi IH LDCCRKPS (1995) Changes in coagulation-fibrinolysis system in Legg-Perthes disease: A preliminary report. *Proceedings of the Pediatric Orthopedic Society of North America*. 2:1.
149. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot J, Stroop D, Tracy T, Wang P, Rabinovich B (1996) Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81: 557-66.
150. Gruppo R, Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot J, Rabinovich BA, Becker A, Tracy T, Wang P (1996) The pathophysiology of alveolar osteonecrosis of the jaw: anticardiolipin antibodies, thrombophilia, and hypofibrinolysis. *J Lab Clin Med* 127: 481-8.
151. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P (1997) Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 43-56.
152. Miyanishi K, Kamo Y, Ihara H, Naka T, Hirakawa M, Sugioka Y (2006) Risk factors for dysbaric osteonecrosis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 855-8.

153. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P (2001) Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 19-33.
154. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T (2004) Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. *Transplantation* 77: 220-5.
155. French D, Hamilton LH, Mattano LA Jr, Sather HN, Devidas M, Nachman JB, Relling MV (2008) A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111: 4496-9. Notes: CORPORATE NAME: Children's Oncology Group.
156. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT (1984) Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 74: 2082-8.
157. Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, Bairaktari E, Vlachogiannopoulos P, Katsaraki A, Malizos KN (2000) Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Clin Invest* 30: 215-21.
158. Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, Glueck CJ (2003) Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 30: 783-91.
159. Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR (2004) Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 35: 265-71, vii.
160. Glueck CJ, Phillips HG, Cameron D, Wang P (2001) Estrogen replacement in a protein S deficient patient leads to diarrhea, hyperglucagonemia, and osteonecrosis. *JOP* 2: 323-9.
161. Pierre-Jacques H, Glueck CJ, Mont MA, Hungerford DS (1997) Familial heterozygous protein-S deficiency in a patient who had multifocal osteonecrosis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 79: 1079-84.
162. Elishkevich K, Kaspi D, Shapira I, Meites D, Berliner S (2001) Idiopathic osteonecrosis in an adult with familial protein S deficiency and hyperhomocysteinemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12: 547-50.
163. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM (1993) Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 342: 1503-6.
164. Tosetto A, Castaman G, Cappellari A, Rodeghiero F (2000) The VITA Project: heritability of resistance to activated protein C. *Vincenza Thrombophilia and Arteriosclerosis. Thromb Haemost* 84: 811-4.
165. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Wang P (2001) Anticoagulant therapy for osteonecrosis associated with heritable hypofibrinolysis and thrombophilia. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 1309-16.
166. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN (2002) Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost* 87: 1079-80.
167. Bjorkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IM, Runow A, Benoni G (2004) Factor V Leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res* 168-72.

168. Bjorkman A, Burtscher IM, Svensson PJ, Hillarp A, Besjakov J, Benoni G (2005) Factor V Leiden and the prothrombin 20210A gene mutation and osteonecrosis of the knee. *Arch Orthop Trauma Surg* 125: 51-5.
169. Chang JD, Hur M, Lee SS, Yoo JH, Lee KM (2008) Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1041-6.
170. Celik A, Tekis D, Saglam F, Tunali S, Kabakci N, Ozaksoy D, Manisali M, Ozcan MA, Meral M, Gulay H, Camsari T (2006) Association of corticosteroids and factor V, prothrombin, and MTHFR gene mutations with avascular osteonecrosis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 38: 512-6.
171. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P (2008) Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1034-40.
172. Sun W, Li ZR, Shi ZC, Zhang NF, Han CW, Cong X, Zhang YC (2006) [Hematological changes and related gene mutation of post-severe acute respiratory syndrome patients with osteonecrosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 86: 442-5.
173. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN (2004) Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res* 251-5.
174. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y (2000) Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 306-11.
175. Hanada T, Horigome Y, Inudoh M, Takita H (1989) Osteonecrosis of vertebrae in a child with acute lymphocytic leukaemia during L-asparaginase therapy. *Eur J Pediatr* 149: 162-3.
176. Berger CE, Kroner A, Stiegler H, Erdel M, Haas OA, Engel A (2002) Hypofibrinolysis, lipoprotein(a), and plasminogen activator inhibitor. *Clin Orthop Relat Res* 342-9.
177. Lee JS, Koo KH, Ha YC, Koh KK, Kim SJ, Kim JR, Song HR, Cho SH (2003) Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 270-6.
178. Wu RW, Wang FS, Ko JY, Wang CJ, Wu SL (2008) Comparative serum proteome expression of osteonecrosis of the femoral head in adults. *Bone* .
179. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Oost BA, den Heijer M, Trijbels FJ, Rozen R, Blom HJ (1996) Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 58: 35-41.
180. Gemmati D, Serino ML, Trivellato C, Fiorini S, Scapoli GL (1999) C677T substitution in the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for venous thrombosis and arterial disease in selected patients. *Haematologica* 84: 824-8.
181. Blanche P, Si-Larbi AG, Jouve P (2001) Femoral head necrosis and hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol* 28: 1469.
182. Buchel O, Roskams T, Van Damme B, Nevens F, Pirenne J, Fevery J (2005) Nodular regenerative hyperplasia, portal vein thrombosis, and avascular hip

