

Fisiopatología de la necrosis de la cabeza femoral no traumática. Estado actual de conocimientos.

I. CAPÓ SOLIVERES.

SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA. HOSPITAL FRANCESC DE BORJA. GANDÍA.

Resumen. La necrosis de la cabeza femoral en la forma atraumática afecta a una población joven, por lo que los esfuerzos de los investigadores van dirigidos a esclarecer la etiología y fisiopatología de esta enfermedad, para establecer las bases de la prevención y el tratamiento no quirúrgico; así intentar evitar que se llegue a la fases de colapso de la cabeza femoral y degeneración artrósica de la articulación de la cadera, que obliguen a colocar una artroplastia total de sustitución a una edad temprana. El alcoholismo, coagulopatías, la enfermedad de células falciformes y la infección por VIH son las etiologías descritas más detalladamente, aunque todas llegan a una vía común de isquemia y necrosis del hueso, un proceso de reparación a favor de la resorción ósea con pérdida de la integridad estructural y colapso subcondral. Todo ello favorecido por una predisposición genética. En cuanto al tratamiento existe una tendencia a reservar la artroplastia de sustitución para cuando ya hay colapso subcondral e intentar alternativas más conservadoras en estadios precolapso, aunque se obtienen mejores resultados con la artroplastia.

Pathophysiology of non-traumatic necrosis of femoral head. Current state of knowlegde.

Summary. Necrosis of the femoral head in the atraumatic form affects a young population, so the efforts of the researchers are aimed at clarifying the aetiology and pathophysiology of this disease, to establish the basis of prevention and non-surgical treatment; thus attempting to avoid reaching the phases of femoral head collapse and arthroscopic degeneration of the hip joint, which necessitate placing a total replacement arthroplasty at an early age. Alcoholism, coagulopathies, sickle cell disease and HIV infection are the aetiologies described in more detail, although all of them reach a common pathway of ischemia and bone necrosis, a process of repair in favor of bone resorption with loss of Structural integrity and subchondral collapse. All this favored by a genetic predisposition. As for treatment, there is a tendency to preserve the replacement arthroplasty for subchondral collapse and to attempt more conservative alternatives in pre-collapse stages, although the best results are obtained with arthroplasty.

Correspondencia:
Irina Capó Solivares
Servicio de COT
Hospital Francesc de Borja
Avda. de la Medicina, 6.
46702 Gandia.
irinacapo@gmail.com

Introducción

Alexander Munro describió por primera vez en 1738 esta patología, cuyo nombre, definición y concepto ha ido cambiando a lo largo de los años, a medida que el nivel de estudios y conocimientos sobre ella aumentaba. Así pues, fue Ernst Freund en 1926 quien realizó

una exhaustiva descripción de la necrosis de la cabeza femoral. Desde entonces muchos son los estudios, ensayos clínicos, revisiones, etc., realizados con el fin de esclarecer las controversias entorno a la etiopatogenia y tratamiento de esta enfermedad¹.

La necrosis de la cabeza femoral se define como una enfermedad isquémica que afecta tanto al tejido óseo como a la médula ósea, e incluso, en las fases finales afecta al cartílago articular desarrollando una destrucción artrósica de la articulación. Se produce como resultado de distintas situaciones patológicas previas del paciente que tienen en común la evolución en el proceso isquémico final, trombosis intraósea y necrosis

ósea, que provoca un desequilibrio entre la producción y resorción ósea, con pérdida de la integridad estructural del hueso trabecular desencadenando el colapso subcondral como paso final.

Dentro de las etiologías no traumáticas podemos encontrar la corticoterapia prolongada, alcoholismo, hemoglobinopatías, pancreatitis, trasplantes, la liberación de tromboplastina durante el embarazo, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades del colágeno como el lupus eritematoso sistémico, etc.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la clínica y las imágenes radiológicas, fundamentalmente de la RM y radiografías. Para facilitar el diagnóstico y para conocer en qué punto de la evolución natural de la enfermedad se encuentra el paciente se usan sistemas de clasificación, aunque existen muchas clasificaciones, cada una basándose en unos criterios clínicos y radiológicos distintos, lo cual dificulta también la evaluación. Actualmente el sistema de clasificación más aceptado para la estadificación de la necrosis de cabeza femoral es el de la ARCO (Association Research Circulation Osseous), ya que permite de la manera más uniformemente posible establecer el pronóstico, seguir la progresión y definir la mejor opción de tratamiento en estos pacientes.

El tratamiento depende de la edad del paciente y del estadio clínico en el que se encuentre, pero por lo general tiende a realizarse procedimientos quirúrgicos más conservadores en pacientes jóvenes con estadios iniciales de la enfermedad, como por ejemplo injertos de hueso autólogo vascularizados, reservando el procedimiento más agresivo por excelencia, la artroplastia total de cadera, a los pacientes más mayores y en estadios más avanzados de la enfermedad.

Si bien la etiología y el mecanismo patogénico de la necrosis de cabeza femoral postraumática han sido definidos con claridad, a pesar de lo mucho que se ha estudiado sobre ello, no se puede decir lo mismo de aquellas necrosis atraumáticas. Múltiples teorías han sido estudiadas, de entre ellas destacan las relacionadas con un factor de riesgo conocido como la toma de corticoides, abuso de alcohol, hemoglobinopatías y fenómenos disbáricos, en las que se ha descrito, con más o menos exactitud, el proceso fisiopatológico que conduce a esta patología.

Cabe destacar, dentro de las necrosis avasculares, un grupo denominado como “idiopáticas”, de las cuales poco se conoce en cuanto a los factores de riesgo para desarrollarla y las características típicas de su presentación. En los últimos años se están desarrollando teorías como la presencia de ciertos polimorfismos de genes que predispondrían a padecer esta enfermedad o un punto común en todos los subtipos de enfermedad relacionado con el estrés oxidativo y la coagulación intravascular.

Las investigaciones sobre la necrosis de la cabeza femoral de origen no traumático están, fundamentalmente dirigidos, a conocer y comprender la etiología y los mecanismos fisiopatológicos, para poder diseñar estrategias terapéuticas lo más conservadoras y efectivas posibles, tratando de evitar el último escalón que consiste en una artroplastia total de cadera, sabiendo que en gente joven, cuyas exigencias mecánicas son bastante elevadas, tienen una menor supervivencia.

Hemos realizado una revisión de las publicaciones de los últimos 10 años para actualizar los conocimientos sobre la fisiopatología y sus posibles aplicaciones en tratamientos no quirúrgicos, o tratamientos quirúrgicos que conserven la articulación.

Epidemiología

No se conoce con exactitud la prevalencia de la osteonecrosis de la cabeza femoral, debido a los muchos casos infradiagnosticados o con un diagnóstico erróneo, pero se estima que se diagnostican entre 10.000 y 20.000 casos nuevos al año en Estados Unidos. Además, se estima que del total de artroplastias totales de cadera que se realizan al año, entre un 5 y 18% se realizan en pacientes diagnosticados de la misma². La afectación bilateral en estos pacientes puede llegar a ser de hasta el 72% en dos años. Suele afectar con mayor frecuencia a hombres en relación 2.3/1 con respecto a las mujeres³.

Etiología y fisiopatología

Como ya se ha comentado, en el caso de las necrosis de cabeza femoral postraumáticas el mecanismo fisiopatológico consiste en la interrupción del aporte sanguíneo, o bien un aumento de la presión intracapsular debido al hematoma intracapsular que se forma secundario a la fractura del cuello del fémur². En el caso de fracturas subcapitales muy desplazadas, la vascularización de la cabeza femoral queda a expensas únicamente de la arteria del ligamento redondo el cual solo aporta un 5%. En el caso de luxación de la cabeza femoral la vascularización depende del grado de lesión de los vasos de la cápsula ligamentosa³.

En cuanto a las necrosis atraumáticas, el mecanismo causal definitivo no está completamente esclarecido. Hoy se tiende a considerar como una etiología multifactorial a partir de situaciones patológicas o factores de riesgo previos del paciente, algunos de los cuales actúan por sí solos y otros tienen una acción sinérgica entre ellos. Cuando la relación entre el factor de riesgo y la necrosis queda claramente establecida se define como necrosis atraumática secundaria y cuando no se conoce ninguna situación previa precipitante de la enfermedad se define como idiopática. A continuación se exponen uno por uno estos factores:

Corticoides

Es el factor de riesgo más común, pero solo desarrollan osteonecrosis de cabeza femoral un porcentaje pequeño de los pacientes que han sido tratados con estos fármacos. Las dosis necesarias para desarrollar la enfermedad no se conocen pero se sabe que tienen un papel más relevante la dosis media diaria o la dosis máxima que no la dosis acumulativa o la duración del tratamiento⁴. Se relaciona con un riesgo más elevado un consumo diario de más de 20 mg o dosis totales de 2 g de prednisona durante un periodo de 2 a 3 meses². El periodo que transcurre entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico de la enfermedad suele ser bastante largo. El riesgo de aparición es mayor durante el primer año de tratamiento con corticoides¹.

