

Osteonecrosis. ¿Qué hay de nuevo?

M. Ángeles Martínez-Ferrer, Pilar Peris y Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

La osteonecrosis, también conocida como necrosis avascular, se ha asociado a numerosos procesos. Su patogenia y, especialmente, su tratamiento son motivo de controversia. En este artículo se revisan la etiología y la patogenia de la osteonecrosis y sus principales opciones terapéuticas.

Palabras clave: Osteonecrosis. Necrosis avascular. Necrosis aséptica. Necrosis isquémica.

Osteonecrosis. What is new?

Osteonecrosis, also known as aseptic necrosis, is a pathological process that has been associated with numerous conditions. The pathogenesis of osteonecrosis and especially the treatment both remain an area of controversy. In this article we review the etiology and pathogenesis of osteonecrosis as well as the main therapeutic options.

Key words: Osteonecrosis. Avascular necrosis. Aseptic necrosis. Ischemic necrosis.

La osteonecrosis (ON), también conocida como necrosis avascular o necrosis aséptica, es un trastorno que ha sido relacionado con múltiples procesos. Aunque en muchos casos los mecanismos por los que se produce la ON no están totalmente aclarados, en otros puede identificarse un deterioro en la vascularización del hueso que conduce a la necrosis del tejido óseo. Se trata de un proceso progresivo que puede conducir a la fragmentación y el hundimiento de la estructura ósea y secundariamente a la destrucción de la articulación, en un período de 3 a 5 años. Debido a que la ON afecta con más frecuencia a individuos jóvenes, entre la tercera y la quinta décadas de la vida, sus consecuencias representan un verdadero

problema sociosanitario. La localización más frecuente es la epifisaria y, aunque cualquier parte del esqueleto puede afectarse, la cabeza femoral es la zona esquelética más frecuente y sobre la que hay más experiencia en cuanto a su evolución y tratamiento; por ello, en este artículo haremos especial referencia a esta localización.

Epidemiología y evolución

Aunque la verdadera incidencia de este proceso no es conocida, se ha estimado que existen alrededor de 15.000 nuevos casos al año en Estados Unidos, y constituye el 10% de las 500.000 artroplastias anuales que se realizan en ese país, con una relación varones:mujeres de 8:1¹.

Debido a que la ON atraumática de cadera en las fases precoces de la enfermedad con frecuencia es asintomática, es difícil establecer la historia natural de este proceso. A pesar de ello, se ha indicado que un 68-80% de los pacientes con ON de cadera sintomática, en ausencia de tratamiento, progresan al estadio final de la ON en 3-5 años, sin relación entre su etiología y el tiempo de evolución hacia el colapso. Se considera que alrededor de un 31-35% de los pacientes tendrán una evolución satisfactoria sin cirugía²; sin embargo, hasta un 50% de los casos requiere una artroplastia a los 3 años del diagnóstico y en un 30-70% de los casos, además, está afectada la cadera contralateral³. Los factores de mal pronóstico son un estadio avanzado en el momento del diagnóstico, la extensión de la lesión (> 50% de la cabeza femoral) y su localización (zona anterolateral de la cabeza del fémur).

La cabeza femoral es la localización más frecuente, pero también se pueden afectar otras localizaciones, entre las que destacan la cabeza humeral, el cóndilo femoral, la tibia proximal y los huesos del tarso y el carpo. Alrededor del 3% de los pacientes presenta una ON multifocal¹.

Etiología

Se han descrito varias causas asociadas al desarrollo de ON. En algunas, como en la asociada a fractura proximal de fémur, a la drepanocitosis o a la enfermedad de descompresión, la causa parece evidente, mientras que en otras, como en la asociada al tratamiento con glucocorticoides (GC) o al consumo alcohólico, la causa no es tan clara. Si bien el denominador común es la vulne-

Correspondencia: Dra. M.A. Martínez-Ferrer.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: lesrotes@hotmail.com

Manuscrito recibido el 18-1-2006 y aceptado el 7-6-2006.