necrosis due to hyperhomocysteinaemia. *Gut* 54: 1021-3.

183. Zalavras CG, Malizos KN, Dokou E, Vartholomatos G (2002) The 677C-->T mutation of the methylene-tetrahydrofolate reductase gene in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. *Haematologica* 87: 111-2.
184. Mont MA, Fairbank AC, Petri M, Hungerford DS (1997) Core decompression for osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Clin Orthop Relat Res* 91-7.
185. Posan E, Szepesi K, Gaspar L, Csernatony Z, Harsfalvi J, Ajzner E, Toth A, Udvardy M (2003) Thrombotic and fibrinolytic alterations in the aseptic necrosis of femoral head. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14: 243-8.
186. Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y (1999) Increased level of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. *Ann Rheum Dis* 58: 514-6.
187. Coca M, Cucuianu M, Hancu N (2005) Effect of abdominal obesity on prothrombotic tendency in type 2 diabetes. Behavior of clotting factors VII and VIII, fibrinogen and von Willebrand Factor. *Rom J Intern Med* 43: 115-26.
188. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H (2003) Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 199: 8-17.
189. Koo KH, Lee JS, Lee YJ, Kim KJ, Yoo JJ, Kim HJ (2006) Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis. *J Orthop Res* 24: 1722-8.
190. Glueck CJ, Freiberg RA, Oghene J, Fontaine RN, Wang P (2007) Association between the T-786C eNOS polymorphism and idiopathic osteonecrosis of the head of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 89: 2460-8.
191. Glueck CJ, Haque M, Winarska M, Dharashivkar S, Fontaine RN, Zhu B, Wang P (2006) Stromelysin-1 5A/6A and eNOS T-786C polymorphisms, MTHFR C677T and A1298C mutations, and cigarette-cannabis smoking: a pilot, hypothesis-generating study of gene-environment pathophysiological associations with Buerger's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 12: 427-39.
192. Fatini C, Mannini L, Sticchi E, Cecchi E, Bruschetini A, Leprini E, Pagnini P, Gensini GF, Prisco D, Abbate R (2005) eNOS gene affects red cell deformability: role of T-786C, G894T, and 4a/4b polymorphisms. *Clin Appl Thromb Hemost* 11: 481-8.
193. Senthil D, Raveendran M, Shen YH, Utama B, Dudley D, Wang J, Wang XL (2005) Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells. *DNA Cell Biol* 24: 218-24.
194. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC (2001) Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 104: 1905-10.
195. Su Y, Han W, Giraldo C, De Li Y, Block ER (1998) Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 819-25.
196. Katsube K, Bishop AT, Simari RD, Yla-Herttuala S, Friedrich PF (2005) Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transfer enhances surgical revascularization of necrotic bone. *J Orthop Res* 23: 469-74.

197. Jiang Z, Akey JM, Shi J, Xiong M, Wang Y, Shen Y, Xu X, Chen H, Wu H, Xiao J, Lu D, Huang W, Jin L (2001) A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels. *Hum Genet* 109: 95-8.
198. Goth L, Eaton JW (2000) Hereditary catalase deficiencies and increased risk of diabetes. *Lancet* 356: 1820-1.
199. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF (2005) Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 352: 2294-301.
200. Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 43: 1731-7.
201. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD (1976) Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 295: 573-7.
202. Winternitz WW, Quillen D (1977) Acute hormonal response to cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 17: 389-97.
203. Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M (1987) The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation* 75: 124-30.
204. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y (1993) Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 137: 530-8.
205. De Bastiani G, Bosello O, Magnan B, Micciolo R, Ferrari F (1984) Metabolic and nutritional factors in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis of the head of the femur (preliminary results of a long-term follow-up investigation). *Ital J Orthop Traumatol* 10: 85-93.
206. Garcia Criado E, Collantes Estevez E, Rodriguez Torronteras A, Mesa Ramos M, Carpintero Benitez P (1989) [The vascular risk factors in patients with adult ischemic necrosis of the femur head]. *An Med Interna* 6: 417-20.
207. Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Ishii S, Nagao M, Yanagawa H (1996) Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *J Epidemiol* 6: 37-43.
208. Arlet J, Millet JP, Gedeon A, Ficat P (1975) [Necrosis and ischemia of the femoral head during arteritis of the lower extremities. Survey of 138 patients with arteritis and 159 aortographies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 42: 391-7.
209. Vakil N, Sparberg M (1989) Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 96: 62-7.
210. Smith SW, Meyer RA, Connor PM, Smith SE, Hanley EN Jr (1996) Interobserver reliability and intraobserver reproducibility of the modified Ficat classification system of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 78: 1702-6.
211. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, Smith JM, Marker DR, McGrath MS, Hungerford DS, Jones LC (2008) Bone Scanning of Limited Value for Diagnosis of Symptomatic Oligofocal and Multifocal Osteonecrosis. *J Rheumatol* .
212. Mitchell DG, Kressel HY, Arger PH, Dalinka M, Spritzer CE, Steinberg ME (1986)