En cuanto a su mecanismo de acción, los corticoides juegan un papel fundamental en la activación de la apoptosis celular, ya que los osteocitos, osteoblastos y osteoclastos presentan receptores de glucocorticoides que intervienen en la regulación de la respuesta inmunológica a través de la ruta Fas de activación de las caspasas que inducen la apoptosis. Su efecto en el hueso es que los osteocitos y osteoblastos entran en mayor número en apoptosis después de largos tratamientos con corticoides. Además se ha visto que largos periodos de toma de corticoides alargan la vida media de los osteoclastos con una consecuente mayor pérdida de hueso. Este proceso está regulado por factores producidos por el estroma y los osteoblastos, de entre ellos los más importantes son el receptor activador de NF- κ B y el factor estimulante de colonias de macrófagos, que estimulan la diferenciación de los osteoclastos y la prolongación de su vida media una vez ya diferenciados⁵.

Los corticoides también ejercen su acción sobre las células endoteliales de los vasos femorales. Esto se debe a la hipertensión secundaria a corticoides, que aumenta las resistencias periféricas alterando la funcionalidad de los vasos y el flujo sanguíneo lo cual facilita la formación de trombos y alteración de la coagulación. Además también se ha visto que con los corticoides los niveles de PGI₂ se reducen y con ello la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetar⁵.

La vía de la coagulación también se ve alterada por altas dosis de corticoides ya que inhiben la actividad fibrinolítica (disminuyen la actividad del factor activador del plasminógeno tisular y aumentan los niveles de inhibidor-1 del plasminógeno activado, PAI-1). Existe también una condición proinflamatoria secundaria a los corticoides ya que la dexametasona induce la sobreexpresión del gen PAI-1 estimulada por el TNF- α , promoviendo la actividad inflamatoria con efecto procoagulante. Esto hace que la prevalencia de alteraciones de la coagulación e hipofibrinólisis sea mayor en pacientes que han recibido dosis elevadas de corticoides⁵.

Un parámetro que puede ayudar a conocer el grado

de generación de trombina y plasmina es la concentración sanguínea del complejo inhibidor de la plasmina, el cual está aumentado al poco tiempo del inicio del tratamiento corticoideo. La determinación de este parámetro podría servir de método de cribado en pacientes en riesgo con toma de corticoides¹.

Otro mecanismo por el cual actúan los corticoides es alterando el proceso de angiogénesis mediante un descenso en la síntesis de factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) y alterando los anclajes del endotelio vascular con las proteínas de la matriz extracelular⁵.

El endotelio vascular también se daña por la acción de especies reactivas del oxígeno (superóxido, peróxido de hidrógeno o radicales hidroxilo), cuya síntesis aumenta secundariamente al consumo de corticoides. El exceso de superóxido reduce la disponibilidad de óxido nítrico, inactivándolo e inhibiendo la expresión de la óxido nítrico sintetasa, cuya consecuencia es el aumento de las resistencias vasculares. Como consecuencia del exceso de radicales libres del oxígeno, el endotelio se ve continuamente expuesto a células inflamatorias que pueden activarlo y dañarlo y se ha visto que los lechos endoteliales locales tienen una expresión diferente del daño. Los corticoides también disminuyen la vasodilatación dosis-dependiente producida por la bradiquinina y aumentan la vasoconstricción inducida por la endotelina 1. Además reducen la producción de prostaciclina, que son también potentes vasodilatadores. La dexametasona aumenta la actividad de la enzima convertidora de angiotensina e inhibe el sistema kaliceína-kinina, cuyo resultado es un aumento de la angiotensina I y II que contribuyen a aumentar la presión arterial y disminuyen la vasodilatación. Todos estos efectos actúan regulando el flujo local mediante sustancias vasoactivas, potenciando la vasoconstricción y la hipertensión de los vasos intraóseos cuyo punto final es una disminución del flujo sanguíneo a la cabeza femoral⁵.

El mecanismo fisiopatológico sobre el metabolismo lipídico consiste en que elevadas dosis de corticoides estimulan la proliferación e hipertrofia de los adipocitos presentes en la médula ósea, cuya acumulación provoca un aumento de la presión intraósea, que conlleva a un síndrome compartimental intraóseo y una disminución del flujo sanguíneo que resultan en isquemia y osteonecrosis². Además estos adipocitos dañados liberan lípidos y tromboplastina actuando sobre las células endoteliales llegando a un estado de hipercoagulabilidad⁵.

Los corticoides reducen la expresión del mRNA del colágeno tipo 1, que al reducir la síntesis de colágeno por los miofibroblastos alteran el crecimiento de los capilares, y de la osteocalcina, facilitando la expresión de los genes específicos de los adipocitos. Además se ha visto que los pacientes con necrosis de cabeza femoral

secundaria a corticoides el número de células mesenquimales hematopoyéticas y estromales está disminuido, con lo cual es más difícil reparar el daño⁴.

Por otra parte, los corticoides son metabolizados en el hígado por la variante del citocromo P450 3A, cuya actividad reducida provocará una mayor disponibilidad de corticoide en sangre, aumentando los efectos de los mismos y el riesgo de desarrollar necrosis de cabeza femoral¹.

En algunos casos reduciendo o suspendiendo la dosis de corticoides las lesiones o bien se han resuelto o bien han reducido su tamaño, en cuyo caso apoya a la relación causa efecto de los corticoides en esta patología⁶.

Clásicamente se ha estudiado el efecto de los corticoides administrados por vía oral o parenteral, pero recientemente se ha estudiado el papel que juegan los corticoides intraarticulares en el desarrollo de osteonecrosis. Se ha demostrado que son especialmente dañinos ya que su inyección acelera las lesiones articulares, debido a que alivian el dolor permitiendo una mayor carga que aumentará el daño mecánico sobre la articulación. Puede aparecer desde las semanas próximas a la infiltración hasta meses después sobre todo si ha habido varias inyecciones que tienen efecto acumulativo de las dosis⁷.

En cuanto a que corticoide es más osteolesivo, se ha demostrado que la dexametasona causa mayor daño. Esto se debe a que una variación en la estructura de la dexametasona la hace resistente a la inactivación por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2), que es la enzima que protege ciertas células de la acción de los corticoides⁷.

A pesar de todo lo descrito se ha visto que no todos los pacientes que reciben las mismas dosis controladas de corticoides desarrollan necrosis atraumática de cabeza femoral, lo que sugiere la presencia de variaciones individuales y una particular sensibilidad a otros factores de riesgo específicos para el desarrollo de la enfermedad⁵.

Alcohol

La ingesta de grandes cantidades de alcohol es el segundo factor de riesgo más común después de los corticoides. El riesgo relativo aumenta de 2.7 para <4.000 años-bebidos (definidos como consumo en mililitros de alcohol semanal multiplicado por los años en los que se ha bebido) a 9.0 para 10.000 años-bebidos². El riesgo aumenta para bebedores ocasionales y regulares, comparado con controles no bebedores, a pesar de que la incidencia de osteonecrosis para alcohólicos es del 5 al 12%. El riesgo relativo es de 7.8 en bebedores regulares de más de 8 ml de alcohol diarios, comparado con los controles no bebedores. También se ha demostrado una consistente relación dosis-efecto con riesgos relativos de 3.3, 9.8 y 17.9 para bebedores habituales de <400, 400-1.000, y >1.000 ml/semana de alcohol, respectiva-

mente⁴. El mecanismo por el cual actúa el alcohol no es del todo conocido, pero se sabe que influye en el metabolismo de los triglicéridos y el colesterol, aumentando sus niveles en sangre y favorece la infiltración grasa de la médula ósea. El acumulo intracelular de triglicéridos en los osteocitos conlleva a su pignosis y muerte celular, dejando lagunas óseas vacías. Además el alcohol induce una reducción de la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales⁸.

Tabaco

Se sabe que hay un riesgo aumentado de padecer osteonecrosis de cabeza femoral en fumadores habituales con una odds ratio de 4.7, pero el efecto acumulativo solo se evidencia si el consumo es mayor de 20 paquetes al año. Diversos estudios han demostrado que el tabaco inhibe la osteogénesis responsable de las consolidaciones de las fracturas². Aunque el mecanismo fisiopatológico no está del todo claro, una disminución de la actividad de la médula ósea y un compromiso del aporte vascular estarían relacionados⁴. El compromiso vascular secundario al tabaco es producido por el mismo mecanismo que en el resto de vasos: disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico, aumenta el estrés oxidativo y la disfunción endotelial⁹. También puede ejercer su acción aumentando los niveles de cortisol sanguíneo, en cuyo caso el mecanismo de producción sería igual que el de los corticoides, y actuando sobre la apoproteína B y las IDL¹. Parece ser que hay una mayor relación dosis-respuesta del número de cigarrillos/día lo que sugiere un efecto inmediato del tabaco, más que un efecto acumulativo y además el riesgo no disminuye al dejar de fumar⁹.

