

- 617285185

570

- 011154639

39

i 2149258x

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

## FACULTAD DE MEDICINA

### EVALUACIÓN DEL FORAGE SIMPLE FRENTE AL FORAGE MÁS ELECTROESTIMULADOR INTERNO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LA CABEZA FEMORAL

Tesis doctoral

**Salvador Fornell Pérez**

Sevilla, Abril 2005

El Jefe del Negociado de Tesis,  
Sevilla, \_\_\_\_\_  
04-05-05  
correspondiente.  
al folio 057 número 211 del libro

Queda registrada esta Tesis Doctoral

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARÍA CENTRAL

Ismael Raffello

**EVALUACIÓN DEL FORAGE SIMPLE FRENTE AL  
FORAGE MÁS ELECTROESTIMULADOR INTERNO  
EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE  
LA CABEZA FEMORAL**

D. Andrés Carranza Bencano, Catedrático y D. Mario Mella Sousa, Profesor Asociado de Traumatología y Cirugía Ortopédica del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla,

**CERTIFICAN:**

Que D. Salvador Fornell Pérez, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado:

“Evaluación del forage simple frente al forage más electroestimulador interno en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral”

el cual reúne todas las condiciones de originalidad y rigor científico necesario para su presentación y para que sea defendido y juzgado como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos firmo el presente certificado.

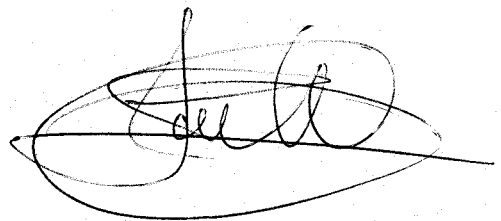
Fdo. D. Andrés Carranza Bencano

Fdo. D. Mario Mella Sousa

D. Salvador Fornell Pérez, licenciado en Medicina y Cirugía

DECLARA:

Ser autor del presente trabajo titulado "Evaluación del forage simple frente al forage más electroestimulador interno en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral" presentado para ser juzgado como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Salvador Fornell Pérez', enclosed within a large, loopy oval scribble.

Sevilla , Abril 2005

*Dedicado a mi familia y a Flori.*

*Sin ellos no hubiese sido posible.*

## **Agradecimientos:**

Al profesor Dr, D. Andrés Carranza Bencano y al Dr. D. Mario Mella Sousa, mis maestros y directores en la realización de esta Tesis, por su constante dedicación e inestimable ayuda.

Al Dr. D. Juan Ribera Zabalbeascoa, por su generosidad y ayuda, paciencia y consejos. A él se deben los cimientos de este estudio. Gracias por ello y por sus ideas compartidas.

Al Dr. D. Miguel Giraldez Sánchez por su amistad y su ayuda para la realización de este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, por su ayuda en mi formación como especialista y por su ejemplo en mis primeros años de actividad profesional que tanto me han enseñado e influido en mi.

Finalmente, a los pacientes, protagonistas reales de este estudio, sin los cuales no hubiera sido posible.

# **INDICE**

<b>Indice</b>
---------------

<b>INDICE</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN:</b>	<b>5</b>
Planteamiento de Problemas.	6
Justificación, objetivos e hipótesis	7
Etiopatogenia.	8
Etiología.	13
Anatomía Patológica.	20
Clínica.	23
Clasificaciones.	24
Técnicas de imagen:	30
Radiografía simple	30
Resonancia Nuclear Magnética.	30
Gammagrafía.	32
Tomografía Axial Computerizada.	32
Tratamiento:	33
Descompresión simple.	33
Descompresión más injerto.	34
Injerto no vascularizado.	34
Injerto vascularizado.	35
Descompresión con factores de crecimiento.	37
Descompresión más electroestimulador.	38
Osteotomías	39
Cementación	40
Artroplastia de cadera.	41
Hemiartroplastia	43



<b>MATERIAL Y MÉTODO:</b>	<b>46</b>
Material:	47
Criterios de inclusión.	47
Criterios de exclusión.	47
Método:	48
Tipo de estudio.	48
Manejo clínico del paciente.	48
Técnicas quirúrgicas.	49
Datos clínicos.	51
Estadíaje.	51
Valoración de resultados.	51
Métodos estadísticos.	52
<b>RESULTADOS:</b>	<b>53</b>
Controles.	54
Forage simple.	55
Forage más electroestimulador.	59
Controles frente a forage con o sin electroestimulador.	62
Forage simple frente a forage más electroestimulador.	63
Corticoides.	69
Alcohol.	72
Tabaco.	73
Epilepsia.	75
Sexo.	75
Localización	76
Volumen	78
Biopsia	79

Gammagrafía	79
Tiempo hasta la intervención	80
<b>DISCUSIÓN:</b>	<b>82</b>
Controles.	83
Forage simple y forage más electroestimulador.	86
Corticoides.	94
Alcohol.	98
Tabaco.	99
Epilepsia.	101
Sexo.	102
Localización y volumen	103
Biopsia	108
Gammagrafía	109
Tiempo hasta la intervención	110
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>111</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>113</b>

# **INTRODUCCIÓN**

## Planteamiento de problemas

La necrosis avascular, también conocida como osteonecrosis, es la muerte del hueso que da como resultado el colapso de la arquitectura ósea conduciendo a dolor, destrucción ósea e impotencia funcional.

Konig, en 1888 fue el primero en describir esta entidad denominándola osteocondritis disecante. En 1925, Haenish describió el primer caso de osteonecrosis idiopática de la cabeza femoral en un adulto.

Existe gran controversia en muchos aspectos referentes a la osteonecrosis. Se han realizado multitud de estudios que intentan desgranar los problemas de esta entidad que, por tener una etiología multifactorial, afectar a pacientes relativamente jóvenes, ser frecuentemente bilateral y tener unas consecuencias muy importantes en la futura calidad de vida del paciente debido al déficit funcional y al dolor en la articulación afectada, se plantea como un problema de primer orden.

Es un proceso evolutivo que va atravesando una serie de fases bien definidas hoy. Los esfuerzos de los que se han dedicado a estudiar esta entidad han ido orientados al enlentecimiento, o incluso a la remisión de esta condición y para ello se han considerado multitud de aspectos que pasan por su etiología, etiopatogenia, diagnóstico, clasificación y posibles tratamientos.

Al revisar los múltiples estudios realizados se observa que existe, en la mayoría de los campos, una gran disparidad en los resultados obtenidos, siendo necesario el estudio de nuevas series de pacientes para lograr, desde una mejor y mayor comprensión de los resultados, un protocolo adecuado de tratamiento de esta patología.

## Justificación, objetivos e Hipótesis

La osteonecrosis de la cabeza femoral es una enfermedad que frecuentemente afecta a pacientes jóvenes entre la tercera y la quinta década de la vida. Si no se trata dará como resultado, en la mayoría de los casos, la destrucción total de la articulación de la cadera, por lo que un diagnóstico correcto y precoz y una intervención rápida y adecuada son fundamentales para optimizar los resultados. Actualmente entre el 10 y el 18% de las artroplastias totales de cadera en los Estados Unidos tienen la osteonecrosis como diagnóstico inicial. Por otra parte aunque la patogenia de esta enfermedad aún no es conocida totalmente, el conocimiento de los factores de riesgo y de las enfermedades asociadas es esencial para la detección temprana y la posible prevención de la destrucción de la cadera.

Se han realizado, desde que en 1888 König describiese esta entidad denominándola osteocondritis disecante, multitud de estudios que intentan determinar la etiología y etiopatogenia, diagnóstico, clasificación y tratamientos de esta entidad, existiendo una gran disparidad en los resultados obtenidos, debido al uso de diferentes sistemas de clasificación, de técnicas de tratamiento utilizadas, de evaluación de los resultados, falta de grupos control, tamaño reducido de las series y falta de estudios prospectivos adecuados.

El Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica del Hospital Universitario Virgen del Rocío tiene una amplia experiencia en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral mediante distintos métodos terapéuticos, siendo necesario un análisis de los resultados obtenidos con objeto de conocer de forma real y documentada la evolución que tuvieron los enfermos en un período de tiempo que abarca desde 1995 a 2004, comparando además las distintas técnicas utilizadas (tratamiento conservador, forage simple y forage con electroestimulador interno).

Por otra parte es importante el análisis de la distribución de los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis en nuestra población para el adecuado desarrollo de las medidas de prevención y el estudio de la eficacia de las técnicas diagnósticas utilizadas en nuestro medio con objeto de detectar fallos en el diagnóstico, acelerarlo y optimizar el uso de los recursos disponibles.

### Objetivos:

- 1) Demostrar o no el aumento de supervivencia con las técnicas quirúrgicas aplicadas frente al tratamiento conservador.
- 2) Estudiar los factores de riesgo para la osteonecrosis de la cabeza femoral presentes en la población y su influencia en la supervivencia.
- 3) Analizar las técnicas diagnósticas utilizadas.

### Hipótesis:

- 1) El tratamiento quirúrgico mediante forage simple más electroestimulador interno es el método ideal en los estadios precoces.

## Etiopatogenia

La cabeza femoral es el sitio más vulnerable para el desarrollo de la osteonecrosis, localizándose normalmente bajo la superficie articular de carga del hueso, en la región subcondral, proximal al antiguo cartílago de crecimiento y especialmente en la porción anterolateral de la cabeza (Fig. 1), la zona de máximo estrés, irrigada por las arterias epifisarias laterales (Fig. 2).

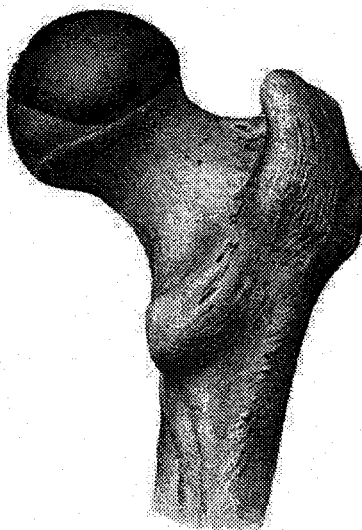


Fig 1: Segmento anterolateral de la cabeza femoral

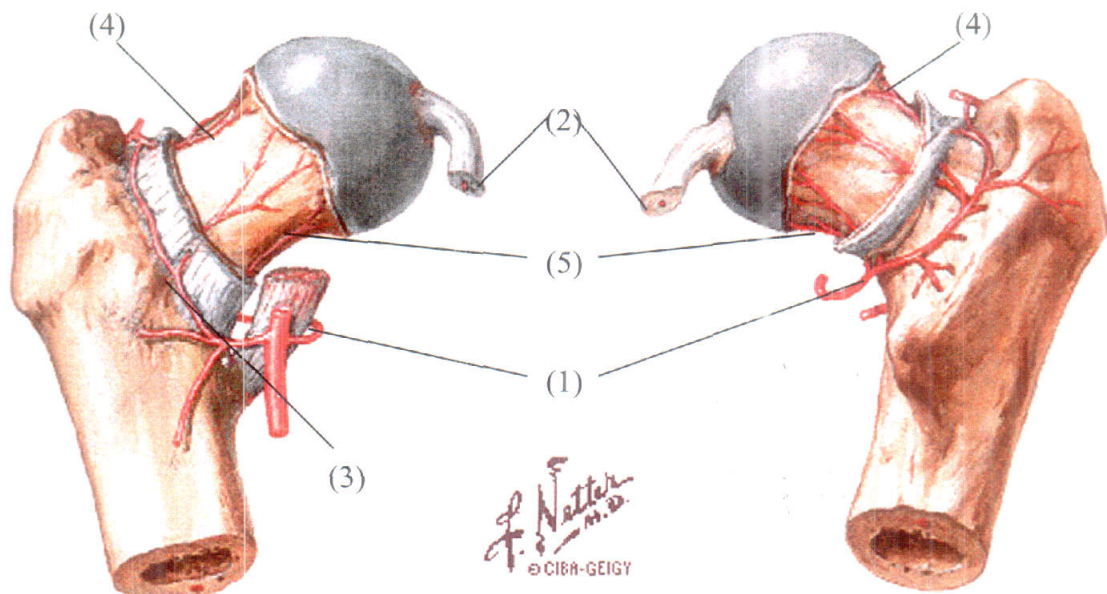
El hueso subcondral soporta al cartílago articular de modo que si ese hueso es de mala calidad o existe un deterioro del mismo pueden producirse fracturas por compresión y posteriormente deformidad articular y artritis dolorosas.

Es aceptado que la vía común para el desarrollo de la osteonecrosis pasa por el compromiso del flujo sanguíneo al hueso, produciéndose una necrosis y un deterioro en la resistencia mecánica del mismo.

La epífisis y la metáfisis normalmente reciben sangre de fuentes separadas denominados vasos epifisarios y metafisarios (1). Haciendo referencia a su sitio de entrada en el hueso las arterias epifisarias son denominadas lateral y medial y las principales arterias metafisarias superior e inferior. Las arterias epifisarias laterales y ambos grupos de arterias metafisarias normalmente surgen de la arteria circunfleja medial mientras que la arteria epifisaria medial es una continuación de la arteria del ligamentum teres que parte de la rama acetabular de la arteria obturatriz (Fig. 2).

Las arterias epifisarias laterales irrigan aproximadamente las dos terceras partes de la epífisis, estando esta cifra sujeta a una variación considerable. Estas arterias entran en la cabeza superior y posteriormente, siendo normalmente de dos a seis y a menudo adoptan un recorrido en espiral durante una corta distancia tras su entrada. Siguen su curso cerca de la cicatriz fisaria, dirigiéndose anterior y medialmente describiendo una suave curva dirigiéndose hacia un punto en la superficie articular entre la fovea y el margen articular inferior.

Las ramas se ramifican a partir de las arterias principales fisarias en un ángulo de 90° siguiendo un curso perpendicular a la superficie articular anastomosándose entre ellas y formando una serie de arcadas vasculares de las que parten más ramificaciones.



**Fig 2. Vascularización de la cabeza femoral** (Reproducido de F. Netter-Ciba Geigy®)

1. Arteria circunfleja femoral medial. 2. Arteria foveolar. 3. Rama ascendente de la arteria circunfleja lateral. 4. arterias epifisarias laterales. 5. Arterias epifisarias mediales

El aporte vascular al hueso subcondral comienza en arteriolas que desembocan en los sinusoides, realizando posteriormente giros de 180 ° para salir como vénulas. El flujo lento y la compleja ruta predisponen a la región para sufrir compromisos vasculares (1). Ozono y cols. (2) describieron que la oclusión intraósea de las arterias epifisarias ocurre a 10,7 mm distal al punto de penetración de los vasos. En este nivel es donde las arterias se convierten en sinusoidales y espiroideas para soportar las cargas mecánicas.

El descenso del flujo sanguíneo en la cabeza femoral hace que la presión parcial de oxígeno caiga rápidamente. Una reducción de 1.6 veces en el flujo sanguíneo de la cabeza femoral reduce la PO<sub>2</sub> en un tercio.

En el trauma es la interrupción del aporte vascular normal lo que conduce a la necrosis. En las osteonecrosis atraumáticas la patogenia subyacente no siempre está clara. En la mayoría de los casos no se debería a un único factor precipitante sino que sería un proceso multifactorial, apoyando la teoría del estrés acumulativo celular de Kenzora y Glimcher (3). Las células diana serían las situadas intracefálicas, pertenecientes al tejido óseo (osteoblasto, osteocito, osteoclasto) o al medular (hematopoyéticas, adipocitos y endotelio vascular). Una enfermedad sistémica, la administración de corticoides y la localización anatómica peculiar de este proceso se

sumarían para provocar la muerte celular e iniciar los cambios reactivos posteriores con el colapso cefálico final. En el 80% de los casos se puede encontrar más de un factor predisponente (4). Se pueden identificar los siguientes mecanismos patogénicos:

### **Factores intravasculares:**

#### Factores extraóseos vasculares: Arteriales.

Se piensa que los factores arteriales son el mecanismo más importante para el desarrollo de la osteonecrosis. La cabeza femoral tiene un riesgo mayor de sufrir esta patología debido en gran parte a su aporte vascular a través de la cápsula sinovial con un pobre desarrollo de circulación colateral.

En un estudio de la anatomía vascular de noventa y cinco caderas en las que se realizó un injerto de peroné vascularizado por osteonecrosis de la cabeza femoral, noventa y tres (94%) tenían un patrón vascular anómalo (5). Estos hallazgos sugieren que también existen pacientes con riesgo de osteonecrosis como resultado de anomalías en la circulación macrovascular de la cabeza femoral.

Un traumatismo en la cadera puede conducir a la interrupción de las arterias epifisarias laterales, el principal aporte vascular a la cabeza femoral. El caso paradigmático es la fractura del cuello del fémur, la epifisiolisis o la luxación de cadera (6).

En grandes series de pacientes, la arteriografía demostró arteritis estenosante y arteriosclerosis de las arterias epifisarias laterales. Además las vasculitis, como la que se observa en la enfermedad de Raynaud o el vasoespasmo, como el de la enfermedad de la descompresión, pueden interferir en la circulación extraósea. Por otra parte las enfermedades que producen acúmulos en el interior de la cápsula articular y aumento de la presión intracapsular, como los traumatismos, infecciones y artritis, pueden afectar a la vascularización por oclusión de las arterias epifisarias laterales.

#### Factores extraóseos vasculares: Venosos.

Las alteraciones del drenaje venoso pueden causar un estancamiento circulatorio intracefálico con isquemia secundaria. Se ha relacionado la necrosis con trombosis ilíacas y se han obtenido experimentalmente necrosis en animales por ligadura venosa. La mayor incidencia de osteonecrosis en el embarazo en el lado izquierdo se ha puesto en relación con la compresión venosa de la ilíaca izquierda por el feto en situación intrauterina (7)

#### Factores intraóseos vasculares:

La obstrucción vascular intracefálica puede suceder por la presencia de trombos embólicos de la propia sangre como en la drepanocitosis, con hemoglobina anómala y



células falciformes, de lípidos como en las hiperlipemias y en las alteraciones lipídicas causadas por los corticoides, el alcoholismo, la gota y la pancreatitis o de burbujas de nitrógeno liberadas tras una descompresión inadecuada en los buceadores. Se desarrolló la hipótesis de que el embolismo graso, alojado en la microcirculación activa la vía del complemento, conduciendo secundariamente a la deposición secundaria de complejos inmunes y por último a la hemorragia arteriolar y a la osteonecrosis.

Wang y cols (8) sugirieron que la hipercolesterolemia podía jugar un papel: Los animales tratados con esteroides incrementaron sus niveles séricos de colesterol con embolias grasas que obliteraron parcialmente la microcirculación de las cabezas humerales y femorales.

La coagulopatía puede también inducir la necrosis avascular, siendo normalmente el resultado de alguna enfermedad, factor de riesgo o agente químico.

Algunas de las etiologías que conducen a este estado incluyen la trombofilia familiar (deficiencias de las proteínas C y S, resistencia a la conversión de la proteína C en activa y deficiencia de antitrombina III), las hiperlipidemias y el embolismo graso, reacciones de hipersensibilidad, rechazo de injertos, etc.

Sustancias químicas y biológicas que conducen a la coagulación intravascular incluyen endotoxinas bacterianas, enzimas proteolíticas, factores tisulares como el factor de necrosis tumoral, anticuerpos antifosfolípidos y complejos inmunes. Estos pueden estar presentes en varias circunstancias como infecciones, pancreatitis, enfermedades del colágeno o el embarazo.

Otro mecanismo causal de la osteonecrosis son las lesiones de la pared vascular (9) y en especial las vasculitis relacionadas con las enfermedades del colágeno como el lupus eritematoso sistémico. Otros procesos que ocasionan vasculitis son la radioterapia, la quimioterapia, la arterioesclerosis y los depósitos anormales en la pared, como las ceramidas en la enfermedad de Fabry.

Se puede asociar un espasmo o un fenómeno de Raynaud como en las conectivopatías, aumentando la isquemia.

La osteonecrosis puede verse favorecida también por un compromiso de la angiogénesis que ocurre en el hueso normal regularmente (5). Esta teoría se basa en que numerosos medicamentos y mediadores, incluyendo los glucocorticoides, interferones producen endógenamente citoquinas que inhiben la angiogénesis.

### **Factores extravasculares**

El hueso esponjoso de la cabeza femoral está contenido en una corteza rígida de hueso cortical inextensible. Este sistema es particularmente sensible a los incrementos de presión, de modo que cualquier acumulo de un material en su interior o un aumento de número o del tamaño de sus células causarán un aumento de la presión intraósea, que repercutirá a su vez en la permeabilidad de los vasos, primero en los sinusoides y en los pequeños capilares y posteriormente en el drenaje venoso.

Una de las causas de este aumento de presión es la hipertrofia de las células grasas que ocurre, por ejemplo, en la osteonecrosis por corticoides. Además el riesgo de osteonecrosis aumenta también debido al incremento del volumen de médula grasa, que tiene un flujo sanguíneo peor, a expensas de la médula hematopoyética.

Los ancianos tendrían un riesgo disminuido de necrosis avascular porque las células grasas disminuyen en este grupo de edad. El espacio entre estas células se rellena con un retículo poco firme y fluido de carácter mucoide. Esta médula denominada médula gelatinosa es capaz de resistir los aumentos de presión permitiendo que el líquido intersticial pase a los vasos.

Jaffe y cols. (10) fueron los primeros en sugerir que la hiperlipidemia inducida por esteroides aumentaba la cantidad de grasa en la cabeza femoral, elevando la presión y conduciendo al colapso sinusoidal. Los adipocitos de la cabeza femoral de conejos tratados con esteroides tenían un incremento del 25% del contenido graso comparado con el de los conejos no tratados. Se correlacionó el tamaño de las células grasas con un aumento de la presión en la cabeza y una disminución en el aporte de sangre. La descompresión quirúrgica de estos conejos tratados con esteroides redujo la presión en la cabeza y aumentó el flujo. El clofibrato, un agente reductor de los lípidos, fue administrado a conejos tratados con esteroides y condujo a la disminución del tamaño de las células grasas y de la presión intracortical.

La osteonecrosis puede producirse, además, por la acción tóxica directa de agentes como las radiaciones ionizantes y la quimioterapia de los procesos malignos y por el efecto de los corticoides o el alcohol.

Otro mecanismo patogénico sería la hemorragia intramedular. Durante muchos años los investigadores vieron zonas de hemorragia cercanas a las zonas de osteonecrosis. Saito y cols. (9) investigaron si una hemorragia primaria pudiera ser causa de esta entidad. El examen de los vasos de zonas de hemorragias frescas reveló daños en todas las capas de las paredes arteriolares mientras que en las zonas de osteonecrosis no estaban presentes estos hallazgos. Ellos encontraron que las hemorragias silentes y repetidas secundarias a arteriopatía serían eventos importantes en la patogénesis de la osteonecrosis. Cambios similares han sido observados en cabezas femorales en enfermos tratados con corticoesteroides.

También se ha postulado que las cargas mecánicas cíclicas podrían causar la osteonecrosis, siendo una fractura de stress el factor iniciador, especialmente en la osteoporosis y en la osteomalacia. Fracturas posteriores repetidas en la zona de carga de la cabeza femoral producirían una alteración de la circulación de la zona epifisaria. En contra de esta teoría se argumenta que la fractura no es una constante en la necrosis avascular sino una consecuencia, confirmada clínica y experimentalmente. Las cargas mecánicas pueden ser consideradas más bien como un factor predisponente que como una causa de osteonecrosis, estando además directamente implicadas en el desarrollo del colapso del área infartada y de su posterior degeneración.

## Etiología

Existe una serie de entidades que presentan una asociación con la osteonecrosis. El conocimiento adecuado de estas patologías y del modo en que influyen en los distintos aspectos de la osteonecrosis constituye una necesidad básica. Algunas entidades, por ejemplo, además de colaborar o producir como complicación una necrosis avascular, condicionan un debilitamiento de la calidad del hueso en la zona, lo que condiciona la elección del tipo de artroplastia en las últimas fases de esta enfermedad.

Una gran parte de los casos de necrosis avascular se deben a traumatismos, pero existen también casos no traumáticos en los que se debe encontrar la causa de la osteonecrosis.

### Trauma:

Los traumatismos son la causa más común de osteonecrosis y el sitio más frecuentemente afectado es la cabeza femoral. La causa de isquemia es la interrupción del aporte de sangre en la parte afectada. La osteonecrosis está asociada aproximadamente con el 16% de las fracturas subcapitales no desplazadas y al 27% de las desplazadas. La necrosis aséptica también ocurre en aproximadamente el 3% de las luxaciones anteriores de cadera y en más del 13% de las posteriores (11)

### Displasia congénita de cadera:

Los casos no tratados de displasia congénita de cadera a menudo conducen a coxartrosis por lo que su tratamiento es muy importante. Una de las complicaciones más serias de la displasia es la osteonecrosis. La incidencia de esta complicación es del 3 al 13% y es mayor aún cuando el niño es menor de 6 meses o cuando hay displasia acetabular severa. La osteonecrosis puede ser el resultado de una presión intrarticular aumentada producida por una reducción forzada o por utilización de inmovilizaciones en posiciones extremas. La incidencia puede ser reducida usando ortesis que permitan cierta movilidad(12).

### VIH:

La primera vez que se relacionó al VIH con la osteonecrosis fue a principios de los 90. En los últimos años, un número creciente de publicaciones alertan sobre una mayor incidencia de necrosis avascular en pacientes infectados con el VIH (13,14,15). En uno de esos informes la incidencia encontrada fue 58 veces mayor que la esperada en la población general (16). Se ha calculado una incidencia anual entre 0,080 y 1,33% (17,18). Al realizar un screening con RNM en 339 individuos asintomáticos infectados con el VIH se detectó un 4% de osteonecrosis asintomática (18)

Actualmente se intenta determinar si esta asociación es debida a la infección en sí misma, a los tratamientos realizados o a algún otro factor no determinado. Los estudios

realizados hasta la fecha, que han incluido un pequeño número de casos, no permiten alcanzar conclusiones firmes.

La osteonecrosis es una complicación rara del VIH (19). Existen numerosos factores en estos pacientes que predisponen al desarrollo de la necrosis avascular como son la progresión de la enfermedad, alteraciones metabólicas que tienen lugar en las fases iniciales del SIDA, los tratamientos suministrados y sus efectos secundarios, como la hiperlipidemia y la pancreatitis, el uso de esteroides, la presencia de anticuerpos antifosfolípido aumentados, el alcoholismo o la hiperviscosidad. Valencia y cols. (15) afirmaron que, debido a la coexistencia de muchos factores predisponentes para la osteonecrosis, será difícil determinar una relación causa efecto.

Dos estudios caso control (20,21) y un pequeño estudio prospectivo (22) han examinado varios factores de riesgo propuestos para la osteonecrosis en la infección por VIH. Los tres estudios objetivaron una asociación entre el consumo de corticoides y la osteonecrosis, siendo el factor más frecuente.

Se ha relacionado también el uso de Acetato de megestrol (un antitumoral derivado de la progesterona) con la osteonecrosis en los pacientes infectados con VIH. Este efecto puede ser debido a la relación del complejo receptor-ligando de la progesterona con la activación de los elementos de respuesta del DNA a los glucocorticoides (20,23).

Por otra parte se han relacionado numerosas vasculitis con el VIH (24). Se ha asociado el daño causado al endotelio vascular por estas entidades con el desarrollo de osteonecrosis, pudiendo estar mediada por la acción de los anticuerpos anticardiolipina.

Otro factor que puede influir en el desarrollo de osteonecrosis en estos pacientes es una deficiencia adquirida del factor antitrombótico proteína S, ya que la infección por VIH se ha asociado con la presencia de anticuerpos antiproteína S (25).

Se ha investigado la posible relación de las terapias antiretrovirales con la osteonecrosis. La aplicación de la terapia antiretroviral altamente activa como el tratamiento habitual para la enfermedad por VIH ha resultado en un aumento de la supervivencia y de la calidad de vida de los enfermos. Aunque se sabe que la mayoría de esos regímenes de tratamiento producen efectos metabólicos adversos, la mayoría de ellos aún están comenzando a conocerse. Algunos grupos han propuesto que la terapia antiretroviral sería un factor de riesgo (26), mientras otros estudios han concluido que no actuaría como tal (20,27).

Actualmente hay poca evidencia de que los antiretrovirales o el VIH por si mismos actúen como factores de riesgo independientes para el desarrollo de osteonecrosis, pero hay que tener en consideración que muchas de las entidades que si la producen están en relación con ambos(28).

#### Alcohol:

El abuso de alcohol es un posible factor etiológico de la osteonecrosis de la cabeza femoral y su asociación fue descrita por primera vez en 1922. La incidencia de

necrosis avascular es mayor en pacientes tratados por un consumo elevado de alcohol. Se ha informado (29) de una incidencia de entre el 5,3 y el 12%.

Se ha demostrado una relación entre la dosis ingerida y el riesgo de sufrir osteonecrosis. Dividiendo la dosis entre 400, 400 a 1000 y mayor de 1000 cc se observó un riesgo relativo de 3, 10 y 18 respectivamente, existiendo una relación dosis dependiente.

Se han realizado muchos estudios para determinar el mecanismo por el que el alcohol produce el daño óseo, relacionándolo con cambios en el metabolismo lipídico (30). Se ha observado que se produce infiltración grasa de la médula ósea, originando, debido al aumento de la presión intracompartimental, la oclusión del aporte sanguíneo por oclusión de la microcirculación y del drenaje venoso. Además la hiperlipidemia inducida puede provocar embolismos grasos y un efecto tóxico directo sobre las células óseas.

Wang y cols. (31) estudiaron el efecto del alcohol administrado diariamente durante 6 meses, observando que se produjo una elevación de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol y una reducción de la superóxido dismutasa. Advirtieron también que el alcohol puede inducir la diferenciación de las células pluripotenciales de la médula en adipocitos.

Chao y cols. (32) propusieron que los polimorfismos genéticos de algunas enzimas metabolizadoras del alcohol podrían influir en el desarrollo de osteonecrosis, pancreatitis y cirrosis.

#### Coagulopatías:

Hay una evidencia cada vez mayor de que la coagulación intravascular puede jugar un papel en la patogénesis de la osteonecrosis (33). Jones y cols. (34), informaron que el 82% de los pacientes con osteonecrosis evaluados tenían al menos una anomalía de la coagulación, mientras los controles la presentaban en el 30% de los casos. El 34% tenía elevado el anticuerpo anticardiolipina. Sin embargo, Lee y cols. (35) no detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en los niveles de factores tromboticos y fibrinolíticos.

Existen deficiencias hereditarias de proteínas específicas inhibitoras de la cascada de la coagulación (proteína C, proteína S y las alteraciones estructurales del factor V). La proteína S es una proteína antitrombina del plasma dependiente de vitamina K del suero que sirve de cofactor a otra proteína antitrombina, la proteína C. Una vez activada esta última, inhibe la cascada de la coagulación (36). Si esta inhibición no se produce se facilita la coagulación intravascular lo que daría como resultado reducción del flujo sanguíneo, isquemia y necrosis.

La hiperfibrinogenemia produce también un estado de hipercoagulabilidad y se asocia a una agregación eritrocitaria aumentada e hiperviscosidad. La hiperfibrinogenemia se observa en pacientes con hiperlipoproteinemia (tipo II y IV), pacientes fumadores, diabéticos y en el consumo de antidiabéticos orales (35).

La coagulación intravascular también puede ser el efecto secundario de una gran cantidad de procesos como el embolismo graso, burbujas de nitrógeno o las endotoxinas.

### Corticoesteroides:

La asociación entre corticoesteroides y osteonecrosis fue descrita por primera vez en transplantados renales que tomaban esteroides como parte de un tratamiento inmunosupresor. Desde entonces la asociación ha sido confirmada, siendo los esteroides la segunda causa más común de osteonecrosis después del trauma variando la prevalencia entre el 3 y el 38% según las series. Actualmente se han realizado multitud de estudios que refrendan esta asociación (37,38)

En los estudios realizados, el intervalo entre la administración de esteroides y la aparición de los síntomas es raramente menor de 6 meses y puede llegar a ser mayor de 3 años (39). En evaluaciones precoces por RNM se han observado cambios precoces a los 3,6 meses aunque la mitad de las lesiones detectadas disminuyeron espontáneamente al año. Además de la osteonecrosis producida en la cabeza femoral, que puede ser bilateral, también se puede producir en otras localizaciones como en la cabeza humeral.(38)

Se ha observado que la osteonecrosis ocurre más comúnmente en pacientes que han recibido tratamientos largos con esteroides, pero también se observa en ciclos cortos con altas dosis. Así mismo se ha visto tras las administraciones intraarticulares de corticoides. En la mayoría de los casos el efecto del tratamiento parece ser acumulativo y disminuye después de ser detenido. Los siguientes mecanismos pueden estar implicados en la producción de necrosis avascular (39):

- Oclusión de los pequeños vasos debido a embolismos grasos desde el hígado.
- Presión intraósea aumentada debido a un aumento del tamaño de las células grasas sin pérdida del volumen ocupado por el hueso trabecular.
- Hidrólisis de los embolismos grasos producidos a ácidos grasos libres que son tóxicos para el endotelio vascular, causando coagulación intravascular.
- Inhibición de la angiogénesis por una reducción de la actividad proteolítica debido a la síntesis del anticuerpo alfa-1.
- Efecto tóxico directo sobre las células osteogénicas.
- Conversión de la médula hematopoyética a médula grasa, lo que puede relacionarse con una disminución del flujo sanguíneo.

No todos los pacientes que toman corticoides desarrollan la enfermedad. Asano y cols. (40) estudiaron 136 pacientes con trasplante renal comparando los 30 que desarrollaron osteonecrosis con el resto. Evaluaron polimorfismos en el gen 1 de resistencia (ABCB1, MDR1). Los pacientes con el genotipo ABCB1 3435TT presentaron una incidencia significativamente menor de osteonecrosis. Esto puede ayudar a la identificación de los pacientes con riesgo.

### Enfermedad de Gaucher:

La enfermedad de Gaucher es un trastorno metabólico de herencia autosómica recesiva caracterizado por una acumulación anormal de glucocerebrosidos en las células reticuloendoteliales debido a una deficiencia en la actividad glucosilceramida  $\beta$ -glucosidasa (41). Hay tres tipos de enfermedad de Gaucher. De ellas, la tipo I, también llamada forma del adulto, es la más frecuente. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son gran esplenomegalia asociada a varios grados de pancitopenia. La infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher produce múltiples manifestaciones esqueléticas, siendo la más común la osteonecrosis producida por el aumento de la presión intraósea (42).

### Tabaco:

La incidencia de osteonecrosis en fumadores no se conoce, sin embargo este hábito ha sido relacionado con esta patología.

El fumar incrementaría el riesgo de necrosis avascular principalmente como resultado de espasmos vasculares (11).