rabilidad de la cabeza femoral a la agresión isquémica, el mecanismo patogénico es variable. Así, en el caso de la fractura de fémur, la compresión o la rotura del vaso sanguíneo es la causa de la ON, mientras que en la drepanocitosis y la enfermedad por descompresión, se atribuye a una alteración de la circulación sinusoidal. Se han postulado varios mecanismos patogénicos con relación al resto de las ON, como alteraciones vasculares secundarias a la arteriosclerosis, trastornos de la coagulación, microfracturas repetidas, embolización grasa o hipertrofia de los adipocitos, entre otros. Así, por ejemplo, respecto a los GC se ha descrito que la alteración del metabolismo lipídico asociada a este tratamiento favorecería el desarrollo de émbolos grasos que ocluirían la microcirculación o bien produciría un aumento de la grasa en la médula ósea que conduciría a una insuficiencia vascular por compresión, lo que da lugar al desarrollo de ON. Por otro lado, el tratamiento con GC también se ha asociado a un incremento en la producción de sustancias vasoconstrictoras endoteliales, como la endotelina 1, que podrían disminuir la perfusión tisular y favorecer esta complicación⁴. También se ha implicado a la trombofilia y la hipofibrinólisis en el desarrollo de ON en algunos procesos, en los que se produciría una coagulación intravascular en la microcirculación del tejido óseo que conduciría a la trombosis venosa o incluso arterial⁴. En los últimos años se ha señalado que la apoptosis de los osteocitos y de los osteoblastos podría constituir un importante mecanismo etiopatogénico en este proceso, concretamente en relación con la ON por GC y alcohol, en que se ha indicado que podría estar mediada, en parte, por un aumento en la producción local de óxido nítrico⁵. En pacientes con ON por GC se ha observado una abundante presencia de osteocitos apoptóticos que afecta a las células de revestimiento adyacentes al colapso óseo. Se ha propuesto que este hecho conduciría a la pérdida de la función mecanosensora y desencadenaría la secuencia de eventos que conducirían al posterior hundimiento óseo^{6,7}. Así, la apoptosis de los osteocitos parece tener un papel fundamental en la activación local de los osteoclastos para iniciar la resorción ósea⁸. Recientemente, se han descrito casos de ON familiar de carácter autosómico dominante ligados a mutaciones del gen del colágeno tipo II (*COL2A1*)⁹. Aunque esta mutación constituye una causa infrecuente de ON, ya que no se ha observado en pacientes con ON idiopática sin antecedentes familiares, implica a las alteraciones funcionales del colágeno tipo II en el desarrollo de algunos casos de ON.

Causas más frecuentes de osteonecrosis

Además de la ON postraumática, ya sea por fractura del cuello femoral (especialmente en la fractura subcapital) o por luxación de la cadera (especialmente si la reducción es tardía), el tratamiento con GC es una de las

causas más frecuentes de ON. Así, entre un 3 y un 25% de los pacientes tratados con GC desarrollan ON¹, con un riesgo que depende de la dosis utilizada. En este sentido, la utilización de dosis moderadas de GC (< 15-20 mg/día) se asocia a un riesgo bajo de ON (< 3%), mientras que si se utilizan dosis más altas durante períodos prolongados, el riesgo es más alto¹⁰. Sin embargo, debe recordarse que este tipo de pacientes con frecuencia tiene múltiples factores de riesgo asociados que podrían favorecer el desarrollo de este proceso. Algunos estudios indican que el 100% de los casos de ON asociada a tratamiento con GC habían seguido tratamiento con dosis de prednisona superiores a 20 mg/día¹⁰. También se ha indicado que la dosis inicial de GC puede ser tan importante como la dosis total y la duración del tratamiento. En pacientes trasplantados, el desarrollo de ON es una complicación relativamente frecuente, con prevalencias que oscilan entre el 2 y el 24% de los pacientes y dependen de la dosis utilizada y el órgano trasplantado¹¹. Así, tras el trasplante de hígado o corazón la incidencia de ON suele ser menor, del orden del 2-3% o incluso inferior¹¹⁻¹³, que tras el trasplante de pulmón o riñón, con prevalencias que oscilan entre el 10 y el 20%^{14,15}. En estos pacientes los antecedentes de osteopenia e hiperparatiroidismo son factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de ON¹⁶. Con frecuencia la ON de los pacientes con trasplante renal puede afectar a más de una localización (un 50-70% de los casos)^{17,18}. Sin embargo, su incidencia ha disminuido tras la introducción de nuevos inmunosupresores, como el tacrolimus, lo que ha permitido reducir las dosis de GC¹⁹. El trasplante de médula ósea (TMO) también se ha asociado con esta complicación, especialmente el TMO alogénico, con una frecuencia del orden del 5%^{20,21}; la enfermedad del injerto contra el huésped y la dosis acumulada de GC son factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ON en estos pacientes²². Sin embargo, en este proceso otros factores como el tipo de enfermedad hematológica y el sexo, tanto del paciente como del donante, también se han relacionado con esta complicación. Así, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y las mujeres que han recibido el trasplante de un donante de sexo femenino son los que presentan ON con mayor frecuencia²³.