Hemoglobinopatías

Dentro de las hemoglobinopatías, las que con mayor frecuencia se han visto relacionadas con la necrosis atraumática de cabeza femoral son la enfermedad de células falciformes (hemoglobina SS), la drepanocitosis con hemoglobina SC, y la talasemia falciforme (hemoglobina SB), con una prevalencia en esta población del 4 al 20%².

En el caso de la anemia de células falciformes se ha visto una infiltración importante de células inflamatorias y fibrosis de la médula ósea. También se forman lagunas osteonecróticas y quistes lipoideos⁷. La necrosis ósea puede ser debida a la isquemia secundaria a las crisis vasoclusivas características de la enfermedad, que se producen por una inflamación crónica y una estimulación del endotelio, o a la hiperplasia de la médula ósea como consecuencia de la anemia propia de la enfermedad que estimula a la médula, ésta pierde su estructura típica formándose estrechamientos e irregularidades en las trabéculas. Además las propias células falciformes, por su forma, originan fenómenos trombóticos, infartos, isquemia y por último necrosis, comprometiendo la integridad ósea. En estos pacientes

se ha visto que hay una mayor afectación bilateral y que el progreso a la fase del colapso completo es mucho más rápido¹⁰.

Trombofilias y coagulopatías

El proceso que más se repite en la fisiopatología de la necrosis avascular de cabeza femoral es la coagulación intravascular y los fenómenos trombóticos en la microvascularización, secundarios a hipofibrinólisis, trombofilias y alteraciones de la coagulación. En estos pacientes se ha visto que el 82% presentan alguna anomalía en al menos un factor de la coagulación, comparándolo con el 30% en los controles. En el 47% de los pacientes se encontraron dos o más anomalías de los factores de coagulación comparados con el 2.5% de los controles. La hipofibrinólisis puede deberse a elevados niveles del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) o a un descenso del factor activador del plasminógeno tisular, niveles elevados de lipoproteína A cuyo efecto hipofibrinolítico se debe a su unión competitiva con el plasminógeno, y además si se asocia con presencia de antígeno asociado a lipoproteínas la hipofibrinólisis tiene un peor pronóstico². Otros factores relacionados son la presencia de concentraciones alteradas de ApoA1 y ApoB: ApoB es una lipoproteína estructural aterogénica cuyos valores aumentan con la edad y son más elevados en varones y ApoA1 es una lipoproteína de alta densidad que ejerce de factor protector contra la aterogénesis y se ha visto que una relación ApoB/ApoA1 elevada predispone a la osteonecrosis¹¹. La hipofibrinólisis también puede deberse a una resistencia a la proteína C activada, cuyo mecanismo de acción es la degradación de los factores Va y VIIIa de la coagulación e inactivación del PAI-1. Otro hallazgo relacionado ha sido la demostración de que las trombofilias y la hipofibrinólisis hereditarias son más prevalentes en mujeres con hiperestrogenemia y se ha propuesto su prevención con terapia anticoagulante con enoxaparina sódica².

Las trombofilias son consecuencia de presentar niveles reducidos de proteínas anticoagulantes endógenas, como la proteína C, proteína S (que potencia el efecto de la proteína C activada y cuyas deficiencias reducen la inactivación de los factores V y VIII, con un efecto procoagulante), y la antitrombina III cuya deficiencia aumenta la coagulación intravascular ya que hay una menor inactivación de los factores IX y X¹². La variación de la cadena peptídica del factor V de Leiden debida a una sustitución de una arginina por una glutamina en el punto de regulación por parte de la proteína C, hace que el factor V sea resistente a su inactivación lo cual origina un estado de hipercoagulabilidad⁴.

Como muchas de estas condiciones patológicas tienen patrones hereditarios se ha propuesto hacer pruebas de cribado en pacientes con riesgo.

A pesar de todo lo dicho anteriormente, las coagulo-

patías no son exclusivamente específicas en la osteonecrosis pudiendo aparecer en otras patologías como la osteoartritis².

Síndrome antifosfolípídico primario

El síndrome antifosfolípídico primario es una patología autoinmune caracterizada por múltiples procesos trombóticos junto con niveles elevados de anticuerpos anti-cardiolipina. Estos anticuerpos junto con los anticuerpos anti β 2-glicoproteína 1 inducen la activación del endotelio y de las plaquetas y una mayor producción de moléculas de adhesión, viéndose este efecto amplificado si se activa el complemento. Esto favorece la formación de microtrombos intravasculares en la circulación terminal de la cabeza femoral, por lo que es una posible causa de enfermedad en ausencia de otros factores de riesgo¹³.

Radiación

El efecto de la radiación en el hueso depende de la dosis por fracción, de la dosis total, de la intensidad de la dosis y del volumen irradiado. Las dosis toleradas (TD5/5 y TD50/5), entendidas como la dosis de radiación que no causa más del 5% y del 50% de daño en los 5 años post-irradiación, van desde 20-30 Gy en dosis únicas, y de 65-70 Gy en dosis fraccionadas. Cuanto menor sea el volumen irradiado mayor debe ser la dosis para producir el 5% o el 50% del daño¹⁴. La radiación causa daño directo sobre los osteocitos causando su muerte y con ella el desarrollo de osteonecrosis. Además, estas células muertas tienen un efecto por ellas mismas ya que actúan como lesión ocupantes de espacio. La radiación por sí también causa alteraciones microvasculares y compromete la función reparadora del hueso⁴. Estas alteraciones microvasculares se deben a que la radiación produce una pérdida lenta del componente proteico de los vasos, acumulándose macrófagos y fibroblastos que originan fibrosis vascular, resultando en una isquemia final¹⁴.

Disbarismos o enfermedad de Caisson

Este proceso tiene lugar típicamente en los buceadores que no realizan una adecuada descompresión. Se ha establecido una relación directa entre el riesgo de desarrollar una osteonecrosis y el grado de profundidad y las veces que se sumergen, descompresiones inadecuadas y presiones parciales bajas de oxígeno. El mecanismo fisiopatológico en este caso tiene lugar mediante el daño directo que ejercen las burbujas de nitrógeno sobre los osteocitos causando su muerte y debido, también, a que las burbujas de nitrógeno actúan como lesión ocupante de espacio⁴. También se ha demostrado daño en las células endoteliales con formación de trombos plaquetares y depósitos de fibrina en estos pacientes⁵.

Alteraciones de la anatomía vascular

Se ha visto que algunos de los pacientes con osteonecrosis de cabeza femoral presentan patrones anatómi-

cos vasculares alterados y de entre ellos la ausencia o hipoplasia de la arteria capsular anterior es el hallazgo más frecuente. Los vasos epifisarios laterales, que irrigan la cara superolateral del fémur, son más sensibles al deterioro, lo que explica que esta zona tenga una mayor predisposición a desarrollar la necrosis de cabeza femoral⁴.

Embarazo

En estas pacientes, que no suelen tener otros factores de riesgo, el desarrollo de la osteonecrosis podría estar relacionado con tener un esqueleto pequeño y el estrés mecánico debido al peso ganado durante los meses de gestación. Las pacientes que desarrollan necrosis de cabeza femoral tienden a presentar síntomas en los 4 últimos meses del periodo gestacional⁴. Otras posibles causas son la mayor hipercoagulabilidad y congestión venosa que tiene lugar en el último trimestre del embarazo. Se ha observado una mayor tendencia de la localización en la pierna izquierda que puede explicarse por una mayor predisposición a desarrollar trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo, ya que el recorrido de la vena ilíaca común izquierda es más profundo que el de la arteria iliaca común izquierda favoreciendo así la compresión por parte del feto. Además la producción placentaria de estrógenos y progesterona provoca un desequilibrio de las lipoproteínas plasmática que pueden favorecer fenómenos tromboembólicos¹⁵.

VIH

Se ha visto que los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo mayor de desarrollar necrosis de cabeza femoral, aunque no está del todo claro si el agente causante es el propio virus o el tratamiento farmacológico que reciben estos pacientes. La incidencia en estos pacientes es del 0.45% y además la afectación es más severa¹⁶.