### Pancreatitis

La liberación de enzimas lipolíticas al flujo sanguíneo que tiene lugar en la pancreatitis da como resultado la degeneración de la grasa de las células medulares en ácidos grasos que son tóxicos para el endotelio, causando coagulación intravascular (43). Además las enzimas pancreáticas pueden producir la liberación de grasa desde las células hepáticas. Estos dos mecanismos podrían provocar la osteonecrosis de la cabeza femoral.

### Enfermedad metastásica:

Las células metastásicas pueden asentar en la cabeza femoral y al multiplicarse aumentar la presión intramedular, obstruyendo los vasos intramedulares. Los pacientes que además siguen terapias con corticoides y radioterapia local tienen un riesgo mayor aún de sufrir osteonecrosis (11).

### Enfermedad por descompresión (Enfermedad de Caisson):

Se ha estudiado que la osteonecrosis tiene lugar a presiones mayores de 17 lb por pulgada cuadrada. La presencia de burbujas de nitrógeno intravasculares obstruyen los capilares mientras que el nitrógeno extravascular aumenta la presión intramedular. Puede existir además espasmo arteriolar (44). Los infartos tienden a ser grandes.

Los factores de riesgo son profundidad de la inmersión, el número de éstas, la descompresión sin control, y las bajas concentraciones de oxígeno(45).

### Irradiación

La fibrosis y la proliferación endotelial que tiene lugar en la arteritis inducida por la radiación causan un compromiso vascular que puede causar osteonecrosis (46). El riesgo es mayor en los pacientes tratados asimismo con corticoides o quimioterapia.

### Hemofilia:

La osteonecrosis de la cabeza femoral se observa frecuentemente en los pacientes con hemofilia severa. Esto puede ser debido a un compromiso del aporte vascular secundario a un aumento de presión, en el contexto de hemartrosis de repetición (47), que suele ser de comienzo insidioso. Además las microhemorragias repetidas en la médula ósea pueden llegar a producir un aumento en la presión intramedular (48). Sospechar a esta asociación puede ayudar a un diagnóstico precoz.

### Hemoglobinopatías:

Dentro de las hemoglobinopatías se consideran a la anemia de células falciformes, la talasemia, la enfermedad de la hemoglobina C, la de la hemoglobina D y la de la E como factores predisponentes para la osteonecrosis (49).

En la anemia de células falciformes la menor capacidad de deformación de los eritrocitos, debido a la polimerización en agregados rígidos de la hemoglobina S, sería el origen de la osteonecrosis. Cuando cae la saturación de oxígeno de la hemoglobina se forman los polímeros de hemoglobina S. Esas células rígidas obliteran la microcirculación.

Los infartos producidos tienden a ser grades. Las hemoglobiopatías son la principal causa de necrosis avascular en los países africanos como la República Democrática de Congo (49).

### Embarazo:

Se han descrito aproximadamente 30 casos de osteonecrosis durante el embarazo en mujeres que antes estaban sanas, sin factores de riesgo conocidos (50). La causa de esta asociación es desconocida pero han sido propuestos algunos mecanismos. Uno de ellos es el exceso de corticoides endógenos. También el gran aumento de peso o la dificultad de retorno venoso existente en el tercer trimestre del embarazo aumentan el riesgo de osteonecrosis (51)

### Hígado graso:

Estudios clínicos y experimentales (11) han mostrado que un hígado graso es capaz de liberar espontáneamente un gran número de glóbulos grasos al torrente circulatorio. Estudio in vitro muestran que la magnitud del embolismo graso está en



relación con el grado de grasa intracelular presente en las células hepáticas.

#### Lupus eritematoso sistémico:

La necrosis avascular es una fuente importante de morbilidad en el lupus eritematoso sistémico. Aunque la terapia con corticoides es una causa documentada de osteonecrosis, su papel en esta patología está aún en debate (52), ya que algunos estudios realizados en pacientes con lupus no indican una correlación entre el tratamiento con glucocorticoides y la presencia de necrosis (53).

Una hipótesis alternativa ha sido propuesta recientemente para explicar la alta frecuencia de osteonecrosis en esta enfermedad. Se ha sugerido que los anticuerpos antifosfolípido, cuya presencia en el suero de los pacientes con lupus se correlaciona con episodios trombóticos *in vivo* (54), podría también relacionarse con la patogénesis de la osteonecrosis en estos pacientes.

#### Vasculitis:

Producirían osteonecrosis de la cabeza femoral al inducir una fragilidad vascular. Esta fragilidad da como resultado episodios multifocales y multifásicos de hemorragias intramedulares que aumentan la presión intramedular e interrumpen el aporte sanguíneo conduciendo a la isquemia. Su efecto se vería agravado con la toma de corticoides (11)

#### Enfermedad de Fabry:

La enfermedad de Fabry es una enfermedad sistémica hereditaria ligada al cromosoma X. Se caracteriza por el acumulo de un lípido, la ceramida, en varios tejidos, conduciendo a veces a la muerte por fallo renal e hipertensión. Además de las lesiones cutáneas, anormalidades renales, cardiomegalia y hemorragia cerebral, los pacientes pueden sufrir osteonecrosis debido al acúmulo anormal de ceramidas en la pared vascular causando vasculitis (11).

#### Enfermedad de Crohn:

Se han detectado émbolos de fibrina en la circulación de pacientes con enfermedad de Crohn, postulándose que la progresiva acumulación de éstos en la microcirculación de la cabeza femoral puede ser el origen de la osteonecrosis (55).

Por otra parte en estos pacientes se ha demostrado una actividad procoagulante debido a hiperviscosidad, aumento de producción de tromboplastina e hiperfibrinogenemia. Además puede existir también hipercoagulabilidad durante los episodios de sepsis (55)

## Anatomía Patológica

Una vez producida la isquemia, ya sea como un único episodio agudo o como una lenta progresión de múltiples eventos (lo que ocurre con muy poca frecuencia), se produce la muerte celular, con necrosis del hueso subcondral. La necrosis de los adipocitos y de la médula ósea hematopoyética ocurre antes que la de los osteocitos.

La pérdida de la integridad de la membrana de los adipocitos libera moléculas grasas al compartimento extracelular, donde pueden formar burbujas hasta que son fagocitadas por los macrófagos

La necrosis de los osteocitos ocurre después de dos o tres horas de isquemia en el episodio agudo, aunque los cambios histológicos que indican la muerte de éstos solo son aparentes después de 24 a 72 horas(56).

Las lagunas vacías de osteocitos son hallazgos tardíos. Hay que recordar que el hueso muerto, en los estadios iniciales, es estructuralmente y radiológicamente indistinguible del hueso vivo. La matriz mineral no se altera directamente por la osteonecrosis porque la necrosis es un proceso celular. La estructura de soporte óseo no se altera inicialmente (57).

Se distinguen cuatro zonas. La central sería la zona necrosada, rodeada sucesivamente por zonas de isquemia, hiperemia y tejido normal.

Cuando mueren los osteocitos, las encimas liberadas por éstos inducen una respuesta inflamatoria inicial caracterizada por vasodilatación, transudación de fluido, precipitación de fibrina e infiltración local por células inflamatorias. Esta respuesta es la base para el desarrollo de la zona hiperémica.

Posteriormente se observa crecimiento vascular y la migración de células mesenquimales a la masa de hueso necrótico, en los márgenes lesionales (57).

Algunas de esas células se diferencian en osteoblastos y depositan hueso nuevo en las trabéculas muertas que actúan como osteoinductoras, primero un hueso inmaduro que posteriormente se convierte en hueso lamelar (56) El proceso continúa mientras persista el estímulo mecánico. Posteriormente se produce la reabsorción del hueso necrótico inicial y su sustitución por hueso sano. Los osteoblastos permanecen en la nueva capa de hueso formado y se transforman en osteocitos. Un factor importante es la ausencia del proceso de remodelación que se produciría a través de la acción de los osteoclastos, por lo que el hueso no tiene la misma estructura y organización que el preexistente. En la radiografía simple las trabéculas aparecen como áreas de radiodensidad aumentada en los márgenes de la lesión.

Otro mecanismo de osteogénesis es la osificación del tejido conectivo fibroso formado por la revascularización, pero es de menor importancia. Se observa la penetración vascular en el hueso necrótico rodeado de hueso neoformado creado por células mesenquimales inmaduras que primero desarrollan una actividad osteoclástica

reabsorbiendo el hueso necrótico y posteriormente osteoblástica creando un hueso lamelar alrededor del eje vascular. Este proceso ocurre en los márgenes lesionales.

Los osteoclastos y macrófagos son los encargados de la reabsorción de los osteocitos muertos y las trabéculas necróticas. Este proceso de reabsorción no permite eliminar completamente el hueso necrótico.

Generalmente la formación predomina sobre la reabsorción ósea pero en algunos casos la reabsorción es la más activa en una gran área de necrosis con formación de quistes rellenos de un tejido conectivo fibroso. Radiográficamente aparecen como áreas líticas.

Barth y Phemister (58) describieron que, en algunos casos, el fenómeno predominante es la formación de un tejido de granulación en el borde de la lesión que permite la formación de un puente entre el tejido vivo y muerto. Por este puente células madre mesenquimales pueden alcanzar el área necrótica y diferenciarse en células osteogénicas, rehabilitando las trabéculas. A este proceso lo denominaron "creeping replacement" y conduciría a la rehabilitación parcial o total del hueso necrosado. Los tratamientos en fases iniciales deberían ir orientados a favorecer este fenómeno.

La producción de nuevo hueso generalmente no consigue una remodelación completa de la lesión. La reparación y revascularización avanzan hacia la zona infartada desde el margen, desde la zona reactiva perilesional, pero esta, en la mayoría de casos es ineficaz debido a la dimensión del área necrótica.

Las zonas necróticas son incapaces de soportar las fuerzas articulares normales, produciéndose microfracturas de stress y colapso del hueso subcondral, (que en algunos casos se separa del cartílago articular, generándose el signo de la semiluna; este espacio se rellena de vasos y tejido conectivo fibroso si que se estimule la osificación sino la reabsorción) y en algunos casos a la liberación de fragmentos osteocondrales que nunca se comportan, a diferencia de la rodilla, como cuerpos libres intraarticulares.

En la superficie reactiva que rodea al infarto se produce una pérdida progresiva del soporte mecánico debido a la reabsorción y ruptura del hueso trabecular, lo que estimula el refuerzo compensatorio del hueso adyacente por aumento de la actividad osteoblástica, observándose como cambios escleróticos en la radiología simple. El tejido fibroso formado en la zona reactiva no es capaz de reparar el hueso lesionado y se convierte en una barrera entre el hueso vivo y muerto, impidiendo la actividad proliferativa del primero hacia el segundo.

Estos fenómenos dejan a la superficie articular sin soporte, con aplanamiento y artrosis final (57). En la radiografía se observa la interrupción y fragmentación de la cabeza femoral y se produce una demarcación del fragmento necrótico y de la esclerosis donde se ha intentado una remodelación, periféricamente al área de infarto.

Durante el proceso necrótico el cartílago articular permanece, durante mucho tiempo, sin modificación. Cuando tiene lugar el fallo del hueso subcondral por los fenómenos mencionados se produce una reacción de revascularización de la zona, que alcanza a la capa más profunda de la zona cartilaginosa de modo que la vascularización de un tejido normalmente avascular conduce a la reducción del contenido de la matriz y

del número de células. Por otra parte la reacción sinovial forma un pannus que reduce el aporte nutricional al cartílago desde el fluido sinovial empeorando si cabe la situación.

Si se visualiza un corte de la cabeza femoral no se puede observar ninguna alteración hasta que los cambios en la médula del tejido esponjoso son masivos. Estos ocurren normalmente al final del primer mes cuando se detecta un triángulo de coloración amarillenta con base en el cartílago articular. Posteriormente aparece el rodete escleroso. Los intentos de vascularización del área necrótica convierten los bordes de la zona a un color rojizo sin que exista una demarcación clara entre la zona sana y la necrosada por la aposición de nuevo hueso.

## Clínica

El síntoma de presentación más común es el dolor inguinal que ha sido descrito como profundo, intermitente que puede aparecer bruscamente o de forma insidiosa. Raramente el dolor va a ser muy intenso, estando generalmente relacionado con grandes infartos, como los que ocurren en la enfermedad de Gaucher, disbarismos o hemoglobinopatías (9)

El dolor normalmente se localiza en la ingle o en la porción anterior de la cadera y en la mayoría de las ocasiones es unilateral en su comienzo. Normalmente aumenta con el uso de la articulación y posteriormente, afecta al paciente en reposo.

El rango de movimiento está bien conservado en los estadios precoces de la enfermedad pero gradualmente se va deteriorando, pudiendo presentar dolor en la rotación interna de la cadera, un rango de movimiento disminuido o una postura antiálgica. Estos últimos síntomas suelen indicar que el colapso de la cabeza ya se ha producido.

En los estadios más tardíos parte de los síntomas son debidos a las alteraciones degenerativas producidas en el cartílago articular.

Además de los cambios degenerativos y la incongruencia articular existen otras causas de dolor en la cadera con osteonecrosis. En muchos casos existe dolor en los estadios precolapso donde estos fenómenos aún no han tenido lugar, pero la presencia de éste no ha sido aún convenientemente explicada.

Algunos autores (59,60) encontraron un patrón de edema de médula ósea alrededor de la lesión focal osteonecrótica aún en estadios precoces. Rao y cols. (61) encontraron una fuerte correlación entre el edema de médula ósea y el dolor. Kyung y cols. (62) encontraron también en un estudio prospectivo una fuerte asociación entre el edema y dolor. Además establecieron una relación con el derrame articular, que podría ser una causa adicional de síntomas.

Aún así no todos los casos de dolor en estadios precolapso son explicados. Tal vez los fenómenos que tienen lugar en la zona frontera en estos estadios lo justifiquen.

## Clasificaciones

El tratamiento efectivo y apropiado de la osteonecrosis está en relación directa con el estadio evolutivo de la osteonecrosis en el momento del diagnóstico, lo que aumenta enormemente la importancia del sistema de clasificación, ya que será uno de los parámetros más importantes para decidir el tratamiento a realizar.

Actualmente es muy difícil comparar los resultados obtenidos con los distintos tratamientos propuestos en diferentes estudios debido a que se han utilizado varios métodos de evaluación y clasificación, siendo difícil establecer una correlación entre ellos.

El uso de un sistema de clasificación único y efectivo tendría muchas ventajas. Ayudaría a establecer el pronóstico, a seguir la progresión o la mejora de la lesión, a comparar la efectividad de los diferentes sistemas de tratamiento y a determinar cual es el mejor dependiendo del estadio en que se encuentre la osteonecrosis. El sistema de clasificación ideal debería reflejar fielmente los cambios patológicos y radiográficos que tienen lugar en la necrosis avascular y debería caracterizar y separar claramente cada estadio, permitir una medida adecuada del tamaño del segmento necrótico y de la extensión de la afectación articular, ser objetivo, relativamente simple de utilizar y reproducible. Las nuevas técnicas diagnósticas, como la RNM tendrían ser incluidas.

Gordon y cols. (63) revisaron 109 estudios publicados desde 1985 sobre los resultados del tratamiento de la osteonecrosis. En ellos se citaban 12 sistemas de clasificación. Cinco de ellos fueron usados en el 80% de las publicaciones. El sistema de clasificación más frecuentemente utilizado fue el de Ficat y Arlet, seguido por la clasificación de Steinberg (también conocida como clasificación de la Universidad de Pensilvania), la de Marcus, Enneking y Massam, la de la ARCO y la del comité de investigación japonés.

Tabla 1: Clasificación de la osteonecrosis según Ficat y Arlet

<u>Estadio</u>	<u>Clínica</u>	<u>Signos RX</u>	<u>Diagnóstico sin Biopsia</u>
0 <b>Preclínico</b>	0	0	Imposible
I <b>Preradiográfico</b>	+	0	Imposible
II <b>Antes del aplanamiento o del secuestro</b>	+	Porosis difusa esclerosis, quistes	Probable
III <b>Colapso</b>	++	Contorno roto, secuestro, interlinea normal	Cierto
IV <b>Osteoartritis</b>	+++	Aplanamiento, pinzamiento Colapso de la cabeza	Artritis

El sistema de clasificación de Ficat y Arlet (64) fue descrito por primera vez en 1964 incluyendo tres estadios. En 1980 se incluyó un cuarto estadio (Tabla 1) Posteriormente fue modificado por Hungerford y Lennox para incluir el estadio 0 (una cadera asintomática con evidencia de osteonecrosis en la imagen de resonancia magnética) (65). Este sistema incluye el signo de la semiluna y el de colapso inicial de la cabeza femoral en un solo estadio (III) y carece de un sistema de cuantificación de la afectación de la cabeza femoral.

**Tabla 2: Clasificación de la necrosis según Marcus, Enneking y Massam**

<b>Estadio</b>	<b>Signos clínicos</b>	<b>Signos radiográficos</b>	<b>Signos patológicos</b>
1	Asintomática	Áreas moteadas de densidad aumentada.	Áreas de infarto y remodelación.
2	Asintomática	Infarto limitado por zona de densidad aumentada.	Zona fibrovascular de reparación y mayor remodelación.
3	Dolor leve	Leve aplanamiento, semiluna (Radiolucencia subcondral)	Fractura subcondral con cartílago intacto.
4	Dolor con la actividad	Aplanamiento con depresión del borde lateral del infarto.	Fractura del hueso necrótico y del cartílago.
5	Dolor sin actividad	Aplanamiento y compresión del infarto. Pinzamiento articular.	Pérdida de fragmentos osteocondrales.
6	Dolor en reposo	Compresión y erosión progresiva de la cabeza. Artritis degenerativa.	Pérdida del cartílago. Artritis








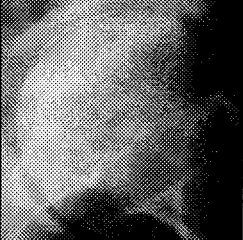

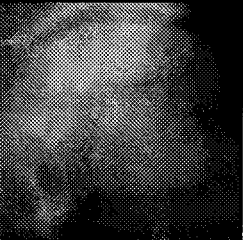

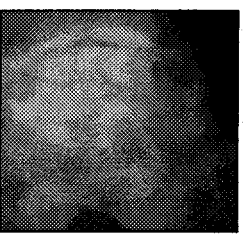


En 1973 Marcus, Enneking y Massam (66) tabla 2 describieron seis estadios radiológicos de osteonecrosis y los correlacionaron con los síntomas del paciente, la clínica y los hallazgos anatomopatológicos. La resonancia nuclear magnética no estaba disponible por estas fechas y no se incluyeron estadios preradiográficos. Esta clasificación tampoco cuantificaba la afectación.

Sugioka (67) tabla 3 , en 1976 clasificó la osteonecrosis en cuatro estadios radiográficos. Además describió un método para la cuantificación de la afectación de la cabeza femoral expresándola como porcentaje.

**TABLA 3: CLASIFICACIÓN DE LA OSTEONECROSIS SEGÚN SUGIOKA**

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
I	Necrosis visible. Contorno aún redondeado
II	Aplanamiento de la cabeza
III	Colapso marcado de la cabeza sin pinzamiento.
IV	Cambios degenerativos avanzados sin pinzamiento.

**Tabla 4: CLASIFICACIÓN DE LA OSTEONECROSIS SEGÚN LA UNIVERSIDAD DE PENNSILVANIA (STEINBERG Y COLS). (68)**

Estadio	Características		
0	<p>RNM, TAC o radiografía normal o no diagnóstica.</p>		
I	<p>Radiografías normales, TAC o RNM anormal o ambas.</p> <p>Leves (&lt; 15% de la cabeza femoral afectada) Moderadas (15-30%) Severas (&gt;30%)</p>		
II	<p>Cambios císticos y escleróticos en la cabeza femoral.</p> <p>Leves (&lt; 15% de la cabeza femoral afectada) Moderadas (15-30%) Severas (&gt;30%)</p>		
III	<p>Colapso subcondral sin aplanamiento (signo de la semiluna).</p> <p>Leves (&lt; 15% de la superficie articular) Moderadas (15-30%) Severas (&gt;30%)</p>		
IV	<p>Aplanamiento de la cabeza femoral.</p> <p>Leves (&lt; 15% de la superficie y &lt;2mm de hundimiento) Moderadas (15-30% de la superficie o 2-4 mm) Severas (&gt;30% de la superficie o &gt;4 mm)</p>		
V	<p>Pinzamiento articular y/o cambios acetabulares</p> <p>Leves Moderadas Severas</p>		
VI	<p>Cambios degenerativos avanzados</p>		



Steinberg y cols. en 1984 expandieron el sistema de Ficat para incluir seis estadios, considerando la cuantificación del área de necrosis (68) (tabla 4) y de la superficie articular afecta. Los síntomas del paciente no fueron incluidos en la clasificación.

El estadio radiográfico "de semiluna" se incorporó a todos los sistemas de clasificación ampliamente utilizados y se le asignó importancia diagnóstica y pronóstica. La fractura subcondral del hueso necrótico se reconocía fácilmente en especímenes macroscópicos y se consideró que explicaba la presencia de radiolucenas en formas de semiluna que aparecían en la región subcondral.

En 1987 el comité de investigación japonés para el tratamiento de la necrosis avascular desarrolló un sistema de clasificación que incorpora el tamaño y la localización de la lesión (69,70) Tipo A son lesiones mediales. Tipo B centrales y tipo C laterales (Fig 3). El tipo I se define por una línea de demarcación en la cabeza femoral. El tipo II por el aplanamiento de la superficie, y el tipo III por la presencia de una lesión quística.

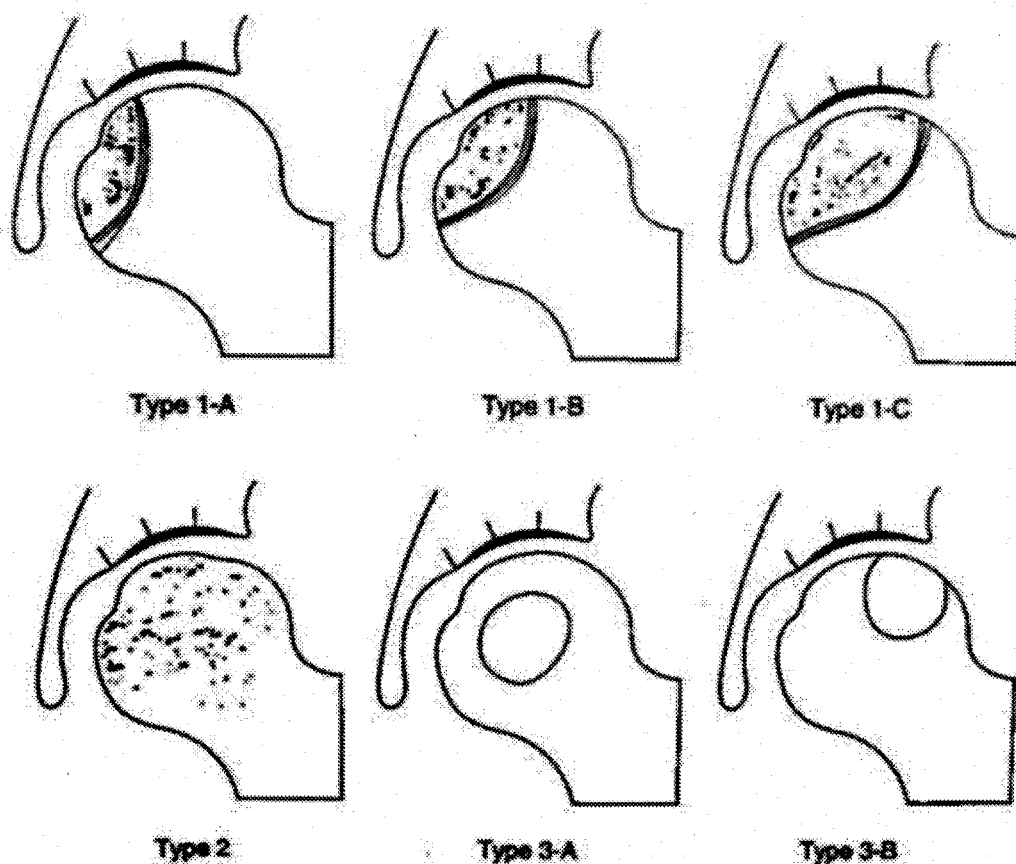


Fig 3 Tomado de Ono, k (70)

Kerboul y cols. Estratificaron las caderas en función del arco de la necrosis medido en la proyección lateral y la anteroposterior en las radiografías simples.(71)

La Association Research Circulation Osseous (ARCO), en 1992, observando las ventajas que resultarían del uso de un sistema uniforme para el estadiaje de la osteonecrosis, organizó un comité para establecer un el estadiaje y la terminología de esta entidad, proponiendo un nuevo sistema de clasificación que incorporase las características del de Ficat y Arlet, las de Steinberg y las del comité japonés. (72) (Tabla 5). Posteriormente en 1993 se recomendó combinar los estadios III y IV y el estadio V con el VI para simplificar el sistema.

**Tabla 5: CLASIFICACION DE LA OSTEONECROSIS DE LA CABEZA FEMORAL, SEGÚN ARCO**

Estadio	Características
0	Biopsia ósea de necrosis avascular; otras pruebas normales
I	Gammagrafía o RNM positivas. Lesiones divididas en medial, central o lateral según localización de la afectación de la cabeza femoral.
I-A	Menos del 15% de afectación, determinado con RNM
I-B	15-30% de afectación de la cabeza femoral por RNM
I-C	Más del 30% de afectación de la cabeza femoral por RNM
II	Alteraciones radiográficas: aspecto moteado, osteosclerosis, quistes y osteopenia. Ningún signo de colapso en RX y TAC. Imagen de gammagrafía y RNM positiva. Ninguna alteración acetabular. Lesiones divididas en medial, central o lateral según localización de la afectación de la cabeza femoral.
II-A	Menos del 15% de afectación, determinado con RNM
II-B	15-30% de afectación de la cabeza femoral por RNM
II-C	Más del 30% de afectación de la cabeza femoral por RNM
III	Signo de la semiluna. Lesiones divididas en medial, central o lateral según localización de la afectación de la cabeza femoral.
III-A	Menos del 15% de signo de la semiluna o depresión <2mm de la cabeza femoral en ap y axial.
III-B	15-30% de signo de la semiluna o depresión 2 a 4 mm de la cabeza femoral en ap y axial.
III-C	Más del 30% de signo de la semiluna o depresión >4 mm de la cabeza femoral en ap y axial.
IV	Superficie articular aplanada radiográficamente y estrechamiento del espacio articular. Alteraciones en el acetábulo con osteosclerosis, quistes y osteofitosis marginal.

Una de los problemas al clasificar la osteonecrosis es la pobre concordancia intra e interobservador de los sistemas de clasificación propuestos, especialmente de los que presentan mayor número de estadios. Plakseychuck y cols. (73) (tabla 5) propusieron en el año 2001 la denominada clasificación de Pittsburg que dividía la osteonecrosis en tres estadios para evitar un sistema excesivamente complejo.

**TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE PITTSBURG PARA LA OSTEONECROSIS (PLAKSEYCHUK)**

Estadio	Resonancia Nuclear Magnética	Radiografías simples	
		Estructura	Contorno
I	Anormal	Normal	Normal
II	Anormal	Anormal	Normal
III	Anormal	Anormal	Anormal

En la tabla 6 se presentan diferentes sistemas de estadiaje de la osteonecrosis según las clasificaciones más difundidas. El estadio 0, cuando existe, suele referirse a la enfermedad diagnosticada mediante biopsia en pacientes asintomáticos. El estadio I corresponde a la normalidad radiográfica, con signos de enfermedad solo en la RNM. El estadio II refleja las anomalías radiográficas producidas por el remodelado de la cabeza femoral. El signo de la semiluna está integrado en los estadios II o III según la clasificación considerada. El colapso de la cabeza femoral corresponde a los estadios II y IV, y la coxartrosis a estadios IV-VI. En muchas clasificaciones las lesiones en estadios preartrósicos se clasifican según su magnitud o localización (medial, central o lateral).

Autores	ESTADIOS					
Ficat y Arlet, 1980	I		II	III		IV
Hungerford y Lennox, 1990	0	I	II	III		IV
Ohzono y cols., 1992			I (A,B,C), II (A,B) y III (A,B)			
ARCO, 1992	0	I (A,B,C)	II (A,B,C)	III (A,B,C)		IV
Steinberg y cols., 1984	I (A,B,C)		II (A,B,C)	III (A,B,C)	IV (A,B,C)	V y VI
Plakseychuck y cols., 2001	I (A,B)		II (A,B)		III (A,B)	
Berend y cols., 2003	I (A,B,C)		II (A,B,C)	III (A,B,C)	IV (A,B)	V y VI

Tabla 6

## Técnicas de imagen

### Radiografías simples:

Unas buenas radiografías constituyen el primer paso en el diagnóstico por imagen de esta entidad. Se solicitan radiografías anteroposteriores y axiales de la cadera (Figs 4 y 5). En la radiografía AP la principal área de interés se encuentra en la parte de la cabeza que se encuentra entre ambos márgenes del acetábulo. La radiografía axial es importante también para la clasificación porque muestra el segmento anterior de la cabeza, que a veces es el primero en presentar radiolucencia o colapso.

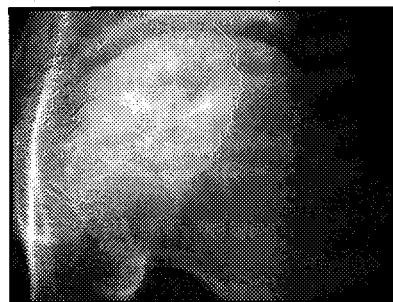


Fig 4. Radiografía anteroposterior

Las manifestaciones radiológicas de la necrosis avascular son apreciables en los estadios avanzados de la enfermedad, cuando el hueso comienza su reparación. En las fases iniciales pueden producirse manifestaciones clínicas sin que se detecten cambios en la radiografía. Posteriormente aparece esclerosis o quistes en la cabeza femoral, pudiéndose acompañar de porosis difusa. El signo de la semiluna es una manifestación del inicio del colapso de la zona necrosada, seguido de la interrupción y el aplanamiento del contorno de la cabeza femoral. En los estadios finales se produce el pinzamiento articular y la osteoartrosis.

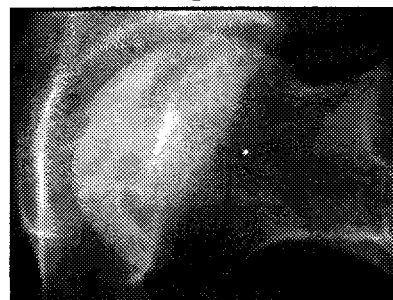


Fig 5. Radiografía axial

### Resonancia Nuclear Magnética (RNM)

Es el método más sensible, no invasivo, para el diagnóstico de la necrosis avascular. El diagnóstico requiere de la detección de focos de disminución de la señal en la secuencia T1 y el signo característico de las señales en T2 (74) (Fig 6 y 7)

La muerte inicial de cualquier segmento de la médula de la cabeza femoral no será detectable inmediatamente. Deben pasar al menos 7 o 10 días.

Se realiza el diagnóstico de presunción de necrosis avascular cuando una banda periférica de baja intensidad está presente en todas las secuencias de imágenes, típicamente en la porción superior de la cabeza femoral, delimitando un área central de médula. Esta banda periférica es más aparente en las secuencias potenciadas en T1. El área central de médula puede tener un amplio rango de variación en las secuencias de imágenes.

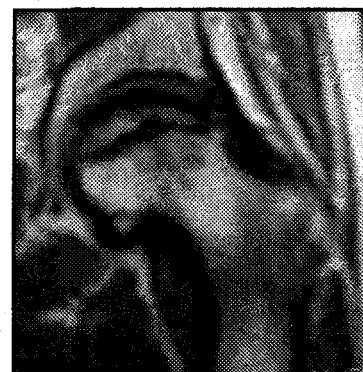


Fig 6. Resonancia Nuclear Magnética. (Coronal)

Raramente un hueso diagnosticado de necrosis en la anatomía patológica es normal en la RNM.

En las secuencias convencionales en T2, el borde interno de la banda periférica muestra un aumento de señal en el 80% de los casos. A este signo se le llama "signo de la doble línea" (Fig.6) y es considerado patognomónico. Esta característica permite un cálculo del área de necrosis existente. Las secuencias en T2 frecuentemente muestran derrames articulares que se suelen asociar a la necrosis avascular.



Fig 7. Resonancia Nuclear Magnética. (Axial)

Al realizar el diagnóstico diferencial de esta entidad se deben considerar una serie de entidades que presentan una clínica y unas imágenes en la RNM de similares características y que solo otras pruebas o la evolución del proceso en el tiempo nos permitirá determinar el diagnóstico de las mismas:

*Osteoporosis transitoria de cadera:* Es una causa autolimitada de dolor en la cadera que se describe en la edad media de la vida y en mujeres embarazadas en el tercer trimestre. Los pacientes presentan dolor articular en ausencia de trauma o infección. La etiología es desconocida, pero se ha propuesto un origen neurogénico de la misma, similar a la de la distrofia simpático refleja. Se resuelve espontáneamente en un período de 4 a 10 meses. La osteopenia del hueso subcondral es evidente en las radiografías y es útil para realizar el diagnóstico. En la RNM encontramos un patrón difuso de edema de médula ósea que puede afectar al acetábulo y puede asociar derrame articular. Lo podemos encontrar algunas semanas antes que la osteopenia en la radiografía. No hay evidencia de signo de la doble línea en la RNM.

*Síndrome del edema transitorio de médula ósea:* Esta entidad es similar a la anterior y se resuelve en algunos meses. Las manifestaciones en la resonancia también son similares por lo que se ha propuesto reservar este término para los casos en los que no se produce osteopenia. No se conoce su etiología (75).

*Artritis séptica:* Puede tener varios orígenes. En las imágenes en la RNM se detecta un derrame articular que es brillante en T2 sin ser su apariencia específica. No se suelen detectar cambios en el hueso subyacente, aunque si el proceso se prolonga se suelen detectar signos de edema de médula ósea.

*Fracturas de Stress:* Los pacientes que presentan este tipo de fracturas suelen tener una presentación similar a los que padecen necrosis avascular. En la RNM encontramos un área difusa de señal aumentada en T2 en el cuello femoral. Esto corresponde a edema y es de mediana intensidad en T1. Además suele tener un componente lineal que es más evidente en T1

En cuanto al valor pronóstico de los datos que nos ofrece la RNM se ha observado que es de importancia la cantidad de zona de carga ocupada por la lesión, el que se extienda o no cranealmente a la zona subcondral y el porcentaje total de la cabeza femoral ocupado por la lesión.(76)

**Gammagrafía:**

Realizada con Tc99m-difosfonato es una técnica a considerar en el diagnóstico de la osteonecrosis. En general, la reactividad del hueso alrededor del área lesional condiciona un aumento de intensidad. (Fig 8) Esta imagen, sin embargo, no es específica de la necrosis, sino que puede ser observada en la distrofia simpático refleja, la osteoporosis transitoria, en la osteoartritis, artritis reumatoide y en los tumores. Raramente se observa una imagen de " frío en caliente", que es virtualmente patognomónica de la osteonecrosis. Esta se ve solo en estadios muy precoces cuando el área es bastante grande y la reacción perilesional no ha alcanzado el máximo. De otro modo el área reactiva oscurece el área fría.