En otras afecciones como el lupus eritematoso sistémico (LES), el desarrollo de ON se ha observado en un 3-44% de los pacientes^{24,25}; si bien el tratamiento con GC, especialmente con dosis > 20 mg/día, constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ON en estos pacientes²⁶⁻²⁸, la dislipemia y los anticuerpos antifosfolípidicos son otros factores que se han relacionado con el desarrollo de ON en este proceso²⁹. Aunque el papel que tienen los anticuerpos antifosfolípidicos en el desarrollo de ON en pacientes con LES es controvertido³⁰⁻³⁴, su relación con el desarrollo de ON en pacientes con síndrome antifosfolípido primario parece evidente. Así, recientemente se ha indicado que el 20%

de estos pacientes desarrolla ON³⁵. Algunos estudios, aunque no todos, también han observado un aumento en la incidencia de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con ON^{29,36,37}. Se han descrito casos aislados de pacientes con ON multifocal con anticuerpos antifosfolipídicos asociados³⁸⁻⁴⁰. Estudios aislados también implican trastornos en otros factores de la coagulación en relación con el desarrollo de ON, como la presencia de una mutación en el gen del factor V de Leiden^{41,42} o la inhibición del factor activador del plasminógeno⁴³.

El consumo excesivo de alcohol también es causa frecuente de ON. Aunque el mecanismo por el que se produce esta complicación en estos pacientes no está aclarado, se han propuesto varios mecanismos etiopatogénicos en relación con el desarrollo de ON en este proceso, como émbolos grasos, estasis venosa o incremento de las concentraciones de cortisol, entre otros. El desarrollo de ON es frecuente en otras enfermedades como la drepanocitosis, en la que hasta el 50% de los pacientes pueden presentar esta complicación, y en la enfermedad de Gaucher, un trastorno metabólico, en el que alrededor del 60% de los pacientes desarrollan ON. Por último, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente del grado de inmunodeficiencia, puede suponer un incremento de riesgo de ON; en estos pacientes se ha descrito una prevalencia de ON del orden del 4%, en ocasiones se trata de ON múltiple. Se ha indicado que factores como la dislipidemia secundaria a la terapia con inhibidores de la proteasa, el tratamiento con GC, hipolipidemiantes o testosterona podrían estar relacionados con su desarrollo⁴⁴. El papel que desempeñan las complicaciones vinculadas con la infección por el VIH, en particular las coagulopatías (anticuerpos antifosfolipídicos o déficit de proteína S) y las vasculitis, han sido motivo de discusión, pero no se ha podido confirmar su participación. Es probable que en estos pacientes el desarrollo de ON sea de origen multifactorial^{45,46}. Así, un estudio reciente que analiza los factores relacionados con el desarrollo de ON en portadores del VIH indica que la mayoría de los pacientes, un 86%, tenía al menos un factor de riesgo conocido de presentar esta complicación⁴⁷.