El número de casos aumentó con la introducción de los fármacos antirretrovirales, pero aunque algunos estudios han demostrado que estos fármacos tendrían un papel muy relevante en la etiopatogenia, otros han corroborado el desarrollo de la enfermedad en pacientes no tratados con fármacos antirretrovirales, lo que sugiere que el VIH per se es un factor de riesgo². Esto se asocia sobre todo con los inhibidores de la proteasa pero su papel es controvertido, ya que por una parte actúa sobre el metabolismo óseo causando osteoporosis y por la otra aumenta el remodelado óseo normalizando los niveles de citoquinas proinflamatorias, y además se han desarrollado casos de osteonecrosis de cabeza femoral en pacientes VIH antes de la comercialización de estos fármacos^{16,17}.

El HIV por si mismo actúa favoreciendo la resorción ósea mediada por citoquinas proinflamatorias, en particular IL-6 y TNF, estrechamente relacionadas con la patogénesis de la infección¹⁶.

Por otro lado en estos pacientes existe una mayor prevalencia de otros factores de riesgo (en el 80% de los casos se ha identificado la presencia de al menos un factor de riesgo) como son el uso de corticoides, megestrol acetato, hipertrigliceridemia, abuso de alcohol y estados de hipercoagulabilidad¹⁷.

La dislipidemia es bastante frecuente en pacientes VIH sobre todo aquellos en tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa (HAART), cuyo efecto en el hueso es la infiltración grasa de la médula ósea y la interrupción del flujo sanguíneo. Los corticoides también se usan en el manejo del paciente VIH, siendo el factor de riesgo más común en estos pacientes. El megestrol acetato, progestágeno sintético que se usa para el tratamiento del síndrome consuntivo, actúa uniéndose al DNA y aumenta la predisposición de los pacientes a desarrollar la enfermedad. Algunas vasculitis asociadas al VIH también están relacionadas con el desarrollo de necrosis atraumática de cabeza femoral, aunque su mecanismo fisiopatológico no es del todo conocido, pero se ha visto que en un 50-86% de estos pacientes presentan anticuerpos anticardiolipina que dañan el endotelio, facilitan la agregación plaquetaria intraósea y producen trombosis vascular. En estos pacientes también hay una mayor presencia de anticuerpos anti-proteína S, que como ya se ha explicado anteriormente también induce el desarrollo de osteonecrosis¹⁷.

Enfermedades de depósito

De ellas la que más destaca es la **enfermedad de Gaucher** que consiste en un acumulo en los tejidos de lípidos complejos, en concreto glucocerebrósidos, debido al déficit de la β -glucocerebrosidasa, cuya consecuencia en el hueso es la formación de masas celulares que ocluyen los vasos y además asocia hiperviscosidad sanguínea, trombocitopenia y niveles bajos de proteína C^{4,6}. El acumulo de lípidos dentro de los lisosomas de los macrófagos favorece que éstos aumenten en número, formando masas intramedulares. Esto provoca un aumento del contenido medular con un adelgazamiento del contenido óseo y una mayor resorción de las trabéculas óseas, dejando paso a zonas líticas. El remodelado óseo fisiológico se altera y la expansión intramedular induce la compresión de los vasos nutricios óseos, la posterior isquemia y finalmente osteonecrosis. También favorece la isquemia los vasoespasmos secundarios a una síntesis local de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF α), que junto con la liberación de enzimas lisosomiales tienen actividad pro-osteoclástica a favor de formar áreas líticas con destrucción del hueso trabecular¹⁸.

Genética

Al no tener una etiología del todo clara, siempre se ha sospechado que en el desarrollo de una necrosis de cabeza femoral había una predisposición genética junto

con factores de riesgo para su desarrollo. Recientemente se han descubierto ciertos polimorfismos genéticos que confirman esta sospecha y que además explican muchos de los factores etiológicos analizados anteriormente.

La mutación G1691A en el gen del factor V de Leiden localizada en el sitio de escisión de la proteína C activada lo hace resistente a la degradación, persistiendo el factor V activado en la circulación, aumentando así la actividad de la cascada de coagulación, sobre todo en mutaciones homocigotas. El polimorfismo C677T en el gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa se ha visto relacionado con el desarrollo de homocisteinemia leve y alteraciones tromboembólicas. La presencia del polimorfismo G21210A en el alelo 20210 del gen de la protrombina aumenta la expresión de la proteína aumentando el riesgo de trombosis¹⁹.

Polimorfismos en la región promotora del gen del factor inhibidor-1 del activador del plasminógeno también se han visto relacionados; el PAI-1 ejerce su acción formando complejos con el plasminógeno tisular activado (t-PA). Estos complejos no son capaces de activar el plasminógeno y que se transforme en plasmina, por lo que un aumento del PAI-1 reduce la formación de plasmina resultando en un estado de hipercoagulabilidad⁵. Esto se debe a que existen tres genotipos para el gen del PAI-1 T: 4G4G, 4G5G y 5G5G, siendo la actividad plasmática del PAI-1 mayor en el caso del genotipo 4G4G, viéndose aumentado el riesgo de desarrollar necrosis de cabeza femoral en caso de presentar el alelo 4G o el polimorfismo 4G/5G²⁰.

En la población taiwanesa se ha estudiado la mutación de tipo autosómica dominante del gen que codifica el colágeno tipo 2 (COL2A1) y (COL2A2), que es el mayor componente proteico de la matriz extracelular del cartilago. El polimorfismo VNTR de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) también es un factor de riesgo para desarrollar necrosis de cabeza femoral, ya que disminuye la actividad enzimática con menor producción de óxido nítrico lo cual reduce los efectos beneficiosos del mismo. El polimorfismo Q192R del gen de la paraoxonasa 1, que es una enzima detoxificante relacionada con la formación del hueso, reduce la actividad del enzima aumentando el riesgo de necrosis de cabeza femoral¹⁹. Los polimorfismos del gen de la catalasa también han sido estudiados y se asocian con desarrollo de necrosis de cabeza femoral, lo que sugiere un papel fundamental del estrés oxidativo en la etiopatogenia de la misma¹.

Otros son los polimorfismos relacionados con enzimas metabólicos del alcohol y el transporte de fármacos como la glicoproteína P, cuyo gen mutado altera el metabolismo de los corticoides y está relacionado con la osteonecrosis inducida por corticoides en pacientes con un trasplante renal⁶. Polimorfismos del gen de la

óxido nítrico sintetasa, como por ejemplo la mutación T-786C o el genotipo de la eNOS de los fumadores, se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar osteonecrosis idiopática². La expresión del gen de la proteína-2 morfogenica del hueso (BMP2) también está reducida con la toma crónica de corticoides, siendo un factor de riesgo más para desarrollar la enfermedad⁵.

En estudios genéticos en pacientes con enfermedad de células falciformes se ha demostrado una asociación entre mutaciones en los genes de la proteína morfogénica del hueso 6 y la anexina A2 (ejerce su función en la formación y resorción de hueso) y un mayor desarrollo de osteonecrosis de cabeza femoral en estos pacientes¹⁹.

A pesar de que estos hallazgos son sugestivos, todavía se desconoce el papel exacto de cada alteración genética en la patogénesis de la enfermedad, ya que existen variaciones étnicas y geográficas, la penetrancia tiene una elevada variabilidad individual y no se conocen exactamente las interacciones ambientales. Sin embargo, estos hallazgos son importantes, ya que se les puede hacer un cribado genético a familias con casos de necrosis de cabeza femoral identificando los portadores de mutaciones antes de que inicien con la clínica y tomar medidas para minimizar la progresión de la enfermedad.

Al final se tiende a englobar todas estas posibles causas en una teoría unificadora cuyo punto en común es la isquemia, bien sea debido a una interrupción vascular, trombos o una compresión extravascular. Esta isquemia produce la muerte de los osteocitos y, en un segundo lugar, de la médula ósea debido a la anoxia progresiva, lo que provoca la acidificación del medio y la liberación de ácidos grasos libres por parte de los adipocitos de la médula ósea que saponifican el calcio extracelular. Esto activa la cascada de la inflamación en los tejidos adyacentes provocando una fibrosis vascular⁸. Como consecuencia el hueso intenta reparar el daño mediante la resorción osteoclástica y aposición de hueso nuevo, pero este mecanismo falla a favor de una mayor resorción ósea, con lo cual el hueso se debilita más y al final progresa hasta el colapso. Una vez establecida esta situación la reversibilidad del daño es nula y siempre habrá una progresión. Además, el edema local evoluciona y puede extenderse más allá del hueso necrótico, que junto con el estrés mecánico que sufre el hueso subcondral se desarrollan microfracturas que no llegan a consolidar (Fig. 1).