Fig 8. Gammagrafía

Esta técnica tiene su máxima sensibilidad en la enfermedad unilateral, donde detectamos una asimetría en la captación. Actualmente, de todos modos, se considera una técnica de importancia secundaria. La gammagrafía fue previamente usada para pacientes de alto riesgo con radiología simple negativa. Recientes estudios han mostrado el valor limitado de esta prueba con unas tasas de falsos negativos de entre el 25 y el 45% (77)

**Tomografía Axial Computerizada (TAC):**

Puede identificar el colapso de la cabeza femoral pero no se suele realizar debido a la cantidad de radiación utilizada, a su alto coste y a la eficacia de las otras técnicas (78). (Fig 9)

Puede ser útil identificando el colapso subcondral y la regeneración ósea tras el tratamiento.

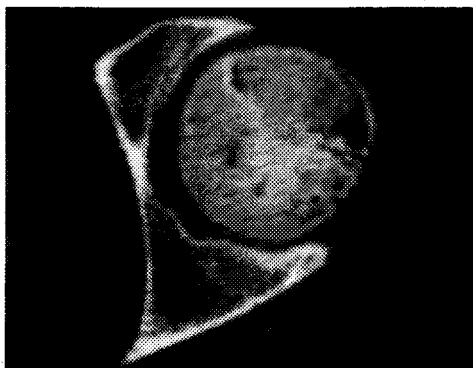


Fig 9. Tomografía Axial Computerizada

## Tratamiento

Debido a que la necrosis avascular es una entidad que afecta principalmente a adultos jóvenes, se han desarrollado procedimientos quirúrgicos para intentar detener la progresión de esta enfermedad en los estadios más precoces y favorecer la reparación del tejido necrosado. De estos métodos la descompresión de la médula ósea (forage) es el que más frecuentemente se ha empleado.

### Descompresión simple:

La descompresión de la cabeza femoral fue descrita por Ficat y Arlet en 1964 (64). Estos autores comenzaron a realizarla como una forma de biopsia, en un pequeño número de pacientes con osteonecrosis para estudiar los cambios patológicos que tenían lugar.

Este procedimiento producía, frecuentemente, un alivio del dolor preoperatorio y una disminución de la presión intraósea, con lo que se adoptó como procedimiento terapéutico. (Fig 10)

Es uno de los métodos más populares para el tratamiento de la necrosis avascular. A pesar de esto existe una considerable controversia acerca de su efectividad y seguridad y no hay un consenso general para fijar las indicaciones de la técnica para optimizar los resultados (79).

Existen múltiples variaciones de la técnica como realizar una descompresión simple, realizar descompresiones repetidas, combinar la descompresión con el uso de un electro estimulador o con diferentes injertos, vascularizados o no.

Existe un acuerdo general en que la intervención debe ser realizada con guía fluoroscópica en dos planos. La aguja guía debe llegar hasta el área de necrosis y se puede obtener una biopsia utilizando el material extraído para confirmar el diagnóstico.

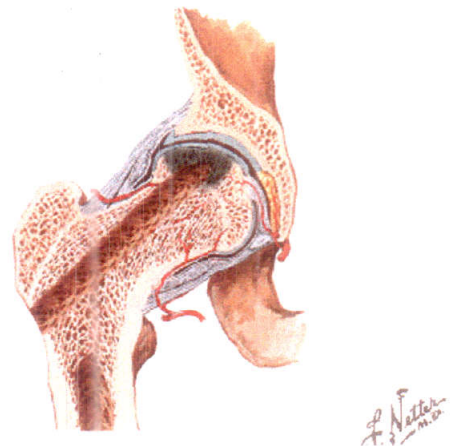


Fig 10. Forage simple. (Modificado de Netter)

- 1) Aunque existen numerosos estudios que intentan comparar la efectividad, la capacidad para alterar la historia natural de la enfermedad y la seguridad de estos procedimientos, sus conclusiones han sido muy variadas debido a que influyen gran cantidad de variables incluyendo factores técnicos, como las múltiples variaciones introducidas por cada cirujano y el diferente manejo postoperatorio, criterios de inclusión, métodos para seguir la progresión, las diferencias demográficas, los sistemas de clasificación utilizados y los diferentes sistemas de evaluación de los resultados clínicos (80)

**Descompresión más injerto:**

Existen múltiples descripciones en la literatura para complementar la descompresión con técnicas que intentan aportar materia ósea de distintas características con el objeto de facilitar un proceso regenerador de la cabeza femoral. Se dividen, a grandes rasgos, en injertos vascularizados o no. Dentro de los no vascularizados se encuentran los autoinjertos e injertos de banco junto con una serie de sustitutos óseos comercializados

**Injerto no vascularizado:**

El injerto óseo no vascularizado cuenta con numerosas ventajas teóricas en el tratamiento de la osteonecrosis precolapso y postcolapso precoz de la cabeza femoral cuando el cartílago articular está relativamente intacto (81). El procedimiento consigue una descompresión de la lesión osteonecrótica, la extirpación del hueso necrótico y proporciona un soporte estructural al hueso subcondral. Actualmente se emplean tres técnicas para introducir injerto óseo en la cabeza femoral; el bloque de hueso cortical puede introducirse a través de (1) un túnel hasta la cabeza, (2) una ventana en el cuello femoral (procedimiento de la "bombilla de luz") o (3) a través de una trampilla practicada en el cartílago articular de la cabeza.

El injerto óseo cortical, un procedimiento popularizado por Phemister, Boettcher y cols. y por Bonfiglio y cols.(82), no se usa con frecuencia hoy día. Esta técnica incluye la retirada de un cilindro óseo de 8 a 10 mm. de diámetro del cuello y cabeza femoral. El túnel resultante se llena con injertos corticales obtenidos del ilíaco, el peroné o la tibia. Postoperatoriamente se realiza carga protegida durante tres a seis meses.

Se ha informado de una tasa variable de éxitos con técnicas que emplean injerto cortical. Boettcher y cols. (83) publicaron un éxito clínico y radiográfico en veintisiete (71%) de treinta y ocho caderas tras seis años de la utilización de injertos corticales de tibia. Sin embargo, en una evaluación a largo plazo por Smith y cols. que incluía los treinta y ocho pacientes originales de Boettcher y cols., cuarenta (71%) de cincuenta y seis caderas tenían un mal resultado clínico tras un seguimiento medio de catorce años (rango, cuatro a veintisiete años). Buckley y cols. (84) publicaron sus resultados empleando un procedimiento similar con descompresión del núcleo combinada con injertos óseos autólogos de tibia (tres caderas), autólogos de peroné (siete caderas) o aloinjertos de peroné (diez caderas). Comunicaron un resultado clínico excelente, después de un seguimiento medio de ocho años (rango, dos a diecinueve años), en dieciocho (90%) de veinte caderas con la enfermedad en un estadio de Ficat I ó II.

Otro método para introducir el injerto óseo es a través de una ventana en el cuello femoral. Se realiza una artrotomía anterior en la cadera a través de un abordaje lateral o anterolateral. Se retira una ventana cortical de la cara inferior del cuello femoral y se curetea el hueso necrótico de la cabeza femoral.

También es posible realizar el injerto óseo a través de una "trampilla" practicada a través del cartílago articular de la cabeza femoral. Intraoperatoriamente, se luxa la cabeza femoral exponiendo el segmento colapsado. Se levanta una lengüeta de



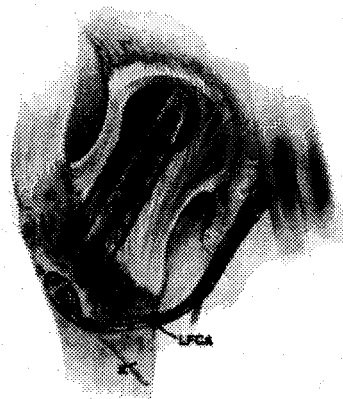
aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> de la superficie condral utilizando escalpelos y osteotomos. Se extirpa el hueso necrótico de la cabeza con curetas y fresas hasta alcanzar hueso viable. Este vacío puede llenarse con varios tipos de injertos autólogos o sustitutos de injerto óseo. Este procedimiento fue descrito con detalle por primera vez por Meyers y cols. (85) El vacío en la cabeza femoral se empaquetaba con injerto óseo esponjoso. Tras un promedio de tres años (rango, uno a nueve años), se publicó un resultado clínico bueno a excelente en ocho de nueve caderas con un estadio Ficat III.

No hay un consenso en cuanto a las indicaciones del injerto óseo no vascularizado. Los defensores de estos procedimientos los recomiendan en caderas con una depresión de la cabeza femoral menor de 2 mm o en aquellas en que ha fracasado una descompresión cefálica y no hay afectación acetabular. Algunos investigadores han publicado buenos resultados en pacientes con una cabeza femoral colapsada, pero los estudios incluyen pequeños números de pacientes (85) Las técnicas que utilizan una ventana en el cuello femoral o la elevación de un colgajo de cartílago requieren una disección quirúrgica extensa y estas técnicas deben evaluarse en ensayos aleatorizados con un número superior de pacientes para determinar su eficacia real. Sin embargo, en el futuro, las indicaciones y la eficacia del injerto óseo no vascularizado pueden verse aumentadas por la adición de factores de crecimiento y citoquinas y la utilización de diversos sustitutos del injerto óseo.

#### **Injerto vascularizado:**

La utilización de injertos óseos vascularizados para tratar la osteonecrosis de la cabeza femoral se inició para prevenir el colapso de la cabeza y para estimular la vascularización del hueso en esta región (86, 87). La base lógica para el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral con un injerto de peroné libre vascularizado se fundamenta en cinco principios: (1) descompresión de la cabeza femoral, (2) resección del hueso necrótico, (3) sustitución con hueso esponjoso fresco, (4) soporte del hueso subcondral con un injerto óseo fuerte y viable y (5) revascularización y osteogénesis de la cabeza femoral.

Con el paciente en decúbito lateral, dos equipos quirúrgicos intervienen de forma simultánea; uno realiza la exposición de la cadera mientras el otro obtiene el peroné ipsilateral. El fémur proximal se expone a través de un intervalo entre el glúteo medio y el tensor de la fascia lata. Con el empleo del fluoroscopio, se realiza un canal (de 16 a 19 mm.) justo distal a la cresta del vasto lateral dirigiéndolo con precisión hacia el área necrótica de la cabeza femoral. Se extirpa la mayor parte del hueso necrótico sustituyéndolo con injerto autólogo fresco procedente del trocánter mayor. Mediante contraste hidrosoluble y fluoroscopia se valora si se ha rellenado suficientemente la cavidad con el hueso esponjoso. El peroné con su arteria peronea y dos venas se inserta en el canal hasta una distancia de entre 3 y 5 mm. de la zona subcondral y se estabiliza con una aguja de Kirschner de 0.62. (Fig 11) Utilizando técnicas de cirugía microvascular, las ramas ascendentes de la arteria circunfleja femoral lateral y sus venas se anastomosan a



**Fig 11.** Injerto de peroné vascularizado

los vasos perineos. Al terminar la anastomosis, debe visualizarse un flujo retrógrado desde el endostio expuesto hacia el peroné.

La estancia hospitalaria media es inferior a cuatro días. El paciente utiliza bastones sin carga sobre el lado tratado durante seis semanas y realiza carga progresiva durante tres a seis meses dependiendo del estadio y tamaño de la lesión.

En varios centros se han publicado resultados exitosos con esta técnica. Urbaniak y Harvey analizaron 646 injertos consecutivos en pacientes seguidos entre uno y diecisiete años (87). La supervivencia de la cadera a los 10 años esperada fue del 82%. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes sin colapso del hueso subcondral ni del cartílago articular. Entre las caderas que no tenían colapso subcondral o articular preoperatorio, el 91% obtuvieron un buen resultado (no nuevas cirugías) después de seis meses a veintidós años de seguimiento. Sin embargo, si ya existía colapso, la tasa de éxitos era del 85% y si además había pinzamiento articular, del 73%. Kane y cols. (88) publicaron un estudio prospectivo de treinta y nueve caderas tratadas mediante descompresión cefálica o un injerto de peroné vascularizado seguidas entre dos y cinco años. La descompresión cefálica tuvo éxito (no cirugía subsiguiente) en ocho (42%) de diecinueve caderas, mientras que el tratamiento con injerto de peroné libre vascularizado fue eficaz en dieciséis (80%) de veinte caderas. Scully y cols. publicaron un estudio retrospectivo comparando dos grupos similares de pacientes tratados con un injerto de peroné vascularizado o con descompresión (89). En el caso de los pacientes con osteonecrosis en estadio III de Ficat (colapso articular), hallaron una tasa de supervivencia de la cabeza femoral del 81% a los cincuenta meses (405 de 500 caderas) en el grupo tratado con el injerto de peroné en comparación con una tasa del 21% (diez de cuarenta y siete caderas) en el grupo de la descompresión.

Aunque los injertos de peroné vascularizados han demostrado su éxito, existen algunas desventajas potenciales de esta compleja técnica quirúrgica. En primer lugar, las complicaciones asociadas con la obtención del peroné. En una revisión de 198 pacientes (247 injertos de peroné libre vascularizado), Vail y Urbaniak publicaron una tasa de complicaciones del 19%, incluyendo debilidad motora, molestias subjetivas en el tobillo y otros lugares de la extremidad y anomalías sensitivas en el miembro inferior. La prevalencia de dolor en el tobillo y en la extremidad se incrementó con el tiempo y era de un 11.5% a los cinco años de la intervención.(90) Además, la tasa de fracturas del fémur proximal después de utilizar un injerto de peroné fue de un 2.5% (dieciocho de 707) en una gran serie. Los investigadores recomendaron que el paciente permanezca en descarga con bastones durante el periodo postoperatorio temprano. En segundo lugar, la colocación del injerto vascularizado altera el stock óseo en el cuello femoral y en la región del cócal y puede dificultar una artroplastia total de cadera. No se ha establecido si este procedimiento tiene un efecto negativo sobre la longevidad de una prótesis total.

Si la utilización de injertos de peroné libre vascularizado proporciona una solución a largo plazo en cuanto a la preservación de la cabeza femoral, entonces los beneficios del procedimiento claramente superan sus riesgos. Las indicaciones relativas de la técnica en pacientes con osteonecrosis continúan evolucionando. Su utilización debe decidirse en base al diagnóstico, la edad del paciente y la progresión de la enfermedad. Algunos defensores del procedimiento consideran un injerto de peroné vascularizado como una opción de tratamiento para evitar una artroplastia en pacientes menores de veinte años con incluso 2 ó 3 mm. de colapso y afectación acetabular (87).

**Descompresión con factores de crecimiento:**

Actualmente están en estudio la efectividad y las distintas aplicaciones de los factores de crecimiento en múltiples campos. Uno de estos es el de la necrosis avascular, en la que tras realizar la descompresión se introducen factores de crecimiento en el interior del cilindro que queda, justo en el área de necrosis, intentando, mediante este método, estimular la creación de un hueso sano y con correctas características mecánicas en ese lugar e impedir la progresión de la osteonecrosis a estadios posteriores.

Como en otras enfermedades musculoesqueléticas, los tratamientos futuros de la osteonecrosis pueden incluir la "ingeniería de tejidos". Los factores de crecimiento pueden tener un papel en el tratamiento de la osteonecrosis como alternativa o junto a los injertos óseos, en los forages y en las osteotomías.

Cualquiera de estos tratamientos dependerá de un adecuado conocimiento de la fisiología del hueso sano y de la patogénesis de la enfermedad. La formación y regeneración del hueso es un proceso complejo que depende de las interacciones de numerosas células con factores reguladores locales y sistémicos. Estos reguladores incluyen factores de crecimiento y diferenciación, citoquinas, hormonas y componentes extracelulares de la matriz. La formación ósea puede ser estimulada por las proteínas óseas morfogenéticas y ciertas citoquinas. La reabsorción ósea puede ser modulada, estimulada o reprimida por otras citoquinas. Además puede ser estimulada la angiogénesis y el crecimiento neural (91).

Existen tres grupos de sustancias potencialmente útiles en el tratamiento de la osteonecrosis: 1) las citoquinas (incluyendo las interleuquinas, factores de necrosis tumoral y moléculas como el FGFs (factor de crecimiento derivado de los fibroblastos), IGFs (factor de crecimiento similar a la insulina) y TGF (Factor de crecimiento transformante); 2) Las proteínas óseas morfogenéticas y 3) los factores angiogénicos.(92)

- 1) Existen varias posibilidades alternativas para la terapia con citoquinas en el tratamiento de la osteonecrosis. La terapia ideal debería estimular e incrementar el ritmo de formación ósea sobre el hueso necrótico. Añadir factores proosteoblásticos podría estimular la formación de hueso y la reabsorción podría ser inhibida mediante un inhibidor de los osteoclastos como el IL4. Otra aproximación para modificar la actividad de los osteoclastos sería reducir la síntesis o la actividad de los factores activadores directa o indirectamente. Por ejemplo, si se añaden receptores purificados para una de las citoquinas proosteoclásticas se debería modificar la respuesta debido a la competencia de la sustancia inyectada con los receptores de membrana. Por otra parte una sustancia antagonista podría unirse a alguna de las citoquinas solubles que estimulan la actividad de los osteoclastos impidiendo su función.(93)
- 2) Las proteínas óseas morfogenéticas pueden ser útiles en el tratamiento de la osteonecrosis por su efecto sobre la estimulación de la formación de nuevo hueso, neovascularización, y reparación del cartílago articular (94). La

investigación del uso de estas proteínas está más avanzada que la del uso de otros factores de crecimiento y de diferenciación (91).

- 2) Una de las características de la osteonecrosis es que la lesión ósea es avascular. Una posible aproximación al tratamiento de esta entidad es el estímulo de la angiogénesis mediante factores de crecimiento. Si estas sustancias fueran capaces de estimular la neovascularización de la zona necrosada serían muy útiles en el tratamiento.(91)

Existen limitaciones para el tratamiento de la osteonecrosis con estos moduladores biológicos, siendo la más importante el que los mecanismos patogénicos no se conocen totalmente. Tratar sin eliminar antes los factores etiológicos puede ser un fracaso. Además no se sabe que ocurre a nivel celular, de modo que las células podrían ser incapaces de responder a esas señales si los receptores son afectados por el proceso patológico (92).

Por otra parte no se conoce la vida media de estas sustancias *in vivo*, sometidas a la degradación que tiene lugar en el interior del organismo o a la disipación en los tejidos que rodean a la lesión. Además se deben perfeccionar las sustancias que sirvan de soporte para la aplicación de los factores de crecimiento en la lesión (91).

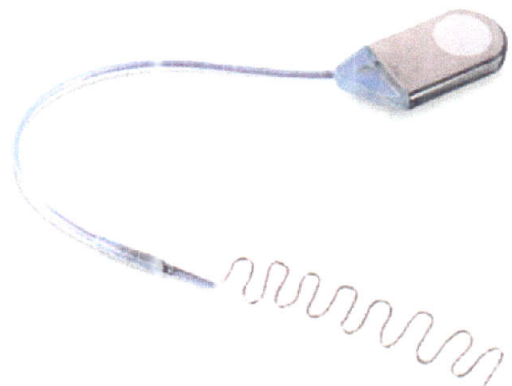
#### **Descompresión más electroestimulador:**

La estimulación eléctrica es útil incrementando la reparación ósea en pseudoartrosis, fusiones espinales, incorporación de injertos, osteotomías y artrodesis (95)

Actualmente existen tres métodos para aplicar campos eléctricos al hueso y más específicamente a la cadera, generando efectos diferentes en el hueso (96):

- Invasivamente mediante la implantación de un electrodo en el interior del área necrótica. Las reacciones bioquímicas se producen en el cátodo. Produce campos localmente elevados que disminuyen con la distancia al cátodo. Disminuiría la tensión local de oxígeno y produciría radicales hidroxilo. (Fig 12)

Externamente mediante acoplamiento capacitativo (capacitive coupling), en la que se colocan electrodos en la piel, anterior y posteriormente a la cabeza femoral, aplicando potenciales de 1 a 10 V



**Fig 12.** Electroestimulador implantable. Modelo Osteogen® de EBI

a frecuencias de 20 a 200 kHz. Distribuye los voltajes aplicados en un gran volumen de tejido entre los electrodos y no produce potenciales eléctricos localmente elevados.

- Externamente mediante acoplamiento inductivo (inductive coupling), con un campo electromagnético pulsado. Es inducido por una corriente producida mediante un generador externo en una bobina curvada. Induce un campo eléctrico y magnético en un área similar de tejido a la técnica anterior.

Las diferencias existentes entre los tres métodos hacen que los estudios realizados sean difícilmente comparables.

Los sistemas que implantables son compatibles con las diversas variaciones de la técnica, pudiéndose usar en combinación con auto o aloinjertos.

### **Osteotomías:**

Se han descrito diversos tipos de osteotomía para el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral (97). Una de las razones para realizar una osteotomía se basa en el efecto biomecánico de retirar el segmento necrótico o colapsado de la cabeza femoral del área principal de carga de la cadera. Esta área es sustituida por un segmento de cartílago articular de la cabeza femoral soportada por hueso sano y viable. Algunos autores han atribuido la eficacia de las osteotomías a la reducción de la hipertensión venosa y la disminución consiguiente de la presión intramedular que se producen después de estas técnicas (97).

Las osteotomías no son ampliamente aceptadas como un método estándar en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral porque sus resultados han sido variables y por la dificultad de convertir los casos fracasados en prótesis de cadera. Es difícil comparar los resultados de diferentes trabajos porque las series varían en cuanto a los factores de riesgo del paciente, los métodos de estadiaje radiográfico, las indicaciones de la técnica y las técnicas de osteotomía.

Se han utilizado dos tipos principales de osteotomía: osteotomías rotacionales transtrocantericas y osteotomías intertrocantericas varizantes o valguizantes (generalmente combinadas con flexión o extensión). En las osteotomías transtrocantericas rotacionales se realizaba una osteotomía doble con una rotación máxima de 180° del segmento necrótico. Los mejores resultados se obtuvieron en aquellos pacientes con mínimos cambios artrósicos y un ángulo necrótico combinado pequeño preoperatoriamente. Kerboul y cols. (71) describieron el ángulo necrótico combinado como una estimación del tamaño de la lesión. Se calcula combinando el arco superficial de afectación por la lesión osteonecrotica en las radiografías anteroposteriores y laterales. Los ángulos necróticos combinados pequeños son menores de 150°, los medianos entre 151 y 200° y los grandes aquellos mayores de 200°. Los mejores resultados de las osteotomías transtrocantericas rotacionales son los conseguidos por Sugioka y cols. en Japón, (67) quienes publicaron que 229 (78%) de 295 caderas obtuvieron un resultado exitoso tras un promedio de once años (rango, tres a dieciséis años) postoperatoriamente.

Las técnicamente menos exigentes osteotomías varizantes y valguizantes se han utilizado sobre todo en Europa, con porcentajes variables de éxito.

En diversas series, se determinó que el tamaño de la lesión osteonecrótica resultaba ser un factor crítico en la tasa de éxitos de la osteotomía y se destacó la importancia de la valoración radiográfica preoperatoria de las caderas con el fin de determinar si es posible trasladar el área necrótica lejos del punto de máxima presión contra el acetábulo, lo cual resulta más sencillo si la lesión es pequeña. Por ejemplo, una osteotomía varizante sólo es adecuado si un arco de 20° de la zona lateral de la cabeza está libre de necrosis. En caso contrario, debe considerarse algún otro tipo de osteotomía. Los pacientes con un ángulo de necrosis combinado menor de 200° y con menos de cuarenta y cinco años de edad tienen un mejor pronóstico.

Una de las mayores preocupaciones al optar por la osteotomía como procedimiento inicial es que puede ser difícil convertir la cadera osteotomizada a una artroplastia total de cadera si es necesario. Benke y cols. (98) publicaron que los resultados a largo plazo de 105 artroplastias totales de cadera en noventa y tres pacientes no se vieron afectados por osteotomías previas. Sin embargo, la tasa de complicaciones intraoperatorias fue del 17% (dieciocho de 105). Los problemas que se encontraron incluían la dificultad en retirar los tornillos o la placa y en el fresado o raspado del fémur. Se encontraron tornillos rotos y algunos pacientes tuvieron una fractura de la diáfisis, el cóccar o el trocánter mayor. Estas dificultades técnicas parecen ser manejables siempre y cuando el cirujano se haya preparado para ellas preoperatorio e intraoperatoriamente.

En base a los resultados de estos diferentes estudios, los criterios para la selección de los pacientes candidatos a una osteotomía incluyen: (1) una edad inferior a cuarenta y cinco años y una cadera dolorosa; (2) un estado de la cadera postcolapso precoz o precolapso tardío, sin estrechamiento del espacio articular ni afectación acetabular; (3) una lesión pequeña a media (un ángulo combinado de necrosis de 200°) y (4) la no utilización crónica de altas dosis de corticoides.

## **Cementación**

En 1993, Hernigou y cols. (99) describieron un procedimiento por el que reducían el fragmento colapsado con una aguja e inyectaban cemento de baja viscosidad en las cabezas femorales necróticas de 16 pacientes con anemia de células falciformes. Aunque los resultados tras 5 años de seguimiento eran prometedores no se han publicado resultados a más largo plazo. Wood y cols. (100) informaron de pobres resultados con lesiones grandes (enfermedad en estadio IIC de la ARCO) y buenos con lesiones más pequeñas (estadio IIB). Aunque los autores recomiendan este tratamiento para pacientes jóvenes sintomáticos con una enfermedad pequeña a moderada se necesita más tiempo de seguimiento para una correcta evaluación de los resultados.

**Artroplastia de cadera:**

De las múltiples intervenciones disponibles para tratar la osteonecrosis de la cabeza femoral, la artroplastia total es el tratamiento con mayor probabilidad de conseguir un alivio precoz y excelente del dolor y un buen resultado funcional. Estas ventajas de la artroplastia total deben sopesarse frente al hecho de que sacrifica más hueso y limita futuras opciones de tratamiento más que otros procedimientos.

Hay un amplio rango de opiniones acerca de las indicaciones de la artroplastia total en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral. Sin embargo, se ha establecido un consenso sobre algunas circunstancias en las cuales está claramente indicada una prótesis total y otras en las que no es así. Las principales indicaciones de la artroplastia total son (1) osteonecrosis de la cabeza femoral con cambios degenerativos secundarios avanzados con lesión severa del cartílago articular de la cabeza y pérdida del cartílago acetabular (101) y (2) un paciente mayor o con bajas demandas funcionales con afectación extensa o colapso de la cabeza femoral que tiene síntomas suficientes para justificar una artroplastia total de cadera. En estos dos grupos de pacientes, la artroplastia total es el método más fiable para aliviar el dolor y recuperar la función precozmente con una sola intervención.

Los grupos principales en que está contraindicada la artroplastia total son (1) pacientes jóvenes con una osteonecrosis de la cabeza femoral en estadio precoz en que son viables otras opciones de tratamiento que conservan la cabeza y (2) pacientes con un riesgo excesivo de complicaciones con una artroplastia total (por ejemplo, aquellos con un hábito alcohólico grave y permanente que tendrían un riesgo excesivo de luxación de una prótesis total). Un número relativamente alto de pacientes, especialmente aquellos de edad media con un grado variable de afectación de la cabeza y colapso, caen dentro de una zona gris en la cual la artroplastia total es una entre varias opciones de tratamiento, incluyendo la hemiarthroplastia de revestimiento.

La artroplastia total de cadera ha producido de manera predecible un alivio excelente del dolor y una mejora funcional en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral, al igual que lo ha hecho en pacientes con otros diagnósticos como la artrosis primaria o las artritis inflamatorias. Algunos autores han demostrado que la artroplastia total proporciona un alivio del dolor más completo y fiable que la hemiarthroplastia en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral (102,103). Ito y cols. valoraron cuarenta y ocho caderas tras un promedio de 11.4 años después de una artroplastia bipolar realizada por osteonecrosis de la cabeza femoral y comunicaron la existencia de dolor inguinal en el 42% de los pacientes (102). Cabanela publicó que los resultados de la artroplastia bipolar eran peores que los de la artroplastia total en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral (103). Los resultados menos predecibles de la hemiarthroplastia en comparación con los de la artroplastia total pueden estar en relación con el dolor que se produce cuando sólo se recubre uno de los lados de la articulación (particularmente en pacientes jóvenes y activos) y también puede explicarse por el hallazgo de que el cartílago articular del acetábulo de muchos pacientes con osteonecrosis de la cabeza es histológicamente anormal incluso antes de que las radiografías demuestren una pérdida del espacio articular. De esta forma, el cartílago acetabular está predispuesto a cambios degenerativos cuando sólo se sustituye o recubre la cabeza.

El tema más controvertido en lo que concierne a los resultados de la artroplastia total de cadera para el tratamiento de la osteonecrosis es la durabilidad de la prótesis en relación con los pacientes con el diagnóstico de artrosis primaria.

El efecto de la osteonecrosis de la cabeza femoral sobre la longevidad de las prótesis totales sigue sin resolverse porque resulta difícil desentrañar todas las variables implicadas. La mayoría de grupos de pacientes con osteonecrosis parecen tener un porcentaje más elevado de individuos con factores demográficos y diagnósticos subyacentes que también les ponen en mayor riesgo de fracaso mecánico de la artroplastia. Además, muchos de estos pacientes son jóvenes y activos o pueden tener una mala calidad ósea secundaria a la toma crónica de corticoides, al abuso del alcohol.

Los resultados publicados de la artroplastia total de cadera, con y sin cemento, en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral varían con el éxito de los implantes específicos utilizados en cada serie y con las características demográficas de los pacientes en cada cohorte. A pesar de la dificultad que entraña comparar series diferentes, sí pueden hacerse algunas generalizaciones. En la vertiente acetabular, el principal problema con los cotilos no cementados ha sido el aflojamiento y con los cementados el desgaste del polietileno y la osteolisis periprotésica. En el lado femoral, los componentes cementados con las primeras técnicas de cementación han tenido una tasa más alta de fracasos en pacientes con osteonecrosis en la mayoría de trabajos (104). Sin embargo, varios estudios han demostrado mejores resultados con los métodos de cementación actuales (104).

Los buenos resultados con la utilización de vástagos no cementados en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral se han logrado en su mayor parte con diseños que también han tenido una alta tasa de éxitos en la población general sometida a artroplastia total de cadera.

Los pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral, en general y en ciertos subgrupos, pueden tener mayor riesgo de complicaciones específicas de la artroplastia total de cadera. Los pacientes tratados con inmunosupresores (como los que toman corticoides de forma crónica o los regímenes postrasplante) pueden presentar mayor riesgo de infección. Hay pruebas de que los pacientes con osteonecrosis podrían tener mayor riesgo de luxación postoperatorio (105). Este riesgo puede ser más elevado por la existencia de subgrupos específicos (como los alcohólicos) o porque los pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral con frecuencia tienen menos hipertrofia capsular que los pacientes con artrosis y por tanto pueden tener menor resistencia de los tejidos blandos a la luxación.

Es importante considerar detalles técnicos específicos cuando se realiza una artroplastia total a pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral. Los pacientes con factores de riesgo de luxación como el abuso de alcohol pueden considerarse candidatos para medidas específicas que reduzcan el riesgo de luxación, como un abordaje quirúrgico anterolateral o métodos que mejoran la reparación de los tejidos blandos posteriores en el abordaje posterior.

La elección del implante se basa en la preferencia y experiencia del cirujano, pero también hay que tener en cuenta las circunstancias específicas del paciente individual. Por ejemplo, un paciente joven, sano y activo, con una buena reserva ósea podría



considerarse un buen candidato para un implante no cementado y una superficie de fricción alternativa, mientras que en un paciente mayor y enfermo con una mala reserva ósea sería más aconsejable una fijación híbrida o con cemento. Cuando se realiza la artroplastia total en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral pero sin artrosis avanzada secundaria, el hueso acetabular puede no ser tan duro o esclerótico como en la mayoría de las caderas artrósicas. Cuando se implanta un cotilo sin cemento, el cirujano debe conocer que este hueso acetabular más débil puede tener un riesgo aumentado de fractura.

La anatomía femoral puede estar alterada por una osteotomía previa, por una descompresión cefálica o por injerto óseo. Los injertos óseos previos en el cuello y cabeza femoral pueden dejar detrás un hueso escleroso duro que es difícil de conformar con raspas y puede forzar a los instrumentos e implantes a una mala posición. Las fresas de alta velocidad y las técnicas de milling pueden ayudar a extirpar el hueso esclerótico con seguridad y se recomiendan las radiografías intraoperatorias para comprobar el alineamiento de los componentes de prueba.

Es aceptado generalmente que los pacientes con estadio IV de Ficat y Arlet o estadios IV y V de Steinberg solo pueden ser tratados con artroplastia total de cadera. Al revisar esta afirmación observamos que las indicaciones de implante total de cadera en pacientes con osteonecrosis dependerán de la edad, el grado de compromiso de la cabeza femoral y la extensión de la lesión además del factor etiológico de la necrosis.

Existe una buena probabilidad de que la artroplastia total de cadera consiga un alivio excelente del dolor y una buena función en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral. La durabilidad de las prótesis totales de cadera en cohortes con osteonecrosis de la cabeza femoral puede ser peor que en la población general, en parte por las características demográficas de los pacientes y la menor calidad ósea en algunos subgrupos de pacientes. Una buena técnica quirúrgica y una buena selección del implante pueden minimizar el impacto negativo de la osteonecrosis de la cabeza femoral sobre la longevidad del implante. La osteonecrosis de la cabeza femoral se asocia a un grupo variado de diagnósticos y afecta a pacientes con niveles de actividad y calidad ósea muy diferentes. Individualizar la técnica operatoria y el tipo de implante pueden de esta manera ayudar a optimizar los resultados y a reducir las complicaciones de la artroplastia total de cadera en estos pacientes.

#### **Artroplastia o hemiartroplastia femoral de revestimiento limitada:**

La artroplastia o hemiartroplastia femoral de revestimiento limitada es una opción viable en pacientes jóvenes que tienen una lesión extensa precolapso o una lesión postcolapso sin afectación acetabular (106). Este procedimiento cuenta con algunas ventajas: (1) se extirpa el cartílago dañado de la cabeza femoral, (2) preserva la reserva ósea de la cabeza y cuello femorales y (3) la revisión a una artroplastia total subsiguiente no se complica. Cuando hay una afectación de la cabeza femoral de moderada a severa, una artroplastia total de cadera puede ser la única alternativa. Puesto que la osteonecrosis es una enfermedad que frecuentemente afecta a pacientes en la tercera, cuarta o quinta décadas de la vida, si el revestimiento de la cabeza femoral

puede retrasar la necesidad de una artroplastia total, se convierte en una opción viable.(Fig 13, 14)

El principio del revestimiento femoral limitado tiene su origen en la artroplastia en molde de Smith-Petersen (107). Sin embargo, este procedimiento cayó en desuso como resultado de los avances en la artroplastia total que incrementaban la longevidad y durabilidad.

