

RESEÑA ANALÍTICA

Osteonecrosis. Una breve revisión

Maikel Valle, Miriam Noa, Rosa Mas y Sarahí Mendoza.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Calle 198 entre Avenidas 19 y 21, Reparto Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: miriam.noa@cnic.edu.cu

Recibido: 15 de abril de 2009.

Aceptado: 19 de agosto de 2009.

Palabras clave: osteonecrosis, modelos experimentales, fisiopatología, tratamiento, diagnóstico.

Key words: osteonecrosis, experimental models, physiopathology, treatment, diagnosis.

RESUMEN. La osteonecrosis (ON), enfermedad que afecta fundamentalmente a hombres jóvenes, se produce por una reducción del flujo sanguíneo del hueso, en que la oclusión vascular y la isquemia del tejido óseo conduce a la necrosis de las células de la médula ósea y de los osteocitos. La ON es un proceso progresivo que puede conducir a la fragmentación y hundimiento de la estructura ósea. La ON es más frecuente en los extremos de los huesos largos (zona epifisaria), principalmente en la cabeza femoral y su etiología puede ser traumática y no traumática. Entre las causas traumáticas se destacan las fracturas y luxaciones de cadera, y entre las no traumáticas, el consumo de corticoides, alcohol y diversas hemoglobinopatías. Para diagnosticar la ON son importantes el criterio clínico y el imagenológico. Su presencia puede variar desde una forma asintomática hasta otra de gran limitación y dolor. Actualmente no existe ninguna droga aprobada para el tratamiento de la ON y su tratamiento farmacológico se encamina al control de la causa subyacente. El tratamiento farmacológico de la ON de cadera incluye agentes hipolipemiantes, anticoagulantes, análogos de la prostaciclina y los bisfosfonatos. Esta reseña incluye la fisiopatología de la enfermedad, su diagnóstico, principales estrategias de tratamiento y varios modelos experimentales que sustentan el estudio de nuevas alternativas para conjunta o indistintamente prevenir o tratar la ON.

ABSTRACT. Osteonecrosis (ON), an illness that mainly affects young men, is caused by decreased blood flow of the bone, and the vascular occlusion and the ischemia of bone tissue bear to the necrosis of the bone marrow cells and osteocytes. ON is a progressive process that can lead to the fragmentation and sinking of the bony structure. ON is more frequent at the end of the long bones (epiphyseal area), mainly in the femoral head, and its etiology can be traumatic and not traumatic. Fractures and hip luxations are among the main traumatic causes, and corticosteroids and alcohol consumption, as well as diverse hemoglobinopathies are among the not traumatic causes of ON. To diagnose the ON are important the clinical and imagenologic approach. Their presence can vary from an asymptomatic form until another of great limitation and pain. Currently, there is not drug approved to treat ON, and its pharmacological treatment is focused to control the underlying cause. Pharmacological treatment of hip ON includes cholesterol-lowering drugs, anticoagulants, prostacyclin analogues and bisphosphonates. This review involves the physiopathology, diagnosis and the main treatment strategies of this disease, and different experimental models that supports the study of new approaches to treat or prevent ON or both.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis (ON) (necrosis aséptica, avascular o necrosis ósea isquémica) es una enfermedad producida por la falta temporal o permanente de irrigación sanguínea al hueso, que da lugar progresivamente a la muerte del tejido óseo y a la destrucción del hueso o de la superficie de las articulaciones si el proceso ocurre cerca de una articulación.¹ Esta patología es un proceso progresivo que puede conducir a la fragmentación y el hundimiento de la estructura ósea en pocos años, por lo que la ON representa un problema de salud

La ON es más frecuente en individuos hombres, fundamentalmente entre la tercera y quinta décadas de la vida, en relación 8 : 1 con respecto a mujeres de similar edad.² La ON se produce con más frecuencia en los extremos de los huesos largos, es decir, en la zona epifisaria, fundamentalmente en la cabeza femoral,

aunque cualquier parte del esqueleto puede afectarse.³ Una elevada frecuencia (68 a 80 %) de pacientes con ON sintomática de cadera sin tratamiento progresan al estadio final de la ON en un período entre 3 y 5 años, independientemente de su etiología.