Diagnóstico

Los pacientes presentan como síntoma principal dolor inguinal profundo y la exploración física puede ser anodina o poner de manifiesto dolor a la rotación interna, disminución del rango de movimiento articular o marcha antiálgica, por lo que hace necesario el uso

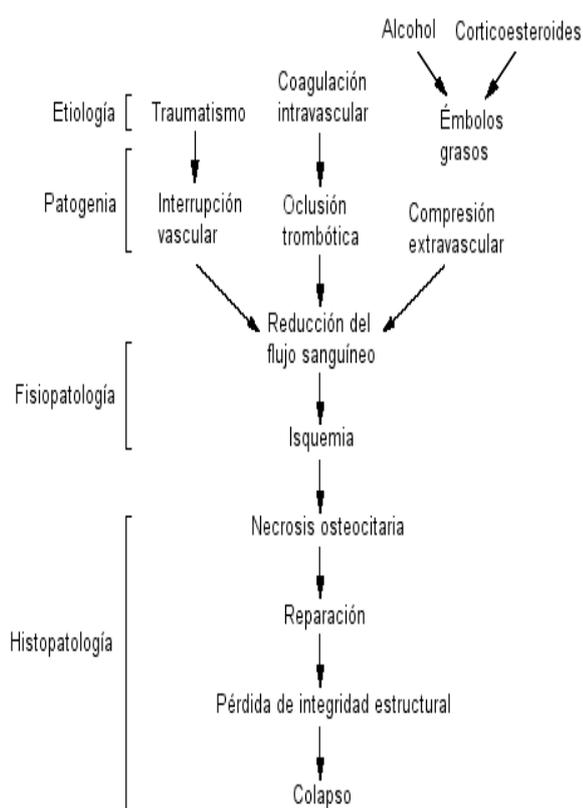


Figura 1. Patogenia de la osteonecrosis.

de exploraciones complementarias para llegar al diagnóstico⁴. El objetivo principal de realizar un adecuado y temprano diagnóstico es poder decidir el tratamiento más correcto según el estadio de evolución en el que se encuentre el paciente, la localización y el tamaño de la lesión. Por ello es importante que el método diagnóstico y de estadiaje sea lo más unificador y exacto posible, y que consiga reproducir con exactitud los cambios patológicos y radiológicos típicos de la necrosis atraumática de cabeza femoral definiendo con precisión los diferentes estadios de la enfermedad²¹.

Existen muchos sistemas de clasificación que no están unificados, con una elevada tasa de errores intra-observador e interobservador, la mayoría son de tipo descriptivo y usan radiografías simples, pero las que se emplean con mayor frecuencia son la clasificación ARCO y la de Steinberg, considerados ambos de tipo cuantitativo, ya que aportan información más completa al incluir imágenes de RM²¹. En la clasificación de Steinberg los cálculos de volumen se obtienen mediante imágenes coronales y axiales en RM, clasificando las lesiones en leves si se ocupan <15%, moderadas del 15 a 30% y graves >30%, estando correlacionados estos valores con el riesgo de colapso^{2,4}. La clasificación ARCO está basada en la de Steinberg, añadiendo algunas modificaciones (Fig. 2).

Para poder planificar un tratamiento se deben estudiar cuatro parámetros en los controles radiográficos de rutina: situación de la lesión en estadio precolapso o postcolapso, el tamaño del segmento necrótico, el alcance del aplastamiento subcondral y la afectación acetabular².

Estadio 0	Las técnicas de diagnóstico son normales, los pacientes suelen estar asintomáticos, el diagnóstico es histológico
Estadio 1	La radiografía simple y la TC son normales, la RM y la biopsia son positivas. Según la extensión del área afectada, se subclasifica en: A: afección < 15% B: afección 15-30% C: afección > 30%
Estadio 2	Hay cambios radiológicos, sin colapso. Según el grado de afección, se subclasifica en A, B o C
Estadio 3	Lo más característico de este estadio es "el signo de la semiluna", que indica colapso; puede ser necesaria RM o TC para el diagnóstico. La extensión de la lesión se subclasifica en A, B o C
Estadio 4	Aparece un aplanamiento de la cabeza femoral con estrechamiento del espacio articular y signos incipientes de artrosis. El colapso ocurre habitualmente en la región de carga anterolateral o superior. La técnica que mejor objetiva el colapso es la TC. Podemos subdividir este estadio en: A: extensión del colapso < 15% y depresión 2 mm B: colapso 15-30%, depresión 2-4 mm C: colapso > 30%, depresión > 4 mm
Estadio 5	Todos los cambios radiográficos citados y además hay un estrechamiento del espacio articular. Artrosis secundaria al colapso, con esclerosis, geodas y osteofitos marginales
Estadio 6	Destrucción extensa de la cabeza femoral

Figura 2. Clasificación ARCO.

La resonancia magnética (RM) se usa en los primeros estadios precolapso, ya que es más sensible que las radiografías o la gammagrafía ósea, siendo capaz de detectar cambios en aquellos pacientes cuyas radiografías aparentemente son normales. Los hallazgos típicos en la RM son la presencia de una única línea de baja intensidad que circunscribe el hueso sano subcondral del hueso necrótico, patognomónica en secuencias T1 y la doble línea que se observa en T2 que representa el tejido de granulación. Las fracturas subcondrales se observan en secuencias de baja intensidad T1 como una línea lisa y cóncava en la superficie articular que circunscribe la lesión necrótica. El derrame articular debido a la sinovitis secundaria a la osteonecrosis, aparece independientemente a la presencia o no de colapso y aparece en estadios avanzados relacionado con el edema de médula ósea²¹.

Se ha demostrado que conociendo el grado de extensión y la localización del área necrótica en la RM se puede predecir el riesgo de colapso subcondral. Dicha extensión puede calcularse como el porcentaje del área de carga, el índice de la extensión de la necrosis o como un valor absoluto del volumen de hueso necrótico. En cuanto a la localización, las zonas posteroinferior y los dos tercios mediales que se extienden hacia el reborde acetabular son los que peor pronóstico tienen²¹.

Las radiografías son el método de imagen que se usa de rutina y son esenciales las proyecciones anteroposterior y lateral para medir el ángulo necrótico combinado, predictivo de mal pronóstico cuando es mayor de 200°; aunque la medición es más exacta en la RM⁴. Pueden dar falsos negativos y falsos positivos, pero sin embargo, son el único método de imagen capaz de detectar el signo creciente, que se corresponde con el aplastamiento del hueso subcondral²¹.

A veces es necesario recurrir a la artroscopia porque la RM no permite una evaluación correcta del cartílago articular y ésta permite ver en directo el estado de la articulación y decidir si las superficies articulares se pueden preservar o no, sobre todo en el estadio IV en el cual es complicado tomar decisiones².

Debido a un mayor conocimiento del papel de ciertas proteínas en la fisiopatología de la necrosis avascular de cabeza femoral, en la actualidad se puede recurrir a la medición de algunos biomarcadores en pacientes con potencial riesgo de desarrollar la enfermedad, para diagnosticarla lo más tempranamente posible. Puede ser útil la detección en el suero de apolipoproteína A-4, adiponectina y HDL-colesterol, cuyas concentraciones serán bajas en estos pacientes, en contraposición de una detección de concentraciones elevadas de triglicéridos. La zinc- α 2-glicoproteína, que regula la movilización de los lípidos, reduce la biodisponibilidad de los glucocorticoides y juega un papel importante en la progresión de la enfermedad, también es un biomarca-

dor de la osteonecrosis. La concentración plasmática de interleukina-33 es un marcador diagnóstico y de progresión de la enfermedad²².

Tratamiento

En el momento de decidir un tratamiento se deben de tener en cuenta el estadio de la enfermedad en el que se encuentra el paciente, el tamaño y localización de la lesión, si presenta o no colapso subcondral y si hay afectación del acetábulo, que son factores clave para que el cirujano se decante por un tipo de tratamiento u otro. El abanico de posibilidades terapéuticas ofrece desde tratamiento puramente sintomático, procedimientos quirúrgicos que conserven la cabeza femoral en estadios precoces sin colapso, hasta artroplastia total de cadera para los estadios más avanzados. En los estadios pre-colapso se tiende a actuar de una manera menos invasiva, ya que tienen mejor pronóstico, pero una vez llegados al punto irreversible del colapso óseo las opciones se reducen y son más invasivas. Los tratamientos no quirúrgicos van dirigidos a eliminar los factores de riesgo y están dirigidos sobre todo a pacientes en los que no ha tenido lugar el colapso óseo. A continuación se desarrollaran más detenidamente cada una de las opciones terapéuticas de las que se dispone en la actualidad²³.

Tratamientos no quirúrgicos

Están pensados para el manejo de lesiones pequeñas en estadios tempranos de la enfermedad.