- Avascular necrosis of the femoral head: morphologic assessment by MR imaging, with CT correlation. *Radiology* 161: 739-42.
213. Beltran J, Burk JM, Herman LJ, Clark RN, Zuelzer WA, Freedy MR, Simon S (1987) Avascular necrosis of the femoral head: early MRI detection and radiological correlation. *Magn Reson Imaging* 5: 431-42.
 214. Glickstein MF, Burk DL Jr, Schiebler ML, Cohen EK, Dalinka MK, Steinberg ME, Kressel HY (1988) Avascular necrosis versus other diseases of the hip: sensitivity of MR imaging. *Radiology* 169: 213-5.
 215. Kerboul M, Thomine J, Postel M, Merle d'Aubigne R (1974) The conservative surgical treatment of idiopathic aseptic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 56: 291-6.
 216. Koo KH, Kim R (1995) Quantifying the extent of osteonecrosis of the femoral head. A new method using MRI. *J Bone Joint Surg Br* 77: 875-80.
 217. Cherian SF, Laorr A, Saleh KJ, Kuskowski MA, Bailey RF, Cheng EY (2003) Quantifying the extent of femoral head involvement in osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 85-A: 309-15.
 218. Steinberg DR, Steinberg ME, Garino JP, Dalinka M, Udupa JK (2006) Determining lesion size in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 27-34.
 219. Ito H, Matsuno T, Minami A (2006) Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol* 186: 1761-70.
 220. Koo KH, Kim R, Cho SH, Song HR, Lee G, Ko GH (1994) Angiography, scintigraphy, intraosseous pressure, and histologic findings in high-risk osteonecrotic femoral heads with negative magnetic resonance images. *Clin Orthop Relat Res* 127-38.
 221. Hungerford DS, Mont MA (1998) The natural history of untreated asymptomatic hips in patients who have non-traumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 80: 765-6.
 222. Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ (2008) Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 90: 477-84.
 223. Cheng EY, Thongtrangan I, Laorr A, Saleh KJ (2004) Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 86-A: 2594-9.
 224. Yoshida T, Kanayama Y, Okamura M, Negoro N, Inoue T, Yoshikawa J (2002) Long-term observation of avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: an MRI study. *Clin Exp Rheumatol* 20: 525-30.
 225. Hernigou P, Poignard A, Nogier A, Manicom O (2004) Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 86-A: 2589-93.
 226. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC (1996) Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 169-78.
 227. Arlet J MTMVG (1990) The effect of IV injection of naftidrofuryl (praxilene) in

patients with osteonecrosis of the femoral head. in: J. Arlet, B. Mazieres, editors: Bone circulation and bone necrosis. Heidelberg: Springer-Verlag, 405-406.