Alrededor de un 35 % de los pacientes tendrá una evolución satisfactoria sin cirugía,⁴ si bien hasta un 50 % de los casos requiere una artroplastia a los tres años del diagnóstico. El pronóstico resulta desfavorable si la ON presenta un estadio avanzado en el momento del diagnóstico, si la lesión es extensa (> 50 % de la cabeza femoral) y si se localiza en la zona anterolateral de la cabeza del fémur.⁵

Además de la cabeza femoral, la ON presenta otras localizaciones, como la cabeza humeral, el cóndilo femoral, la tibia proximal y los huesos del tarso y el carpo, y un 3 % de los pacientes presenta una ON multifocal.²

FISIOPATOLOGÍA

Los estudios contemporáneos acerca de la fisiopatología de la ON se han centrado en la vulnerable microcirculación de la cabeza femoral y en las consecuencias isquémicas de la oclusión microvascular. La microcirculación de la cabeza femoral es muy sensible tanto a la oclusión por trombos intravasculares como a la compresión extravascular. Una reducción de 1,6 veces en el flujo sanguíneo de la cabeza femoral reduce la P_{O_2} en un tercio. Después de dos o tres horas de isquemia se produce la necrosis de los osteocitos, aunque los signos histológicos de muerte osteocitaria solo son aparentes transcurridas de 24 a 72 h. La necrosis de los adipocitos y de la médula ósea hematopoyética se produce antes que la de los osteocitos. La oclusión vascular y la isquemia conducen tanto a la necrosis de las células de la médula ósea como de los osteocitos y puede producirse por una interrupción mecánica debida a fracturas o luxaciones, por una oclusión intravascular provocada por trombos o émbolos de grasa o por una compresión extravascular asociada a hipertensión intraósea. Causas infrecuentes de muerte directa de los osteocitos pueden ser la radiación a grandes dosis o la quimioterapia.

ETIOLOGÍA

La ON puede asociarse a condiciones traumáticas y no traumáticas.

La ON traumática se produce como resultado de las luxaciones de cadera y de las fracturas del cuello femoral, las que provocan una interrupción mecánica de la circulación de la cabeza femoral que conduce a la ON con una prevalencia de 10 a 25 % tras una luxación y de 15 a 50 % tras una fractura.⁶

La ON no traumática se ha relacionado con varias etiologías como el consumo de corticoides, el abuso del alcohol, las hemoglobinopatías y el disbarismo, asociaciones demostradas más o menos convincentemente.⁶

La evidencia de asociación entre ON y el uso de corticoides, en parte circunstancial, se basa en la prevalencia de ON en pacientes con patologías respiratorias, reumáticas, en enfermedad de Cushing y en trasplantados tratados con corticoides.

La causa parece estar relacionada con la alteración del metabolismo lipídico asociada al uso de corticoides que favorece el desarrollo de émbolos grasos que ocluyen la microcirculación o bien a un aumento de la grasa en la médula ósea que conduce a una insuficiencia vascular por compresión que propicia la ON.³ Además, los corticoides aumentan la producción de sustancias vasoconstrictoras endoteliales como la endotelina 1, lo que podría disminuir la perfusión tisular y favorecer la ON.¹

La trombofilia y la hipofibrinólisis están implicadas en el desarrollo de ON en las que se produce una coagulación intravascular en la microcirculación del tejido óseo que conduce a la trombosis venosa o incluso arterial.¹ Recientemente, se ha señalado que la apoptosis de los osteocitos y de los osteoblastos podría constituir un importante mecanismo etiopatogénico en la ON por glucocorticoides (GC) y alcohol, que podría estar mediada, en parte, por un aumento en la producción local de óxido nítrico.³ En pacientes con ON por GC se observa una abundante presencia de osteocitos apoptóticos que afecta a las células de revestimiento adyacentes al colapso óseo, hecho que podría conducir a la pérdida de la función mecanosensora y a desencadenar la secuencia de eventos que conducen al hundimiento óseo,^{7,8} por lo cual la apoptosis de los osteocitos parece ser crucial

en la activación local de los osteoclastos para iniciar la resorción ósea.⁹

La dosis de corticoides necesaria para inducir ON es desconocida, ya que dosis moderadas (< 15 a 20 mg/d) se asocian a un riesgo bajo de ON (< 3 %), mientras que el riesgo aumenta con dosis más elevadas y períodos prolongados, si bien se ha indicado que la dosis inicial de GC puede ser tan importante como la dosis total y la duración del tratamiento.¹⁰ Algunos estudios indican que el 100 % de los casos de ON por prednisona habían sido tratados con dosis superiores a 20 mg/d.¹¹