Townley diseñó una artroplastia total de revestimiento (TARA; De Puy, Warsaw, Indiana) con la finalidad de recubrir la superficie articular de la cabeza femoral con un componente metálico y la superficie articular del acetábulo con una delgada lámina de plástico implantada con cemento. Debido a la alta tasa de fracasos en la vertiente acetabular, esta prótesis ya no se emplea. Sin embargo, la utilización del casquete femoral sin recubrir el acetábulo elimina los fracasos causados por el desgaste del polietileno o por el aflojamiento del componente acetabular. Krackow y cols. (108)

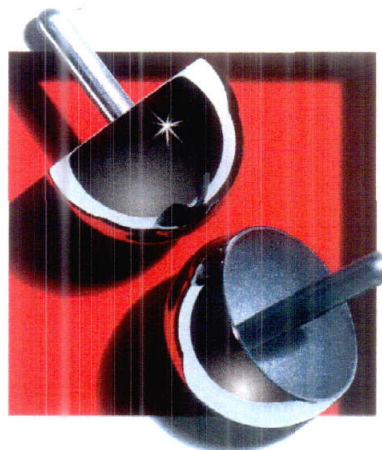


Fig 13. Sistema para la hemiartróplastia

publicaron unos resultados buenos o excelentes del revestimiento femoral limitado en dieciséis (84%)

de diecinueve caderas en estadio III de Ficat tras un seguimiento promedio de tres años (rango, dos a seis años). Hungerford y cols. (109) realizaron el seguimiento de treinta y tres caderas de los dos estudios anteriores y comunicaron un resultado bueno o excelente en el 91% y 61% a los cinco y a los 10.5 años respectivamente. Una duración más prolongada de los síntomas preoperatorios se asociaba a mayores cambios degenerativos del acetábulo y que estos pacientes requerían la revisión a una artroplastia total de cadera más pronto.

Una preocupación sobre la utilización del revestimiento femoral limitado es la posible dificultad para convertirlo en una artroplastia total de cadera. La revisión del diseño TARA a una artroplastia total de cadera resultaba difícil debido a la osteolisis provocada por las partículas de desgaste generadas por el desgaste del componente acetabular de polietileno. Sin embargo, con la utilización de un componente femoral aislado la osteolisis deja de constituir un problema. La técnica quirúrgica para transformar una artroplastia de hemirrevestimiento en una artroplastia total presenta una dificultad similar a una artroplastia total primaria. Ash y cols. (110) publicaron sobre cincuenta y ocho caderas en las cuales una artroplastia en copa fue revisada a una artroplastia total cementada. Se obtuvo un resultado clínico satisfactorio en el 92 y en el 74% de las caderas a los diez y los veinte años, respectivamente y no se produjeron casos de aflojamiento femoral.



Fig 14. Hemiartróplastia

Se requieren más estudios para determinar las indicaciones específicas del revestimiento de la cabeza femoral. Existe un acuerdo general en que va mejor si se

realiza antes de que se haya producido una degeneración sustancial del cartílago acetabular. Los candidatos potenciales para un revestimiento limitado de la cabeza femoral son (1) pacientes jóvenes con degeneración mínima o ausente del cartílago acetabular que se presentan con un signo de la media luna o con colapso de la cabeza femoral y (2) pacientes jóvenes sin colapso de la cabeza pero con afectación osteonecrótica extensa de la misma (un ángulo de necrosis combinado mayor de  $200^\circ$  o una afectación de la cabeza superior al 50%). Sin embargo, el paciente debe ser advertido de que el grado de alivio del dolor que sigue a un procedimiento de recubrimiento de la cabeza no es tan consistente como el que se logra con una artroplastia total.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

## Material

El material de este estudio está compuesto por los pacientes diagnosticados de osteonecrosis de la cabeza femoral en el periodo 1995-2004 en el servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (68 pacientes, 109 caderas), por los miembros de las dos unidades de cadera existentes.

Se consideró cada cadera afecta de osteonecrosis como independiente en su evolución de la contralateral en caso de que exista afectación bilateral. Esta premisa es aceptada en los estudios que se encuentran al revisar la bibliografía sobre la osteonecrosis. Se establecieron unos criterios de inclusión y de exclusión en el estudio:

### Criterios de inclusión:

Fueron incluidos en el estudio los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos, mayores y menores, en estudio actualmente por la comunidad internacional (111).

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICO PARA LA OSTEONECROSIS (111)</b>
<p><b><u>Mayores</u></b></p> <p>Colapso de la cabeza femoral (en ausencia de traumatismo)            Radiolucencia subcondral (signo de la media luna)            Secuestro anterolateral            Doble banda en las secuencias en T2 en la RNM            Biopsia positiva</p>
<p><b><u>Menores</u></b></p> <p>Patrón cístico/escleroso en la cabeza femoral            Signos de edema o fibrosis en la médula en la RNM            Movilidad dolorosa de la cadera con Rx normal            Historia de uso de alcohol o esteroides</p>

### Criterios de exclusión:

Fueron excluidos del estudio los pacientes en fase evolutiva avanzada sometidos directamente a artroplastia, al desconocer la evolución natural de la enfermedad.

Por ello el material comprende 84 caderas en 54 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión sin presentar criterios de exclusión. El 70% (38 pacientes) tuvieron afectación bilateral.

Se consideraron tres grupos en función de la opción terapéutica empleada:

- 1) Caderas tratadas de forma conservadora (caderas control): Integrado por 11 caderas, fueron casos en los que no se realizó tratamiento con forage por no aceptar el paciente la opción terapéutica planteada o acudir con una afectación bilateral en la que una de las caderas presentaba una necrosis muy evolucionada susceptible de protetizar y en la que en el acto operatorio no se realizó forage de la contralateral.
- 2) Caderas tratadas mediante forage simple: Grupo compuesto por 38 caderas en 26 pacientes.
- 3) Caderas tratadas mediante forage más electroestimulador. Grupo formado por 31 caderas en 24 pacientes.

Se analizó, además, si los siguientes factores influyen en la supervivencia de las caderas con osteonecrosis:

- Consumo de corticoides
- Consumo de alcohol
- Consumo de tabaco.
- Antecedente de Epilepsia.
- Sexo
- Localización de la lesión
- Volumen de la lesión
- Tiempo hasta la intervención

## Método

### Tipo de estudio:

Para el análisis de los resultados de las técnicas terapéuticas empleadas se realizó un diseño cuasiexperimental. Los factores pronóstico en la osteonecrosis fueron estudiados mediante un estudio de cohortes.

### Manejo clínico del paciente:

Ambas unidades de cadera aplicaron un protocolo de diagnóstico que incluyó una historia clínica detallada, donde se recogieron los datos del paciente, antecedentes personales de interés, tratamientos farmacológicos y exploración funcional de ambas caderas.

Se realizaron radiografías simples de ambas caderas en proyección anteroposterior

y axial, RNM de ambas caderas con cortes coronales y sagitales potenciados en T1 y T2 y gammagrafías con 99mTc-HDP:

Las radiografías simples fueron realizadas en una unidad Siemens con una técnica de 75 Kev y 20 mAs.

Las RNM fueron realizadas en una unidad Magnetom SP de 1,5T. Se obtuvieron imágenes potenciadas en T1 en los planos coronal y sagital con tiempos de repetición de 440 a 750 ms y tiempos de eco de 10 a 20 ms. Las imágenes potenciadas en T2 fueron realizadas en los mismos planos con tiempos de repetición de 1800 a 2500 ms y tiempos de eco de 70 a 105 ms. En todos los planos los cortes fueron de 5 mm. El campo de visión fue de 25 a 40 cm y la matriz fue de (179 a 360) X (192 a 512).

Las gammagrafías fueron efectuadas según el protocolo del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen del Rocío que a su vez está basado en los protocolos recomendados por la European Association of Nuclear Medicine (170). El radiofármaco utilizado fue el 99mTc-HDP (hexametildifosfonato) a una dosis de 22 mCi por vía intravenosa. La técnica de realización fue la de una gammagrafía ósea en dos fases: la primera es la precoz, que se realiza a los 5 minutos de la administración del trazador con 400-750k cuentas por proyección. La segunda es la fase tardía que se realiza a los 60-90 minutos con las mismas cuentas por proyección. El estudio se realiza en una gammacámara Siemens con colimador de baja energía y alta resolución con el programa de adquisición Tc-Dynamic Flow. El formato de la placa es blanco y negro 1 y la escala de grises es 2 pasos después de la inversa. Se valoran alteraciones de la captación fisiológica.

### **Técnicas quirúrgicas:**

Los pacientes fueron tratados mediante la realización de un forage simple o mediante forage simple más la colocación de un electroestimulador interno.

#### 1) Técnica de la descompresión central (Forage):

Con el paciente en decúbito supino y la pierna en ligera rotación interna y adducción, en la mesa ortopédica y bajo control radioscópico en proyecciones anteroposterior y axial, se expone la cara lateral del extremo proximal del fémur. Con una fresa canulada, guiada por una aguja de kirshner, se realiza un túnel de 9-10 mm de diámetro desde la base del trocánter mayor que llega al área necrótica de la cabeza femoral, terminando a 5 mm de distancia de la superficie articular.

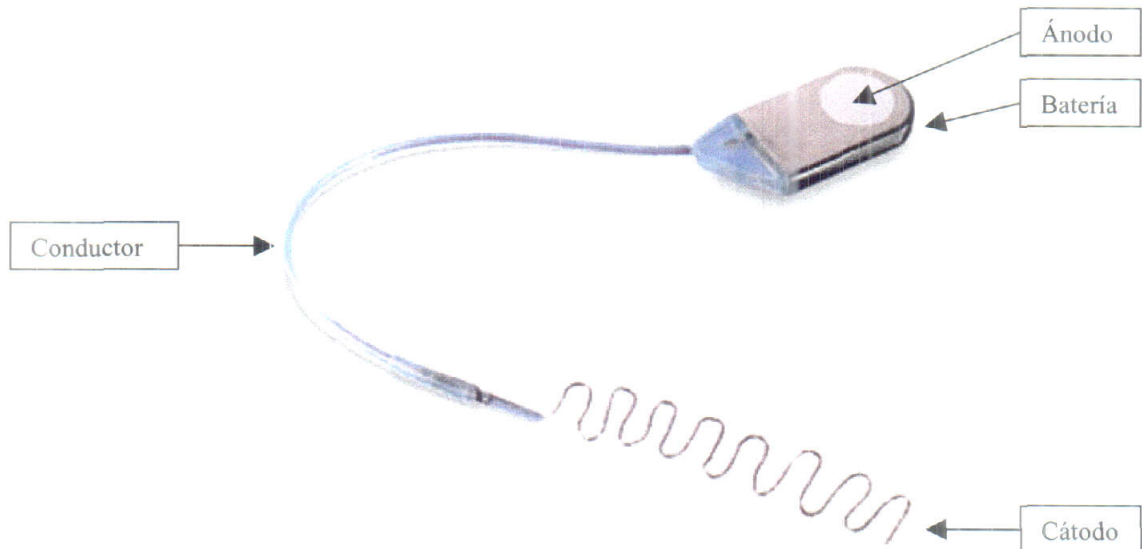
#### 2) Forage más electroestimulador interno:

Tras realizar el forage simple se procedió a implantar un electroestimulador interno. El electroestimulador utilizado fue el Osteogen™ de EBI, que es un generador de corriente directa constante. El sistema de circuitos electrónicos funciona como una resistencia variable autoajustable entre la fuente de energía y la impedancia del

conductor (resistencia del tejido) de tal modo que fluye una corriente constante de 20 (+/-2) microamperios en el cátodo, independientemente de los cambios de resistencia del tejido dentro de los límites de 0-100.000 Ohms.

El electroestimulador está compuesto de los siguientes elementos:

- La fuente de energía es una batería de litio con 24 meses de vida, con una capacidad mínima estimada de 208 mAh. Se sitúa en una caja de titanio puro de dimensiones 45 mm x 21 mm x 6 mm.
- El ánodo es un área circular platinizada que se encuentra a un costado de la caja del generador, con una superficie aproximada de 200 mm<sup>2</sup>.
- El cátodo es desconectable, midiendo 25 cm de largo con una configuración recta, que consiste en tres alambres de titanio terminando en uno de sus extremos en un pin conector de titanio.
- El conductor mide 15 cm de largo formado por un cable de múltiples filamentos de plata y acero inoxidable torcidos, recubierto con silicona y con un enchufe conector de titanio en su extremo.



El principal objetivo de la implantación es colocar el cátodo dentro del área del infarto para que el campo eléctrico que se forma esté localizado en la zona necrótica.

El cátodo es el que se introduce hasta el área de necrosis por el túnel realizado para realizar la descompresión.

La caja del generador debe colocarse a nivel subcutáneo y no contra el hueso. El área anódica de la caja deberá estar cuando menos a 8-10 cm de la necrosis. Una vez que se ha agotado la fuente de energía (aproximadamente a las 24 semanas de haber sido implantado), se debe retirar el generador y el conductor. El cátodo de titanio se quedará en el interior del hueso.



**Datos clínicos:**

Mediante el examen de la historia clínica, se registró:

- Nombre y apellidos del paciente.
- Número de historia clínica.
- Número de teléfono.
- Edad.
- Sexo.
- Unidad de cadera responsable del paciente.
- Fecha de diagnóstico
- Cadera afecta.
- Afectación bilateral.
- Dolor y de limitación funcional en el momento del diagnóstico.
- Patología concomitante.
- Medicación habitual.
- Fecha de la de la primera intervención si la hubo.
- Fecha de ingreso.
- Tiempo de estancia hospitalaria expresada en días.
- Tiempo de seguimiento y causa de fallo de seguimiento si lo hubo.
- Volumen de cabeza afectada.
- Localización de la lesión

**Estadíaje:**

Para el estadíaje se utilizó la clasificación de Steinberg (tabla 4) y la de la ARCO (Tabla 5).

**Valoración de resultados:**

Para estudiar la evolución de la osteonecrosis y el éxito o fracaso de la técnica empleada se establecieron tres parámetros:

*Aparición de dolor postoperatorio:* Tiempo en meses desde la intervención hasta la aparición de molestias, si estas se han presentado durante el tiempo de seguimiento. Es un parámetro que refleja fracaso clínico. No es aplicable a los controles por definición, ya que en estos no se realiza intervención que produzca el cese del dolor.

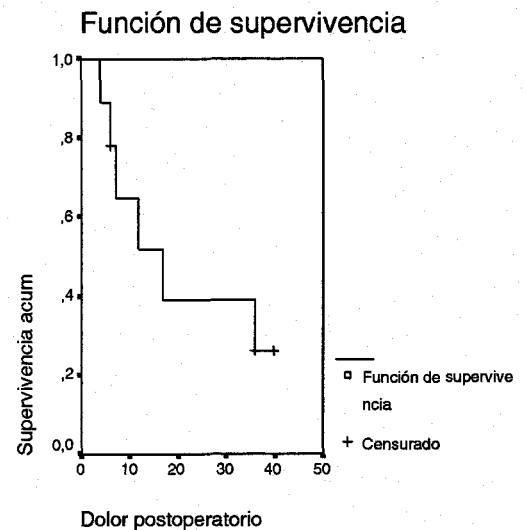
*Conversión a artroplastia:* Tiempo en meses desde la intervención o desde el diagnóstico en el caso de los controles hasta la conversión a artroplastia si esta se ha producido durante el tiempo de seguimiento. Es un parámetro de fracaso clínico, determinado fundamentalmente por dolor incapacitante y/o gran impotencia funcional que determinan la indicación de realizar una artroplastia pese a la edad de estos pacientes.

***Fracaso radiológico:*** Tiempo en meses desde la intervención o desde el diagnóstico en los controles hasta el fracaso radiológico, cuya mínima expresión se considera como aparición de colapso de más de un 10% del área total original de la cabeza femoral o un salto, aun cuando sea menor de 2 mm, en el contorno de la cabeza femoral, es decir, un estadio IV de la clasificación de Steinberg.

### Métodos estadísticos:

***Kaplan-Meier (112):*** El procedimiento de Kaplan-Meier es un método de estimación de modelos hasta el evento en presencia de casos censurados. Se basa en la estimación de las probabilidades condicionales en cada punto temporal cuando tiene lugar un evento y en tomar el límite del producto de esas probabilidades para estimar la tasa de supervivencia en cada punto temporal.

Es posible generar una gráfica para visualizar estos datos (gráfico 1), donde en el eje de ordenadas se sitúa la supervivencia acumulada y en el de abscisas el tiempo hasta el evento (aparición de dolor postoperatorio en el ejemplo), expresado en meses.



**Gáfico 1:** Ejemplo de representación de una función de supervivencia

***Test de Log rango (112):*** Permite contrastar la igualdad de las distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles del factor.

# **RESULTADOS**

<b>Caderas control</b>
------------------------

En la serie estudiada 11 caderas fueron tratadas de forma conservadora y cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. El seguimiento medio fue de 51 meses con un rango de 32 a 79. La distribución de los controles por estadio está reflejada en la tabla 7.

	0	I	II	III	IV	Total
Frecuencia	1	3	3	1	3	11
Porcentaje	9,1	27,3	27,3	9,1	27,3	100,0

**Tabla 7:** Estadio al diagnóstico de las caderas control

Los resultados, expresados en porcentaje, al final del tiempo de seguimiento, fueron los registrados en la tabla 8 y tabla 9. El parámetro de tiempo sin dolor en el postoperatorio es por definición imposible de registrar.

#### Conversion a artroplastia

	Frecuencia	Porcentaje
No	3	27,3 %
Si	8	72,7 %

**Tabla 8**

#### Fracaso radiológico

	Frecuencia	Porcentaje
No	1	9,1 %
Si	10	90,9 %

**Tabla 9**

Mediante el método de Kaplan y Meier se determinó que la supervivencia general de los controles para el parámetro fracaso radiológico fue de media 23 meses (8 – 37). Para el parámetro conversión a artroplastia fue de 43 (29 – 57).

**Forage simple**

En el presente estudio se analizan las caderas intervenidas mediante esta técnica desde el 19 de Octubre de 1994 hasta el 6 de Mayo del 2002, descartando los forages realizados posteriormente por no presentar suficiente tiempo de evolución postoperatoria.

En un total de 38 caderas (26 pacientes, 19 hombres y 7 mujeres) se realizó forage simple (55% del total de caderas intervenidas, en el resto se añadió un electroestimulador). El tiempo de seguimiento medio fue de 52 meses con un rango de 13 a 96 meses. El número de forages simples realizados por estadio de Steinberg se recoge en la tabla 10. En la tabla 11 se indica el estadio ARCO al diagnóstico de estos casos.

Estadio según Steinberg en el momento de la intervención					
0	I	II	III	IV	V
4	3	10	13	8	2

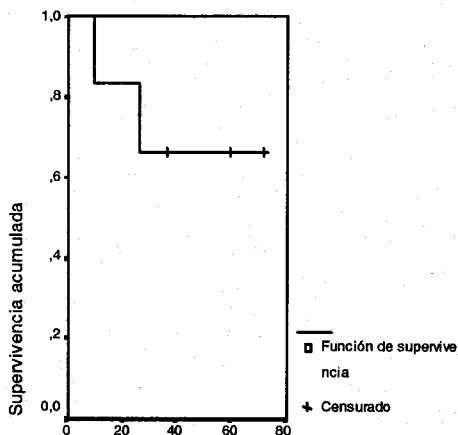
**Tabla 10**

Clasificación Arco al diagnóstico										
0	Ia	Ib	Ic	Ila	Ilb	Ilc	IIla	IIlb	IIlc	IV
1	3	2	1	2	5	3	6	4	3	4

**Tabla 11**

En cuanto a las complicaciones no se produjo ninguna. El tiempo medio de estancia fue de 5 días (2-10) días.

Se muestran a continuación las funciones de supervivencia de los diferentes estadios de los pacientes tratados con forage simple aplicando el test de Kaplan y Meier. Cuando esto no fue posible se expresaron los resultados en porcentajes



**Gráfico 2: Dolor postoperatorio (meses)**

En los estadios 0 y I, (n=7), con un tiempo de seguimiento de 60 meses (36-96), el 100% de los pacientes no precisaron conversión a artroplastia y el 83% no presentó fracaso radiológico durante el tiempo de seguimiento.

Para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio fue posible la aplicación del test de Kaplan y Meier, obteniendo la curva de supervivencia (gráfico 2). Supervivencia media de 55 meses (intervalo de confianza al 95% de 33-75)

En el estadio II (n=10), tiempo de seguimiento medio de 50 (6-96), mediante el test de Kaplan y Meier se calcularon:

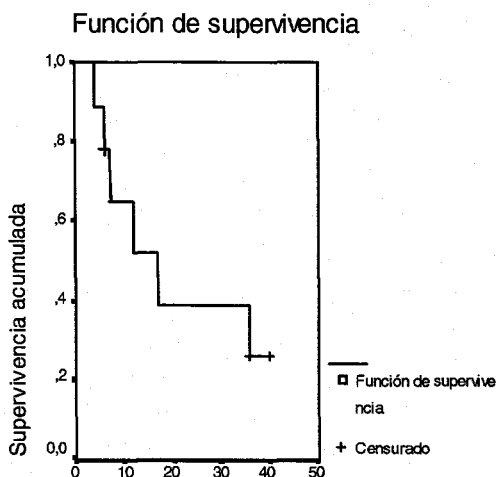


Gráfico 3: Dolor postoperatorio (meses)

- La curva de supervivencia para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio (gráfico 3), con una supervivencia media de 21 meses (intervalo confianza al 95% de 11-31).
- La curva para el parámetro tiempo hasta conversión a artroplastia (gráfico 4), con una supervivencia media de 61 meses (intervalo de confianza al 95% de 48-74).
- La curva para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico (gráfico 5), con una supervivencia media de 36 meses (intervalo de confianza al 95% de 24-48).

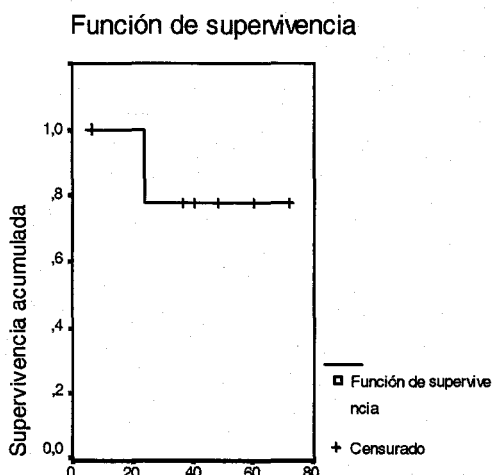


Gráfico 4: Conversión a artroplastia (meses)

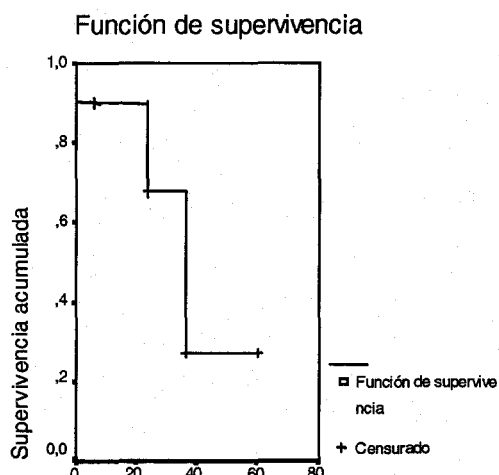


Gráfico 5: Fracaso radiológico (meses)

En el estadio III (n=13), tiempo de seguimiento medio de 63 (24-108), mediante el test de Kaplan y Meier se calcularon:

- La curva de supervivencia para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio (gráfico 6), supervivencia media de 38 meses (intervalo confianza al 95% de 17-58).
- La curva para el parámetro tiempo hasta conversión a artroplastia (gráfico 7), supervivencia media de 78 meses (intervalo de confianza al 95% de 63-93).
- La curva para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico (gráfico 8), supervivencia media de 53 meses (intervalo de confianza al 95% de 75-51).

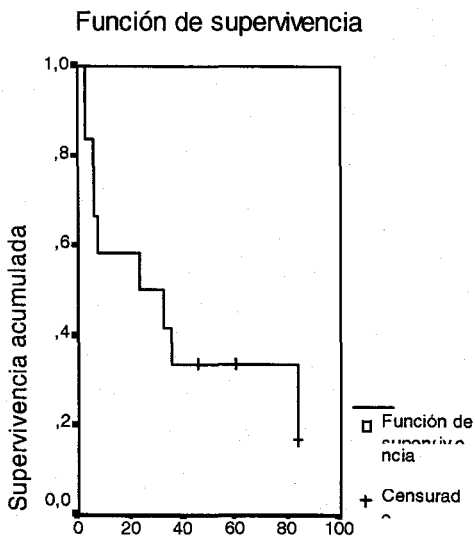


Gráfico 6: Dolor postoperatorio (meses)

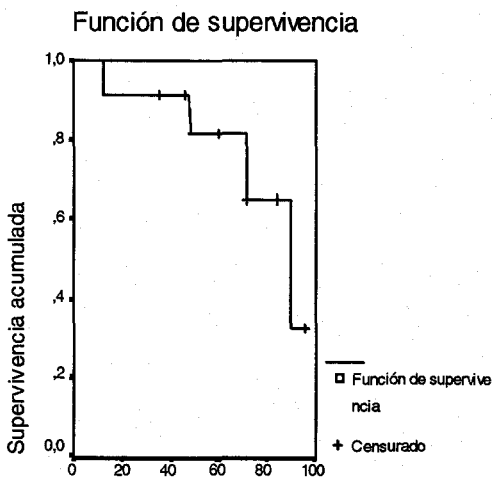


Gráfico 7: Conversión a artroplastia (meses)

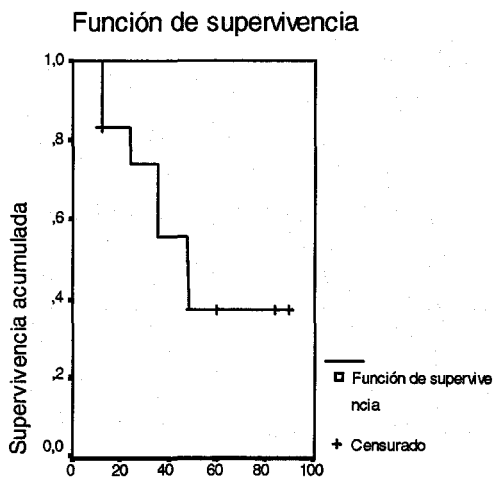


Gráfico 8: Fracaso radiológico (meses)

En el estadio IV (n=8), con un tiempo de seguimiento de 53 meses (10-108), el 80% de los pacientes presentaron dolor en el postoperatorio. El fracaso radiológico es, por definición, no aplicable.

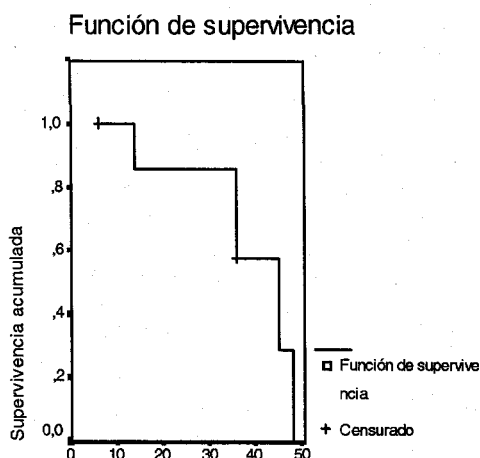


Gráfico 9: Conversión a artroplastia (meses)

Para el parámetro conversión a artroplastia se calculó la curva de supervivencia (gráfico 9), con una supervivencia media de 39 (intervalo de confianza al 95% de 30-48).

Resultados en porcentajes:

Los resultados para los parámetros estudiados expresados en porcentajes se recogen en la tabla 12.

Supervivencia Forage expresada en porcentajes de la serie al fin del tiempo de seguimiento	
Estadio operatorio	EEI no
<b>I+0</b> Seg. 60 (36-96)	N: 7 Sin dolor: 66% Sin artroplastia: 100% Sin fracaso rad.: 83%
<b>II</b> Seg. 50 (6-96)	N: 10 Sin dolor: 33% Sin artroplastia: 80% Sin fracaso rad.: 40%
<b>III</b> Seg. 63 (24-108)	N: 13 Sin dolor: 25% Sin artroplastia: 41% Sin fracaso rad.: 66%
<b>IV</b> Seg. 53 (10-108)	N: 8 Sin dolor: 12% Sin artroplastia: 37%

Tabla 12



**Forage más electroestimulador**

La implantación de electroestimuladores fue realizada entre el 19 de octubre de 1994 y el 6 de noviembre del 2002. Los dos años posteriores fueron descartados por no presentar un tiempo de evolución prolongado.

En un total de 31 caderas (24 pacientes, 16 hombres y 8 mujeres) se procedió a realizar, como complemento al forage, la implantación de un electroestimulador interno según el método descrito. (44% del total de caderas en las que se realizó forage).

El tiempo de seguimiento medio fue de 51 meses con un rango de 12 a 108 meses. El número de electroestimuladores implantados por estadio de Steinberg se recoge en la tabla 13 En la tabla 14 se indica el estadio ARCO al diagnóstico de estos casos.

<b>Estadio según Steinberg antes de la intervención</b>						
0	I	II	III	IV	V	VI
1	3	6	7	11	1	2

Tabla 13

<b>Clasificación ARCO al diagnóstico</b>								
la	lb	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	IV
2	4	1	4	1	1	3	2	10

Tabla 14

Los resultados para los parámetros estudiados expresados en porcentajes se recogen en la tabla 15.

En cuanto a las complicaciones se registraron únicamente dos casos de intolerancia a las grapas, un caso de pinchazos en la zona de la pila y un caso de mala colocación del cátodo.

El tiempo medio de estancia fue de 6 días con un rango de 3 a 11 días.

Curvas de supervivencia:

Se expresan a continuación las curvas de supervivencia de los diferentes estadios de los pacientes tratados con forage más electroestimulador interno aplicando el método de Kaplan y Meier. Cuando esto no fue posible

<b>Supervivencia EEI expresada en porcentajes de la serie al fin del tiempo de seguimiento</b>	
<b>Estadio operatorio</b>	
<b>I+ 0</b> Seg. 60 (36-96)	N: 4 Sin dolor: 100% Sin artroplastia: 100% Sin fracaso rad.: 100%
<b>II</b> Seg. 50 (6-96)	N: 6 Sin dolor: 100% Sin artroplastia: 100% Sin fracaso rad.: 83%
<b>III</b> Seg. 63 (24-108)	N: 7 Sin dolor: 23% Sin artroplastia: 57% Sin fracaso rad.: 14%
<b>IV</b> Seg. 53 (10-108)	N: 11 Sin dolor: 0% Sin artroplastia: 45%
<b>V+VI</b>	N=3 Sin dolor 0% Sin artroplastia 60%

Tabla 15

se expresaron los resultados en porcentajes.

En los estadios 0 y I de Steinberg (n=4), el 100% de los pacientes se mantuvieron sin aparición de dolor postoperatorio, conversión a artroplastia o fracaso radiológico durante el tiempo de seguimiento: 60 meses (36-96).

En el estadio II (n=6), para el parámetro dolor postoperatorio el 100% de los pacientes se mantuvo sin dolor y sin conversión a artroplastia. Un 17% (un paciente), presentó fracaso radiológico. Tiempo de seguimiento: 50 meses (6 a 96).

En el estadio III (n=7), con un tiempo de seguimiento de 63 meses (24-108), mediante el test de Kaplan y Meier se calcularon:

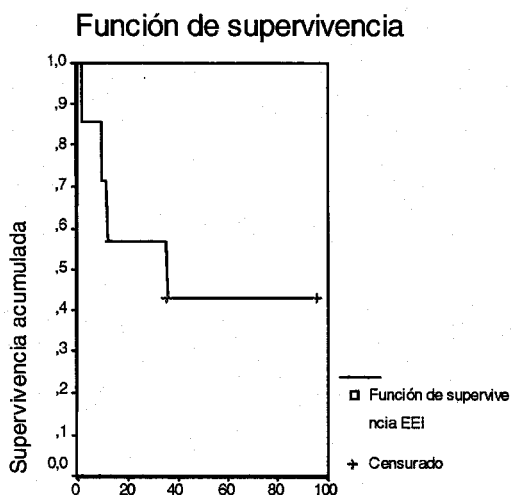


Gráfico 10: Tiempo sin dolor (meses)

- La curva de supervivencia para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio (gráfico 10), supervivencia media de 50 meses (intervalo confianza al 95% de 19-80).
- La curva para el parámetro tiempo hasta conversión a artroplastia (gráfico 11), supervivencia media de 72 meses (intervalo de confianza al 95% de 41-103).
- La curva para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico (gráfico 12), supervivencia media de 54 meses (intervalo de confianza al 95% de 27-80).

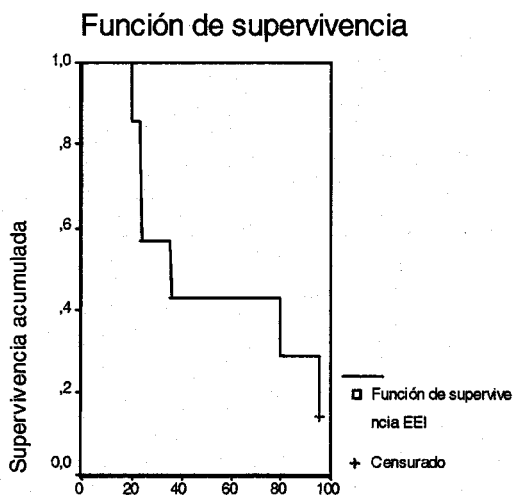


Gráfico 11: Fracaso radiológico (meses)

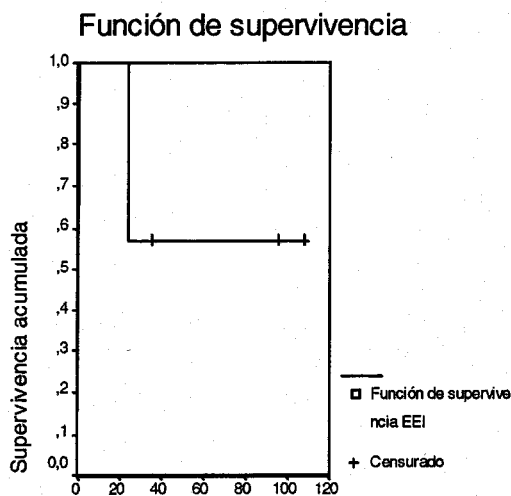
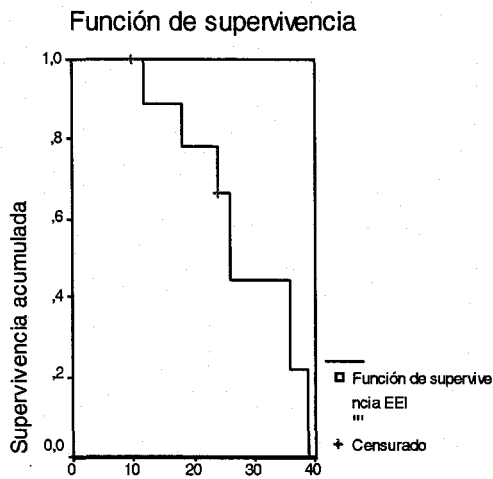


Gráfico 12: Conversión a artroplastia (meses)

En el estadio IV (n=11), tiempo de seguimiento de 53 meses (10-108), el 100% de los pacientes presentó dolor en el postoperatorio. El parámetro tiempo hasta fracaso radiológico es por definición no aplicable.