228. Pritchett JW (2001) Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res* 173-8.
229. Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y (2004) Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 50: 3387-91.
230. Cui Q, Wang GJ, Su CC, Balian G (1997) The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 8-19.
231. Zhang G, Qin L, Sheng H, Yeung KW, Yeung HY, Cheung WH, Griffith J, Chan CW, Lee KM, Leung KS (2007) Epimedium-derived phytoestrogen exert beneficial effect on preventing steroid-associated osteonecrosis in rabbits with inhibition of both thrombosis and lipid-deposition. *Bone* 40: 685-92.
232. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P (2005) Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 164-70.
233. Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, Tracy T, Stroop D, Wang Y (1995) Idiopathic osteonecrosis, hypofibrinolysis, high plasminogen activator inhibitor, high lipoprotein(a), and therapy with Stanozolol. *Am J Hematol* 48: 213-20.
234. Meizer R, Radda C, Stolz G, Kotsaris S, Petje G, Krasny C, Wik M, Mayerhofer M, Landsiedl F, Aigner N (2005) MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschr* 117: 278-86.
235. Aigner N, Petje G, Schneider W, Krasny C, Grill F, Landsiedl F (2002) Juvenile bone-marrow oedema of the acetabulum treated by iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 84: 1050-2.
236. Tagil M, Astrand J, Westman L, Aspenberg P (2004) Alendronate prevents collapse in mechanically loaded osteochondral grafts: a bone chamber study in rats. *Acta Orthop Scand* 75: 756-61.
237. Agarwala S, Sule A, Pai BU, Joshi VR (2001) Study of alendronate in avascular necrosis of bone. *J Assoc Physicians India* 49: 949-50.
238. Agarwala S, Sule A, Pai BU, Joshi VR (2002) Alendronate in the treatment of avascular necrosis of the hip. *Rheumatology (Oxford)* 41: 346-7.
239. Desai MM, Sonone S, Bhasme V (2005) Efficacy of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the hip. *Rheumatology (Oxford)* 44: 1331-2; author reply 1332.
240. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM (2005) The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 87: 2155-9.
241. Ramachandran M, Ward K, Brown RR, Munns CF, Cowell CT, Little DG (2007) Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. *J Bone Joint Surg Am* 89: 1727-34.

242. Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J, Yoshikawa H (2006) Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res* 443: 273-9.
243. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC (2006) Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 56-60.
244. Bassett CA, Schink-Ascani M, Lewis SM (1989) Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 172-85.
245. Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T (1989) The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head. A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 209-18.
246. Lluch BC, Garcia-Andrade DG, Munoz FL, Stern LL (1996) [Usefulness of electromagnetic fields in the treatment of hip avascular necrosis: a prospective study of 30 cases]. *Rev Clin Esp* 196: 67-74.
247. Ishida M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Kubo T (2008) Electromagnetic Fields : A Novel Prophylaxis for Steroid-induced Osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1068-73.
248. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, Dreisilker U, Raedel R, Hotzinger H (2001) High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop Relat Res* 119-26.
249. Lin PC, Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Ko JY, Huang CC (2006) Extracorporeal shockwave treatment of osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *J Arthroplasty* 21: 911-5.
250. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY (2005) Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 87: 2380-7.
251. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Ramon Y, Levin D, Norman D, Melamed Y, Shupak A, Goldsher D, Zinman C (2003) Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 85: 371-5.
252. Peskin B, Shupak A, Levin D, Norman D, Jacob Z, Boss JF, Misselevich I, Reis DN, Zinman C (2001) Effects of non-weight bearing and hyperbaric oxygen therapy in vascular deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head. *Undersea Hyperb Med* 28: 187-94.
253. Strauss M (1995;) A meta-analysis and economic appraisal of osteonecrosis of the femoral head treated with hiperbaric oxygen. *ARCO news* 7:110.
254. McGrory BJ, York SC, Iorio R, Macaulay W, Pelker RR, Parsley BS, Teeny SM (2007) Current practices of AAHKS members in the treatment of adult osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 89: 1194-204.
255. Castro FP Jr, Barrack RL (2000) Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop* 29: 187-94.
256. Stiehl JB, Ulrich SD, Seyler TM, Bonutti PM, Marker DR, Mont MA (2008) Bone morphogenetic proteins in total hip arthroplasty, osteonecrosis and trauma