Diagnóstico

Ante la sospecha de ON, debe realizarse inicialmente un estudio radiológico con radiografía simple. Cuando el estudio radiológico es normal y hay sospecha diagnóstica de ON, el estudio de elección es la resonancia magnética (RM). Al inicio de los síntomas, el estudio radiológico suele ser normal; los primeros hallazgos son los cambios en la densidad ósea, seguidos de esclerosis y aparición de geodas a medida que progresa la enfermedad. El signo patognomónico es la imagen “en semiluna”, que indica un colapso subcondral. En los estadios avanzados de la enfermedad se objetiva una pérdida de la esfericidad de la cabeza del fémur, estrechamiento del espacio articular y cambios degenerativos en el acetábulo. Siempre se debe realizar radiografías de la cadera contralateral para valorar una afección bilateral. La RM constituye la técnica más sensible en el diagnóstico de la ON y permite su diagnóstico en estadios precoces de la enfermedad. El estudio debe incluir imágenes en T1 y T2 con planos coronal y sagital. La gammagrafía ósea es una técnica menos sensible y específica que la RM en estadios precoces, aunque es útil en el diagnóstico de la enfermedad multifocal. Otra técnica de imagen como la tomografía computarizada (TC) puede resultar útil en la detección de una fractura subcondral oculta, pero es poco sensible en el diagnóstico precoz de la ON (estadio I). Al igual que la RM, la TC no es necesaria para el diagnóstico de ON en estadios avanzados de la enfermedad, ya que fácilmente se diagnostican mediante una radiografía simple.

Clasificación y estadios de la osteonecrosis

Se han propuesto varias escalas de gradación de la ON basadas en el grado de afección radiológica, la afección histológica y los síntomas clínicos. Entre ellas destacan la clasificación de Ficat et al⁴⁸, que se basa en los hallazgos radiológicos y ha sido extensamente utilizada (tabla 1), y la gradación de la Asociación de Investigación de la Circulación Ósea (ARCO)⁴⁹, que unifica los resultados

TABLA 1. Clasificación de la ON según Ficat et al⁴⁸

Estadio 0	Las técnicas de diagnóstico son normales, el paciente está asintomático
Estadio 1	La radiografía simple es normal, el paciente está asintomático o presenta síntomas leves, la gammagrafía ósea muestra una zona fría en la cabeza femoral y la biopsia es positiva
Estadio 2	Hay cambios radiológicos, síntomas leves y aumento de la captación en la gammagrafía ósea. Según el grado de afección radiológica se subclasifica en A o B
Estadio 3	Hay cambios radiológicos, con pérdida de la esfericidad y colapso, síntomas leves-moderados y aumento de la captación gammagráfica
Estadio 4	Hay cambios radiológicos, con estrechamiento del espacio articular y cambios acetabulares, síntomas moderados-graves y aumento de la captación gammagráfica

TABLA 2. Clasificación de la osteonecrosis según ARCO⁴⁹

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

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

de varias clasificaciones (tabla 2). Sin embargo, esta última es de difícil aplicación en la práctica clínica, por lo que se utiliza principalmente en estudios de investigación.

Tratamiento

Un tema controvertido de la ON es sin duda alguna su abordaje terapéutico. Así, en muchas ocasiones se indica el tratamiento conservador de este proceso, que incluye el reposo con descarga de la articulación y tratamiento analgésico. Sin embargo, este tipo de tratamiento no parece modificar la evolución natural de la ON ni evitar el colapso óseo, ya que con este tipo de tratamiento sólo el 23% de las caderas presentan un buen resultado clínico tras un seguimiento medio de 34 meses⁵⁰. La descompresión central por perforación única o múltiple (*forage*) a través del cuello femoral es otro tipo de tratamiento que se ha realizado con frecuencia. Se trata de un procedimiento quirúrgico en el cual se realizan varias perforaciones de pequeño tamaño o una perforación única de mayor diámetro y se procede a la descompresión ósea a la vez que se realiza un raspado de la zona de tejido óseo necrótico. Al disminuir la presión intraósea, se proporciona alivio del dolor y, teóricamente, mejora la revascularización de la lesión necrótica. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios para valorar la eficacia de esta técnica⁵¹. Así, por ejemplo, en un estudio aleatorizado que comparaba la eficacia de esta técnica con el tratamiento conservador, se indicó que, si bien había diferencias significativas a favor del tratamiento con descompresión en relación con la mejoría del dolor, no se observaron diferencias en cuanto a la evolución radiológica⁵², mientras