Marcha sin carga: al no cargar el miembro afecto permite que el hueso necrótico tenga tiempo de recuperarse, sobre todo si son lesiones que evolucionan lentamente, volviendo a cargar cuando los síntomas y signos hayan mejorado. Esta opción terapéutica enlentece la progresión de la enfermedad y es especialmente efectiva cuando se trata de lesiones pequeñas situadas en la parte medial de la cabeza femoral². Se recomienda hacer un seguimiento con radiografías cada seis semanas, aproximadamente, hasta que la clínica haya cesado por completo. Por lo general, se suelen requerir de unos tres a seis meses para poder volver a caminar sin ninguna ayuda y no se debe de aplicar como tratamiento de rutina, sino únicamente a aquellos pacientes con una enfermedad muy limitada o que no sean aptos para recibir cirugía²³.

Fármacos: únicamente actúan sobre un factor etiológico en concreto por lo que tienen un papel muy limitado. Los que se utilizan con mayor frecuencia persiguen reducir los niveles de lípidos en sangre o anticoagular en el caso de estados protrombóticos. Las **heparinas de bajo peso molecular** ejercen su acción sobre las alteraciones de la coagulación subyacentes favoreciendo el retraso o incluso detención de la osteonecrosis mejorando la situación clínica del paciente, sobre todo

administrada en estadios iniciales. Además ejercen un efecto directo sobre la evolución de los fragmentos óseos necróticos, disminuyendo el hueso necrótico residual y la degeneración del cartílago articular, aumenta la resorción ósea y la angiogénesis e inhibe la respuesta inflamatoria local²³. Los **bifosfonatos** aumentan la densidad mineral ósea, reducen los metabolitos del recambio óseo y previenen la resorción de hueso necrótico durante la fase reparativa de revascularización, lo cual evita el fallo estructural. Estudios en humanos comparando alendronato con placebo demostraron una mejoría en la progresión de la enfermedad y alivio de los síntomas, sin observarse en las imágenes ni resolución ni reducción del área necrótica. Por lo tanto no se proponen como tratamiento definitivo sino que enlentecen la evolución de la enfermedad, ya que reducen el edema óseo y el derrame articular, mejoran la amplitud de movimientos, alivian el dolor por lo que se reduce la demanda de analgésicos y retrasan la necesidad de una cirugía. Sin embargo no son capaces de detener la progresión de la destrucción articular, ni existe consenso sobre las dosis necesarias y la duración del tratamiento para que sea efectivo; y además hay que tener en cuenta los efectos sobre el metabolismo óseo a largo plazo de estos fármacos^{23,24}. Las **estatinas** actúan reduciendo los niveles en sangre de LDL-colesterol mediante la inhibición de la hidroximetilglutaril-CoA, que cataliza la última reacción en la síntesis del colesterol. Así, estos fármacos contrarrestan la adipogénesis en la médula ósea inducida por los corticoides, ya que mantienen la homeostasis del microambiente y el fenotipo osteoblástico previniendo el desarrollo de necrosis ósea. Por ello en pacientes que van a recibir largos tratamientos con corticoides se recomienda el uso de las estatinas antes del inicio de la corticoterapia como método de prevención²³.

Ondas de choque extracorpóreas: actúan mediante la producción de microfracturas que originan un aumento de la neovascularización, la expresión de factores de crecimiento angiogénico y la estimulación de las células madre de la médula ósea, lo cual facilita la formación de hueso nuevo. Es bastante efectiva llegando incluso a la remisión en lesiones muy pequeñas y mejorando muchísimo el alivio del dolor y la capacidad funcional, sobre todo en estadios tempranos de la enfermedad^{23,25}.

Oxígeno hiperbárico: se ha visto que es útil en algunos casos ya que mejorando la oxigenación se reduce el edema y la presión intraósea, y aumenta la angiogénesis y la microcirculación²³. Esto se podría explicar porque la señalización que conduce a la apoptosis es oxígeno-sensible²⁵.

Tratamientos quirúrgicos que preservan la cabeza femoral

Se trata de técnicas quirúrgicas cuyo objetivo es intentar restaurar o mejorar las condiciones biomecánicas de la articulación. Es importante considerar sus implicaciones futuras, ya que posteriormente estos pacientes podrían requerir de una artroplastia total. La duración de los síntomas previos también influye en los resultados de estas técnicas conservadoras.

Descompresión central o forage: es una de las técnicas más ampliamente extendidas en los estadios iniciales de la enfermedad que consiste en extraer un cilindro óseo central de unos 8-10 mm mediante una aguja hueca de biopsia que atraviesa el trocánter, el cuello y la cabeza del fémur llegando hasta unos 3 cm por debajo del cartílago articular, y a continuación se mide la presión intraósea^{23,26}. Este procedimiento también se puede realizar de manera percutánea con perforaciones de menor diámetro, cuyas ventajas son que se llega con mayor facilidad a la porción anterior de la cabeza femoral, la morbilidad postquirúrgica es mínima, el riesgo de lesionar el cartílago articular es menor y el riesgo de fractura subtrocantérica se reduce, con similar eficacia que la técnica clásica²⁷. El crear una cavidad dentro del hueso reduce la presión intraósea, lo que permite restaurar el flujo sanguíneo y prevenir futuros episodios isquémicos. Además induce una estimulación angiogénica que favorece la sustitución progresiva de la zona necrótica. Aunque inicialmente se utilizaba como método diagnóstico actualmente es una técnica terapéutica que reduce enormemente el dolor. Una modificación de esta técnica, también muy utilizada, es la combinación de la misma con la introducción de un injerto óseo, para favorecer la formación ósea y reducir el riesgo de fractura proximal de fémur, que permite obtener resultados aun mejores que con la técnica simple²³. La eficacia de este procedimiento es controvertida, sobre todo si se tienen en cuenta las situaciones de riesgo del paciente y las lesiones radiográficas presentes, como la presencia y el grado de colapso óseo y el tamaño y localización de la lesión. Comparando este método con los no quirúrgicos, se obtienen mejores resultados con la descompresión central, precisando menos cirugías posteriores²⁷. A pesar de que no es capaz de restaurar la esfericidad de la cabeza femoral ni de resolver el colapso, los mejores resultados se obtienen en estadios iniciales de la enfermedad y los peores si existe colapso femoral antes de la intervención, por lo que se desaconseja realizar esta técnica en estadios avanzados a menos que sea en pacientes no aptos para otro tipo de cirugías²³. En los últimos quince años se han obtenido resultados más satisfactorios, ya que el requerimiento de una posterior cirugía ha disminuido, por lo que se considera una buena opción de tratamiento en estadios precoces y lesiones pequeñas²⁷.

Injertos óseos no vascularizados: permiten eliminar los fragmentos necróticos, ejercen descompresión y aportan un refuerzo estructural ya que actúan como un armazón a partir del cual se remodela y repara el hueso subcondral, por lo que es una buena opción de tratamiento para pacientes en fases tempranas de precolapso o de postcolapso reciente si el cartílago articular no está dañado. Se realiza un núcleo de descompresión que se rellena de injertos tomados del hueso ilíaco, de la tibia o el peroné, o bien se realiza mediante la introducción de hueso esponjoso procedente de la cresta iliaca a través de una ventana en la cortical del cuello femoral en combinación con una osteotomía. También se puede realizar mediante la apertura de una ventana de unos 2 cm² a través del cartílago articular, que exponga el hueso colapsado permitiendo su fresado y posterior relleno con injerto de cresta ilíaca. Aunque no existe un acuerdo en cuanto a las indicaciones, se recomienda su uso en pacientes cuyo aplastamiento de la cabeza sea menor de 2 mm, cuando las técnicas de descompresión hayan fallado o cuando la cirugía requiera resecciones extensas que comprometan el aporte sanguíneo²³.

Citoterapia con células madre: como se ha visto que la reducción en número o alteración de la función de las células madre mesenquimales y hematopoyéticas tiene su papel en la etiopatología de la enfermedad, originando un desequilibrio entre la formación y apoptosis de los osteocitos, se ha propuesto el uso de células madre procedentes de la médula ósea como tratamiento coadyuvante de las distintas cirugías. La inyección de células madre endoteliales, cuya liberación y acción paracrina de factores angiogénicos y de la angioproteína-2, favorecen la formación y mantenimiento de los vasos²⁶. Se inyectan 50 ml de células autólogas procedentes de la cresta ilíaca en la zona libre de unos 3 mm después de realizar una descompresión central, rellenando así los espacios intertrabeculares²³. Los resultados son más satisfactorios si las células extraídas se filtran y se concentran, ya que disminuye el volumen inyectado evitando aumentar la presión intraósea²⁸. Las células madre osteogénicas aportan su capacidad de reparación y las células del estroma liberan citoquinas que inducen la angiogénesis, mejorando así la osteogénesis²³. Esta técnica también se puede utilizar sin cirugía de descompresión previa, inyectando directamente las células en la zona necrótica. Los resultados que se obtienen son bastante satisfactorios, con mejoría de la clínica y del funcionamiento, reducción del volumen necrótico, disminución de las lesiones observadas en las radiografías y retraso de la artroplastia total. Estos resultados se incrementan si la inyección se realiza en estadios precolapso, siendo la mejor indicación para la terapia los estadios I y II precolapso de la ARCO en pacientes sintomáticos^{26,28}. Recientemente se ha visto que

los resultados de los trasplantes autólogos en pacientes expuestos a fármacos que alteran la funcionalidad de la médula ósea, como por ejemplo los corticoides, son pobres ya que el sitio dador también ha estado expuesto al mismo agente causal que el sitio receptor, por lo que se espera que la inyección de células alogénicas tenga una capacidad regenerativa superior²⁴.