- surgery. *Expert Rev Med Devices* 5: 231-238.
257. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR (2004) Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 139-45
 258. Hernigou P, Beaujean F (2002) Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 14-23.
 259. Aldegheri R, Tagliavero G, Berizzi A (2007) The tantalum screw for treating femoral head necrosis: rationale and results. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 2: 63-8.
 260. Shuler MS, Rooks MD, Roberson JR (2007) Porous tantalum implant in early osteonecrosis of the hip: preliminary report on operative, survival, and outcomes results. *J Arthroplasty* 22: 26-31.
 261. Veillette CJ, Mehdian H, Schemitsch EH, McKee MD (2006) Survivorship analysis and radiographic outcome following tantalum rod insertion for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 48-55.
 262. Tsao AK, Roberson JR, Christie MJ, Dore DD, Heck DA, Robertson DD, Poggie RA (2005) Biomechanical and clinical evaluations of a porous tantalum implant for the treatment of early-stage osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 87 Suppl 2: 22-7.
 263. Tanzer M, Bobyn JD, Krygier JJ, Karabasz D (2008) Histopathologic retrieval analysis of clinically failed porous tantalum osteonecrosis implants. *J Bone Joint Surg Am* 90: 1282-9.
 264. Brunelli G, Brunelli G (1991) Free microvascular fibular transfer for idiopathic femoral head necrosis: long-term follow-up. *J Reconstr Microsurg* 7: 285-95.
 265. Urbaniak JR, Coogan PG, Gunneson EB, Nunley JA (1995) Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term follow-up study of one hundred and three hips. *J Bone Joint Surg Am* 77: 681-94.
 266. Yoo MC, Kim KI, Hahn CS, Parvizi J (2008) Long-term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1133-40.
 267. Judet H, Gilbert A (2001) Long-term results of free vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 114-9.
 268. Malizos KN, Quarles LD, Dailiana ZH, Rizk WS, Seaber AV, Urbaniak JR (2004) Analysis of failures after vascularized fibular grafting in femoral head necrosis. *Orthop Clin North Am* 35: 305-14, viii.
 269. Davis ET, McKee MD, Waddell JP, Hupel T, Schemitsch EH (2006) Total hip arthroplasty following failure of free vascularized fibular graft. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 110-5.
 270. Vail TP, Urbaniak JR (1996) Donor-site morbidity with use of vascularized autogenous fibular grafts. *J Bone Joint Surg Am* 78: 204-11.
 271. Benke GJ, Baker AS, Dounis E (1982) Total hip replacement after upper femoral osteotomy. A clinical review. *J Bone Joint Surg Br* 64: 570-1.
 272. Sugioka Y (1984) Transtrochanteric rotational osteotomy in the treatment of

idiopathic and steroid-induced femoral head necrosis, Perthes' disease, slipped capital femoral epiphysis, and osteoarthritis of the hip. Indications and results. *Clin Orthop Relat Res* 12-23.

273. Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H (1992) Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. *Clin Orthop Relat Res* 111-20.
274. Sugioka Y, Yamamoto T (2008) Transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1104-9.
275. Tooke SM, Amstutz HC, Hedley AK (1987) Results of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 150-7.
276. Eyb R, Kotz R (1987) The transtrochanteric anterior rotational osteotomy of Sugioka. Early and late results in idiopathic aseptic femoral head necrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 106: 161-7.
277. Dean MT, Cabanela ME (1993) Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. Long-term results. *J Bone Joint Surg Br* 75: 597-601.
278. Maistrelli GL, Gerundini M, Fusco U, Bombelli R, Bombelli M, Avai A (1990) Valgus-extension osteotomy for osteoarthritis of the hip. Indications and long-term results. *J Bone Joint Surg Br* 72: 653-7.
279. Mont MA, Fairbank AC, Krackow KA, Hungerford DS (1996) Corrective osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 78: 1032-8.
280. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, Aaron RK, Callaghan JJ, Rajadhyaksha AD, Urbaniak JR (2003) Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century. *Instr Course Lect* 52: 337-55.
281. Hernigou P (1999) [Treatment of hip necrosis by sequestrectomy and replacement with bone cement]. *Acta Orthop Belg* 65 Suppl 1: 89-94.
282. Wood ML, McDowell CM, Kelley SS (2003) Cementation for femoral head osteonecrosis: a preliminary clinic study. *Clin Orthop Relat Res* 94-102.
283. Boettcher WG, Bonfiglio M, Smith K (1970) Non-traumatic necrosis of the femoral head. II. Experiences in treatment. *J Bone Joint Surg Am* 52: 322-9.
284. Meyers MH, Jones RE, Bucholz RW, Wenger DR (1983) Fresh autogenous grafts and osteochondral allografts for the treatment of segmental collapse in osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 107-12.
285. Meyers MH (1999) The surgical treatment of osteonecrosis of the femoral head with an osteochondral allograft. *Acta Orthop Belg* 65 Suppl 1: 66-7.
286. Seyler TM, Marker DR, Ulrich SD, Fatscher T, Mont MA (2008) Nonvascularized bone grafting defers joint arthroplasty in hip osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1125-32.
287. Ko JY, Meyers MH, Wenger DR (1995) "Trapdoor" procedure for osteonecrosis with segmental collapse of the femoral head in teenagers. *J Pediatr Orthop* 15: 7-15.
288. Mont MA, Einhorn TA, Sponseller PD, Hungerford DS (1998) The trapdoor

procedure using autogenous cortical and cancellous bone grafts for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 80: 56-62.