Para el parámetro tiempo hasta conversión a artroplastia se aplicó el método de Kaplan y Meier, obteniendo la curva de supervivencia (gráfico 13), y la supervivencia media (28 meses con un intervalo de confianza de 21-36)

**Gráfico 13:** Conversión a artroplastia (meses)

En los estadio V y VI (n=3) el 100% presentó dolor postoperatorio y el 40% precisó artroplastia.

### Controles frente a forage con o sin electroestimulador:

Se aplicó el test de Log rango para comprobar si existieron diferencias significativas en el tiempo hasta fracaso radiológico entre los controles y los pacientes tratados con forage, ya sea con electroestimulador o sin él, en los estadios inferiores al IV (por definición el estadio IV ya se consideraba fracaso radiológico) observándose diferencias significativas  $p=0,0138$ . (gráfico 13)

Para el parámetro tiempo de conversión a artroplastia obtenemos una  $p=0,0719$ ; no significativa, pero cuando se restringió la comparación de las supervivencias acumuladas a los estadios iniciales (0, I, II y III) en el parámetro conversión a artroplastia se observaron diferencias significativas entre controles y pacientes tratados  $p= 0,0010$ . (gráfico 14)

El parámetro dolor postoperatorio es, por definición, no aplicable en los controles.

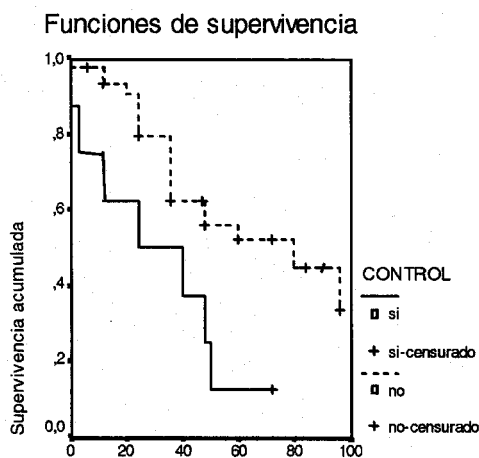


Gráfico 14: Fracaso radiológico (meses)

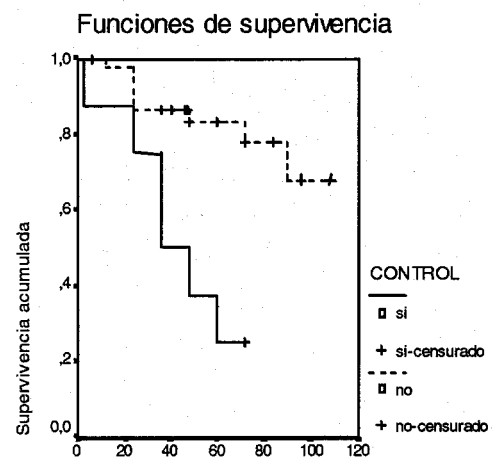


Gráfico 14: Conversión a artroplastia (meses)

Cuando se comparan los dos tipos de tratamiento realizados frente a los controles obtenemos diferencias significativas en el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico, tanto para las caderas sometidas a forage simple  $p = 0,023$ , como para las que se implantó un electroestimulador  $p = 0,0012$ .

Para el parámetro tiempo de conversión a artroplastia se encontraron diferencias significativas en los estadios III o menor para ambas técnicas frente a los controles, (forage simple  $p = 0,0009$  y electroestimulador  $p = 0,0033$ )

## Forage simple frente a forage más electroestimulador

Se analizó si ambos grupos eran comparables para las variables, edad, sexo, afectación bilateral, toma de corticoides, consumo de alcohol, consumo de tabaco, localización de la lesión, volumen y estadio preoperatorio, no existiendo diferencias significativas.

A continuación se realiza una comparación de las curvas de supervivencia de las caderas tratadas mediante forage simple más electroestimulador interno (EEI) frente a las tratadas únicamente mediante forage simple para comprobar la hipótesis de que existen diferencias significativas entre ambas técnicas.

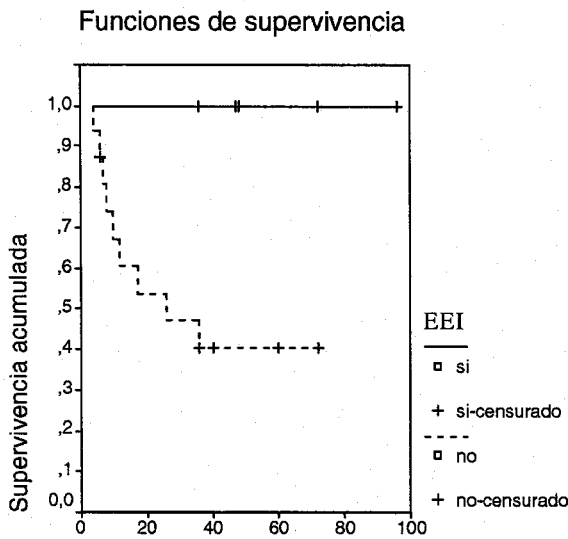
En la tabla 16 se resumen los resultados obtenidos al comparar ambas técnicas dividiendo las caderas en función del estadio preoperatorio.

<b>Tabla 16: Diferencias estadísticamente sig encontradas al comparar forage más EEI frente a Forage simple</b>			
Estadios comparados	Parámetros	valor de p	Grupo con > supervivencia
Todos en conjunto	T. Hasta dolor post.	<b>p = 0,046</b>	<b>EEI</b>
	T. hasta artropls.	<i>p = 0,51</i>	
	T. hasta Frac. Radolog	<i>p = 0,47</i>	
0 + I + II	T. Hasta dolor post.	<b>p = 0,003</b>	<b>EEI</b>
	T. hasta artropls.	<i>p = 0,159</i>	<i>EEI</i>
	T. hasta Frac. Radolog	<b>p = 0,042</b>	<b>EEI</b>
II	T. Hasta dolor post.	<b>p = 0,009</b>	<b>EEI</b>
	T. hasta artropls.	<i>p = 0,238</i>	<i>EEI</i>
	T. hasta Frac. Radolog	<b>p = 0,039</b>	<b>EEI</b>
III	T. Hasta dolor post.	<i>p = 0,37</i>	
	T. hasta artropls.	<i>p = 0,96</i>	
	T. hasta Frac. Radolog	<i>p = 0,97</i>	
IV	T. Hasta dolor post.	<i>p = 0,58</i>	
	T. hasta artropls.	<i>p = 0,25</i>	
IV + V + VI	T. Hasta dolor post.	<i>p = 0,59</i>	
	T. hasta artropls.	<i>p = 0,79</i>	

**Los valores en cursiva indican diferencias que no llegan a ser significativas**

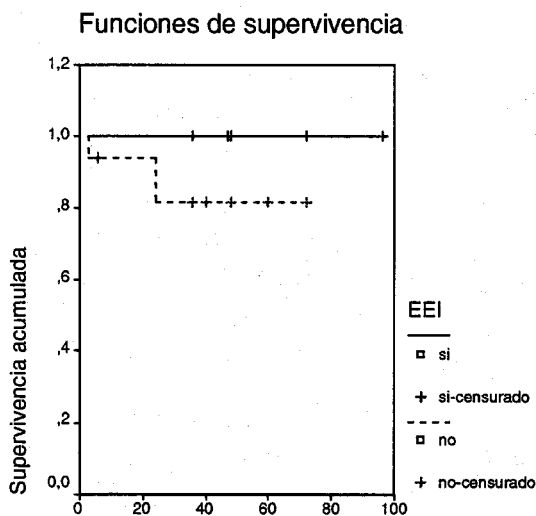
**Estadios 0, I y II**

En este apartado se agrupan los pacientes intervenidos en los tres estadios iniciales, para comprobar si existen diferencias significativas en los tres parámetros al comparar las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los dos grupos de tratamiento (forage+EEI, n=10, frente a forage simple, n=17).

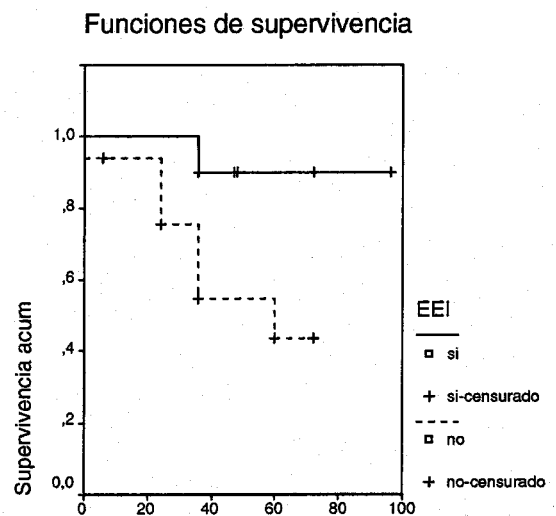


**Gráfico 16:** Dolor postoperatorio (meses)

La comparación de las curvas de supervivencia mostró diferencias significativas para la supervivencia de ambos grupos en el parámetro aparición de dolor postoperatorio ( $p = 0,0032$ ), gráfico 16. Así mismo mostró diferencias significativas para el parámetro fracaso radiológico ( $p=0,042$ ), gráfico 17. Para el parámetro tiempo de conversión a artroplastia ( $p=0,159$ ), gráfico 18, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas aunque, como se visualiza en la gráfica, clínicamente se observa mejor pronóstico.



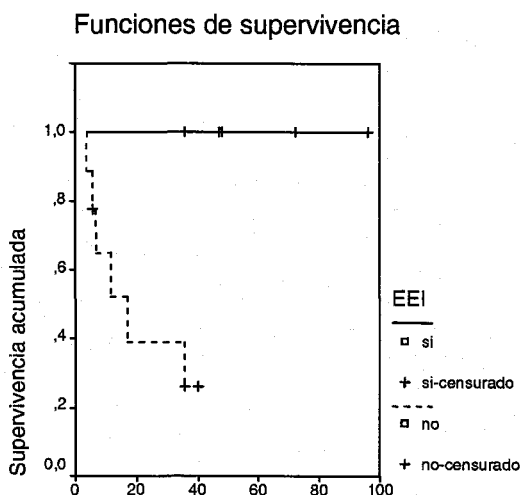
**Gráfico 18:** Conversión a artroplastia (meses)



**Gráfico 17:** Fracaso radiológico (meses)

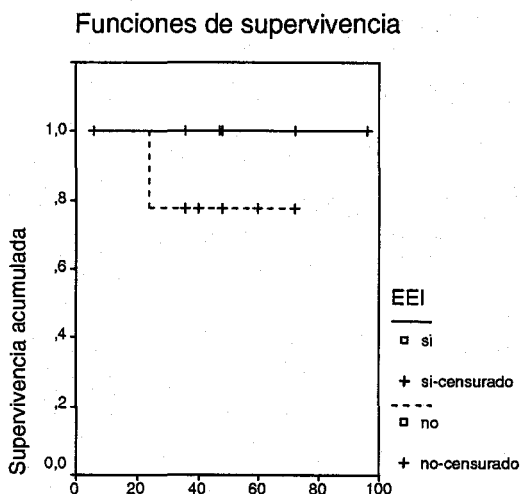
**Estadio II**

Se comparó la supervivencia de los pacientes intervenidos en un estadio II tratados mediante EEI más forage frente a los tratados con forage simple. El número de pacientes intervenidos en estadio II fue de 16. El EEI fue implantado en 6 casos, mientras que en los 10 restantes únicamente se realizó forage.

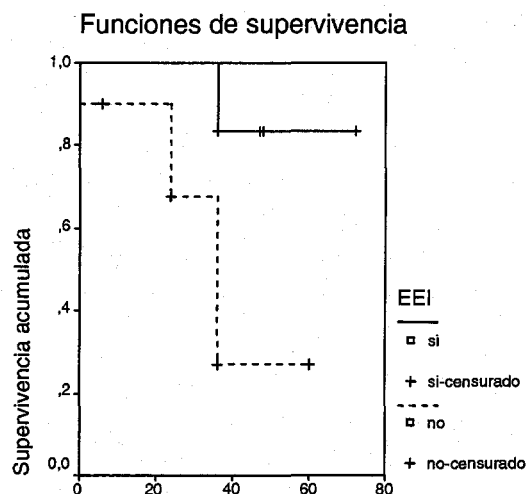


**Gráfico 19:** Dolor postoperatorio (meses)

La comparación de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostró diferencias significativas para la supervivencia de ambos grupos en el parámetro aparición de dolor postoperatorio ( $p = 0,009$ ), gráfico 19. Así mismo mostró diferencias significativas para el parámetro fracaso radiológico ( $p=0,0399$ ), gráfico 20. Para el parámetro tiempo de conversión a artroplastia ( $p=0,238$ ), gráfico 21, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas aunque, como se visualiza en la gráfica, clínicamente se observa mejor pronóstico.



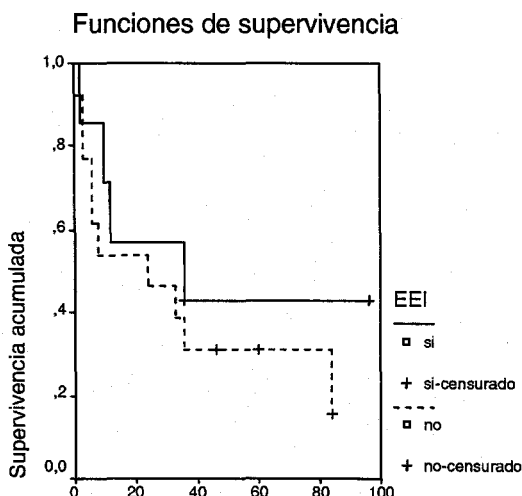
**Gráfico 20:** Conversión a artroplastia (meses)



**Gráfico 21:** Fracaso radiológico (meses)

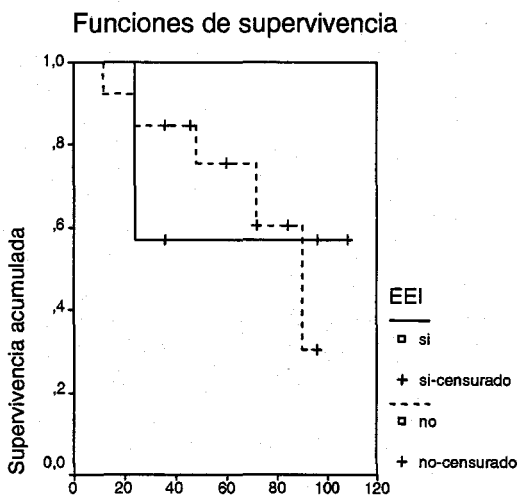
**Estadio III**

Se comparó la supervivencia de los pacientes intervenidos en un estadio III tratados mediante EEI más forage frente a los tratados con forage simple. El número de pacientes intervenidos en estadio III fue de 20. El EEI fue implantado en 7 casos, mientras que en los 13 restantes únicamente se realizó forage.

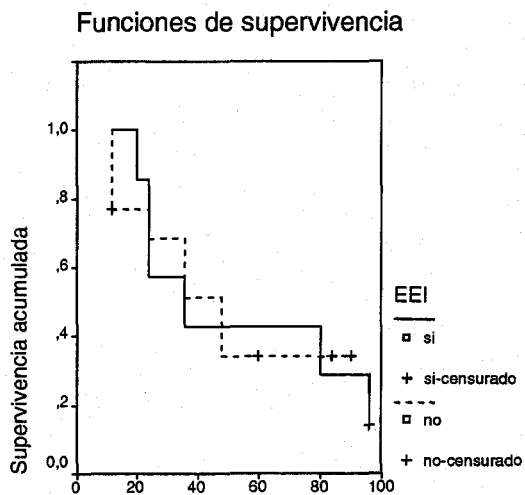


**Gráfico 22:** Dolor postoperatorio (meses)

Al comparar las curvas de supervivencia de Kaplan –Meier para los dos grupos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, para los tres parámetros considerados, entre los pacientes en los que, además del forage, se les implantó un EEI frente a los que únicamente se les realizó forage.  $P=0,37$  para aparición de dolor postoperatorio, gráfico 22,  $p=0,96$  para conversión a artroplastia, gráfico 23 y  $p=0,97$  para el parámetro fracaso radiológico, gráfico 24.



**Gráfico 23:** Conversión a artroplastia (meses)



**Gráfico 24:** Fracaso radiológico (meses)



### Estadio IV

Se comparó la supervivencia de los pacientes intervenidos en un estadio IV tratados mediante EEI más forage frente a los tratados con forage simple. El número de pacientes intervenidos en estadio IV fue de 22. El EEI fue implantado en 11 casos, mientras que en los 11 restantes únicamente se realizó forage.

Al comparar las curvas de supervivencia de Kaplan –Meier para los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en los que además del forage se les implantó un EEI frente a los que únicamente se les realizó forage para los dos parámetros (el fracaso radiológico no puede ser considerado por definición).  $P=0,58$  para aparición de dolor postoperatorio y  $p=0,25$  para conversión a artroplastia .

### Estadios IV, V y VI

Se analizó la supervivencia de los pacientes intervenidos los estadios IV+V+VI tratados mediante EEI más forage frente a los tratados con forage simple. El número de pacientes intervenidos fue de 27. El EEI fue implantado en 14 casos, mientras que en los 13 restantes únicamente se realizó forage.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en los que además del forage se les implantó un EEI frente a los que únicamente se les realizó forage para los dos parámetros (el fracaso radiológico no puede ser considerado por definición).  $P=0,59$  para aparición de dolor postoperatorio y  $p=0,79$  para conversión a artroplastia .

### General

Se comparó la supervivencia del grupo de pacientes tratados mediante forage más EEI ( $n=31$ ) frente al de forage simple ( $n=38$ ), sin estratificarlo según el estadio preoperatorio.

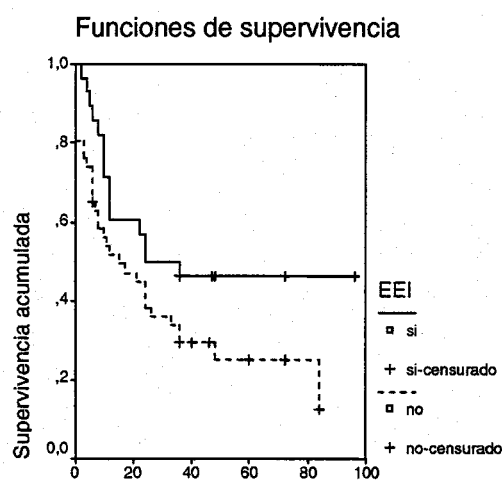


Gráfico 24: Dolor postoperatorio (meses)

La comparación de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostró diferencias significativas para la supervivencia de ambos grupos en el parámetro aparición de dolor postoperatorio ( $p = 0,046$ ), gráfico 24. No se encontraron diferencias significativas para los parámetros tiempo de conversión a artroplastia y fracaso radiológico ( $p=0,51$  y  $p= 0,47$  respectivamente).

En la tabla 17 se expresan los porcentajes de éxito para los tres parámetros considerados al final del tiempo de seguimiento.

<b>Supervivencia expresada en porcentajes de nuestra serie al fin del tiempo de seguimiento</b>			
<b>Estadio operatorio</b>	<b>Conjunta</b>	<b>EEI si</b>	<b>EEI no</b>
<b>I</b> Seg. 60 (36-96)	N: 11 Sin dolor: 72% Sin artroplastia: 90% Sin fracaso rad.: 81%	N: 4 Sin dolor: 100% Sin artroplastia: 100% Sin fracaso rad.: 100%	N: 7 Sin dolor: 66% Sin artroplastia: 100% Sin fracaso rad.: 83%
<b>II</b> Seg. 50 (6-96)	N: 16 Sin dolor: 60% Sin artroplastia: 87% Sin fracaso rad.: 56%	N: 6 Sin dolor: 100% Sin artroplastia: 100% Sin fracaso rad.: 83%	N: 10 Sin dolor: 33% Sin artroplastia: 80% Sin fracaso rad.: 40%
<b>III</b> Seg. 63 (24-108)	N: 20 Sin dolor: 30% Sin artroplastia: 60% Sin fracaso rad.: 30%	N: 7 Sin dolor: 47% Sin artroplastia: 57% Sin fracaso rad.: 14%	N: 13 Sin dolor: 25% Sin artroplastia: 41% Sin fracaso rad.: 66%
<b>IV</b> Seg. 53 (10-108)	N: 19 Sin dolor: 5% Sin artroplastia 40%	N: 11 Sin dolor: 2% Sin artroplastia: 45%	N: 8 Sin dolor: 12% Sin artroplastia: 37%

**Tabla 17**

<b>Corticoides</b>
--------------------

De los 54 pacientes de la serie estudiada, un total de 14 tomaron corticoides, es decir, un 26%.

Las patologías por la que se administraron corticoides se recogen en la tabla 18

Patología	Nº pacientes
EPOC	4
Lupus	1
Linfoma Hodgkin	2
Leucemia Linfoblástica	3
Transplante renal	2
Desconocida	2

**Tabla 18:** Patologías por las que se administraron corticoides

Según los datos recogidos en las historias se distinguió entre tratamientos de corta duración (menor de 1 año) (6 pacientes) y larga duración/uso crónico (6 pacientes). Por otra parte 6 pacientes ingerían altas dosis y 6 bajas.

A analizar la serie se observa que de los 14 pacientes (27 caderas) 13 (92%) presentaron osteonecrosis de ambas caderas. El resto de los pacientes, con otros factores de riesgo o con osteonecrosis idiopática, presentaron afectación bilateral en un 62% (25 pacientes de un total de 40)

Al realizar una tabla de contingencia entre el parámetro toma corticoides y la afectación de la cadera contralateral, tabla 19, se observó que existía una asociación estadísticamente significativa entre ambas, ( $p=0,043$  en el análisis con el estadístico exacto de Fisher).

		Afectación de cadera contralateral	
		no	si
Toma corticoide	no	15	25
	si	1	13

**Tabla 19**

Al comparar la supervivencia de las caderas con osteonecrosis en los pacientes que tomaron corticoides (27 caderas) frente a las del resto de los pacientes (57 caderas) se observó que no existían diferencias significativas para los tres parámetros; aparición de dolor postoperatorio ( $p=0,61$ ), conversión a artroplastia ( $p=0,57$ ) y fracaso radiológico ( $p=0,71$ ).

Cuando se estratificaron en función del tiempo las caderas de los pacientes que tomaban corticoides y se comparó la supervivencia de los dos grupos resultantes, se observaron diferencias significativas para la supervivencia en el parámetro aparición de

dolor postoperatorio ( $p = 0,0042$ ), en el de tiempo de conversión a artroplastia ( $p = 0,0048$  y en el tiempo hasta fracaso radiológico ( $p=0,048$ )

Además se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta el fracaso radiológico  $p=0,0432$ , gráfico 25, en tiempo hasta dolor postoperatorio  $p=0,0012$ , gráfico 26, y en el tiempo de conversión a artroplastia  $p=0,0024$ , gráfico 27, entre el grupo de consumidores crónicos y el resto de la muestra a favor de ésta. Sin embargo no se encontraron diferencias entre los consumidores agudos y el resto de la muestra.

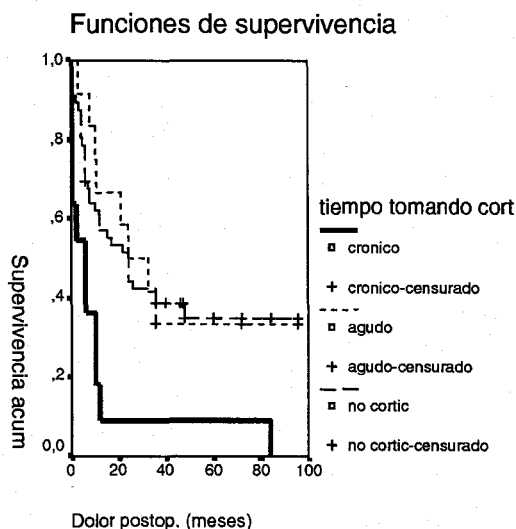


Gráfico 26: Supervivencia para dolor postoperatorio en meses

En estos tres gráficos se muestran las funciones de supervivencia para los tres subgrupos analizados; consumidores de corticoides agudos, crónicos y el resto de la muestra. La tabla 20 muestra los estadios de Steinberg de los dos grupos creados en función del tiempo de consumo

	Estadio según Steinberg			
	0	II	III	IV
tiempo agudo cort	1	2	5	3
crónico	0	1	5	3

Tabla 20

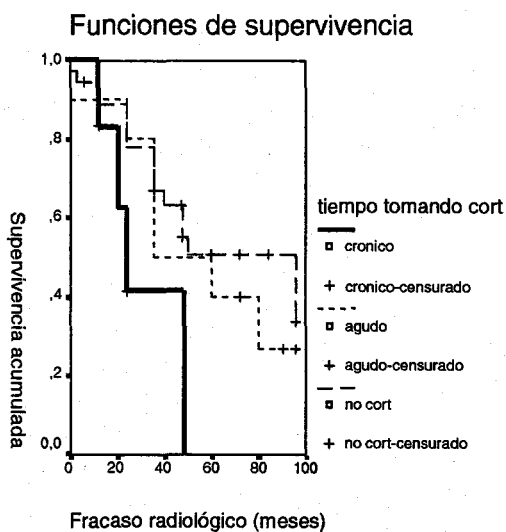


Gráfico 25: Supervivencia para fracaso radiológico en meses

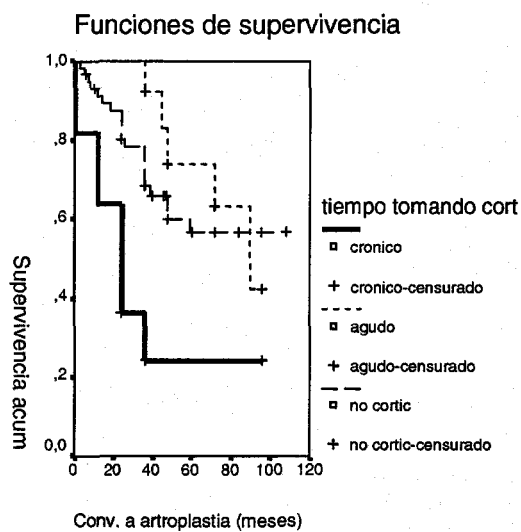
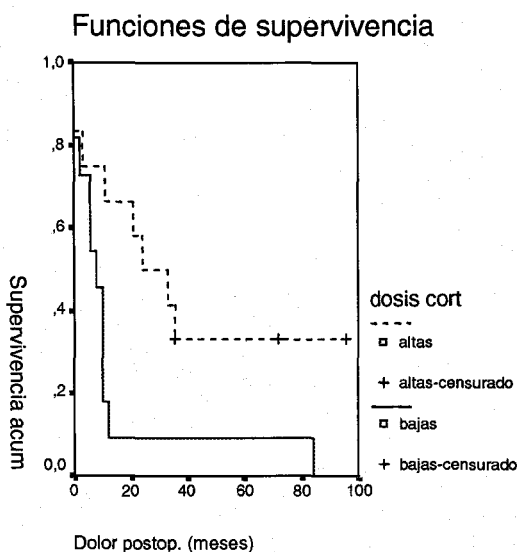


Gráfico 3: Supervivencia para conv. a artroplastia en meses

Cuando se estratificó en función de la dosis, no se encontraron diferencias significativas excepto en el parámetro dolor postoperatorio ( $p=0,018$ ), gráfico 27. Para el tiempo de conversión a artroplastia se obtuvo una  $p=0,58$  y para el parámetro fracaso radiológico  $p=0,29$ .



**Gráfico 27:** Supervivencia para dolor postoperatorio  
En meses

		Estadio según clasificación de Steinberg				
		0	I	II	III	IV
dosis corticoides	bajas	1	0	1	6	3
	altas	0	1	3	4	5

**Tabla 21**

La tabla 21 muestra los estadios de Steinberg de los dos grupos creados en función de la dosis de consumo.

## Alcohol

En la serie de pacientes estudiada, un 33% (18 de los 54 pacientes), (27 caderas cumplieron los criterios de inclusión), presentaban como antecedente personal el consumo de alcohol diario, siendo el porcentaje de afectación bilateral del 77% (14 de los 18 pacientes).

La edad media de presentación fue de 42 años siendo la media general de toda la serie de 42 también. El porcentaje de hombres es del 83 % frente al 70% en toda la serie y el de mujeres del 16% frente a un 30% general.

En la tabla 22 se muestra la distribución por estadios de los pacientes consumidores de alcohol frente a la muestra en general

		Estadio según clasificación de Steinberg						
		0	I	II	III	IV	V	VI
ALCOHOL	no	4	6	14	15	14	2	1
	si	2	2	5	5	11	1	1

Tabla 22

Se compararon las curvas de supervivencia de las cabezas femorales afectas de osteonecrosis en los consumidores habituales de alcohol frente a las de los que no presentaban este hábito (si: 27 caderas, no: 57 caderas), no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos en ninguno de los tres parámetros considerados.  $p=0,49$  para conversión a artroplastia y  $p=0,78$  para el parámetro fracaso radiológico. Para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio se observó peor resultado clínicamente en los pacientes consumidores de alcohol  $p=0,12$ .(ver gráfico 28).

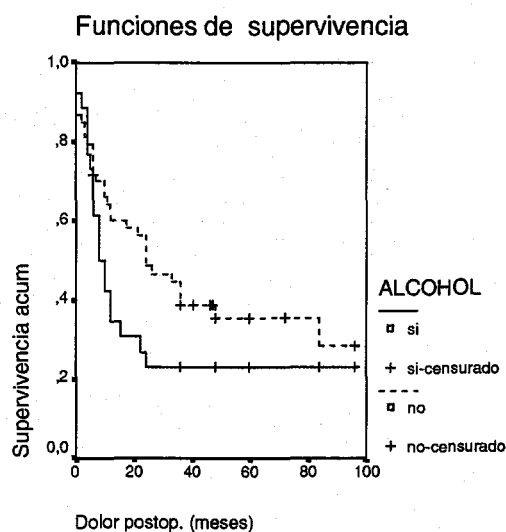


Gráfico 28

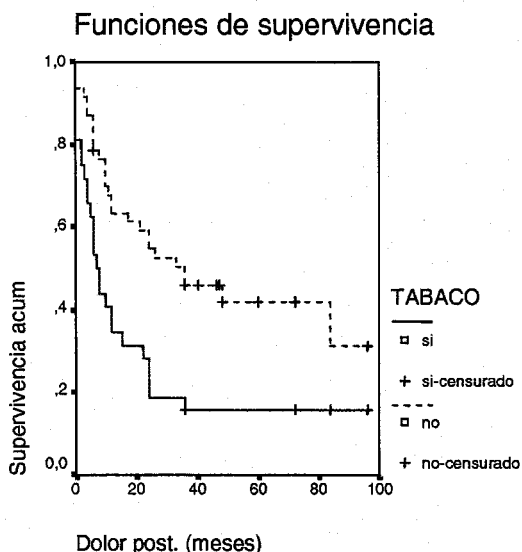
**Tabaco**

En la serie estudiada el 42% (23 pacientes), presentaban este hábito (33 caderas). El 82% eran hombres siendo el 17 % mujeres.

El porcentaje de afectación bilateral en estos pacientes fue del 70%.

Se estudió a los fumadores en función de la dosis, estableciendo el punto de corte en 20 cigarrillos. El dato fue registrado en la historia en 11 pacientes (15 caderas).

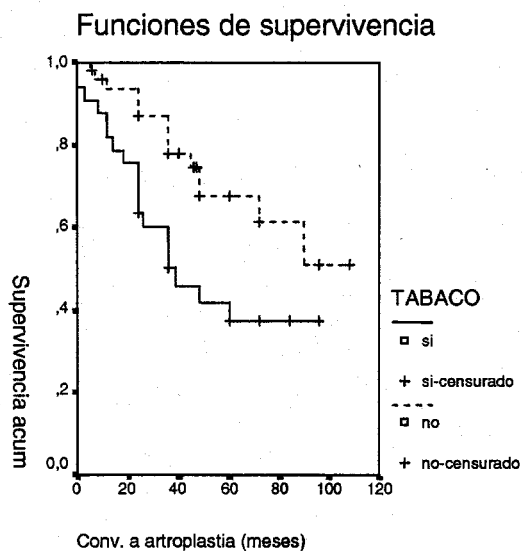
Al analizar la supervivencia del subgrupo de pacientes fumadores (33 caderas) frente a la del resto de pacientes (51 caderas), se observan diferencias significativas para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio ( $p = 0,0023$ ), gráfico 29, y tiempo hasta conversión a artroplastia ( $p = 0,011$ ), gráfico 30, mientras que para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico no se evidencian diferencias entre ambos subgrupos  $p=0,91$ , gráfico 31.



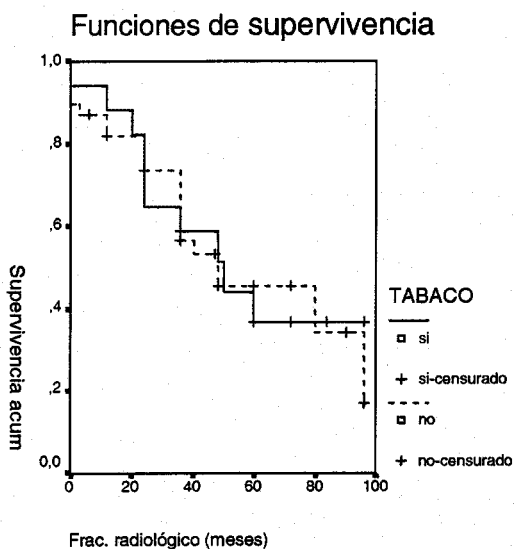
**Tabla 23**

	Estadio según clasificación de Steinberg						
Tabaco	0	I	II	III	IV	V	VI
no	5	4	14	14	10	2	1
si	1	4	5	6	15	1	1

**Gráfico 29**



**Gráfico30**



**Gráfico 31**

Al observar la tabla 23, donde se muestran los estadios en los pacientes fumadores y los del resto de pacientes, se puede observar que ambos son comparables excepto en el estadio IV, que en los fumadores es proporcionalmente mucho más numeroso. Para evitar el sesgo que esto representaría potencialmente se excluyen del análisis estas caderas, confirmando los resultados obtenidos.