La ON es una complicación relativamente frecuente en pacientes trasplantados (2 a 24 %), prevalencias que dependen de la dosis y el órgano trasplantado.¹² La incidencia de ON suele ser menor (≤ 2 a 3 %) tras el trasplante de hígado o corazón,^{12,13} y mayor (10 a 20 %) tras el trasplante de pulmón o riñón.^{14,15} En estos pacientes los antecedentes de osteopenia e hiperparatiroidismo son factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de ON.¹⁶ La ON de los pacientes con trasplante renal frecuentemente (50 a 70 %) afecta más de una localización,¹⁷ pero su incidencia ha disminuido tras la introducción de nuevos inmunosupresores como el tacrolimus que han permitido reducir las dosis de GC.¹⁸

La ON también es una complicación frecuente ($\cong 5$ %) en el trasplante de médula ósea (TMO), especialmente el alogénico,¹⁹ ya que la reacción inmunogénica del huésped contra el injerto y la dosis acumulada de GC son factores de riesgo para el desarrollo de ON.²⁰ Otros factores como el tipo de enfermedad hematológica y el sexo del paciente y del donante también se han relacionado con esta complicación.²¹

El desarrollo de ON se presenta en una frecuencia variable (3 a 44 %) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES),^{21,22} lo que depende de las dosis de GC, utilizadas, la dislipidemia y de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.²³ Aunque el papel de estos en el desarrollo de ON en pacientes con LES es controvertido²⁴ su relación con el desarrollo de ON en pacientes con síndrome antifosfolipídico primario, en los que cerca de un 20 % desarrolla ON, parece evidente.²⁵ Algunos estudios también han observado un aumento en la incidencia de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con ON,²² y se han descrito casos en estos pacientes que presentan ON multifocal.^{26,27}

Otros estudios han implicado trastornos de otros factores de la coagulación en el desarrollo de ON, como la presencia de una mutación en el gen del factor V de Leiden²⁸ o la inhibición del factor activador del plasminógeno.²⁹ La ON también se ha asociado a diversas hemoglobinopatías incluyendo la hemoglobina SS (anemia falciforme), la hemoglobina SC, la talasemia, y resulta frecuente (hasta un 50 %) en la drepanocitosis.²⁹

En pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha descrito una prevalencia de ON, en múltiples ocasiones, del orden del 4 %, independientemente del grado de inmunodeficiencia, lo que se ha relacionado con factores como la dislipidemia secundaria a la terapia con inhibidores de la proteasa, el tratamiento con GC o testosterona.³⁰ El papel que en el desarrollo de ON desempeñan las complicaciones vinculadas a la infección por el VIH, en particular, las coagulopatías (anticuerpos antifosfolipídicos o déficit de proteínas) y las vasculitis, se encuentra controvertido, y es probable que el origen sea multifactorial.³¹ Un estudio reciente en portadores del VIH indica que la mayoría (86 %) de los pacientes tenía al menos un factor de riesgo de presentar ON.³²

La ON disbárica en la actualidad resulta infrecuente, habiéndose asociado a ambientes laborales en que se utiliza aire comprimido y al buceo en alta mar con descompresión mal controlada, lo cual se ha reducido gracias a los estándares que obligan a utilizar presiones atmosféricas inferiores a 17 psi y a procedimientos seguros de descompresión para los buceadores.⁴

Finalmente, el consumo excesivo de alcohol también es causa frecuente de ON, si bien el mecanismo subyacente no está aclarado, se han propuesto varios mecanismos etiopatogénicos como émbolos grasos, éstasis venoso o aumento de las concentraciones de cortisol, entre otros.³³