que un metaanálisis que comparaba la eficacia de ambos procedimientos indicaba que el *forage* podía ser útil únicamente en el tratamiento de caderas con ON en estadio I⁵³; por ello este tipo de tratamiento suele indicarse en pacientes con ON en estadio precoz y con lesiones poco extensas^{54,55}. Recientemente se ha señalado que el tratamiento adicional con factores de crecimiento local, como la proteína morfogenética, podría mejorar la eficacia de este procedimiento^{56,57}. Otro procedimiento quirúrgico citado con relativa frecuencia es la osteotomía de cuello de fémur, que consiste en modificar el eje de carga en la cabeza de fémur. Este procedimiento facilitaría la recuperación al modificar la carga sobre la lesión necrótica. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos son variables y, curiosamente, los mejores resultados se han observado en población japonesa, donde describen resultados excelentes en el 90% de los pacientes tras 2-9 años de seguimiento⁵⁸. Actualmente este procedimiento está en desuso.

Existen otras técnicas que también implican un abordaje quirúrgico de la lesión ósea, como el injerto óseo estructural y el injerto de hueso vascularizado. En la primera se introduce un injerto óseo corticoesponjoso (autólogo o alogénico) a través del trayecto de la zona de descompresión en el interior de la zona necrótica tras rasparla. El injerto óseo proporciona un soporte estructural para el hueso subcondral, por lo que teóricamente previene el colapso óseo. Marcus et al⁵⁹ describieron los resultados de esta técnica en un grupo de 48 pacientes con distintos estadios de afección (I-IV). Así, mientras el 64% de los pacientes con estadios I y II presentaron una buena evolución con este tipo de tratamiento, ningún paciente con estadios III y IV obtuvo resultados satisfactorios. Otra técnica utilizada es el in-



Figura 1. Tornillo de tantalio en osteonecrosis de cabeza de fémur.

jerto de hueso impactado, con resultados interesantes en ON extensas⁶⁰. Por otro lado, el injerto de hueso vascularizado libre o pediculado consiste en la implantación de un injerto óseo corticoesponjoso con su pedículo vascular (habitualmente peroné libre con microcirugía) en el interior del cuello femoral a través del tracto de descompresión. Los resultados descritos con este tipo de injerto ofrecen mejores resultados⁶¹. Así, un estudio que incluía 101 caderas (en todos los estadios de ON) de 86 pacientes y con un seguimiento mínimo de 5 años, mostró un supervivencia de la cadera del 61% a los 5 años⁶².

Merece la pena comentar una técnica de reciente aplicación en esta afección, la implantación de un tallo o tornillo de tantalio, que consiste en la colocación de una barra porosa de tantalio en el interior del cuello de fémur (fig. 1); su indicación se basa en servir de soporte mecánico y en las propiedades intrínsecas del tantalio en la inducción de la osteogénesis^{63,64}. La marcada porosidad del tantalio confiere a este material propiedades biomecánicas que mejoran la estabilidad de la interfase metal-hueso y favorece la osteoinducción y la neovascularización⁶⁴. Sin embargo, aunque los resultados clínicos iniciales son prometedores, son precisos estudios comparativos a largo plazo sobre la utilidad de este procedimiento⁶⁵. Otra técnica con la que se han aportado buenos resultados, pero que actualmente se halla todavía en estudio, es el implante de médula ósea autóloga en la lesión necrótica de la cabeza femoral. Este procedimiento ha mostrado resultados prometedores en cuanto a seguridad y eficacia en los estadios precoces de la ON. Así, un estudio aleatorizado reciente que incluía a 13 pacientes con ON (18 caderas) en estadios I y II y comparaba el efecto de este procedimiento con el del *forage* observó que, si bien la mayoría de las caderas (63%) incluidas en el grupo de tratamiento con *forage* empeoraban pasando a un estadio III tras 24 meses de segui-

miento, solo un 10% del grupo tratado con implante de médula ósea progresó a dicho estadio⁶⁶.

Otros tratamientos, como la estimulación a través de campos electromagnéticos, también se han indicado en el tratamiento de este proceso, tanto en tratamiento primario como terapia coadyuvante asociada a la descompresión del núcleo y también al injerto óseo⁶⁷. Se ha indicado que este tratamiento podría estimular la osteogénesis y la neovascularización, pero son precisos estudios que confirmen su efectividad⁶⁸; del mismo modo, el tratamiento con ondas de choque extracorpóreas también se ha mostrado eficaz en la evolución clínica de pacientes con ON de cabeza de fémur en estadios iniciales, aunque son necesarios estudios a largo plazo que corroboren estos resultados⁶⁹.