A continuación se dividió las caderas en dos subgrupos en función de si se ha producido el colapso de la zona necrótica (estadios de Steinberg IV, V y VI) o no (estadios 0, I, II y III), realizándose la comparación de las curvas de supervivencia entre fumadores y el resto de pacientes. Para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio se obtienen diferencias significativas en los estadios precolapso ( $p=0,046$ ), gráfico 32, mientras que no se encuentran para los estadios postcolapso ( $p=0,94$ ), gráfico 33. No se encuentran diferencias significativas para el tiempo de conversión a artroplastia.

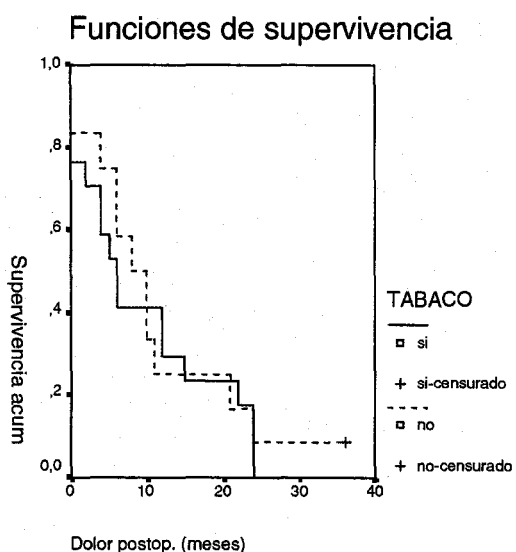


Gráfico 32: Estadios postcolapso

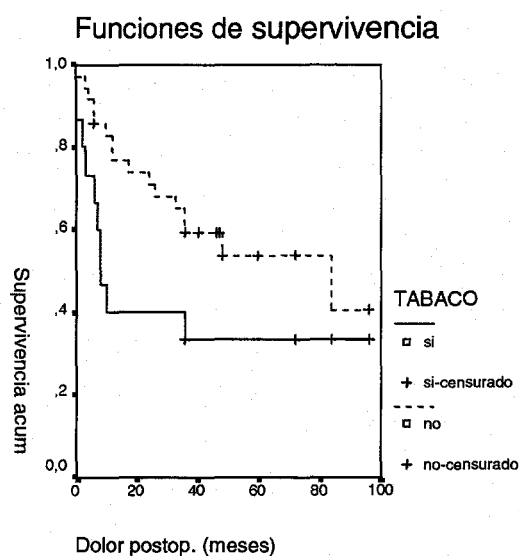


Gráfico 33: Estadios precolapso

Cuando se comparan las curvas de supervivencia de los subgrupos obtenidos al estratificar en función de la dosis no se encuentran diferencias significativas ni en el parámetro aparición de dolor postoperatorio  $p = 0,32$ , en el de tiempo de conversión a artroplastia  $p = 0,54$  ni en el de fracaso radiológico  $p = 0,22$ , aunque clínicamente se observan ligeras diferencias a favor de los fumadores a bajas dosis.



## Epilepsia

Un 11% de los pacientes (6 de 54), presentaron epilepsia (9 caderas incluidas en el estudio)

El 100% de los pacientes (6 pacientes) presentaron afectación bilateral (solo 9 caderas cumplieron los criterios de inclusión en el estudio).

Al realizar una tabla de contingencia entre las caderas con antecedente personal de epilepsia y las consideradas como osteonecrosis de origen idiopático por no presentar ninguno de los factores de riesgo considerados en la literatura, se observó que de las 14 idiopáticas, 5 presentaban a la epilepsia como antecedente personal.

		Idiopáticas		Total
		no	si	
Epilepsia	no	66	9	75
	si	4	5	9
Total		70	14	84

Tabla 24

En cuanto al tratamiento de la epilepsia, 1 paciente tomaba Luminal, 3 pacientes tomaban Depakine y 2 más no tenían tratamiento o no lo tomaban.

A continuación se analizaron las funciones de supervivencia de los pacientes epilépticos frente a los que no lo eran sin que se encontraran diferencias significativas para los tres parámetros considerados.

## Sexo

De los 54 pacientes estudiados, 38 (70%, 59 caderas incluidas en el estudio) fueron hombres y 16 (30%, 25 caderas incluidas en el estudio) eran mujeres.

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de afectación bilateral, al tiempo de seguimiento, a la toma de corticoides, alcohol o tabaco ni al estadio al diagnóstico de la clasificación de Steinberg.

Cuando se compararon las funciones de supervivencia para ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en los tres parámetros considerados ( $p=0,68$  para tiempo hasta dolor postoperatorio,  $p=0,69$  para el tiempo hasta conversión a artroplastia y  $p=0,55$  para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico).

**Localización de la lesión**

Tras analizar las radiografías en el momento del diagnóstico no se observó ninguna cadera en zona A, 8 caderas en zona B y 35 caderas en la zona C (tabla 21).

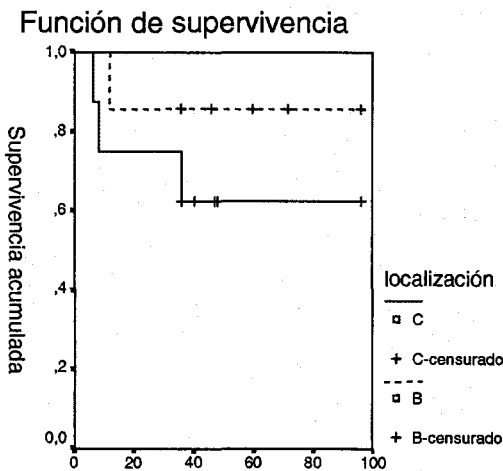
		Estadio según clasificación de Steinberg			
		I	II	III	IV
localización	B	1	5	2	0
	C	3	5	13	14

**Tabla 25**

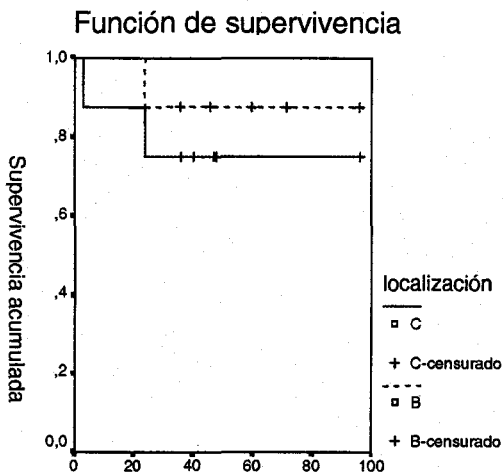
Cuando se analizó la tabla 25, se observó que las caderas en estadio III y IV estaban mínimamente representadas en el subgrupo de caderas en localización B. Sucedió igual con las caderas en estadio IV, que no estaban representadas en el subgrupo B.

Para realizar la comparación de las funciones de supervivencia se excluyeron las caderas en estadio III y IV ya que, al no presentar frecuencias semejantes en ambos grupos, condicionarían diferencias en la supervivencia no atribuibles a la localización de la lesión sino al peor pronóstico que presentan los estadios evolutivos más avanzados.

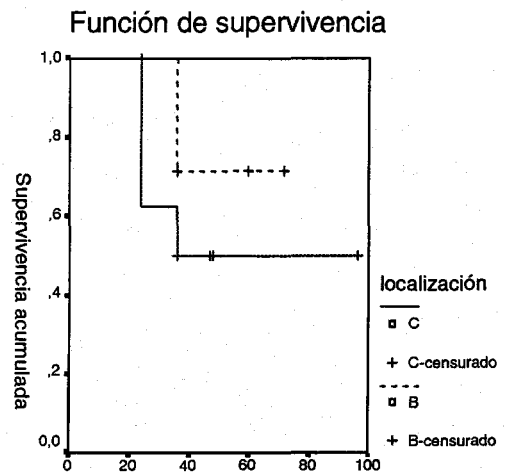
Al estudiar las curvas de supervivencia para los tres parámetros de referencia se observan diferencias que no alcanzan significación estadística; Tiempo hasta dolor postoperatorio ( $p=0,31$ ), gráfico 34, tiempo hasta conversión a artroplastia ( $p=0,5$ ), gráfico 35, y tiempo hasta fracaso radiológico ( $p=0,26$ ), gráfico 36.



**Gráfico 34:** Dolor postop. (meses)



**Gráfico 35:** Conversión a artroplastia (meses)



**Gráfico 36:** Fracaso radiológico (meses)

De las 8 caderas con localización del infarto en zona B, 2 (25%) presentaron fracaso radiológico; una en estadio II y otra en estadio III al final del tiempo de seguimiento. Por otra parte 21 de las 35 caderas en localización C no presentaban fracaso radiológico al diagnóstico. De estas, 12 lo presentaron al final de su tiempo de seguimiento (57 %).

En la tabla 26 se expresan los porcentajes de fracaso radiológico al final del tiempo de seguimiento según localización y estadio.

		Porcentaje fracaso radiológico.			
		I	II	III	Total
localización	B	0%	20%	50%	25%
	C	33%	60%	61%	57%

**Tabla 26:** Porcentaje de fracaso radiológico al final del seguimiento

## Volumen de la lesión

Un total de 56 caderas cumplieron los criterios de inclusión. Se compararon, en distintas situaciones, las curvas de supervivencia de los subgrupos realizados a partir de los puntos de corte descritos en el material y método: Mayor y menor o igual al 15%, al 30%, al 40%, al 50%, menor al 15% frente a mayor o igual al 50% del volumen de la cabeza femoral y, como propone el sistema ARCO menor o igual al 15% frente mayor al 15 y menor al 30%, y mayor al 30%:

- Para las 56 caderas en conjunto.
- Para los dos grupos creados en función de si en el momento del diagnóstico presentaban un estadio precolapso (0, I, II) (22 caderas) o postcolapso (III, IV, V o VI).
- Para cada estadio (cuando fue posible).

Se encontraron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de las caderas en estadios para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico:

- Para la división  $\leq 40\%$  frente a  $>40\%$  ( $p=0,0126$ ) (Gráfico 37)
- Para la división en tres grupos,  $\leq 15\%$ ,  $15-30\%$  y  $>30\%$  ( $p=0,0368$ ) (Gráfico38)

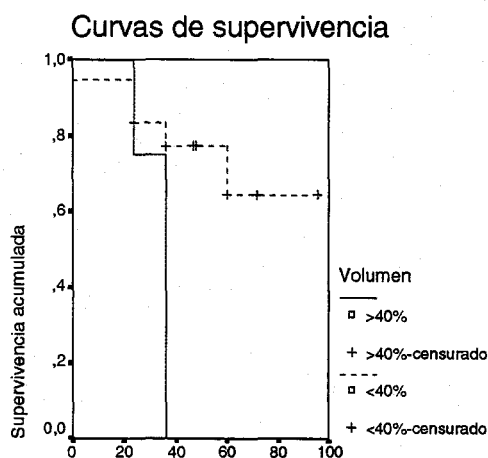


Gráfico 37: Fracaso radiológico (meses)

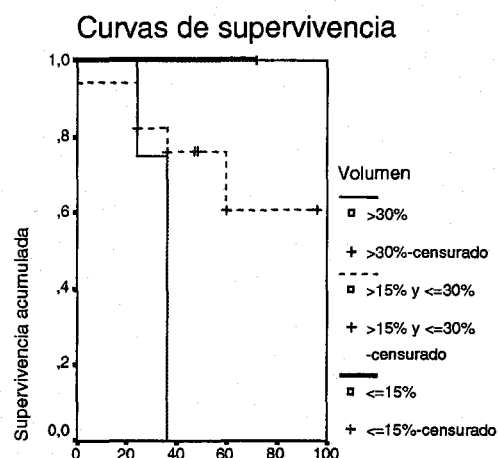


Gráfico 38: Fracaso radiológico (meses)

Entre los tratados con electroestimulador, el único fracaso radiológico en las 9 caderas tratadas lo sufrió la que presentaba un volumen  $>40\%$

Se analizó la relación entre el volumen de la zona osteonecrótica y el estadio al diagnóstico sin que se encontrase una asociación significativa.

## Biopsia

Al revisar las historias clínicas, 25 caderas presentaban el estudio por parte de Anatomía Patológica.

De las 25 biopsias analizadas, 11 no confirmaron la necrosis, siendo informadas como hueso normal (42% de las biopsias fueron falsos negativos)

A continuación se presenta la tabla de contingencia confirmación mediante biopsia frente a estadio preoperatorio:

		Estadio según Steinberg					Total
		0	I	II	III	IV	
Confirmación AP	no confirma	0	1	3	3	3	10
	confirma	4	1	4	4	2	15
Total		4	2	7	7	5	25

Tabla 27

## Gammagrafía

En 26 caderas con osteonecrosis, según los criterios diagnósticos definidos en el material y método, se solicitó una gammagrafía durante el proceso diagnóstico.

En el 25% (6 caderas), la gammagrafía no confirmó el diagnóstico de osteonecrosis siendo por tanto falsos negativos. Estas gammagrafías fueron analizadas por un especialista en Medicina Nuclear experto en la patología de cadera, considerando que en 4 caderas existió un fallo diagnóstico por parte del observador y en 2, falta de sensibilidad de la técnica.

En la tabla 28 se exponen los resultados según el estadio diagnóstico de la clasificación de Steinberg

		Estadio según clasificación de Steinberg al diagnóstico				
		I	II	III	IV	V
Gammagrafía	FN	3	1	1	1	0
	P	1	4	7	3	1
	Patognom	1	1	0	0	0

Tabla 28

Podemos observar como 3 de las 5 caderas en estadio I de la clasificación de Steinberg fueron falsos negativos.

<b>Tiempo hasta la intervención</b>
-------------------------------------

En la tabla 29 se refleja el avance o no de la osteonecrosis en función del tiempo y del estadio al diagnóstico.

				avanza s/n		Total
				no	si	
<b>Estadio</b>	<b>0</b>	Tiempo	36	0	1	1
		Total		0	1	1
	<b>I</b>	Tiempo	2	2	0	2
			4	0	2	2
			6	0	1	1
			9	0	2	2
			12	0	1	1
		Total		2	6	8
	<b>II</b>	Tiempo	4	1	0	1
			6	1	2	3
			8	1	1	2
			11	1	0	1
		Total		4	3	7
	<b>III</b>	Tiempo	1	2	0	2
			5	0	1	1
			6	2	0	2
			12	1	0	1
		Total		5	1	6
	<b>IV</b>	Tiempo	1	1	0	1
			3	2	0	2
Total			3	0	3	
<b>V</b>	Tiempo	10	1	0	1	
	Total		1	0	1	

**Tabla 29**

Al observar la tabla 29 se observa que:

- Todas las caderas en estadio I intervenidas más de 2 meses después del diagnóstico habían aumentado el estadio.
- Un 50% de las caderas II intervenidas más de 6 meses aumentaron el estadio.
- El 80% de las caderas III intervenidas más de 5 meses después del diagnóstico no aumentaron el estadio

La tabla 30 se centra en la importancia de la progresión, es decir, cuanto avanza la osteonecrosis. Se puede observar como el paso de un estadio a otro es cuestión de pocos meses.

				AVANCE (n° estadios)			Total
				1	2	3	
Estadio	0	Tiempo	36	1			1
		Total		1			1
	I	Tiempo	4	1		1	2
			6		1		1
			9		1	1	2
			12	1			1
		Total		2	2	2	6
	II	Tiempo	6		2		2
			8		1		1
		Total			3		3
	III	Tiempo	5	1			1
		Total		1			1

Tabla 30

# **DISCUSIÓN**



## Controles

En la serie estudiada 11 caderas fueron tratadas de forma conservadora y cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. El seguimiento medio fue de 51 meses con un rango de 32 a 79.

Cuando se analizaron los resultados obtenidos se observó que en los estadios inferiores al IV de Steinberg existen diferencias significativas tanto para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico  $p=0,0138$ , como para el tiempo de conversión a artroplastia  $p=0,0010$ , entre el grupo control y el grupo sometido a tratamiento a favor de este último.

Al comparar las dos técnicas de tratamiento por separado con los controles se confirman los resultados anteriores, obteniendo diferencias significativas para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico, (forage simple  $p=0,023$  y forage más electroestimulador  $p=0,0012$ ) y para el parámetro tiempo hasta conversión a artroplastia (forage simple  $p=0,0009$  y forage más electroestimulador  $p=0,0033$ ).

Cuando se expresan los resultados de la población control en porcentajes se observa que en el 72% de las caderas se realizó conversión a artroplastia y en el 91% se produjo fracaso radiológico durante el tiempo de seguimiento.

Dado el escaso número de controles resultó imposible realizar un análisis por estadios.

De los resultados obtenidos se concluye que debe evitarse, en la medida que sea posible, la existencia de pacientes sin tratar excepto cuando exista contraindicación anestésica.

Cuando se realiza una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura, se encuentra un número limitado de estudios referentes a la evolución natural de la osteonecrosis sin tratar, ya que, en vista de los resultados obtenidos, no es ético negar el tratamiento con fines experimentales.

Son especialmente valiosos los estudios en los que se comparan los resultados obtenidos con tratamiento quirúrgico con los que se logran mediante tratamiento conservador, ya que el sistema de clasificación y la población es el mismo, lo que permite una comparación adecuada.

Stulberg y cols. (113) realizaron un estudio prospectivo, con grupo control, del un total de 48 caderas (ver tabla 31), obteniendo resultados superiores para el grupo de caderas tratadas.

Steinberg y cols. Revisaron retrospectivamente los resultados del tratamiento no operatorio de 55 caderas osteonecróticas y encontraron progresión radiográfica en el 92% con un porcentaje de conversión a artroplastia del 84% a una media de 21 meses (114).

Robinson y Springer (citado por 115), estudiaron un total de 35 caderas, tratando

mediante forage simple a 19, con un grupo control de 16. En la tabla 31 se observan los resultados a favor de los pacientes tratados.

Musso y cols. Revisaron retrospectivamente los resultados de 50 cabezas femorales osteonecróticas encontrando que, a pesar de aplicar diferentes tratamientos conservadores, el 94% experimentaron pregresión de la enfermedad, de acuerdo con criterios clínicos y radiográficos a una media de 60 meses (115).

**Tabla 31: Tratamiento conservador**

Estudio	T. Seg.(meses)	E. Ficat(no modif.) N	FR	C.ART	Éxito Clin*
Serie estudiada	51 (32-79)	Total	11	91%	72%
Mont (116) 1996 metanálisis	34 (20-120)	Total	559	74%	
		I		65%	
		II		69%	
		III		87%	
Steinberg (114) ** 1989	21	total	55	92%	84%
		0-II		81%	69%
		III		82%	82%
		IV		100%	90%
		V-VI	94%	94%	
Stulberg (113) 1991	38,6				
Forage simple		Total	28	21/28	8/28
		I	10	5/10	7/10
		II	7	5/7	2/7
		III	11	11/11	8/11
Controles		Total	22	11/22	10/28
		I	5	4/5	4/5
		II	7	4/7	7/7
		III	10	3/10	9/10
Robinson and Springer (117) 1992					
Forage simple		Total	19	4/19	15/19
		0	4	0/4	0/4
		I	6	1/6	5/6
		II	9	3/9	6/9
Controles		Total	16	10/16	7/16
		0	2	1/2	0/2
		I	3	1/3	1/3
		II	11	8/11	6/11

\* Depende del autor  
\*\*Utiliza la clasificación de Steinberg

Mont y cols. (116) realizaron un metanálisis donde procedieron a revisar 21 estudios donde se realizó un tratamiento conservador de la osteonecrosis incluyendo en total a 819 caderas. El tiempo medio de seguimiento fue de 34 meses con un rango de 20 a 120.

<b>Estadio operatorio</b>	<b>Controles</b>	<b>EEI si</b>	<b>EEI no</b>	<b>Mont (controles)</b>
<b>I + II + III</b>	N: 11 9%	N: 17 58%	N:30 46%	N: 559 26%
<b>I</b>	N: - -	N: 4 100%	N: 7 71%	N: -- 35%
<b>II</b>	N: - -	N: 6 83%	N: 10 40%	N: -- 31%
<b>III</b>	N: - -	N: 7 14%	N: 13 61%	N: -- 13%

N= población muestral

De la caderas incluidas solo 559 tenían radiografías disponibles para ser analizadas. Estudiaron el parámetro fracaso radiológico, definido como colapso en la radiografía, siendo por tanto equiparable con el parámetro fracaso radiológico descrito en el material y método. Registraron los pacientes que no sufrieron fracaso radiológico durante su seguimiento expresado como porcentaje. Estratificaron además los resultados en función del estadio al diagnóstico. (tabla 32)

En la tabla 28 se observa que, a pesar de que el tiempo de seguimiento en la serie estudiada por Mont y cols. era de 34 meses y el de la serie analizada en el presente trabajo era de 52 meses, el porcentaje sin colapso radiológico es mucho menor que el grupo de caderas sometidas a tratamiento.

Se puede concluir, según los resultados obtenidos al comparar las funciones de supervivencia del grupo de caderas sometidas a tratamiento frente al grupo control y del estudio de las series publicadas en la literatura, que el tratamiento mediante forage simple o forage más electroestimulador presenta mejores resultados en los estadios inferiores al IV que el tratamiento conservador, no siendo posible el análisis de estadios más avanzados en el presente estudio.

### Forage más Electroestimulador y forage simple

Desde el 19 de octubre de 1994 al 6 de noviembre del 2002, 38 caderas (26 pacientes, 19 hombres y 7 mujeres) fueron sometidas a forage simple con un tiempo de seguimiento medio de 52 meses con un rango de 13 a 96 meses y 31 caderas (24 pacientes, 16 hombres y 8 mujeres) fueron tratadas mediante forage más implantación de un electroestimulador interno (en adelante EEI). (44% del total de caderas en las que se realizó forage). Siendo el tiempo de seguimiento medio de 51 meses con un rango de 12 a 108 meses.

A pesar de que la realización de un forage simple o de un forage más EEI en las caderas susceptibles de tratamiento fue aleatoria, se analizó si ambos grupos eran comparables. Se estudiaron las variables edad, sexo, afectación bilateral, toma de corticoides, consumo de alcohol, consumo de tabaco, localización de la lesión, volumen y estadio preoperatorio, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

**Tabla 33: Complicaciones en el Forage simple**

Autor	Número de complicaciones	%	Tipo de complicación
Serie estudiada	0	0%	-
Stulberg y cols (113)	3	5%	2 fracturas pertrocanterreas 1 fractura del cuello
Warner y cols (118)	2	5%	1 fractura cuello 1 hematoma
Steinberg y cols (114)	4	2%	1 Embolismo pulmonar 1 Trombosis venosa prof 1 Fractura subcapital 1 Neumonía
Camp and Colwell (119) 30 cirujanos	6	15%	4 fracturas subtrocantéricas 1 Frac. No desplazada cabeza 1 Penetración en articulación
Fairbank y cols. (120)	8	4%	4 Fracturas del cuello 1 Penetración en articulación 3 trombosis venosas profundas
Smith y cols. (121)	10	11%	3 Infección superficial 2 fracturas en cuello 2 Hematomas 1 Embolismo pulmonar 1 Trombosis venosa profunda 1 Distrofia simpático refleja
Powell y cols. (122)	0	0%	-

El registro de las complicaciones muestra que no se produjo ninguna en el caso del forage simple, mientras que en el caso de forage más EEI se detectaron dos casos de intolerancia a las grapas y un caso de dolor en la zona de la pila que desaparecieron posteriormente, por lo que podemos concluir que las complicaciones son mínimas en

ambas técnicas (tabla 33).

La mayoría de las fracturas en el postoperatorio parecen ser debidas a una mala localización del orificio de entrada del forage o a traumatismos. Es necesaria además una adecuada profilaxis del tromboembolismo.

El tiempo de estancia media fue, para el forage simple de 5 días (2-10) y para el forage más EEI de 6 días (3-11). Este periodo puede ser reducido realizando el ingreso justo antes de la intervención y mediante una adecuada atención domiciliaria para el control de la herida quirúrgica y de la analgesia postoperatoria, ya que, como se ha expuesto, el porcentaje de complicaciones es mínimo.

En el presente estudio se procedió, en primer lugar, a estudiar la supervivencia, mediante el análisis de Kaplan y Meier, para los tres parámetros considerados, (tiempo hasta dolor postoperatorio, tiempo hasta conversión artroplastia y tiempo hasta fracaso radiológico), de las caderas tratadas mediante ambas técnicas, estratificándolas según el estadio de Steinberg preoperatorio. Cuando esto no fue posible se expresó el resultado en porcentajes.

Estos datos tienen una aplicación clínica inmediata, pues permiten una estimación del pronóstico postoperatorio de la cadera intervenida en función de la técnica utilizada y del estadio preoperatorio en el que se encuentre, mediante la consulta de las curvas de supervivencia y de las supervivencias medias expuestas en el apartado correspondiente de los resultados. Estos datos pueden ser introducidos en la historia clínica del paciente.

A continuación se realizaron comparaciones de las curvas de supervivencia de las caderas tratadas mediante estas dos técnicas para comprobar la hipótesis de que existen diferencias significativas entre ambas, observando que:

- Cuando se consideró las caderas en estadios 0, I y II en conjunto, se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas a favor del Forage más EEI para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio  $p = 0,003$  y para el tiempo hasta fracaso radiológico  $p = 0,042$ . Para el parámetro conversión a artroplastia se observan diferencias clínicamente.
- Para las caderas en estadio II, se observan diferencias estadísticamente significativas a favor del Forage más EEI para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio  $p = 0,009$  y para el tiempo hasta fracaso radiológico  $p = 0,039$ . Para el parámetro conversión a artroplastia se observan diferencias clínicamente.
- Cuando analizamos las caderas en estadio III y IV por separado y IV, V y VI en conjunto no se observaron diferencias significativas ni clínicas para ninguno de los parámetros.
- Para todas las caderas tratadas en conjunto se observan diferencias estadísticamente significativas para el parámetro tiempo hasta aparición de dolor postoperatorio a favor de Forage más EEI  $p = 0,046$

De estos datos se desprende que el electroestimulador interno fue un factor que aumentó la supervivencia de las caderas con un estadio preoperatorio II o menor

mientras que no la modificó si el estadio era III o superior.

El límite de la efectividad del electroestimulador sería el paso del estadio II al III de la clasificación de Steinberg, donde aparece el signo de la semiluna.

Los autores que han intentado explicar la eficacia de la técnica del forage (4) lo justifican por un doble mecanismo, mediante la descompresión de la cámara rígida intraósea, lo que aumentaría el flujo de sangre y debido a la perforación de la zona esclerosa en la zona frontera, lo que permitiría aumentar la revascularización

Los efectos sobre el hueso de los diferentes tipos de electroestimulador (ver introducción), están en estudio actualmente.

Se ha comprobado que la aplicación de campos eléctricos y electromagnéticos exógenos pueden estimular la formación de cartílago y hueso mediante la expresión de genes, que regulan la producción de:

- Proteínas estructurales de la matriz extracelular. Esto ha sido comprobado mediante numerosos estudios in vitro incluyendo osteoblastos, condrocitos y células osteoprogenitoras (123)
- Factores de crecimiento. Amplifican el efecto mediante señales autocrinas y paracrinas, estimulando la producción de hueso sin desorganizarlo, potenciando las funciones proliferativas y de diferenciación celular. La expresión de proteínas morfogenéticas del hueso, como el TGF $\beta$ <sub>1</sub> (Factor de crecimiento transformante) que afecta a la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y a la síntesis de matriz extracelular, y la BMP-2 y -4 (proteína morfogenética del hueso), se ha observado en estudios como el de Aarón y cols (124), Yajima y cols (125), Nagai y Ota (126) y Bodamyali y cols (127). Tepper y cols (128) describieron un estímulo de la angiogénesis mediado por el aumento de la síntesis de FGF-2 (Factor de crecimiento de los fibroblastos-2). La expresión de factores de crecimiento se mantiene en el tiempo mientras actúe el estímulo a diferencia de las medidas farmacológicas.
- Aumento de la biodisponibilidad de los receptores de adenosina en la membrana de los neutrófilos, produciendo un efecto antiinflamatorio y una disminución en la producción de radicales libres (129) (PEMF)
- Inhibición del efecto catabólico de las citoquinas inflamatorias en el cartílago articular y aumento de la síntesis de los proteoglicanos (130) (PEMF)
- Modulación de receptores hormonales como el de la parathormona (131), que reduce la reabsorción ósea y la calcitonina.

Las interacciones biofísicas de los campos eléctricos y electromagnéticos en la membrana celular, que determinan la expresión genética, no se conocen adecuadamente y precisarán estudios adicionales. El conocimiento de estos procesos permitirá ajustar la dosis y aumentar la eficacia terapéutica (132).

Numerosos estudios se han centrado en los efectos de los campos eléctricos sobre los canales transmembrana, incrementando la concentración de calcio intracelular (133) y sobre la estimulación o el bloqueo de receptores transmembranosos y su número en la membrana celular produciendo, por tanto, alteraciones en la transmisión de señales (134).

En los modelos in vivo, el aumento en la matriz extracelular producido se traduce en una formación de callo de fractura acelerado y un aumento de los parámetros mecánicos de dureza y rigidez.

En el caso de la osteonecrosis, tras el fenómeno necrótico se produce un fenómeno inflamatorio perilesional. Las plaquetas, células inflamatorias y células mesenquimales entran en la región y forman un hematoma. (Ver sección Anatomía Patológica en la introducción) La reparación del tejido óseo implica una cascada de actividades tisulares y celulares que incluyen la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis), proliferación y diferenciación celular, producción de matriz ósea, mineralización de la matriz y remodelación del tejido óseo.

Debido a la falta de reparación del hueso necrótico y a la falta de rigidez de la zona frontera, donde se producen los fenómenos de reparación, las cargas mecánicas repetitivas pueden conducir a la pérdida de integridad estructural y colapso.

El electroestimulador favorecería los fenómenos de reparación en la zona frontera mediante los mecanismos descritos anteriormente, consiguiendo un aumento de la resistencia mecánica de la zona infartada, evitando el colapso y la pérdida de la congruencia articular y modificando de este modo la supervivencia, como se observa en los resultados obtenidos en el presente estudio.

De esto se desprende que la localización y configuración del cátodo debe ser tal que el campo eléctrico afecte a la mayor cantidad de zona frontera posible.

Por otra parte no se ha demostrado que el electroestimulador consiga la reparación íntegra de toda la zona necrosada, sino que se limitaría a la zona frontera, por lo que no actuaría sobre el defecto de reparación frente a las microfracturas por fatiga que presentan las trabéculas del área necrótica no revascularizada.

Sin embargo, en vista de la supervivencia que presentan las caderas estudiadas, de hasta nueve años sin presentar colapso radiológico, se puede postular que la principal pérdida de resistencia mecánica se localizaría en la zona frontera debido a la reabsorción de las trabéculas.

La razón de la pérdida de eficacia del electroestimulador con la aparición del signo de la semiluna consistiría en que éste representa el colapso, el hundimiento, aunque mínimo, de la zona necrosada. A partir de entonces se produciría una pérdida de la congruencia articular y la alteración de la transmisión de las cargas, lo que conduce, en la mayoría de los casos, a la aparición de fenómenos degenerativos articulares. El aumento de la resistencia mecánica de la zona frontera ya no es determinante.

Este aumento de la supervivencia es muy importante, sobre todo si se considera la edad de los pacientes (42 años de media en la serie estudiada), que un 62% presentó

afectación bilateral y que en la mayoría de los casos será preciso la realización de una artroplastia de cadera.

Cuando se comparan los resultados obtenidos con los de otras series publicadas debemos recordar que en la supervivencia influye las variaciones de la técnica, la experiencia del equipo de cirujanos, factores como la toma de corticoides y otros factores de riesgo que pueden variar según la población estudiada, el tamaño y localización de la lesión, el diagnóstico correcto de la osteonecrosis y las distintas pautas de rehabilitación posterior.

Los porcentajes totales no son comparables porque dependen de la distribución por estadios de la población estudiada, que a su vez depende de las características de la población y del proceso diagnóstico. Se debe comparar por estadios.

En los estudios realizados, los criterios de éxito clínico varían enormemente, al igual que los de progresión radiográfica, que además están sujetos a la pobre concordancia interobservador de la clasificación de Ficat.

El parámetro conversión a artroplastia es el dato más objetivo, pero está sometido al sesgo de la variabilidad de criterios para indicar una artroplastia.

Por otra parte, al comparar los resultados en porcentaje se introduce el sesgo, como se ha comentado a lo largo de este estudio, de la pérdida de la variable tiempo. Por ejemplo, si seguimos dos caderas en estadio I, tratadas con EEI fracasan al año y dos caderas en estadio I, tratadas con PEMF fracasan a los 9, diremos que, durante el tiempo de seguimiento ambos métodos tuvieron un porcentaje de fracaso radiológico del 100%, perdiéndose la información del tiempo de supervivencia.

Por todo esto, el sistema más fiable es la comparación con un grupo control, tomado de la misma población y examinado por los mismos investigadores realizando un análisis de supervivencia.

#### **Series que analizan el forage simple:**

En la Tabla 34 se ofrece una revisión de los estudios sobre forage encontrados al revisar la literatura.

Fairbank y cols (120) estudiaron 129 caderas, aportando las curvas de supervivencia del parámetro conversión a artroplastia, siendo muy semejantes a las obtenidas en el presente estudio.

Como se puede observar, existe una gran variabilidad en los resultados obtenidos en los diferentes estudios existentes, debido a los factores reseñados anteriormente. Los resultados de la serie presentada por Powell y cols (122), con un tiempo de seguimiento igual al del presente estudio, son similares a los obtenidos en la serie analizada.

El metanálisis de Mont MD. y cols (116), obtiene unos resultados concordantes con los de la serie estudiada si tenemos en consideración las diferencias en el tiempo de seguimiento.