289. Rosenwasser MP, Garino JP, Kiernan HA, Michelsen CB (1994) Long term followup of thorough debridement and cancellous bone grafting of the femoral head for avascular necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 17-27.
290. Townley CO (1982) Hemi and total articular replacement arthroplasty of the hip with the fixed femoral cup. *Orthop Clin North Am* 13: 869-94.
291. Amstutz HC, Dorey F, O'Carroll PF (1986) THARIES resurfacing arthroplasty. Evolution and long-term results. *Clin Orthop Relat Res* 92-114.
292. Head WC (1984) Total articular resurfacing arthroplasty. Analysis of component failure in sixty-seven hips. *J Bone Joint Surg Am* 66: 28-34.
293. Hungerford MW, Mont MA, Scott R, Fiore C, Hungerford DS, Krackow KA (1998) Surface replacement hemiarthroplasty for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 80: 1656-64.
294. Nelson CL, Walz BH, Gruenwald JM (1997) Resurfacing of only the femoral head for osteonecrosis. Long-term follow-up study. *J Arthroplasty* 12: 736-40.
295. Beaulé PE, Amstutz HC, Le Duff M, Dorey F (2004) Surface arthroplasty for osteonecrosis of the hip: hemiresurfacing versus metal-on-metal hybrid resurfacing. *J Arthroplasty* 19: 54-8.
296. Ash SA, Callaghan JJ, Johnston RC (1996) Revision total hip arthroplasty with cement after cup arthroplasty. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 78: 87-93.
297. Schmalzried TP (2004) Total resurfacing for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 151-6.
298. Pollard TC, Baker RP, Eastaugh-Waring SJ, Bannister GC (2006) Treatment of the young active patient with osteoarthritis of the hip. A five- to seven-year comparison of hybrid total hip arthroplasty and metal-on-metal resurfacing. *J Bone Joint Surg Br* 88: 592-600.
299. Mont MA, Seyler TM, Marker DR, Marulanda GA, Delanois RE (2006) Use of metal-on-metal total hip resurfacing for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 90-7.
300. Hing CB, Back DL, Bailey M, Young DA, Dalziel RE, Shimmin AJ (2007) The results of primary Birmingham hip resurfacings at a mean of five years. An independent prospective review of the first 230 hips. *J Bone Joint Surg Br* 89: 1431-8.
301. Ito H, Matsuno T, Kaneda K (2000) Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year followup. *Clin Orthop Relat Res* 201-11.
302. Cabanela ME (1990) Bipolar versus total hip arthroplasty for avascular necrosis of the femoral head. A comparison. *Clin Orthop Relat Res* 59-62.
303. Chandler HP, Reineck FT, Wixson RL, McCarthy JC (1981) Total hip replacement in patients younger than thirty years old. A five-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 63: 1426-34.
304. Dorr LD, Kane TJ 3rd, Conaty JP (1994) Long-term results of cemented total hip

- arthroplasty in patients 45 years old or younger. A 16-year follow-up study. *J Arthroplasty* 9: 453-6.
305. Cornell CN, Salvati EA, Pellicci PM (1985) Long-term follow-up of total hip replacement in patients with osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 16: 757-69.
 306. Saito S, Saito M, Nishina T, Ohzono K, Ono K (1989) Long-term results of total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A comparison with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 198-207.
 307. Ortiguera CJ, Pulliam IT, Cabanela ME (1999) Total hip arthroplasty for osteonecrosis: matched-pair analysis of 188 hips with long-term follow-up. *J Arthroplasty* 14: 21-8.
 308. Acurio MT, Friedman RJ (1992) Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br* 74: 367-71.
 309. Lieberman JR, Fuchs MD, Haas SB, Garvin KL, Goldstock L, Gupta R, Pellicci PM, Salvati EA (1995) Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure. *J Arthroplasty* 10: 191-5.
 310. Murzic WJ, McCollum DE (1994) Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 212-9.
 311. Zangger P, Gladman DD, Urowitz MB, Bogoch ER (2000) Outcome of total hip replacement for avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 27: 919-23.
 312. Chiu KH, Shen WY, Ko CK, Chan KM (1997) Osteonecrosis of the femoral head treated with cementless total hip arthroplasty. A comparison with other diagnoses. *J Arthroplasty* 12: 683-8.
 313. Brinker MR, Rosenberg AG, Kull L, Galante JO (1994) Primary total hip arthroplasty using noncemented porous-coated femoral components in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty* 9: 457-68.
 314. Kantor SG, Huo MH, Huk OL, Salvati EA (1996) Cemented total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis. A 6-year minimum follow-up study of second-generation cement techniques. *J Arthroplasty* 11: 267-71.
 315. Garino JP, Steinberg ME (1997) Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head: a 2- to 10-year follow-up. *Clin Orthop Relat Res* 108-15.
 316. Fye MA, Huo MH, Zatorski LE, Keggi KJ (1998) Total hip arthroplasty performed without cement in patients with femoral head osteonecrosis who are less than 50 years old. *J Arthroplasty* 13: 876-81.
 317. Xenakis TA, Gelalis J, Koukoubis TA, Zaharis KC, Soucacos PN (2001) Cementless hip arthroplasty in the treatment of patients with femoral head necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 93-9.
 318. Piston RW, Engh CA, De Carvalho PI, Suthers K (1994) Osteonecrosis of the femoral head treated with total hip arthroplasty without cement. *J Bone Joint Surg Am* 76: 202-14.
 319. Mont MA, Seyler TM, Plate JF, Delanois RE, Parvizi J (2006) Uncemented total hip arthroplasty in young adults with osteonecrosis of the femoral head: a comparative study. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 104-9.