Un aspecto interesante es sin duda alguna el papel que podrían tener los bisfosfonatos en el tratamiento de esta enfermedad. Así, tanto el ibandronato como el zoledronato y el alendronato^{3,70,71} han demostrado ser eficaces en la prevención del colapso óseo asociado a la ON en varios modelos de experimentación animal cuando se administran de forma precoz. Este efecto se ha atribuido a la disminución del remodelado óseo que se produce en la zona de reparación de la necrosis avascular y preserva la estructura trabecular y, por lo tanto, evita el colapso óseo³. Sin embargo, es importante recordar que entre los mecanismos etiopatogénicos implicados en la osteonecrosis previamente se ha indicado que también hay un aumento de la apoptosis osteocítica en los pacientes tratados con GC, un aspecto sumamente interesante, ya que los bisfosfonatos previenen la apoptosis de los osteocitos^{72,73}. Recientemente, un estudio prospectivo no controlado, que incluía a 60 pacientes³ que fueron tratados con alendronato (10 mg/día o 70 mg/semana vía oral) por una ON de fémur con seguimiento de 3 meses a 5 años, indicó que el tratamiento con este bisfosfonato se asociaba a una disminución del dolor y de la progresión radiológica que evita una intervención quirúrgica temprana en la mayoría de los pacientes. Asimismo, un estudio aleatorizado que incluía a 40 pacientes con ON de cabeza de fémur tratados con alendronato (70 mg/semana), con un seguimiento de 24-28 meses⁷⁴, mostró una menor progresión hacia el colapso óseo en los pacientes tratados con alendronato que el grupo control (2/29 cabezas femorales en el grupo tratado con alendronato y 19/25 en el grupo control). Si bien estos datos son insuficientes para indicar el tratamiento con bisfosfonatos de estos pacientes, sí que señalan que son necesarios estudios controlados a largo plazo que incluyan un mayor número de individuos y analicen este tipo de tratamiento.

Por último, en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad, dolor y limitación funcional asociada, la artroplastia total de cadera es el tratamiento de elección. Sin embargo, los resultados de este procedimiento en pacientes jóvenes son menos consistentes. Así, la mayo-

ría de los estudios comunican un peor pronóstico que en otras afecciones. Un estudio que comparaba la evolución de la artroplastia de cadera en pacientes con ON y coxartrosis indicaba una tasa de revisión mucho más alta en el grupo de pacientes con ON (el 28 y el 6%) con un tiempo de revisión más corto (5 años antes en los pacientes con ON). Los autores comentan que posiblemente los pacientes con ON tendrían una peor calidad ósea y mayor peso, y al ser más jóvenes, una mayor actividad⁷⁵. Este hecho condiciona que actualmente se esté considerando la implantación de prótesis de recubrimiento (*resurfacing*) de la cabeza femoral en pacientes jóvenes⁷⁶.

El abordaje terapéutico de la ON sigue siendo un tema controvertido y depende de varios factores, como la edad, el estadio de la ON y los síntomas. El desarrollo de nuevos procedimientos y la utilidad potencial de los bisfosfonatos abren nuevas perspectivas en el abordaje terapéutico de este proceso.

Addendum

Desde la revisión de este artículo se han publicado nuevos abordajes terapéuticos de la ON en modelos de experimentación animal, como es el tratamiento con osteoprotegerina subcutánea y la administración intraósea de ibandronato en la cabeza femoral infartada. Ambos tratamientos han demostrado una disminución de la deformidad de la cabeza femoral tras ON isquémica.

Para más información acerca de estos experimentos consultar la siguiente bibliografía:

Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, Bian H, Gauss F, Kim HKW. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. *J Bone Miner Res.* 2007;22:93-100.

Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1946-54.