Tabla 34: Forage Simple

Estudio	T. Seg.(meses)	E. Ficat(no modif.)	N	FR*	C.ART*	Éxito Clin.
Serie estudiada**	52 (13-96)	Total	38	63%	34%	30%
		0 +I	7	27%	0%	66%
		II	10	60%	20%	33%
		III	13	44%	59%	25%
		IV	8		63%	12%
Mont MD. y cols (116) 1995	30 (6-114)	Total	1039	37%	23%	63%
		I	227			84%
		II	239			65%
		III	86			47
	144 (48-228)	Total	129	-	-	-
		I	25		12%	
		II	51		29%	
		III	52%	73%		
Robinson and Springer (117)- 1992		Total	19	4/19	15/19	3/19
		0	4	0/4	0/4	4/4
		I	6	1/6	5/6	0/6
		II	9	3/9	6/9	3/9
Stulberg y cols. (113) 1991	38,6	Total	28	21/28	8/28	8/28
		I	10	5/10	7/10	3/10
		II	7	5/7		2/7
		III	11	11/11	8/11	3/11
Fairbank y cols (120) 1995	132 (54-228)	Total	128		43%	
		I	25		12%	
		II	51		28%	
		III	52		73%	
Smith y cols. (121)** 1995	36(30-78)	Total	114	71%	56%	
		I	32	41%	16%	
		II	38	65%	53%	
		III	25	96%	80%	
		IV	19	100%	100%	
Hungerford (135) 1979	35 (32-37)	Total	204		24%	
		I	49		2%	
		II	90		33%	
		III	65		40%	
Bozic y cols (136)** 1999	120 (24-196)	Total	46	63%	52%	
		I	13		10%	
		II	23		47%	
		III	10		80%	
Powell y cols (122) 1997	48	Total	34		64%	
		0	3		0%	
		I	20		25%	
		II	11		70%	
Steinberg (114)** 1999	(24-168)	Total	312		36%	
		I	65		28%	
		II	133		34%	
		III	13		23%	
		IV	92		49%	

\* Fr: fracaso radiológico. Cart: conversión a artroplastia. \*\*Según la clasificación de Steinberg

<b>Serías que analizan el uso de electroestimulador:</b>
--

Steinberg (114) estudió los efectos de complementar el forage con un electroestimulador interno (n = 74) y con un sistema externo de acoplamiento capacitativo (n = 20). Estudió los resultados de todas las caderas en conjunto, sin estratificar según estadio, obteniendo:

- Para el electroestimulador interno un porcentaje de conversión a artroplastia del 43% frente a un 34% de los controles.

- Para el estimulador externo una conversión a artroplastia del 25% frente al 20% de los controles.

En la serie analizada por el presente estudio no se obtuvieron diferencias significativas para el tiempo hasta conversión a artroplastia cuando se consideró la población en general, solo al estratificar en función del estadio preoperatorio se observan diferencias significativas para los estadios II o menor.

Aaron y cols (137) realizaron un estudio en el que trataron 106 caderas con forage simple o con electroestimulación externa del tipo campos electromagnéticos pulsados (PEMF), también conocido como acoplamiento inductivo obteniendo (ver tabla 35) diferencias significativas a favor del PEMF en todos los estadios, especialmente en el estadio II, lo que se confirma en los resultados obtenidos.

En la serie estudiada no se han obtenido, a diferencia de los datos aportados por Aaron y cols, diferencias significativas en la supervivencia para los estadios superiores al II.

Basset y cols (138) estudiaron, una serie de 115 caderas (15 caderas en estadio III o menor) durante un tiempo de seguimiento de 49 meses con obteniendo resultados similares a la serie analizada en el presente estudio para los estadios 0, I y II. Al igual que en el caso de Aaron también obtuvieron buenos resultados en los estadios superiores al II si se comparan con los estudios realizados para el forage simple. No se presenta población control.

Por tanto, al revisar los resultados obtenidos en la literatura para el uso de electroestimulador observamos que son superiores a los del forage simple en los estadios iniciales. Las series de Aarón y cols. Baset y cols y Cadossi y cols (139) (tabla 35) son similares en sus resultados a la estudiada en el presente trabajo.

La única serie encontrada al revisar la literatura con un electroestimulador interno es la de Steinberg, que no distingue entre estadios, siendo el resultado global similar al que obtiene mediante el forage simple.

Estos resultados confirman que el EEI supone un aumento de la supervivencia frente al forage simple, siendo necesarios estudios prospectivos para objetivar ésta y estudiar cual de los métodos de electroestimulación es el más conveniente.

Tabla 35: Series electroestimulador

Estudio	T. Seg.(meses)	E. Ficat(no modif.)	N	FR	C.ART	Éxito Clin*.
<b>Serie estudiada****</b>						
EEI	51 (12-108)	Total	31	62%	32%	41%
		0 +I	4	0%	0%	100%
		II	6	27%	0%	100%
		III	7	86%	43%	23%
		IV	11		55%	0%
Forage	52 (13-96)	Total	38	63%	34%	30%
		0 +I	7	27%	0%	66%
		II	10	60%	20%	33%
		III	13	44%	59%	25%
		IV	8		63%	12%
<b>Aaron y cols (137)** 1989</b>						
PEMF	35(33-37)	Total	56	39%***		68%
		II		26%***		87%
		III		47%***		55%
Forage simple	38 (15-41)	Total	50	64%***		44%
		II		62%***		62%
		III		67%***		25%
<b>Basset y cols. (138)**** 1987</b>						
PEMF	49	Total	115	17%***		
		0-II	12	0%***	0%	
		III		3	0%***	0%
		IV	79	23%***	15%	
<b>Cadossi y cols (139) 2004</b>						
PEMF	28 (3-108)	Total	76		20%	
		I	31		0%	
		II	22		14%	
		III	23		52%	

\*Depende del criterio del autor  
\*\* Electroestimulador externo sin forage frente a control con forage simple únicamente  
\*\*\* Progresión de al menos un estadio de Ficat.  
\*\*\*\* Estadios según la clasificación de Steinberg

## Corticoides

En la serie estudiada, 14 pacientes (26%) tomaron corticoides. Lieberman y cols. (139) en el 2002 afirmaron que un 10-30% de los casos de osteonecrosis se relacionan con corticoides; rango dentro del que se sitúa la serie.

La dosis de corticoides necesaria para aumentar el riesgo de osteonecrosis es desconocida. Esta dosis se ha expresado como dosis diaria media, dosis máxima, dosis acumulativa y duración de la exposición. En los escasos estudios que examinan la relación entre la dosis de corticoides y la osteonecrosis, la dosis media diaria o la dosis máxima parecen asociarse más con la osteonecrosis que la dosis acumulativa o la duración del tratamiento.

Feldon y Anderson afirmaron que un 8-10% de los pacientes sometidos a corticoterapia sufre osteonecrosis, siendo especialmente frecuente en los transplantados renales (140), estando en relación proporcional a la dosis máxima diaria, más de 20 mg/día, de tal modo que un aumento de la dosis media de 10 mg/día multiplica el riesgo por 4,6. El efecto sería acumulativo y el riesgo de osteonecrosis disminuiría cuando el tratamiento se ha detenido.

Será muy difícil definir con exactitud al paciente con riesgo debido a las diferencias de dosis y tiempo de administración, tipo de corticoide utilizado, enfermedad de base y etiología multifactorial de la osteonecrosis.

El estudio realizado, al ser de carácter retrospectivo, no analizó la prevalencia de osteonecrosis en los pacientes que siguieron tratamientos con corticoides. Sería de interés realizar este estudio para determinar la conveniencia de realizar screenings con RNM a pacientes que siguen pautas de tratamiento con esteroides con alto riesgo de osteonecrosis que presenten una patología de base predisponente.

Al analizar los resultados obtenidos para la afectación bilateral en los corticoides se observa que el 92 %, 13 de 14 pacientes, presentaron afectación bilateral, a diferencia del resto de patologías donde solo el 62 % presentó osteonecrosis en la cadera contralateral, existiendo una asociación estadísticamente significativa entre toma de corticoides y bilateralidad ( $p=0,043$ ).

Por otra parte, la única paciente que presentó una necrosis en múltiples localizaciones, con afectación de la cabeza humeral y de los cóndilos femorales tomaba corticoides tras un trasplante de médula ósea por un linfoma tipo hodgkin. En un estudio multicéntrico sobre la osteonecrosis en múltiples localizaciones (definida como afectación de tres o más localizaciones) se observó que 92 de los 101 pacientes (91%) tenían antecedentes de terapia con corticoides (141)

Al analizar las patologías en las que se administraron se observa que, excepto en el EPOC, las demás pueden ser factores predisponentes para osteonecrosis por mecanismos patogénicos independientes como osteoporosis, vasculitis, e hipercoagulabilidad, lo que concuerda con el concepto de suma de factores predisponentes para explicar la patogenia de la enfermedad, como se afirma en la teoría del estrés acumulativo de Kenzora y cols (3).

En la serie estudiada, la osteonecrosis aparece en pacientes con uso crónico o en casos en los que, aunque el tratamiento fue de corta duración, las dosis fueron altas. No se observaron necrosis en pacientes con tratamientos cortos a bajas dosis o en pacientes en los que se administraron megadosis de corticoides, como los lesionados medulares, frecuentes en el ámbito del Hospital Universitario Virgen del Rocío por ser centro de referencia para pacientes politraumatizados. En un estudio prospectivo en humanos en el que se administró megadosis de corticoides (metilprednisolona) durante un período de tiempo pequeño por un trauma raquídeo no se detectaron episodios de necrosis avascular.(143)

El análisis de las funciones de supervivencia de los distintos grupos muestran que un paciente con antecedente de toma de corticoides no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de pacientes. Sin embargo, al dividir en función del tiempo de consumo y comparar el grupo de los consumidores crónicos con los que lo hacían de forma aguda, existieron diferencias significativas en la supervivencia para los tres parámetros: tiempo hasta dolor postoperatorio ( $p = 0,0042$ ), en el de tiempo de conversión a artroplastia ( $p = 0,0048$ ) y en el tiempo hasta fracaso radiológico ( $p=0,048$ ) a favor de los primeros.

Al comparar la supervivencia del uso crónico con la del resto de los pacientes, existen diferencias significativas en el tiempo hasta el fracaso radiológico  $p=0,0044$ , en tiempo hasta dolor postoperatorio  $p=0,0012$ , y en el tiempo de conversión a artroplastia  $p=0,0024$ , entre el grupo de consumidores crónicos y la población general a favor de estos últimos. Sin embargo no hubo diferencias entre estos últimos y los consumidores agudos.

Estos resultados muestran una supervivencia menor, en los tres parámetros, en los pacientes que consumieron crónicamente corticoides, que actuarían como un factor que modifica la evolución de la osteonecrosis, mientras en el consumo menor de un año no alteraría significativamente la misma.

Los denominados consumidores crónicos continuaron con la toma de corticoides tras el diagnóstico y durante el tratamiento de la osteonecrosis por lo que resulta imposible determinar si es el efecto acumulativo del uso o la presencia de los corticoides en la evolución de la enfermedad establecida lo que produce estas diferencias.

Una hipótesis para justificar estos resultados es la producción de múltiples focos de necrosis durante la evolución natural de la enfermedad que empeorarían el pronóstico de la misma, pero, según los estudios de Yamamoto y cols. (144), que analizaron la prevalencia de la extensión de un foco de necrosis en 606 cabezas femorales, solo en un 0,3% se produjo este fenómeno, por lo que la hipótesis parece descartada.

Por otra parte se puede postular que algunos de los efectos de los corticoides podrían afectar a la evolución de la zona necrótica y de la perilesional afectando al pronóstico como:

- Inhibición de la angiogénesis, que reduciría el área de revascularización, con menor remodelación ósea debido en parte a la disminución de la migración de las células mesenquimales y carencia del hueso lamelar que se forma alrededor de los ejes vasculares que penetran en la zona infartada.(145)
- Efecto tóxico sobre las células osteogénicas, disminuyendo la síntesis de colágeno y la formación de hueso por parte de los osteoblastos, produciendo la apoptosis de éstos y de los osteocitos (145), verdaderos mecanorreceptores que orientan los fenómenos de remodelación ósea efectiva.
- Alteración de la respuesta inflamatoria en la zona hiperémica por alteración del sistema inmune (monocitos y macrófagos) produciéndose una redistribución de los monocitos circulantes hacia otros compartimientos linfoides, alteración de la expresión de proteínas de la superficie celular (disminuyen los receptores para Fc y C3, y los antígenos HLA-DR), inhibición de la secreción de IL-1 y otras citoquinas, disminución de la síntesis de enzimas que agreden la integridad del cartílago (colagenasa, estromelisin) e inhibición de la presentación de antígenos por el monocito.
- Aumento de la acción reabsortiva de los osteoclastos por aumento de los niveles de paratormona, lo que haría predominar la reabsorción frente a la formación de nuevo hueso.
- Disminución de la captación del calcio intestinal y de su excreción renal por el aumento de los niveles de paratormona, favoreciendo la osteoporosis.

Todos estos efectos son perjudiciales para los fenómenos de remodelación y aposición de nuevo hueso descritos por Barth y Phemister (58) denominados "creeping replacement". Se disminuiría la resistencia mecánica de la zona frontera favoreciendo el colapso de la zona necrótica.

En los pacientes que abandonaron el tratamiento con corticoides, éstos influyeron en la aparición de la necrosis, pero no en la evolución natural de la zona infartada. En el uso crónico, éstos se comportarían como un factor modificador de la enfermedad que ensombrece el pronóstico.

La incidencia de osteonecrosis es baja en pacientes con uso crónico de corticoides a bajas dosis como en el EPOC, asma o artritis inflamatoria. Colwell y cols. (146) realizaron un estudio prospectivo de 10 años de duración en pacientes con las enfermedades citadas y ninguno de los 142 presentó la necrosis. Sin embargo de los resultados obtenidos al estudiar la serie se desprende que cuando ésta tiene lugar, el continuar el tratamiento corticoideo puede condicionar un peor pronóstico.

Tooke y cols (147) encontraron peores resultados en los pacientes que continuaron el tratamiento con corticoides tras ser sometidos a forage.

Por otra parte, si se considera la dosis consumida, las diferencias significativas ( $p=0,018$ ) se observan para el parámetro tiempo hasta dolor postoperatorio que indican que los pacientes que toman bajas dosis tienen peor pronóstico para este parámetro, no

existiendo diferencias significativas para el tiempo de conversión a artroplastia y el tiempo hasta fracaso radiológico.

Estos resultados pueden explicarse si se considera el efecto antiinflamatorio de los corticoides, que disminuirían la reacción local de vasodilatación, transudación de fluido, edema, precipitación de fibrina e infiltración local por células inflamatorias y el dolor que ello conlleva.

Bozic y cols. (136) afirmaron que existe una relación estadísticamente significativa entre el uso de corticoides y el fracaso radiológico, afirmando que sería un factor pronóstico independiente, pero no pudo discriminar según dosis y tiempo de administración.

Según estos datos, en el caso de los corticoides, se debería:

- Observar el inicio síntomas que indiquen osteonecrosis, especialmente si en el paciente se asocian otras patologías predisponentes.
- Plantear la realización de screenings en pacientes asintomáticos, en tratamiento o que han sido tratados con corticoides y que presentan una patología de base que favorece la osteonecrosis, mediante una RNM, técnica inocua pero costosa, realizada a partir de los 6 meses y hasta los 3 años de haber abandonado el tratamiento.
- Vigilar la cadera contralateral para detectar una necrosis asintomática o incipiente. En el 100% de los pacientes con afectación bilateral de la serie la RNM mostraba alteraciones en ambas caderas, aunque el estadio evolutivo pudiera ser muy diferente.
- Plantear un forage preventivo de la cadera contralateral en el primer acto operatorio dada la poca morbilidad de las técnicas de salvamento.
- Estar alerta ante síntomas sugestivos de osteonecrosis en otras localizaciones, ya que aunque infrecuente, esta es posible en los corticoides.
- Valorar la suspensión del tratamiento con corticoides tras el diagnóstico de osteonecrosis. Si esto no es posible suplementar con 1.000 a 1.500 mg de calcio al día. Si hay hipocalciuria añadir vitamina D para mejorar la absorción de calcio.

## Alcohol

El 33% (18 de los 54 pacientes de la serie) presentaron como antecedente un consumo habitual de alcohol; frecuencia muy superior a la esperada en la población española. En la Encuesta domiciliaria sobre el consumo de drogas de 1999 la prevalencia del consumo diario de alcohol fue del 12,9%.

En el artículo de Rico y cols. (148) donde estudiaron a 54 consumidores la prevalencia de osteonecrosis fue del 30%.

De este dato se desprende que el alcohol actuaría como factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis, siendo el único identificado en 16 de los 18 pacientes (2 pacientes asociaban el consumo de corticoides)

La prevalencia de necrosis entre los consumidores habituales de alcohol sería baja, precisando de la coexistencia de otros factores predisponentes para su aparición. Vail (149) aporta el dato de que la incidencia en Estados Unidos sería del 0,3 % y en Japón del 2%.

En cuanto a la afectación de ambas caderas, el porcentaje es del 77%, por lo que debe realizarse un estudio exhaustivo de la cadera contralateral a la sintomática en el momento del diagnóstico, realizando una buena exploración e historia clínica y una evaluación adecuada de las técnicas de imagen (que siempre deben incluir ambas caderas). En caso de no existir osteonecrosis en el momento del diagnóstico, será preciso vigilar su posible aparición durante el seguimiento. Orlic (150) afirmó que el porcentaje de afectación bilateral en su serie fue del 45%.

La edad media fue semejante a la de la serie completa (42 años). En cuanto a la distribución por sexos observamos un predominio de hombres frente a los datos de toda la serie (84% frente a 70%). Orlic (150) presentó unos resultados donde la edad media era de 49 en los consumidores frente a 40 para los que no tomaban alcohol y un predominio aún mayor de hombres que en la serie estudiada con el 94%. Esto puede ser debido a diferencias en el perfil de la población.

Cuando se comparan las supervivencias del grupo de consumidores habituales de alcohol frente al resto de la serie no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los tres parámetros. Sin embargo se observan diferencias clínicamente en el parámetro tiempo hasta dolor en el postoperatorio.



## Tabaco

En la serie estudiada el 42% (23 pacientes), presentaban este hábito (33 caderas). El 82% eran hombres y el 17 % mujeres.

En la Encuesta Nacional de Salud de 1997 (año medio en el tiempo de seguimiento), realizada por el ministerio de Sanidad, se recoge que la prevalencia de fumadores en la población española era del 35,7% (hombres del 44%, mujeres del 27%). La prevalencia entre los 25 y los 44, intervalo donde la osteonecrosis es más frecuente, fue del 52,3%.

De estos datos se desprende que el tabaco no sería un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis en la población estudiada según los datos aportados por la Encuesta Nacional de Salud a pesar de ser considerado como tal en la literatura.

Siete pacientes sólo presentaban este antecedente como posible factor de riesgo conocido, pero esto no resulta determinante para considerar al tabaco como tal, ya que puede existir algún otro factor etiológico no identificado.

En cuanto al porcentaje de afectación bilateral vemos que es del 70%, semejante al del resto de la serie en general.

De la comparación de las curvas de supervivencia entre el subgrupo de fumadores frente al de no fumadores se desprende que existen diferencias significativas para los parámetros tiempo hasta dolor postoperatorio ( $p = 0,0023$ ) y tiempo hasta conversión a artroplastia ( $p = 0,011$ ) a favor de los no fumadores, mientras que no hay diferencias en el tiempo hasta fracaso radiológico  $p=0,91$ .

Cuando se estratifica en función de si se ha producido el colapso (estadios de Steinberg IV, V y VI) o no (estadios 0, I, II y III) se observa que únicamente existen diferencias significativas en estos últimos en el parámetro dolor postoperatorio ( $p=0,046$ ).

Los dos primeros parámetros expresan resultados clínicos, determinados por el dolor que sufre el paciente, que normalmente se relaciona, en gran medida, con el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico, que refleja objetivamente la velocidad a la que se produce la evolución radiográfica hacia la degeneración de la cabeza femoral.

Además de los cambios degenerativos y la incongruencia articular existen otras causas de dolor en la cadera con osteonecrosis. En muchos casos existe dolor en los estadios precolapso donde estos fenómenos aún no han tenido lugar, pero la presencia de éste no ha sido aún convenientemente explicada.

Algunos autores (61,74) encontraron un patrón de edema de médula ósea alrededor de la lesión focal osteonecrótica aún en estadios precoces. Rao y cols. (61) encontraron una fuerte correlación entre el edema de médula ósea y el dolor. Kyung y cols. (151) encontraron también en un estudio prospectivo una fuerte asociación entre el edema y dolor. Además establecieron una relación con el derrame articular, que podría ser una causa adicional de síntomas.

Aún así no todos los casos de dolor en estadios precolapso son explicados. Tal vez los fenómenos que tienen lugar en la zona frontera en estos estadios lo justifiquen.

El tabaco influye únicamente en el tiempo hasta la aparición de dolor en el postoperatorio y en el tiempo hasta la conversión a artroplastia en los estadios precolapso, mientras que en los estadios postcolapso, donde predominan los fenómenos degenerativos y la incongruencia articular como productores de dolor, no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

Además en los estadios pre y postcolapso no hay diferencias para el tiempo hasta el fracaso radiológico, por lo que no afecta a la resistencia mecánica de la zona frontera.

En la literatura se recoge el efecto analgésico del tabaco dosis dependiente producido por la nicotina mediado por subunidades del receptor de la acetilcolina (152). Creekmore y cols. han estudiado los efectos de la privación de tabaco en el postoperatorio, observando que se produce un aumento en las necesidades de morfínicos (153). En los pacientes consumidores crónicos el efecto analgésico sería despreciable debido a la tolerancia y únicamente la ausencia de la dosis adecuada de nicotina produciría el aumento del umbral del dolor.

Durante el postoperatorio de los pacientes sometidos a tratamiento por osteonecrosis no se alteraron a largo plazo los hábitos de consumo por lo que esto no justifica los resultados obtenidos.

El tabaco, en la serie estudiada no muestra evidencias de ser un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis. Sin embargo sí actuó como un fármaco modificador del curso clínico de la enfermedad disminuyendo el tiempo hasta la aparición de dolor en el postoperatorio y del tiempo de conversión a artroplastia sin afectar a la evolución radiológica de la zona infartada.

## Epilepsia

Al analizar los antecedentes personales de los pacientes de la serie estudiada se observó que la epilepsia presenta una elevada frecuencia de aparición. Un 11% de los pacientes (6 de 54) presentaron epilepsia (9 caderas incluidas en el estudio)

La prevalencia de epilepsia en la población española es entre 3 y 9 por mil. En los países en vías de desarrollo llega a ser de 50 por mil (154). En la serie estudiada la prevalencia sería del 110 por mil, es decir entre 12 y 40 veces mayor que las de la población normal, por lo que puede postularse a la epilepsia como un factor de riesgo para la osteonecrosis.

Por otra parte, al analizar la afectación bilateral se observa que el 100% de los pacientes con epilepsia presentó afectación bilateral.

Al analizar las funciones de supervivencia del grupo de pacientes con epilepsia frente a la del resto de la serie no se obtuvieron diferencias significativas.

Al estudiar las caderas idiopáticas, se observó que 5 de las 14 clasificadas como tal presentaron la epilepsia como antecedente personal sin que se identificara otro factor causal de la osteonecrosis.

De los datos obtenidos se desprende que la epilepsia puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de necrosis avascular. No se han encontrado referencias en la bibliografía que lo pongan de manifiesto.

No existe un mecanismo fisiopatológico evidente para explicar esta asociación. En la literatura se ha relacionado la epilepsia con el síndrome antifosfolípido, y este a su vez con la osteonecrosis, pero la relación entre epilepsia y síndrome antifosfolípido es dudosa, con estudios a favor (155) y en contra (156). Lo mismo ocurre con la asociación entre síndrome antifosfolípido y osteonecrosis, puesta en duda por algunos autores (157)

Serán necesarios estudios posteriores para determinar si la epilepsia es un factor de riesgo para la osteonecrosis y el mecanismo fisiopatológico de dicha asociación.

**Sexo**

En la serie estudiada un 70% (38 pacientes) eran hombres, siendo el 30% (16 pacientes mujeres).

Tras comparar las funciones de supervivencia para ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas para los tres parámetros considerados. Tampoco se detectaron diferencias en el porcentaje de afectación bilateral, del tiempo de seguimiento, toma de corticoides, alcohol o tabaco ni estadio al diagnóstico de la clasificación de Steinberg.

No se encontraron estudios en la literatura que afirmaran la existencia de diferencias significativas en el pronóstico de la osteonecrosis en función del sexo, lo que confirma los resultados obtenidos.

## Localización y volumen

Como se expuso en la introducción, el colapso de la zona necrosada en la cadera con osteonecrosis depende del debilitamiento de la red trabecular que se produce en la "zona frontera", debido a la reabsorción del hueso necrótico y a la imposibilidad de reparación de las trabéculas óseas de la zona infartada donde no alcanza la revascularización.

Debido a estos factores la región es más vulnerable al fallo por fatiga, a la fractura macroscópica y al colapso si es sometida a cargas mecánicas repetitivas (158). Brown y cols (159) y Favnesi y cols (160) cifraron la reducción de la rigidez que experimenta el hueso necrótico respecto al sano en un 50-72% en las fases previas al colapso.

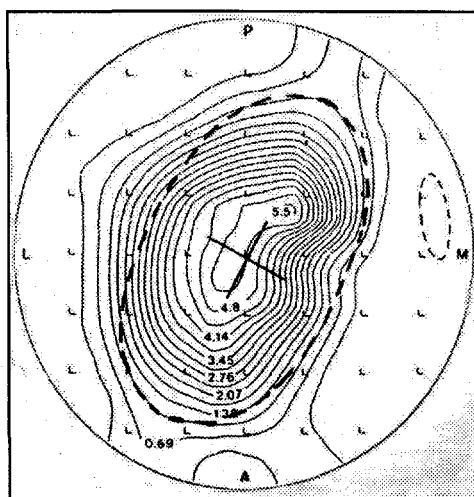


Figura 15: Líneas isobaras

La transmisión de las cargas en la cabeza femoral no se realiza de manera uniforme, sino que presenta un máximo en la zona de carga. Este punto no es constante, sino que varía al desplazarse la cabeza durante el ciclo de la marcha y en el apoyo uni o bipodal respecto al acetábulo.

De los trabajos realizados por Bronw y cols. (161) se desprende que durante el ciclo de marcha la zona donde las cargas son máximas puede ser representada como una elipse. En la figura 15 se puede observar la distribución de las líneas isobaras de estrés con la elipse formada por el desplazamiento de la zona de carga durante la marcha.

Cuando comienza el hundimiento de la zona necrótica, las cargas se redistribuyen a las zonas vecinas de hueso viable, con lo que se produce una descarga mecánica de la zona infartada, pudiendo aparecer el signo de la semiluna. Las zonas de hueso sano pueden experimentar entonces fenómenos degenerativos, incluyendo osteonecrosis secundaria al aumento de los requerimientos mecánicos.

De estos datos se concluye que las cargas a las que está sometida el área necrótica dependen de:

- La situación de la zona necrótica respecto a la zona de carga. De este modo un infarto de reducido tamaño pero situado en la zona de carga puede experimentar un estrés mecánico superior a uno mayor situado en otra zona y por tanto tener mayores posibilidades de colapso.
- Del área de zona de carga ocupada por necrosis. Cuanto mayor sea ésta, mayor será el estrés mecánico al que esté sometido el infarto.

Debe ser considerado además, que la geometría de la zona infartada y su relación con la zona de carga no es el único factor determinante. La disminución de la rigidez

como se ha descrito, es variable, dependiendo, en gran medida, del predominio de la aposición de hueso sano frente a los fenómenos reabsortivos que tienen lugar en la zona frontera, por lo que para determinar el pronóstico, deben ser tenidos en cuenta los factores modificadores de este parámetro.

El método que posiblemente proporcionaría una estimación más ajustada de las posibilidades de colapso sería la representación tridimensional mediante elementos finitos de cada infarto, determinando, mediante la simulación del ciclo de la marcha, el estrés mecánico al que está sometida la zona necrosada.

Por su dificultad de aplicación es un método con escasas posibilidades de utilización en la práctica clínica, por lo que se buscan aproximaciones que permitan estimar el riesgo aunque no sean tan precisas. Se consideran dos parámetros, la localización de la lesión y el volumen de la misma.

### Localización:

Para determinar la localización de la lesión, se utilizó el sistema de clasificación desarrollado en 1987 por el comité de investigación japonés para el tratamiento de la necrosis avascular (69). Tipo A son lesiones mediales, tipo B centrales y tipo C laterales en la radiografía anteroposterior.

Esta clasificación fue adoptada por la Association Research Circulation Osseous (ARCO) para el sistema de clasificación de la osteonecrosis basado, además, en la de Ficat y Arlet y la de de Steinberg (72).

Tras analizar las radiografías en el momento del diagnóstico no se observó ninguna cadera en zona A, 8 caderas en zona B y 35 caderas en la zona C

Ono (70) estudió el porcentaje de colapso en una serie de 115 caderas no tratadas con una media de seguimiento de 60 meses, comparando los resultados en función de la localización de la lesión según el sistema anteriormente descrito. Las caderas en situación B presentaron un porcentaje de colapso del 19% frente al 80% de las que estaban en localización C (todas las caderas en estadio II de Steinberg).

	Porcentaje fracaso radiológico			
	I	II	III	Total
localización B	0%	20% (19%)*	50%	25%
C	33%	60% (80%)*	61%	57%

Tabla 36: Porcentaje de fracaso radiológico al final del seguimiento. \* Según Ono y cols.

Para la serie analizada se obtuvo, para las caderas en estadio II de Steinberg, un porcentaje de colapso al final del tiempo de seguimiento del 20% para las que estaban en una situación B frente a un 60% para las que estaban en localización C (tabla 36).

Amabas series no son directamente comparables ya que existen diferencias en el tiempo de seguimiento, aunque son muy similares y en el tratamiento realizado, pero en ambas el porcentaje de colapso es mayor en las caderas donde la zona necrosada se encuentra en la zona C.

Cuando se analizaron las curvas de supervivencia para los subgrupos caderas con osteonecrosis en zona B y C, excluyendo los estadios III y IV por no estar adecuadamente representados en ambos grupos, las diferencias apreciadas en las gráficas de supervivencia no alcanzaron significación estadística: Tiempo hasta dolor postoperatorio ( $p=0,31$ ), tiempo hasta conversión a artroplastia ( $p=0,5$ ), y tiempo hasta fracaso radiológico ( $p=0,26$ ).

En vista de los resultados obtenidos se puede concluir que la localización de la lesión es de importancia para determinar el pronóstico de las caderas con osteonecrosis, siendo eficaz el método propuesto para tal fin.

#### **Volumen:**

Se han propuesto multitud de métodos para determinar el volumen de la zona necrosada en relación con el tamaño de la cabeza femoral:

- Holman y cols (162) propusieron un método basado en la aproximación de la forma de la zona necrosada a un círculo en los cortes frontales de la cabeza femoral en la RNM.
- Lafforgue y cols (163) La aproximaron a un rectángulo.
- Hernigou (164) Realizó una aproximación al volumen mediante una retícula que aplica a cada corte frontal de la RNM donde aparece necrosis. Posteriormente, en otro estudio (165), este autor propuso otro método en el que, mediante un programa de ordenador, calculaba el volumen de la zona necrosada a partir de la digitalización del contorno de la misma en cada corte coronal en la RNM.
- Kerboul (71) medía el ángulo de la circunferencia, extrapolada a partir de la cabeza femoral, ocupada por necrosis.
- Beltrán propuso (123) una estimación visual del porcentaje de afectación en cuartiles.
- Steinberg (68) cuantificaba el volumen de la cabeza femoral afecta de osteonecrosis mediante un programa informático de modo similar al propuesto por Hernigou.

Los métodos que estiman el volumen de la zona infartada mediante la digitalización del contorno del infarto y el procesamiento informático de esta información son los que presentan una mayor precisión, comprobado mediante la comparación con especímenes in vivo (166) y una mayor concordancia interobservador e intraobservador, pero presentan el inconveniente de ser poco aplicables a la clínica por su dificultad, siendo útiles para la investigación.

La mayoría de los autores afirman que el volumen de la zona necrosada tiene una importancia fundamental en el pronóstico de la osteonecrosis. El sistema de clasificación de la ARCO, en su última actualización, continua determinando el volumen de la zona infartada dividiéndola en tres estadios: <15%, 15-30% y >30%.

En el presente estudio se realizó una estimación del volumen de la zona necrosada según el método descrito en el apartado de Material y Método, cumpliendo los criterios de inclusión un total de 56 caderas.

Se encontraron diferencias significativas para las curvas de supervivencia de las caderas diagnosticadas en estadios precolapso (0, I y II), (22 caderas), para el parámetro tiempo hasta fracaso radiológico en los grupos  $\leq 40\%$  frente a  $>40\%$  ( $p=0,0126$ ) y en los grupos recomendados en la clasificación ARCO ( $\leq 15\%$ ,  $>15\%$  y  $\leq 30\%$  y  $>30\%$ ) ( $p=0,0368$ )

Además, de las 9 caderas en estadios precolapso tratadas con electroestimulador, solo una sufrió colapso radiológico durante el tiempo de seguimiento, siendo además la única con volumen  $>$  de 40%.

Hernigou (165) no encontró diferencias significativas para las curvas de supervivencia para el parámetro tiempo hasta colapso de 30 pacientes en estadio II de Steinberg dividiendo la muestra en tres grupos:  $>10\%$  del volumen de la cabeza, 10-20% y  $>20\%$ . Así mismo encontró diferencias significativas entre el volumen medio de las caderas con osteonecrosis en estadio I frente a las que estaban en estadio III lo que no se confirmó en la serie analizada en el presente estudio.

Mazières y cols. (167), midieron el porcentaje de cabeza infartada combinando los métodos de Lafforgue (163) y Holman (162). Estudiaron si existía relación entre el volumen en los estadios precolapso y el fracaso radiológico tras la intervención encontrando diferencias significativas, lo que se confirma en la serie estudiada para los estadios precolapso.

Steinberg y cols. (68) analizaron si en caderas en estadio I y II hubo correlación entre porcentaje de cabeza afectada y los resultados obtenidos (colapso si/no) con las técnicas descompresivas, encontrando diferencias significativas cuando dividieron la muestra en tres grupos: <15%, 15-30% y >30%, confirmado por los resultados obtenidos en el presente estudio.

Cherian y cols, en el 2003, (168) estudiaron 39 caderas en estadios precolapso (0, I, II) para determinar la influencia del volumen en el resultado de la intervención practicada (forage simple). Realizaron el cálculo del porcentaje de cabeza afecta mediante una estimación visual, mediante el método de Kerboul (71) y mediante una modificación del mismo, comparando posteriormente las curvas de supervivencia para el tiempo hasta el colapso en los grupos  $<40\%$  frente a  $\geq 40\%$  y  $<15\%$  frente a 15-30% y  $>30\%$ , encontrando diferencias significativas.

Los datos obtenidos en el presente estudio confirman los resultados de la literatura, por los que podemos concluir que se confirma la importancia del volumen para el pronóstico de la cadera afecta de osteonecrosis, independientemente del tipo de tratamiento, en los estadios precolapso (0, I y II de Steinberg).