320. Kang SS (1995) Critical points for determining moderate hyperhomocyst(e)inaemia. *Eur J Clin Invest* 25: 806-8.
321. Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, Preston FE, Peake IR (1994) Rapid two-stage PCR for detecting factor V G1691A mutation. *Lancet* 344: 694-5.
322. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 10: 111-3.
323. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I (1995) Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 74: 1185-90.
324. Chang JK, Ho ML, Yeh CH, Chen CH, Wang GJ (2006) Osteogenic gene expression decreases in stromal cells of patients with osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 453: 286-92.
325. Despres JP (2001) Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 33: 534-41.
326. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, Foz M (1998) [Prevalence of obesity in Spain: the SEEDO'97 study. Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity]. *Med Clin (Barc)* 111: 441-5.
327. Anonymous(2001) 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* 285: 2486-97. Notes: CORPORATE NAME: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.
328. Alessi MC, Juhan-Vague I (2008) Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 99: 995-1000.
329. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM (2007) Role of thrombotic and fibrinolytic alterations in the pathogenesis and treatment of osteonecrosis. *J Rheumatol* 34: 466-8.
330. Lentz SR (1997) Homocysteine and vascular dysfunction. *Life Sci* 61: 1205-15.
331. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD, Johnson CL (1999) Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 131: 331-9.
332. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 274: 1526-33.
333. Pabinger I, Brucker S, Kyrle PA, Schneider B, Korninger HC, Niessner H, Lechner K (1992) Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 3: 547-53.
334. Bick RL (2003) Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C, and protein S defects. *Hematol Oncol Clin North Am* 17: 9-36.

335. Brandt JT, Tdabsi (1995) On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific on Standardisation Committee of the ISTH. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. *Thromb Haemost* 74: 1185-90.
336. Kim Y, Nam YJ, Lee C (2006) Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in VEGF gene for vascular dementia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B: 332-5.
337. Ray D, Mishra M, Ralph S, Read I, Davies R, Brenchley P (2004) Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes* 53: 861-4.
338. Radke S, Battmann A, Jatzke S, Eulert J, Jakob F, Schutze N (2006) Expression of the angiogenic proteins CYR61, CTGF, and VEGF in osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res* 24: 945-52.
339. Spence MS, McGlinchey PG, Patterson CC, Allen AR, Murphy G, Bayraktutan U, Fogarty DG, Evans AE, McKeown PP (2004) Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and ischemic heart disease. *Am Heart J* 148: 847-51.
340. Hassan A, Gormley K, O'Sullivan M, Knight J, Sham P, Vallance P, Bamford J, Markus H (2004) Endothelial nitric oxide gene haplotypes and risk of cerebral small-vessel disease. *Stroke* 35: 654-9.
341. Szolnoki Z, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Szoke D, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L, Bodor A, Gati I, Wittman I, Meleg B (2005) Endothelial nitric oxide synthase gene interactions and the risk of ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand* 111: 29-33.
342. Wermes C, Bergmann F, Reller B, Sykora KW (1999) Severe protein C deficiency and aseptic osteonecrosis of the hip joint: a case report. *Eur J Pediatr* 158 Suppl 3: S159-61.
343. Rosendaal FR (1997) Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 78: 1-6.
344. Mielants H, Veys EM, DeBussere A, van der Jeught J (1975) Avascular necrosis and its relation to lipid and purine metabolism. *J Rheumatol* 2: 430-6.
345. Wang GJ, Moga DB, Richemer WG, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC (1978) Cortisone induced bone changes and its response to lipid clearing agents. *Clin Orthop Relat Res* 81-5.
346. Palmer AK, Hensinger RN, Costenbader JM, Bassett DR (1981) Osteonecrosis of the femoral head in a family with hyperlipoproteinemia. *Clin Orthop Relat Res* 166-71.
347. Boskey AL, Raggio CL, Bullough PG, Kinnett JG (1983) Changes in the bone tissue lipids in persons with steroid- and alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 289-95.
348. Jones JP Jr (1985) Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 16: 595-633.
349. Sociedad Española de Arterioesclerosis (2003) Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: Hechos y cifras.
350. Giltay EJ, Elbers JM, Gooren LJ, Emeis JJ, Kooistra T, Asscheman H, Stehouwer