Proteínas morfogenéticas del hueso: se usan como tratamiento adyuvante de los injertos post-descompresión, ya que promueven la angiogénesis y activan la síntesis de hueso. La proteína humana recombinante BMP-2 estimula la diferenciación ósea de las células mesenquimales y la BMP-7 o también conocida como proteína osteogénica 1 también facilita la consolidación de los injertos^{23,28}.

Injerto vascularizado de peroné: en el mismo momento quirúrgico en el que se realiza la descompresión, se obtiene el injerto con el paquete vascular del peroné homolateral, se inserta en el trayecto de la descompresión unos 3-5 mm por debajo del hueso subcondral y finalmente se sujeta mediante agujas de Kirschner. Esta técnica además de prevenir el colapso mediante el apoyo físico que aporta el fragmento del injerto, mejora la vascularización y la osteogénesis y sus resultados son más satisfactorios que únicamente con la descompresión o con injertos no vascularizados²³. Sus resultados son mejores si mediante estudios radiológicos previos se determina la localización idónea del injerto, que no si éste se coloca de manera arbitraria. Se recomienda su uso en pacientes jóvenes sin colapso subcondral, pero debe ser considerado en pacientes con 2-3 mm de colapso o con afectación acetabular, para evitar una artroplastia total en pacientes tan jóvenes². A pesar de sus buenos resultados, hay que tener en cuenta que se requiere de una destreza en técnicas microvasculares que no se disponen en todos los centros, además de la morbilidad del sitio dador, como son las alteraciones de la sensibilidad y la pérdida de fuerza. Otras posibles complicaciones a considerar son el riesgo de fractura debido al tamaño del injerto y posibles alteraciones en la reserva funcional ósea y el calcar que harían más complicada una futura artroplastia de cadera²³.

Osteotomías: consiste en la resección de hueso cuya consecuencia es la reordenación de los ejes de la articulación para poder modificar la zona de carga. Pretenden aislar el segmento necrótico o colapsado de la cabeza femoral fuera del área de carga y sustituirlo por un fragmento de hueso sano. Se realizan dos tipos; la rotacional transtrocanterica y la varizante o valguizante intertrocanterica. Además del efecto mecánico también reducen la presión intramedular²³. Los fragmentos de la osteotomía suelen consolidar muy bien, pero a veces, los efectos de la consolidación pueden complicar la colocación del vástago, aunque las técnicas que consiguen la alineación de los fragmentos con la diá-

fisis femoral no entorpecen la colocación del vástago femoral en caso de que fuera necesaria una ulterior artroplastia total²⁹. Son una buena opción de tratamiento en pacientes jóvenes sintomáticos, sobre todo si no han recibido corticoides, no tienen grandes cambios osteoartrotríticos, no han perdido espacio articular o no hay afectación acetabular. Sin embargo, la dificultad que plantea esta opción es las posibles complicaciones a la hora de retirar el material de osteosíntesis usado en estos procedimientos si se requiriera una posterior artroplastia. No habría que retirarlos muy tempranamente ya que los fragmentos no consolidarían adecuadamente, pero sí retirarlos un tiempo antes de la intervención ya que su presencia en el momento de la cirugía puede complicar la misma²³.

Tratamientos quirúrgicos que no conservan la cabeza femoral

Artroplastia de resuperficialización completa: en este caso además de sustituir una parte de la cabeza femoral también se reemplaza el componente acetabular. Inicialmente el componente acetabular era de polietileno y se cementaba, pero tenía unas tasas elevadas de fracaso ya que se desplazaba con facilidad y favorecía una pronta aparición de fenómenos de osteolisis. Con la aparición de las prótesis en las que ambas superficies de contacto son de metal los resultados han mejorado enormemente y son una de las opciones que más se han recomendado en pacientes jóvenes en estadios avanzados, ya que preserva la reserva ósea sana de la cabeza femoral y ofrece buenos resultados a corto tiempo²³; sin embargo, los problemas derivados de la liberación de iones y partículas de metal ha limitado mucho su uso.

Artroplastia total de cadera: en muchas ocasiones es la única opción de tratamiento capaz de restablecer la movilidad y disminuir el dolor en aquellos pacientes jóvenes que se encuentran en el estadio de colapso subcondral. Históricamente los resultados que se han obtenido en este tipo de intervención son bastante irregulares y distintos entre pacientes, y esto se explica porque la enfermedad ósea tiene un efecto sobre la duración de los implantes, ya que el hueso receptor puede estar enfermo por el proceso metabólico subyacente y continuará empeorando por la alteración en el mecanismo del recambio óseo, y además se trata de pacientes jóvenes y activos con unos requerimientos mecánicos de la articulación mucho más exigentes. En estos pacientes la tasa de revisiones y la tasa de fracasos son más elevadas, y las dislocaciones son mucho más frecuentes²³. El motivo más frecuente por el que se revisan son por el desgaste de la superficie articular, la reacción a cuerpo extraño (mediada por la activación de osteoclastos y macrófagos), y el aflojamiento del vástago. Además en pacientes con enfermedad de células falciformes, enfermedad de Gaucher o alcohólicos, su enfermedad de

base influye en los resultados siendo las tasas de revisión aún mayores y los resultados pobres³⁰. En los casos en los que los corticoides son los agentes etiológicos, la extensión de la necrosis puede llegar hasta la zona del calcar, dificultando la fijación del vástago femoral³¹. En pacientes jóvenes con esperanzas de vida elevadas el preservar hueso sano y músculo es importante, muchas veces difícil por las deformidades, insuficiencia de los abductores, rigidez, contracturas y las intervenciones anteriores, sobre todo en el caso de las osteotomías que en algunos casos comprometen la estabilidad del vástago. Muchas veces se hace difícil retirar el material de osteosíntesis antiguo y requiere una mayor exposición de hueso que en general se reserva para las revisiones, haciendo necesario el uso de vástagos más grandes²⁹. A pesar de lo descrito clásicamente, algunos estudios han demostrado que el haberse realizado una técnica conservadora de la cabeza femoral de las explicadas anteriormente no afecta a los resultados, la estabilidad, la clínica, ni a la supervivencia de la prótesis. En cuanto al abordaje quirúrgico, éste depende de la deformidad individual y de las preferencias del cirujano, realizándose con mayor frecuencia el anterior o el postero-lateral ya que permiten respetar por completo las inserciones de los abductores, que juegan un papel fundamental en la biomecánica articular: su deficiencia aumenta el riesgo de dislocación y el mantenimiento de una cojera crónica²⁹. A partir de los 90, época en la que se desarrollaron las prótesis con ambas superficies de cerámica o de metal y los insertos de polietileno de elevado peso molecular, la tasa de desgaste se ha reducido muchísimo y la supervivencia ha aumentado^{30,31}. Los resultados en pacientes jóvenes de los vástagos cementados que se utilizaban hace varios años, no han sido muy buenos ya que su supervivencia era baja, por lo que el método de fijación de elección de los componentes acetabular y femoral son los porosos de ajuste por presión. Las características específicas del vástago femoral serán según las preferencias del cirujano, teniendo en cuenta la calidad del hueso y la presencia o no de material de osteosíntesis. Si hay pérdida ósea en la parte proximal del fémur puede ser necesario recurrir a un vástago más largo y con un recubierto poroso completo para eludir el hueso deficiente. En el cotilo las superficies porosas, como la hidroxiapatita, favorecen una mayor fijación, con la introducción del polietileno de elevado peso molecular reticulado se han reducido el desgaste y los fenómenos de osteolisis. En caso de que exista un defecto óseo importante en el cotilo será necesario recurrir a aloinjertos o fijación con metales porosos que permitan la fijación ósea. El uso de las prótesis metal-metal en gente joven no es muy extendido porque se han descrito reacciones adversas en los tejidos blandos de alrededor²⁹. Con el uso de implantes no cementados, combinados con mejoras de

las superficies articulares se ha mejorado la vida de las prótesis y se han ampliado las indicaciones de las mismas en pacientes tan jóvenes, ya que su supervivencia está alcanzando la de la población general^{23, 30-31}.