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar la ON son importantes el criterio clínico y el imagenológico. Su presencia puede variar desde una forma asintomática hasta otra de gran limitación y dolor.³⁴ Esta última se caracteriza por dolor en la región inguinal, con irradiación en ocasiones a la región glútea o a la rodilla. El segundo síntoma más importante es la claudicación en la marcha. Otros hallazgos de la exploración física pueden incluir dolor con la rotación interna de la cadera, una reducción del arco de movimiento y chasquidos en la cadera cuando el fragmento necrótico se ha colapsado.³⁵

El diagnóstico diferencial fundamental a considerar en pacientes bajo sospecha de osteonecrosis es la osteoporosis transitoria de la cadera. La resonancia magnética de estos pacientes muestra un edema en el cuello femoral y la metáfisis que no es frecuente en casos de osteonecrosis.³⁶

Ante la sospecha de ON, debe realizarse un estudio radiológico con radiografía simple. Al inicio de los síntomas, el estudio radiológico suele ser normal, por lo que el estudio de elección es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la cual tiene una sensibilidad y especificidad del 99 %. El signo patognomónico es la imagen en semiluna, que indica un colapso subcondral.^{34,37} Otra técnica de imagen como la tomografía computadorizada (TC) puede resultar útil en la detección de una fractura subcondral oculta, pero es poco sensible en el diagnóstico precoz de la ON (estadio I).³⁷⁻⁴⁰

CLASIFICACIÓN Y ESTADIOS DE LA OSTEONECROSIS

Para la clasificación de la osteonecrosis se han propuesto varias escalas de gradación basadas en el grado de afección radiológica, la afección histológica y los síntomas clínicos. Entre ellas se destaca la clasificación de Ficat *et al.*,⁴¹ que es muy fácil de aplicar desde el punto de vista práctico, aunque no refleja el verdadero grado de afección de la cabeza femoral en cada estadio. Por esta razón, en algunos casos se proponen clasificaciones cuantitativas, como la planteada por Steinberg.⁴²

Recientemente, la Asociación Internacional para el estudio de la circulación ósea (ARCO)⁴³ ha propuesto una clasificación que combina las características radiográficas de RMN y los cambios histológicos (Tabla 1),⁴⁴⁻⁴⁶ de difícil aplicación en la práctica clínica, por lo que se utiliza principalmente en estudios de investigación.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la necrosis avascular es mejorar el funcionamiento o evitar mayores daños en el hueso o en la articulación afectada. En muchas ocasiones, se indica el tratamiento conservador de este proceso, que incluye el reposo con descarga de la articulación y tratamiento analgésico, el cual no parece modificar la evolución natural de la ON ni evitar el colapso óseo,

solo el 23 % de las caderas presentan un buen resultado clínico tras un seguimiento medio de 34 meses.⁴⁷

ABORDAJE TERAPÉUTICO

No existe ninguna droga aprobada para el tratamiento de la ON. El tratamiento farmacológico se basa en el control de la causa subyacente. Los agentes farmacológicos que se han usado para tratar la osteonecrosis de cadera incluyen los agentes reductores de lípidos, anticoagulantes, análogos de la prostaciclina y los bisfosfonatos.⁴⁸

Sobre los anticoagulantes y los análogos de la prostaciclina se plantea que actúan inhibiendo la agregación plaquetaria, aumentando así el flujo sanguíneo a las áreas isquémicas de hueso y promoviendo potencialmente la revascularización.⁴⁹

En los últimos años, la terapia con bisfosfonatos está adquiriendo una importancia creciente no solo en el tratamiento de la osteoporosis, sino también, de diversas patologías entre las que se incluyen la ON, las metástasis óseas líticas, la hipercalcemia maligna, el mieloma múltiple y la enfermedad de Paget.⁴

Los bisfosfonatos (BF) son compuestos análogos del pirofosfato que presentan una gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita e inhiben la resorción ósea.⁵⁰

Son bien tolerados en general, siendo relativamente rara la aparición de efectos secundarios de relevancia. Esta última característica se debe al depósito de BF en el tejido óseo, donde su vida media es larga con relación al tiempo que permanecen en circulación.⁵