En relación a los resultados obtenidos podemos concluir que:

- El volumen y la localización de la zona necrosada son aproximaciones adecuadas para estimar la relación del infarto con la zona de carga.
- Las probabilidades de colapso son mayores cuanto mayor es el volumen y en la localización C de la clasificación japonesa en los estadios precolapso.
- Los métodos que estiman de manera más fiable el volumen de la zona afectada son los que realizan un procesamiento informático con la digitalización del contorno del infarto en los cortes realizados mediante RNM. Además tienen la mejor concordancia inter. e intraobservador, pero su aplicación clínica es difícil.
- Las aproximaciones a la localización y volumen propuestas en este estudio son adecuadas para estimar el pronóstico pero serán necesarios estudios de la concordancia inter. e intraobservador de los mismos para poder compararlos con métodos propuestos por otros autores.
- Los datos sobre la localización y volumen de la zona necrosada deben ser recogidos en cualquier clasificación que se proponga estimar el pronóstico de la osteonecrosis

## Biopsia

Al revisar las historias clínicas, 25 caderas presentaban estudio por parte de Anatomía Patológica. De ellas 11 no confirmaron la necrosis, siendo informadas como hueso normal (42% de las biopsias).

Camp y cols. (119), afirmaron que de 40 caderas a las que se les realizó biopsia, solo 25 fueron positivas, (37% de falsos negativos)

Smith y cols. (121) obtuvieron confirmación histológica de osteonecrosis en el 62% de las 114 caderas estudiadas, (38% de falsos negativos)

Por otra parte, en la tabla de contingencia confirmación anatomopatológica frente a estadio, se observa que los falsos negativos no guardan relación con el estadio de la osteonecrosis en el momento de la biopsia.

Este elevado porcentaje de falsos negativos puede ser debido a los siguientes problemas:

- La biopsia no es tomada de la zona necrótica.
- Fallo de la técnica de extracción con destrucción de la muestra.
- Fallo de la técnica de análisis.

Ante el elevado porcentaje de falsos negativos, confirmados por la literatura, se puede cuestionar la utilidad de esta prueba complementaria en el diagnóstico y seguimiento de la necrosis avascular.

## Gammagrafía

En la clasificación de la ARCO una gammagrafía positiva se considera suficiente para clasificar a la necrosis como un estadio I.

En 26 de las 84 caderas incluidas en el estudio, se solicitó una gammagrafía durante el proceso diagnóstico. De ellas el 25% fueron falsos negativos. Además se observó que 3 de las 5 caderas en estadio I de la clasificación de Steinberg fueron falsos negativos.

Un especialista en Medicina Nuclear, experto en patología de cadera, volvió a analizar las gammagrafías clasificadas como falsos negativos, considerando que en 4 caderas existió un fallo diagnóstico por parte del observador y en 2, falta de sensibilidad de la técnica.

Los falsos positivos, por las características de estudio y por la inexistencia de un registro de las gammagrafías informadas como posible osteonecrosis cuyo diagnóstico definitivo no fue éste, no pudieron ser analizados.

Recientes estudios han mostrado el valor limitado de la gammagrafía con unas tasas de falsos negativos de entre el 25 y el 45% (169), similares a los obtenidos en el presente estudio.

En vista de los resultados obtenidos y de la bibliografía, debe ser cuestionada la utilidad de la gammagrafía en el proceso diagnóstico de la osteonecrosis.

Dada la alta sensibilidad y especificidad de la Resonancia Nuclear Magnética y la baja tasa de falsos negativos (2% en la serie estudiada), debe ser la prueba de imagen fundamental, junto con la radiología simple, en el diagnóstico de la osteonecrosis, especialmente en los estadios iniciales, permitiendo incluso la estimación del tamaño y localización de la lesión.

La gammagrafía debería ser realizada en aquellos casos con sospecha de osteonecrosis en los que la radiología simple es normal y la Resonancia Nuclear es negativa.

Para reducir la alta tasa de falsos negativos sería necesario disminuir los fallos debidos al observador y realizar una adecuada técnica de captación de imágenes mediante la gammacámara, especialmente en los estadios iniciales.

## Tiempo hasta la intervención

Para estudiar el efecto de la demora en el tratamiento en la progresión de la necrosis, se registró, cuando fue posible, la fecha del diagnóstico y la fecha de la intervención. En muchos casos se realizó una radiografía en el momento del diagnóstico y una preoperatoria, los que permitió estimar cuanto progresó el estadio de la necrosis avascular en ese período de tiempo

El análisis de los datos puso en evidencia que la progresión de la osteonecrosis en uno o más estadios se produce en un corto periodo de tiempo, especialmente en los estadios iniciales; Todas las caderas en estadio I intervenidas más de 2 meses después del diagnóstico y un 50% de las caderas II intervenidas más de 6 meses después aumentaron el estadio.

Se ha mostrado en este estudio que el EEI deja de ser efectivo a partir del estadio II y que el forage es mucho menos eficaz a partir del III, luego, dada la gran importancia que tiene el estadio para el éxito de las técnicas que intentan aumentar la supervivencia de la cabeza femoral, es necesario intervenir con urgencia, lo antes posible.

Desde el momento en que la cadera se diagnostica de osteonecrosis hasta que finalmente es intervenida (si está en el momento de la intervención en un estadio adecuado en el que aún existan esperanzas de que el tratamiento prolongue la supervivencia de la cabeza femoral) pasa un período de tiempo que depende de ciertos factores algunos de los cuales son modificables:

- Tiempo hasta que el paciente acude por vez primera al médico (generalmente atención primaria, pero también, en ocasiones, a los servicios de urgencias). Es necesaria una adecuada formación de los médicos de Atención Primaria para sospechar esta patología y considerarla en sus diagnósticos diferenciales.
- Tiempo hasta que es remitido a la consulta del especialista. Existe el problema de la demora para ser atendido por un traumatólogo si el paciente es remitido desde Atención Primaria. El problema debería ser considerado patología urgente debido a que la demora afecta de modo importante al pronóstico de la enfermedad.
- Tiempo de estudio por parte del especialista. Para realizar un diagnóstico adecuado son necesarias exploraciones complementarias que precisan de cierto tiempo de espera. Es necesario realizarlas con carácter urgente.
- Tiempo en la lista de espera para intervención. Es de vital importancia que la inclusión en lista de espera sea con carácter preferente, de modo que la intervención sea realizada lo antes posible.

# CONCLUSIONES

## Conclusiones

Del estudio realizado se pueden obtener las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento mediante forage simple o forage más electroestimulador presenta mejores resultados en los estadios inferiores al IV que el tratamiento conservador.
2. El forage más electroestimulador interno aumenta la supervivencia de las caderas con un estadio preoperatorio II o menor mientras que no la modifica si el estadio es III o superior, con resultados superiores a los del forage simple en estos estadios.
3. Es posible una estimación del pronóstico postoperatorio de la cadera intervenida en función de la técnica utilizada y del estadio preoperatorio en el que se encuentre, mediante la consulta de las curvas de supervivencia y de las supervivencias medias.
4. El consumo de corticoides tras el tratamiento empeora el pronóstico de la cadera tratada. Es necesario vigilar la cadera contralateral a la patológica, en pacientes que tomaban corticoides, para detectar una necrosis asintomática o incipiente dada la alta incidencia de afectación bilateral.
5. El tabaco no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis, pero si es un fármaco modificador del curso clínico.
6. La epilepsia no se ha demostrado que sea un factor de riesgo para el desarrollo de necrosis avascular.
7. Las probabilidades de colapso son mayores cuanto mayor es el volumen y en la localización C de la clasificación japonesa en los estadios precolapso.
8. Las aproximaciones a la localización y volumen propuestas son adecuadas para estimar el pronóstico. Los métodos que estiman de manera más fiable el volumen de la zona afectada son los que realizan un procesamiento informático con la digitalización del contorno del infarto en los cortes realizados mediante RNM.
9. La progresión de la osteonecrosis en uno o más estadios se produce en un corto periodo de tiempo, especialmente en los estadios iniciales; dada la gran importancia que tiene el estadio para el éxito de las técnicas que intentan aumentar la supervivencia de la cabeza femoral, es necesario intervenir con urgencia.

# **BIBLIOGRAFÍA**

**Bibliografía**

- 1 Trueta J, Harrison MHN.** The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. *J. Bone Joint Surg* 1953;35B:442-461.
- 2 Ohzono K, Takaoka K, Saito S, Saito M, Matsui M, Ono K.** Intraosseous arterial architecture in non traumatic necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study. *Clin Orthop* 1992; 277:79-88.
- 3 Kenzora JE, Glimcher MJ.** Accumulative cell stress: The multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 1985; 16:669-679.
- 4 Steinberg ME.** Avascular necrosis: diagnosis, staging, and management. *J Musculoskel Med* 1997, 14:13-25.
- 5 Inoue A, Ono K.** A histological study of idiopathic avascular necrosis of the head of the femur. *J Bone Joint Surg Br* 1979;61-B:138-43.
- 6 Gómez -Castresana Bachiller F, Pérez Caballer A y Ferrández Portal L.** Avascular Necrosis of the femoral Head after femoral neck fracture. *Clin Orthop* 2002;399:87-109.
- 7 Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR.** Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. En Urbaniak y Jones Ed. *Osteonecrosis. Etiology, Diagnosis and Treatment.* American Academy of Orthopaedic Surgeons 1997, pp, 125-130.
- 8 Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC.** Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:729-35
- 9 Saito S, Ohzono K, Matsui M.** Early arteriopathy and hemorrhage in osteonecrosis of the femoral head. En Urbaniak y Jones Ed. *Osteonecrosis. Etiology, Diagnosis and Treatment.* American Academy of Orthopaedic Surgeons 1997, pp, 81-85.
- 10 Jaffe WL, Epstein M, Heyman N, Mankin HJ.** The effect of cortisone on femoral and humeral heads in rabbits. An experimental study. *Clin Orthop* 1972;82:221-8-8
- 11 Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME.** Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Oct;32(2):94-124.
- 12. Pous JG, Camous JY, el Blidi S.** Cause and prevention of osteochondritis in congenital dislocation of the hip. *Clin Orthop* 1992:56-62
- 13 Allison G, Bostrom M, Glesby M.** Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 2003, 17:1-9.
- 14 Glesby MJ.** Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003, 37(suppl 2):s91-s95.



- 15 Valencia M, Barreiro P, Soriano V.** Avascular necrosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment: study of seven cases. *HIV Clin Trials* 2003, 4:132-136.
- 16 Scribner AN, Skiest DJ, Marcantonio D, et al.** A case control study of osteonecrosis in HIV. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco. Abstract 1311.
- 17 Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD.** Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Synd* 2001, 28:101-102.
- 18 Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG.** High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002, 137:17-25.
- 19 Meyer D, Behrens G, Stoll M, Schmidt RE.** Osteonecrosis: a rare complication of HIV infection. Association with certain risk factors. *MMW Fortschr Med* 2000;142 Suppl 1:64-7.
- 20 Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P.** Osteonecrosis in HIV: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Synd* 2000, 25:19-25.
- 21 Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM.** Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *J Infect Dis* 2001, 184:519-523.
- 22 Blacksin MF, Kloser PC, Simon J.** Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Imaging* 2000, 23:314-318.
- 23 Mann M, Malozowski S, Bacsanyi J, Gibert C.** Aseptic necrosis in HIV seropositive patients: a possible role for megestrol acetate. *AIDS Patient Care STD* 2000, 14:405-410.
- 24 Chetty R.** Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol* 2001, 54:275-278.
- 25 Sorice M, Griggi T, Arcieri P, Circella A, d'Agostino F, Ranieri M, et al.** Protein S and HIV infection: the role of anticardiolipin and anti-protein S antibodies. *Thromb Res* 1994, 73:165-175.
- 26 Bonfanti P, Grabbuti A, Carradori S, Pusterla L, Parrazini F, Landonio S, et al.** Osteonecrosis in protease inhibitor treated patients. *Orthopedics* 2001, 24:271-272.
- 27 Calza L, Manfredi R, Mastroianni A, Chiodo F.** Osteonecrosis and highly active antiretroviral therapy during HIV infection: report of a series and literature review. *AIDS Patient Care STD* 2001, 15:385-389.

- 28 Montessori V, Press N.** Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*, January 20, 2004; 170
- 29 Gold EW, Cangemi PJ.** Incidence and pathogenesis of alcohol induced osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1979;143:222-226
- 30 Hungerford DS, Zizic TM.** Alcoholism associated ischemic necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *Clin Orthop*. 1978;130:144-153.
- 31 Wang Y, Li Y, Mao K.** Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop* 2003, 410:213-224.
- 32 Chao Y-C, Wang S-J, Chu H-C.** Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver. *Alcohol Alcoholism* 2003, 38:431-436
- 33 Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P.** Role of thrombosis in osteonecrosis. *Curr Hematol Rep* 2003; 2:417-422.
- 34 Jones LC, Mont MA, Le TB.** Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003; 30:783-791
- 35 Lee J-S, Koo K-H, Ha Y-C.** Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Res Rel Res* 2003; 417:270-276
- 36 Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN.** Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations. *Clin Orthop*. 2004; May(422):251-5.
- 37 Ojala AE, Paakko E, Lanning FP, Lanning M.** Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective MRI study. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:11-7.
- 38 Lausten GS, Lemser T, Jensen PK, Egfjord M.** Necrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:572-4.
- 39 Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, Akita T, Moriya H, Nawata Y.** Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:213-9.
- 40 Asano T, Takahashi KA, Fujioka M.** ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics* 2003; 13:675-682.
- 41 Brady, R. O., Barranger, J. A.:** Glucosylceramide lipidoses: Gaucher's disease. In *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, edited by J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson, J. L. Goldstein, and M. S. Brown. Ed. 5, pp. 842-856. New York, McGraw-Hill, 1983.

- 42 Mankin H, Doppelt SH.** Metabolic bone disease in patients with Gaucher's disease. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990.
- 43 Chao YC, Wang SJ, Chu HC, Chang WK, Hsieh TY.** Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver. *Alcohol*. 2003 Sep-Oct;38(5):431-6.
- 44 Lehner CE, Adams WM, Dubielzig RR, Palta M, Lanphier EH.** Dysbaric osteonecrosis in divers and caisson workers. An animal model. *Clin Orthop*. 1997 Nov(344):320-32.
- 45 Hutter CD.** Dysbaric osteonecrosis: a reassessment and hypothesis. *Med Hypotheses*. 54(4):585-90. 2000.
- 46 Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME.** Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Oct;32(2):94-124.
- 47. MacNicol MF, Ludlam CA.** Does avascular necrosis cause collapse of the dome of the talus in severe haemophilia? *Haemophilia* 1999;5:139-42.
- 48 Paton RW, Evans DI.** Silent avascular necrosis of the femoral head in haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*. 1988 Nov;70(5):737-9.
- 49 Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR.** Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 2004 Jul;35(3):265-71, vii.
- 50. Hasegawa Y, Iwase T, Iwasada S, Kitamura S, Iwata H.** Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:112-4.
- 51 Gribble RK, Emanuel Berres L.** Idiopathic osteonecrosis of the hip during pregnancy: outcome in a subsequent gestation. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov;911-3.
- 52 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.
- 53 Sugano N, Ohzono K, Masuhara 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.
- 54 Cervera R, Asherson RA, Lie JT.** Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24:262-72.
- 55 Jones JP Jr.** Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. *Clin Orthop*. 1993;292:294-308.
- 56 Steinberg M, Steinberg DR.** *The Hip and Its Disorders*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991.

- 57 Milner PF, Kraus AP, Sebes JL.** Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. *Clin Orthop.* 1993;289:136-143.
- 58 Phemister DB.** Necrotic bone and subsequent changes which it undergoes. *JAMA* 64:211. 1932
- 59 Mitchell DG.** Avascular necrosis of the femoral head: morphologic assessment by MR imaging, with CT correlation. *Radiology* 1986; 161:739-742
- 60 Li KCP.** Contrast enhanced fat saturation magnetic resonance imaging for studying the pathophysiology of osteonecrosis of the hip. *Skeletal Radiol* 1992; 21:375-379.
- 61 Rao VM.** Painful sickle cell crisis: bone marrow patterns observed with MR imaging. *Radiology* 1986; 161:211-215
- 62 Kyung-Hoi Koo, MD.** Bone marrow edema and associated Pain in early Stage Osteonecrosis of the femoral head. *Radology* 1999; 213:715-722.
- 63 Gordon N, Rajadhyaksha A, Jones LC, Etienne G, Mont M** A review of classification methods for avascular necrosis (AVN) allows cross study outcome evaluation. In: *Proceedings of ARCO Meeting and International Symposium, San Diego, CA, 2002.* p. 19.
- 64 Arlet J, Ficat RP.** Forage-Biopsie de la tete femorale dans l'osteonecrose primitive. Observations histopathologiques portant sur huit foranes. *Rev Rhum Ed Fr.* 1964;31:257-264,.
- 65 Hungerford D, Lennox D.** Diagnosis and treatment of ischemic necrosis of the femoral head. In *Surgery of the Musculoskeletal System*, edited by C. McC. Evarts. Ed. 2, vol. 3, pp. 2757-2794. New York, Churchill Livingstone, 1990.
- 66 Marcus ND, Enneking WF, Massam RA.** The silent hip in idiopathic aseptic necrosis: treatment by bone grafting. *J Bone Joint Surg. Am.* 1973;55:1351-66
- 67 Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H.** Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. *Clin Orthop*, 1992;277: 111-20
- 68 Steinberg M, Hayken G, Steinberg D.** A quantitative system for staging avascular necrosis. *J. Bone and Joint Surg.* 1995;77-B(1). 34-41.
- 69 Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takaoka K, Ono K.** The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1992;277:73-8
- 70 Ono, K.** Diagnostic criteria, staging system and roentgenographic classification of avascular necrosis of the femoral head (steroid induced, alcohol associated or idiopathic in nature).] In *Annual Report of Japanese Investigation Committee for Intractable Disease, Avascular Necrosis of the Femoral Head*, vol. 331. Edited by K. Ono. Tokyo, Minister of Health and Welfare, 1987.

- 71 **Kerboul M, Thomine J, Postel M, and Merle D'Aubigné R.** The conservative surgical treatment of idiopathic aseptic necrosis of the femoral head. *J. Bone and Joint Surg.* 1974;56-B(2): 291-296.
- 72 **ARCO (Association Research Circulation Osseous).** Committee on Terminology and Classification. *ARCO News*, 1992;4: 41-6
- 73 **Plakseychuk AY, Shah M, Varitimidis SE, Rubash HE, Sotereanos D.** Classification of osteonecrosis of the femoral head: reliability, reproductibility and prognostic value. *Clin Orthop* 2001;386:34-41.
74. **Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK.** Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology.* 1987;162:709-15.
75. **Hayes CW, Conway WF, Daniel WW.** MR imaging of bone marrow edema pattern: transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome or osteonecrosis. *Radiographics.* 1993;13:1001-1011.
- 76 **Lafforgue P, Dahan E, Chagnaud C, Schiano A, Kasbarian M, Acquaviva PC.** Early-stage avascular necrosis of the femoral head: MR imaging for prognosis in 31 cases with at least 2 years of follow-up. *Radiology.* 1993;187:199-204.
- 77 **Beltran J, Herman LJ, Burk JM, Zuelzer WA, Clark RN, Lucas JG, Weiss LD, Yang A.** Femoral head avascular necrosis: MR imaging with clinical-pathologic and radionuclide correlation. *Radiology*, 1988;166: 215-20
- 78 **Mitchell MD, Kundel HL, Steinberg ME, Kressel HY, Alavi A, Axel L.** Avascular necrosis of the hip: comparison of MR, CT, and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*, 1986;147: 67-71.
- 79 **Mont MA, Jones LC, Sotereanos DG, Amstutz HC, Hungerford DS.** Understanding and treating osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect*, 2000;49: 169-85.
- 80 **Hungerford DS, Mont MA.** The role of core decompression in the tratment of Osteonecrosis of the femoral head. In Urbaniak JR, Jones JP (eds). *Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and treatment.* Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons. 1997;287-292.
- 81 **Smith KR, Bonfiglio M, Montgomery WJ.** Non-traumatic necrosis of the femoral head treated with tibial bone-grafting. A follow-up note. *J Bone Joint Surg Am*, 1980;62: 845-7
- 82 **Phemister DB.** Treatment of the necrotic head of the femur in adults. *J Bone Joint Surg Am*, 1949;31: 55-66

- 83 Boettcher WG, Bonfiglio M, Smith K.** Non-traumatic necrosis of the femoral head. II. Experiences in treatment. *J Bone Joint Surg Am*, 1970;52: 322-9
- 84 Buckley PD, Gearen PF, Petty RW.** Structural bone-grafting for early atraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 1991;73: 1357-64
- 85 Meyers MH, Jones RE, Bucholz RW, Wenger DR.** Fresh autogenous grafts and osteochondral allografts for the treatment of segmental collapse in osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop*, 1983;174: 107-12
- 86 Yoo MC, Chung DW, Hahn CS.** Free vascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop*, 1992;277: 128-38..
- 87 Urbaniak JR, Coogan PG, Gunneson EB, Hunley JA.** Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term follow-up study of one hundred and three hips. *J Bone Joint Surg Am*, 1995;77: 681-94..
- 88 Kane SM, Ward WA, Jordan LC, Guilford WB, Hanley EN Jr.** Vascularized fibular grafting compared with core decompression in the treatment of femoral head osteonecrosis. *Orthopedics*, 1996;19: 869-72..
- 89 Scully SP, Aaron RK, Urbaniak JR.** Survival analysis of hips treated with core decompression or vascularized fibular grafting because of avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Am*, 1998;80: 1270-5..
- 90 Vail TP, Urbaniak JR.** Donor-site morbidity with use of vascularized autogenous fibular grafts. *J Bone Joint Surg Am*, 1996;78: 204
- 91 Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, Hungerford DS, Hari A.** Osteonecrosis of the Femoral Head: Potential Treatment With Growth and Differentiation Factors. *Clin Orthop. and Rel. Research*. 1998;335s, 314-335.
- 92 Reddi AH.** BMP-1: Resurrection of procollagen C-Proteinase. *Science*. 1996;271-463,
- 93 Mundy GR.** Regulation of bone formation by bone morphogenetic protein and other growth factors. *Clin Orthop* 1996;323:24-28.
- 94 Yamashita H, Shimizu A, Kato M.** Growth differentiation factor-5 produces angiogenesis in vivo. *Exp Cell Res*. 1997;235:218-226.
- 95 Scott G, King JB.** A prospective double blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones. *J Bone Joint Surg Am*. 1995. 76:820-826.
- 96 Black J.** Electrical stimulation- Its Role in Growth, Repair and Remodeling of the Musculoskeletal System. New York, NY, Praeger, 1987.
- 97 Gottschalk F.** Indications and results of intertrochanteric osteotomy in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop*, 1989;249: 219-22.

- 98 Benke GJ, Baker AS, Dounis E.** Total hip replacement after upper femoral osteotomy. A clinical review. *J Bone Joint Surg Br*, 1982;64: 570-1
- 99 Hernigou P, Bachir D, Galacteros F.** Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease: treatment of collapse by the injection of acrylic cement. *J Bone Joint Surg Br* 1993, 75:875-880.
- 100 Wood ML, McDowell CM, Kelley SS.** Cementation for femoral head osteonecrosis: a preliminary clinic study. *Clin Orthop* 2003, 412:94-102
- 101 Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR.** Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg*, 1999;7: 250-61.
- 102 Ito H, Matsuna T, Kaneda K.** Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18- year followup. *Clin Orthop*, 2000;374: 201-11.
- 103 Cabanela ME.** Bipolar versus total hip arthroplasty for avascular necrosis of the femoral head. A comparison. *Clin Orthop*, 1990;261: 59-62.
- 104 Ritter MA, Helphinstine J, Keating EM, Faris PM, Meding JB.** Total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis. The effect of cement techniques. *Clin Orthop*, 1997;338: 94-9.
- 105 Chiu KH, Shen WY, Ko CK, Chan KM.** Osteonecrosis of the femoral head treated with cementless total hip arthroplasty. A comparison with other diagnoses. *J Arthroplasty*, 1997;12: 683-8
- 106 Rubash HE, Sinha RK, Shanbhag AS, Kim SY.** Pathogenesis of bone loss after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am*, 1998;29: 173-86.
- 107 Smith-Petersen MN.** The classic. Evolution of mould arthroplasty of the hip joint. *Clin Orthop*, 1978;134: 5-11
- 108 Krackow KA, Mont MA, Maar DC.** Limited femoral endoprosthesis for avascular necrosis of the femoral head. *Orthop Rev*, 1993;22: 457-63
- 109 Hungerford MW, Mont MA, Scott R, Fiore C, Hungerford DS, Krackow KA.** Surface replacement hemiarthroplasty for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 1998;80: 1656-64
- 110 Ash SA, Callaghan JJ, Johnston RC.** Revision total hip arthroplasty with cement after cup arthroplasty. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am*, 1996;78: 87-93
- 111 Hungerford D.** Diagnosis of Osteonecrosis of the Femoral Head. Bone Circulation and Vascularization in Normal and Pathological Conditions. 1993, Plenum Press. 265-274.
- 112 Kaplan, EL, Meier, P.** Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Assn.* 1958;53: 457-481,.

- 113 Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K.** Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin. Orthop.* 1991;268: 140-151,.
- 114 Steinberg ME, Brighton CT, Corces A, Hayken GD, Steinberg DR, Strafford B, Tooze SE, Fallon, M.** Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation. *Clin. Orthop.* 1989;249: 199-208.
- 115 Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CAL.** Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. *Clin. Orthop.* 1986;207: 209-215,.
- 116 Mont MA, Hungerford, DS** Current concepts review. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J. Bone and Joint Surg.* 1995;77-A: 459-474.
- 117 Robinson Jr, Springer JA.** Success of core decompression in the management of early stages of avascular necrosis: A four -year prospective study. *Ortop Trans* 1992-1993;16:707.
- 118 Warner JJP, Philip JH, Brosky GL, Thornhill TS.** Studies of non traumatic osteonecrosis. The role of core decompression in the treatment of non traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop*, 1987;225:104-127.
- 119 Camp JF, Colwell JR.** Core decompression of the femoral head for osteonecrosis. *J Bone Joint surg.* 1986;68A:1313-1319
- 120 Fairbank AC. Bhatia D. Jinnah RH Hungerford DS.** Long-Term results od core decompression for ischaemic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76-b:42-9
- 121 Smith SW, Fehring TK, Griffin WL.** Core Decompression of the osteonecrosis femoarial head. *J Bone Joint Surg.* 1995. 77-A;674-79
- 122 Powell ET, Lanzer WL, Mankey MG.** Core decompression for early osteonecrosis of the hip in high risk patients. *Cin Orthop.* 1997; 335:181-189.
- 123 Aaron RK, Ciombor DMcK.** Electrical Stimulation of Bone Induction and Grafting. In: Habal M, Reddi AH (Eds). *Bone Grafts and Bone Substitutes.* Philadelphia: WB Saunders; 1992: 192-205
- 124 Aaron RK, Ciombor DMcK, Keeping HS, Polk C.** Power frequency fields promote cell differentiation coincident with an increase in transforming TGF $\beta$  expression. *Bioelectromagnetics.* 1999; 10:453-458
- 125 Yajima A, Ochi M, Hirose Y.** Effects of pulsing electromagnetics fields on gene expresión of bone morphogenetic proteins in human osteoblastic cell line in vitro. *J Bone Miner res.* 1996;11(Suppl 1):381.



- 126 Nagai M, Ota M.** Pulsating electromagnetic field stimulates mRNA expression of bone morphogenetic protein -2 and -4. *J. Dental Res.* 1994;73:1601-1605.
- 127 Bodamyali T, Bhatt B, Hughes F, et al.** Pulsed electromagnetic fields induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in rats osteoblasts in vitro. *Biophys Biochem Res Comm.* 1998;250:458-461
- 128 Tepper OM, Chang EI, Baharestani S.** Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through a FGF-2 mediated VEGF independent mechanism. *Plastic Surgery Research Conference Proceedings, Las Vegas, Nevada April 23-27, 2003.*
- 129 Varani K, Gessi S, Merighi S.** Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils. *Br J Pharmacol.* 2002; 136:57-66
- 130 De Mattei M, Pasello M, Pellati A.** Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular explants. *Connect Tissue Res.* 2003;44:1-6
- 131 Luben RA, Cain CD, Chen MC-Y.** Effects of electromagnetic stimuli on bone cells in vitro: inhibition of responses to parathyroid hormone by low energy, low frequency fields. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79:4180-4184
- 132 Fanelli C, Coppola S, Barone R.** Magnetic fields increase cell survival by inhibiting apoptosis via modulation of Ca<sup>2+</sup> influx. *FASEB J.* 1999; 13:95-102
- 133 Lorich DG, Brighton C, Gupta R.** Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling. *Clin Orthop.* 1998;350:246-256.
- 134 Bersani F, Martinelli F, Ognibene A.** Intramembrane protein distribution in cell cultures is affected by 50 Hz pulsed magnetic fields. *Bioelectromagnetics.* 1997;18:463-469.
- 135 Hungerford DS.** Bone Marrow pressure, venography, and core decompression in ischemic necrosis of the femoral head. In: *The hip. Proceedings of the seventh open scientific meeting of the hip society, 1998 pp. 218-237.*
- 136 Bozic KJ, Zurakowski D, Thornhill TS.** Survivorship analysis of hip treated with core decompression of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg.* 1999. 81A; 200-209
- 137 Aaron RK, Lennox D, Bunce GE.** The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head. A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop and Related research.* 1989.249: 209-218.
- 138 Basset CAL.** Effects of Pulsed electromagnetic fields on steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop.* 1987. 246: 172-185.
- 139 Cadossi R, Vaienti E, Mazarí L.** Biophysical Stimulation UTT Pulsed Electromagnetic Fields in Avascular Necrosis of the Femur Head. In: *Santori Fs,*

Santori N, Piccinato a. Avascular Necrosis of the femoral Head: Current Trends. Springer- Verlag Italia, Milan 2004.

**139 Lieberman.** Osteonecrosis of the Hip: Management in the Twenty-first Century. JBJS AM. 2002;84:834-853

**140 Feldon DT, Anderson JJ.** A cross study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. Lancet 1987;1:902-906

**141 Symptomatic multifocal osteonecrosis.** A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. Clin Orthop 1999:312-26

**142 Kenzora JE, Glimcher MJ.** Accumulative cell stress: the multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis. Orthop. Clin North AM 1985; 16:669-679.

**143 Wing PC, Nance P, Connell DG, Gagnon F.** Risk of avascular necrosis following short term megadose methylprednisolone treatment. Spinal Cord 1998;36:633-6.

**144 Yamamoto T.** The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. JBJS br. 1999;81-B:328-32

**145 Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.** Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998;102:274-82

**146 Colwell CW, Jr., Robinson CA, Stevenson DD, Vint VC, Morris BA.** Osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory arthritis or asthma receiving corticosteroid therapy. Orthopedics 1996;19:941-6

**147 Tooke SMT, Nugent PJ, Basset LW.** Results of core decompression for femoral head osteonecrosis. Clin Orthop 1988; 169:115-26

**148 Rico H, Gomez-Castresana F, Cabranes JA, Almoguera I, Lopez Duran L, Matute JA.** Increased blood cortisol in alcoholic patients with aseptic necrosis of the femoral head. Calcif Tissue Int 1985;37:585-7.

**149 Vail TP, Covington DB.** The incidence of osteonecrosis. En Urbaniak y Jones Ed. Osteonecrosis. Etiology, Diagnosis, and Treatment. American Academy os Orthopaedic Surgeons 1997, pp, 43-49

**150 Orlic D, Jovanovic S, Anticevic D, Zecevic J.** Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics. Int Orthop 1990;14:383-6

**151 Kyung-Hoi Koo, MD.** Bone marrow edema and associated Pain in early Stage Osteonecrosis of the femoral head. Radology 1999; 213:715-722.

**152 Picciotto MR.** Nicotinic receptors in the brain. Links between molecular biology and behavior. Neuropsychopharmacology. 2000 May;22(5):451-65.

**153 Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ.** Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Ann Pharmacother.* 2004 Jun;38(6):949-53. Epub 2004 Apr 27.

**154 Berganini L., Bergamasco B., Berna P.** Acquired etiological factors in 1785 epileptic subjects: Clinical-anamnestic Research.

**155 Cimaz R.** Prevalence of anti-cardiolipin, anti-beta(2) glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2002. 43:52-59.

**156 Ranua J, Luoma K, Peltola J, Haapala AM, Raitanen J, Auvinen A, Isojarvi J.** Anticardiolipin and antinuclear antibodies in epilepsy--a population-based cross-sectional study. *Epilepsia.* 2000;45: 33-44,.

**157 Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM.** Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):732-6.

**158 Kelly J, Baker MS, Thomas D.** A finite-element Analysis of the effects of intertrochanteric osteotomy on stresses in femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop.* 1989:183-197

**159 Brown T. D. Way M. E. And Ferguson A. B.** Mechanical characteristics of bone in femoral capital aseptic necrosis. *Clin Orthop.* 1981;156:240,

**160 Favnesi, J. A. Gardeniers J. W. Huiskes R. And Slooff T. J.** Mechanical properties of normal and avascular cancellous bone. In Ducheyne P. Van der Perre G. And Aubert A. E. (eds.): *Biomaterial and Biomechanics* 1983. Amsterdam, 1984, pp 121-126.

**161 Brown T., Mutschler T.A. y Ferguson A. B.** A non-linear finite element analysis of some early processes in femoral head osteonecrosis. *J. Biomech.* 1982;15:705.

**162 Holman AJ, Gardner GC, Richardson MC, Simkin PA.** Quantitative magnetic resonance imaging predicts clinical outcome of core decompression for osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol* 1995;22:1929-33

**163 Lafforgue P, Dahan E, Chagnaud C, Shiano A, Kabbarian M, Acquaviva PC.** Early stage avascular necrosis of the femoral head. MR for prognosis in 31 cases with at least 2 years of follow up. *Radiology* 1993; 187:199-204.

**164 Hernigou J. C.** Bilateral hip osteonecrosis: influence of hip size on outcome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:817-821

**165 Hernigou J. C.** Volumetric analysis of osteonecrosis of the femur. *J. Bone and Joint Surg Br.* 2001; 83-B:672-5

**166 Beltran J, Knight CT, Zuelzer WA.** Core decompression for avascular necrosis of the femoral head: correlation between long-term results and preoperative MR staging. *Radiology* 1990;175:533-6.

**167 Mazières.** Influence of the volume of osteonecrosis on the outcome of core decompression of the femoral head. *Annals of the rheumatic Diseases* 1997; 56: 747-750

**168 Cherian S. F.** Quantifying the Extent of Femoral Head Involvement in Osteonecrosis. *J. Bone and Joint Surg AM.* 2003:309-315.

**169 Beltran J, Herman LJ, Burk JM, Zuelzer WA, Clark RN, Lucas JG, Weiss LD, Yang A.** Femoral head avascular necrosis: MR imaging with clinical-pathologic and radionuclide correlation. *Radiology*, 1988;166: 215-20.

**170 Holder LE.** Bone scintigraphy in skeletal trauma. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 739-781.

Subdoctor Fournell P. M.  
Evaluación del Toraje Simple frente al prado meléctrico estimulados  
antes en el tratamiento de la osteoartritis de la cadera femoral

Subsahiente Compañía por

comercial

2 DICIEMBRE 2008



El Presidente,



Manila