- CD (1998) Visceral fat accumulation is an important determinant of PAI-1 levels in young, nonobese men and women: modulation by cross-sex hormone administration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1716-22.
351. Geethanjali FS, Jose VJ, Kanagasabapathy AS (2002) Lipoprotein (a) phenotypes in south Indian patients with coronary artery disease. *Indian Heart J* 54: 50-3.
 352. Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, Muhlberger V, Schonitzer D, Utermann G (1996) Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 713-9.
 353. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM (1997) A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 239-45.
 354. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, Furie KL (2002) Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 59: 529-36.
 355. de Meer K, Stam F, van Guldener C (2001) Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 73: 992-3.
 356. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM (2004) Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 35: 259-63, vii.
 357. Mont MA, Jones LC, Sotereanos DG, Amstutz HC, Hungerford DS (2000) Understanding and treating osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 49: 169-85.
 358. Jones JP (2000) [Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis]. *Orthopade* 29: 370-9.
 359. Demady DR, Lowe ER, Everett AC, Billecke SS, Kamada Y, Dunbar AY, Osawa Y (2003) Metabolism-based inactivation of neuronal nitric-oxide synthase by components of cigarette and cigarette smoke. *Drug Metab Dispos* 31: 932-7.
 360. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D (1995) Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis* 113: 41-53.
 361. Cooke JP, Dzau VJ (1997) Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 48: 489-509.
 362. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Marti nez-Valls J, Carmena R (2003) Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 14: 101-106.
 363. Herranz L, Zapata A, Grande C, Megia A, Pallardo LF (1998) Body fat distribution, insulin mediated suppression of non-esterified fatty acids and plasma triglycerides in obese subjects. *Horm Metab Res* 30: 141-5.
 364. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M (2005) The metabolic syndrome. *Lancet* 366: 1921-2; author reply 1923-4.
 365. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, Smith U (1990) Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 39: 1044-8.

366. Simpson HC, Mann JI, Meade TW, Chakrabarti R, Stirling Y, Woolf L (1983) Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet* 1: 786-90.
367. Crutchley DJ, McPhee GV, Terris MF, Canossa-Terris MA (1989) Levels of three hemostatic factors in relation to serum lipids. Monocyte procoagulant activity, tissue plasminogen activator, and type-1 plasminogen activator inhibitor. *Arteriosclerosis* 9: 934-9.
368. Henry M, Tregouet DA, Alessi MC, Aillaud MF, Visvikis S, Siest G, Tiret L, Juhan-Vague I (1998) Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 84-91.
369. Jones JP Jr (1993) Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 294-308.
370. Yoon S, Shin C, Park HY, Moon J, Kim E, Kim HT, Min J, Jo SA, Jo I (2005) Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with vessel stenosis in Korean population. *Clin Chim Acta* 353: 177-85.
371. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, Mizuno Y, Harada E, Nakamura S, Ito T, Saito Y, Miyamoto Y, Ogawa Y, Nakao K (2000) T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am J Cardiol* 86: 628-34.
372. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, Zeiher AM, Dimmeler S (2003) Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 9: 1370-6.
373. Samuels A, Perry MJ, Gibson RL, Colley S, Tobias JH (2001) Role of endothelial nitric oxide synthase in estrogen-induced osteogenesis. *Bone* 29: 24-9.
374. Loscalzo J (2001) Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res* 88: 756-62.
375. Namba T, Koike H, Murakami K, Aoki M, Makino H, Hashiya N, Ogihara T, Kaneda Y, Kohno M, Morishita R (2003) Angiogenesis induced by endothelial nitric oxide synthase gene through vascular endothelial growth factor expression in a rat hindlimb ischemia model. *Circulation* 108: 2250-7.
376. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Takaoka K, Nakajima S, Kubo T (2003) Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 8: 329-33.
377. Kim TH, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Kim HL, Shin ES, Lee JE, Park EK, Kim SY (2008) Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 1060-1066.