Hay que tener en cuenta que la presencia de una enfermedad sistémica o una corta esperanza de vida pueden ser motivo de exclusión para una técnica quirúrgica mayor y que en pacientes con antecedentes de riesgo es más adecuado realizar una opción definitiva que no una temporal².

Conclusiones

El estudio exhaustivo de los mecanismos fisiopatológicos de la necrosis no-traumática de cabeza femoral ha dado un giro en la comprensión de la enfermedad. Inicialmente se pensaba que se trataba de una patología local, pero se ha demostrado que es una enfermedad a nivel sistémico que tiene su repercusión local en la articulación coxofemoral. Los mayores factores de riesgo descritos para desarrollar la enfermedad son la toma crónica de grandes cantidades de corticoides, el alcoholismo, la enfermedad de células falciformes, coagulopatías, infección por VIH, la enfermedad de Gaucher, etc. Se conocen con más exactitud los mecanismos por los cuales cada factor etiológico o situación premórbida actúa, llegando a la conclusión de que todos llegan a un punto en común en el que el recambio óseo está alterado y por el cual se produce la isquemia del hueso, la apoptosis de los osteocitos y la necrosis ósea. A pesar de ello, no todos los pacientes de riesgo desarrollan la enfermedad y en cambio otros sin factores de riesgo sí la desarrollan, por lo que una parte de los estudios se centran en la búsqueda de factores genéticos que predispongan a su desarrollo, como ya han sido demostrados ciertas mutaciones y polimorfismos genéticos que corroboran esta teoría.

Su etiología multifactorial y las distintas interacciones entre los mecanismos y las rutas metabólicas que la producen hacen difícil su diagnóstico y tratamiento. Se trata de una entidad infradiagnosticada, en muchas ocasiones pasa desapercibida o cuando se manifiesta ya se encuentra en estadios avanzados. Clásicamente se recurría a las radiografías y en base a ellas se diseñaron varias escalas de estadiaje, pero la extensión del uso de la RM ha permitido llegar al diagnóstico

en pacientes asintomáticos ya que es mucho más sensible y ha permitido diseñar sistemas de clasificación mucho más completos, que permiten un diagnóstico más exacto y precoz de la enfermedad. Recientemente, con la detección de biomarcadores en sangre se pretende desarrollar un método de *screening* universal para diagnosticar la enfermedad antes de que tuviera repercusiones.

En cuanto al tratamiento la controversia reside en que llegados al estadio de colapso la opción más resolutive y definitiva por excelencia, como es la artroplastia total de cadera, no es siempre la mejor opción, ya que los pacientes son muy jóvenes y sus requerimientos biomecánicos son elevados. Por ello se tiende a evitar y buscar tratamientos lo más conservadores posibles reservando la artroplastia para cuando no exista alternativa, pero los resultados de estos tratamientos no son comparables a la sustitución protésica una vez que acontece el colapso condral, quedando indicados en su mayoría para estadios precolapso. Además en muchas ocasiones se realiza una técnica u otra en función del criterio del cirujano y según con que técnica esté más familiarizado, sin seguir ningún algoritmo terapéutico, que sería una herramienta muy útil en estos casos. Por otra parte, el mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido desarrollar y utilizar fármacos que intervienen en la función endotelial y la coagulación, que persiguen contrarrestar los efectos de los diferentes mecanismos descritos. También es importante el papel del uso de las células madre como ayuda a distintos tratamientos quirúrgicos, ya que favorecen la consolidación y formación de hueso nuevo. La combinación de terapias obtiene mejores resultados debido a la etiología multifactorial de la enfermedad. Los tratamientos conocidos no son eficaces al 100%, teniendo cada uno sus ventajas e inconvenientes, lo cual hace necesario investigar cómo mejorarlos o desarrollar nuevas alternativas.

Aunque en la actualidad muchas líneas de investigación estén obteniendo nuevos resultados interesantes, no son concluyentes porque en muchos casos se realizan en modelos animales, los cuales aun no han sido extrapolados a humanos, pero sin duda será de gran ayuda para esclarecer esta compleja entidad.

Bibliografía

1. **Renovell P, Silvestre A, Escribá I.** Etiología de la necrosis de cabeza femoral. *Rev Esp Cir Osteoart* 2009; 238:58-64.
2. **George C B, Vasileios S, Javad P, Panayiotis S.** Osteonecrosis of the femoral head. *Orthopedics* 2011; 1:39-48.
3. **Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, Dailiana ZH, Bargiotas K, Maris T.** Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol* 2007; 63:16-28.
4. **Parsons SJ, Steele N.** Osteonecrosis of the femoral head: Part 1-Aetiology, pathogenesis, investigation, classification. *Curr Orthop* 2007; 21:457-62.
5. **Kerachian MA, Séguin C, Harvey EJ.** Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114:121-8.
6. **Lee MS, Hsieh P-H, Shih C-H, Wang C-J.** Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head - from clinical to bench. *Chang Gung Med J* 2010; 33:351-60.
7. **Weinstein RS.** Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 2012; 41:183-90.
8. **Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q.** The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis* 2012; 2012:601763.
9. **Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H.** Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: A multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci* 2012; 17:730-6.
10. **Osunkwo I.** An update on the recent literature on sickle cell bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:539-46.
11. **Orth P, Anagnostakos K.** Coagulation Abnormalities in Osteonecrosis and Bone Marrow Edema Syndrome. *Orthopedics* 2013; 36:290-300.
12. **Garcia FL, Ramalli EL, Ferraz Picado CH.** Coagulation disorders in patients with femoral head osteonecrosis. *Acta Ortop Bras* 2013; 21:43-5.
13. **Rueda JC, Duque MAQ, Mantilla RD, Iglesias-Gamarra A.** Osteonecrosis and antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:130-2.
14. **Michalecki Ł, Gabryś D, Kulik R, Wydmański J, Trela K.** Radiotherapy induced hip joint avascular necrosis-Two cases report. *Reports Pract Oncol Radiother* 2011; 16:198-201.
15. **Vandenbussche E, Madhar M, Nich C, Zribi W, Abdallah T, Augereau B.** Bilateral osteonecrosis of the femoral head after pregnancy. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125:201-3.
16. **Matos MA, Alencar RW De, Matos SDDR.** Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. *Braz J Infect Dis* 2007; 11:31-4.
17. **Lima GAB, Verdeal JG, Farias ML.** Osteonecrosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49:996-9.
18. **Javier RM, Hachulla E.** Osteoarticular manifestations of Gaucher disease in adults: pathophysiology and treatment. *Presse Med* 2007; 36:1971-84.
19. **Hadjigeorgiou G, Dardiotis E, Dardioti M, Karantanas A, Dimitroulias A, Malizos K.** Genetic association studies in osteonecrosis of the femoral head: Mini review of the literature. *Skeletal Radiol* 2008; 37:1-7.
20. **Liang XN, Xie L, Cheng JW, Tan Z, Yao J, Liu Q, y cols.** Association between PAI-1 4G/5G Polymorphisms and osteonecrosis of femoral head: A Meta-analysis. *Thromb Res* 2013; 132:158-63.
21. **Karantanas AH.** Accuracy and limitations of diagnostic methods for avascular necrosis of the hip. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7:179-87.
22. **Qi X, Zeng Y.** Biomarkers and pharmaceutical strategies in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: A literature review. *J Int Med Res* 2014; 43:3-8.
23. **Parsons SJ, Steele N.** Osteonecrosis of the femoral head: Part 2- Options for treatment. *Curr Orthop.* Elsevier Ltd. 2008; 22:349-58.
24. **Jones KB, Seshadri T, Krantz R, Keating A, Ferguson PC.** Cell-Based Therapies for Osteonecrosis of the Femoral Head. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:1081-7.
25. **Fessel J.** There are many potential medical therapies for atraumatic osteonecrosis. *Rheumatol* 2013; 52:235-41.
26. **Gangji V, Toungouz M, Hauzeur J-P.** Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5:437-42.
27. **Marker DR, Seyler TM, Ulrich SD, Srivastava S, Mont M a.** Do modern techniques improve core decompression outcomes for hip osteonecrosis? *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1093-03.
28. **Gao Y-S, Zhang C-Q.** Cytotherapy of osteonecrosis of the femoral head: a mini review. *Int Orthop* 2010; 34:779-82.
29. **Polkowski GG, Callaghan JJ, Mont M a, Clohisy JC.** Total hip arthroplasty in the very young patient. *J Am Acad Orthop Surg* 2012; 20:487-97.
30. **Issa K, Pivec R, Kapadia BH, Banerjee S, Mont M a.** Osteonecrosis of the femoral head: the total hip replacement solution. *J Bone Joint Surg Br* 2013; 95:46-50.
31. **Johansson HR, Zywiell MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont M a.** Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: A systematic literature review. *Int Orthop* 2011; 35:465-73.