Bibliografía

- Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992;326:1473-9.
- Mont MA, Hungerford DS. Current concepts review: nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg.* 1995;77-A:459-74.
- Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology.* 2005;44:352-9.
- Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Sem Arthritis Rheum.* 2002;32:94-124.
- Calder JDF, Butterly L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis – a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg.* 2004;86-B:1209-13.
- Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med.* 2000;108:153-64.
- Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2907-12.
- Gu G, Mulari M, Peng, Hentunene TA, Väinänen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Com.* 2005; 335:1095-101.
- Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis in the femoral head. *N Engl J Med.* 2005;352:2294-301.
- Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereau JV, Stevens MB. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1985;79:596-604.
- Lieberman JR, Scaduto AA, Wellmeyer E. Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation. *J Arthroplasty.* 2000;15:767-71.
- Taillandier J, Alemanni M, Samuel D, Bismuth H. Rheumatic complications following liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:1717-8.
- Bradbury G, Benjamin J, Thompson J, Klees E, Copeland J. Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation. Prevalence and relationship to administration and dosage of steroids. *J Bone Joint Surg.* 1994;76-A:1385-8.
- Schoch OD, Speich R, Schmid C, Tschopp O, Russi EW, Weder W, et al. Osteonecrosis after lung transplantation: cystic fibrosis as a potential risk factor. *Transplantation.* 2000;69:1629-32.
- Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg.* 2002;84-A:2145-51.
- Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau JF, Nussaume O, Kanfer A, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:123-8.
- Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Weil R 3rd. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: experience in 194 transplant recipients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1978;57:25-45.
- Metselaar HJ, Van Steenberge EJ, Bijnen AB, Jeekel JJ, Van Linge B, Weimar W. Incidence of osteonecrosis after renal transplantation. *Acta Orthop Scand.* 1985;56:413-5.
- Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H. Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop Rel Res.* 2003;415:163-70.
- Antin JH. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. *N Engl J Med.* 2002;347:36-42.
- Schulte CM, Beelen DW. Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: diagnosis and gender matter. *Transplantation.* 2004;78:1055-63.
- Tauchmanova L, De Rosa G, Serio B, Fazioli F, Mainolfi C, Lombardi G, et al. Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation: a single center experience and review. *Cancer.* 2003;97:2453-61.
- Schulte CM, Beelen DW. Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation and gender matter. *Transplantation.* 2004;78:1055-63.
- Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:654-62.
- Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1145-8.
- Abeles M, Urman JD, Rothfield NF. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. *Arch Intern Med.* 1978;138:750-4.
- Dimant J, Ginzler EM, Diamond HS, Schlesinger M, Marino CT, Weiner M, et al. Computer analysis of factors influencing the appearance of aseptic necrosis in patients with SLE. *J Rheumatol.* 1978;5:136-41.
- Sugano N, Ohzono K, Mashuara K, Takaoka K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. *Clin Orthop.* 1994;305:190-9.
- Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? *Ann Rheum Dis.* 2000;59:462-7.
- Laroche M, Ludot I, Thiechart M, Viguiet G, Dromer C, Mazieres B. Histological appearance of the intra-osseous vessels of the femoral head in aseptic osteonecrosis of the hip, with or without antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol.* 1997;16:367-71.
- Migliaresi S, Picillo U, Ambrosone L, Di Palma G, Mallozzi M, Tesone ER, et al. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 1994;3:37-41.
- Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, Tada Y, Ueda A, Yamauchi Y, et al. Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:672-6.
- Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1998;37:895-900.