Tanto el ibandronato como el zoledronato y el alendronato^{51,52} han demostrado ser eficaces en la prevención de la deformación ósea asociada a la ON en varios modelos de experimentación animal cuando se administran de forma precoz. Este efecto se ha atribuido a la disminución del remodelado óseo que se produce en la zona de reparación de la necrosis avascular y preserva la estructura trabecular y, por lo tanto, evita el colapso óseo.⁵ Es importante recordar que entre los mecanismos etiopatogénicos implicados en la ON hay un aumento de la apoptosis osteocítica en los pacientes tratados con GC, un aspecto sumamente interesante, ya que los BF previenen la apoptosis de estas células.^{50,53} Estudios recientes de pacientes tratados con alendronato (10 mg/d) indicaron una disminución del dolor y de la progresión radiológica, así como una menor progresión hacia el colapso óseo, que evita una intervención quirúrgica temprana.⁵⁴

Paralelamente al incremento en el uso de estos compuestos se están reportando casos de ON mandibular, y en menor medida maxilar, asociados al tratamiento con cierto tipo de BF conocidos como aminobisfosfonatos (NBF), especialmente, en pacientes oncológicos en estadios avanzados.^{55,56}

El mecanismo de inducción de ON por NBF es incierto. Sin embargo, se han identificado varios factores que predisponen al aumento del riesgo de infección, la posible insuficiencia vascular y un estado subyacente de hipercoagulabilidad secundaria que están implicados como posibles etiología o factores desencadenantes. Varios investigadores han identificado al aumento del tiempo de exposición, tipo del BF, elevadas dosis (oncológicas), edad avanzada e historia de un procedimiento dental como los factores de riesgo para el desarrollo de la osteonecrosis de la mandíbula.^{57,58} Los pacientes que reciben bisfosfonatos intravenosos por más de seis meses están en mayor riesgo.⁵⁹

No obstante, en pacientes con estadio avanzado de ON, dolor y limitación funcional asociada a la artroplastia total de cadera, son los BF el tratamiento de elección.

Tabla 1. Clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Circulación Ósea.

| Estadio | Características |
|---------|---|
| 0 | Biopsia ósea positiva de osteonecrosis, todas las demás pruebas normales. |
| I | Gammagrafía ósea, RMN o ambas, positivas de osteonecrosis. IA) Menos de 15 % de participación de la cabeza femoral en RMN. IB) De 15 a 30 % de participación de la cabeza femoral en RMN. IC) Más de 30 % de participación de la cabeza femoral en RMN. |
| II | Presencia de moteados en la cabeza femoral con esclerosis, quistes óseos y osteopenia, sin signos de colapso de la cabeza femoral ni cambio en el acetábulo. IIA) Menos de 15 % de participación de la cabeza femoral en RMN. IIB) De 15 a 30 % de participación de la cabeza femoral en RMN. IIC) Más de 30 % de participación de la cabeza femoral en RMN. |
| III | Presencia de lesiones de signo creciente en vistas radiográficas antero-posterior y lateral de la cabeza femoral. IIIA) Menos de 15 % de presencia de signo creciente o menos de 2 mm de depresión. IIIB) De 15 a 30 % de presencia de signo creciente o de 2 a 4 mm de depresión. IIIC) Más de 30 % de presencia de signo creciente o más de 4 mm de depresión. |
| IV | Aplanamiento de la superficie articular, estrechamiento del espacio articular y cambios radiográficos en el acetábulo. |

ABORDAJE QUIRÚRGICO

Uno de los principales procedimientos quirúrgicos que se han realizado con frecuencia para el tratamiento de la ON es la descompresión central por perforación única o múltiple (*forage*) del cuello femoral que puede ser útil únicamente en el tratamiento de caderas con ON en estadio I.⁶⁰ Recientemente, se ha señalado que el tratamiento adicional con factores de crecimiento local, como la proteína morfogenética, podría mejorar la eficacia de este procedimiento.⁶¹