34. Asherson RA, Liote F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta MA, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:284-8.
35. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM. Asymptomatic vascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:732-6.
36. Lee JS, Koo KH, Ha YC, Koh KK, Kim SJ, Song HR, et al. Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop.* 2003;417:207-16.
37. Jones JP. Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis. *Orthopaed.* 2000;29:370-9.
38. Egan RM, Munn RK. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome presenting with multiple thromboses and sites of avascular necrosis. *J Rheumatol.* 1994;21:2376-9.
39. Yoo WH. Multiple rib infarcts: a rare form of osteonecrosis in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:457-8.
40. Mundo J, Peris P, Monegal A, Navasa M, Cervera R, Guañabens N. Multifocal avascular necrosis after liver transplantation: an unusual presentation of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006;15:304-7.
41. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost.* 2002;87:1079-80.
42. Arruda VR, Belangero WD, Ozelo MC, Oliveira GB, Pagnano RG, Volpon JB, et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop.* 1999;19:84-7.
43. Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol.* 2003;30:783-91.
44. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med.* 2002;137:17-25.
45. Brown P, Crane L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 6 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1221-6.
46. Glebsy MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *J Infect Dis.* 2001;184:519-23.
47. Gutiérrez F, Padilla S, Ortega E, García JA, Flores J, Galera C, et al. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors. *AIDS.* 2002;16:481-3.
48. Ficat RP, Arlet J. Functional investigation of bone under normal conditions. En: Hungerford DS, editor. *Ischemia and necrosis of bone.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1980. p. 29-52.
49. Gardeniers JW. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO-committee on terminology and classification. *ARCO News.* 1992;4:41-6.
50. Mont MA, Carbone JJ, Faibank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop.* 1996;324:169-78.
51. Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;268:140-51.
52. Koo KH, Kim R, Ko GH, Song HR, Jeong ST, Cho SH. Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg.* 1995;77-B:870-4.
53. Castro Jr FP, Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop.* 2000;29:187-94.
54. Yoon TR, Song EK, Rowe SM, Park CH. Failure after core decompression in osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2001;24:316-8.
55. Lavernia CJ, Sierra RJ. Core decompression in atraumatic osteonecrosis of the hip. *J Arthroplasty.* 2000;15:171-8.
56. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Rel Res.* 2004;429:139-45.
57. Lieberman JR. Core decompression for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Rel Res.* 2004;418:29-33.
58. Sugioaka Y, Katusi I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis. Follow-up statistics. *Clin Orthop.* 1982;169:115-26.
59. Marcus ND, Enneking WF, Massan RA. The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *J Bone Joint Surg.* 1973;55A:1351-66.
60. Rijnen WH, Gardeniers JW, Buma P, Yamano K, Slooff TJ, Schreurs BW. Treatment of femoral head osteonecrosis using bone impaction grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;417:74-83.
61. Urbaniak JR, Harvey EJ. Revascularization of the femoral head in osteonecrosis. *J An Acad Orthop Surg.* 1998;6:44-54.
62. Marciniak D, Furey C, Shaffer JW. Osteonecrosis of the femoral head. A study of 101 hips treated with vascularized fibular grafting. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:742-7.
63. Bobin JD, Stackpool GJ, Hacking SA, Tanzer M, Krygier JJ. Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of bone ingrowth and interface mechanics of new porous tantalum biomaterial. *J Bone Joint Surg.* 1999;81-B:907-14.
64. Bobyn JD, Poggie RA, Krygier JJ, Lewallen DG, Hanssen AD, Lewis RJ, et al. Clinical validation of structural porous tantalum biomaterial for adult reconstruction. *J Bone Joint Surg.* 2004;86-A:123-9.
65. Tsao AK, Roberson JR, Christie MJ, Dore DD, Heck DA, Robertson DD, et al. Biomechanical and clinical evaluations of a porous tantalum implant for the treatment of early-stage osteonecrosis. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:22-7.
66. Gangji V, Hauzeur JP. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *Bone Joint Surg.* 2005;87-A:106-12.
67. Mazières B. Osteonecrosis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editores. *Rheumatology.* 3.^a ed. Edinburg: Mosby; 2003. p. 1877-90.
68. Rizzo M, Urbaniak JR. Osteonecrosis. En: Harris Jr EDH, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, et al, editores. *Kelley's text book of Rheumatology.* 7.^a ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 1812-28.
69. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: Comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:2380-7.
70. Kim H, Randal TS, Bian H, Jenkins J, Garces A, Bauss F. Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:550-7.
71. Little DG, Peat RA, Mcevoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J Bone Miner Res.* 2003;18:2016-22.
72. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999;104:1363-74.
73. Kogianni G, Mann V, Ebetino F, Nuttall M, Nijweide P, Simpson H, et al. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. *Life Sci.* 2004;75:2879-95.
74. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with non-traumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:2155-9.
75. Saito S, Saito M, Nishia T, Ohzono K, Ono K. Long-term results of total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A comparison with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;244:198-207.
76. Schmalzried TP. Total resurfacing for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;429:151-6.