Existen otras técnicas que también implican un abordaje quirúrgico de la lesión ósea, como el injerto óseo estructural y el injerto de hueso vascularizado.⁶² Una técnica de reciente aplicación en esta afección es la implantación de un tallo o tornillo de tantalio en el interior del cuello de fémur.⁶³ Otras técnicas prometedoras son el implante de médula ósea autóloga en la lesión necrótica de la cabeza femoral y la estimulación a través de campos electromagnéticos, actualmente en fase de desarrollo, ya que se requieren estudios a largo plazo que confirmen su utilidad.^{64,65}

Existe un acuerdo general en que los pacientes con una depresión de la cabeza femoral superior a los 2 mm deben ser tratados mediante artroplastia. El factor final en la elección del tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral es la afectación acetabular. Si el cartílago acetabular está bastante afectado, la artroplastia total de cadera es el único tratamiento quirúrgico apropiado y con mayor probabilidad de conseguir un alivio precoz del dolor y un buen resultado funcional.³⁶

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, además de la relativamente corta durabilidad de las prótesis.

MODELOS EXPERIMENTALES DE OSTEONECROSIS

Los modelos animales de osteonecrosis de la cabeza del fémur son indispensables para la comprensión de las modalidades de tratamientos exitosos para esta patología. Muchos de estos modelos reflejan adecuadamente la actual teoría supresión vascular relacionada con la etiología de la enfermedad. La ocurrencia espontánea, quirúrgica y los modelos inducidos por corticoesteroides son comunes y manejables experimentalmente.

Osteonecrosis espontánea en animales de laboratorio

La ON espontánea de las ratas hipertensas parece ser debido a la formación de hueso defectuoso y compresión de las arterias que entran a la cabeza femoral en sus facetas laterales por las cargas del peso y la presión diaria.

La ON de la cabeza femoral espontánea se ha estudiado en ratas hipertensas de 6-semanas a 8 meses de edad. Durante la vida temprana, el defecto en la expresión del factor 1 insulina de crecimiento que se encarga del crecimiento y la diferenciación de las células por vía autocrina hace que se provoquen trastornos en el control de la mineralización del cartílago hipertrófico de las ratas. El tejido fibroso normalmente invade el cartílago, sin embargo, la mineralización imperfecta de este cartílago no prepara un ambiente adecuado para la formación de hueso. El centro de la osificación secundaria de las epífisis femorales de estas ratas no madura propiamente y las cargas cotidianas de peso llevan por consiguiente a deformar mecánicamente la cabeza femoral débil. Además, las cargas de peso y presión comprimen las arterias que entran en la cabeza femoral (arterias laterales epifisiarias) que son los segmentos más débiles de estas arterias. Esto provoca estenosis u obstrucción de las arterias y la isquemia resultante induce a ON.⁶⁶

Osteonecrosis inducida quirúrgicamente

La mayoría de los modelos de ON de la cabeza del fémur se basan en la suspensión del suministro de sangre arterial y venosa a la epífisis del hueso. Una de las técnicas quirúrgicas usadas es la colocación de una cámara en hueso de ratas donde los osteocitos mueren a los 20 min por la supresión de sangre debido a la oclusión de la arteria.⁶⁷ Eliminando el periostio cervical y cortando el ligamento es otra forma de producir necrosis de la cabeza del fémur en la epífisis de la rata.⁶⁸

Osteonecrosis traumática

La patogénesis de la ON traumática está clara, ya que al ocurrir una fractura o dislocación de la cadera interfiere en la circulación. El suministro y el drenaje de sangre de la cabeza del fémur se ven afectados por el rompimiento de los vasos en el sitio de fractura y en el ligamento teres.⁶⁶

Osteonecrosis inducida por corticoesteroides

La medicación con corticosteroides es un factor de riesgo en el desarrollo de ON avascular. Los émbolos de lípidos obstruyen los vasos intraóseos, principalmente los capilares subcondrales y arteriolas, de pacientes tratados con esteroides. La anatomía del lecho microvascular responde a la embolización de los vasos de la zona subcondral. Los émbolos de lípidos bloquean los vasos y producen necrosis de las cabezas femorales. También se ha observado claramente el aumento de tamaño de los adipocitos en la médula ósea en modelos de conejos y ratas.⁶⁹

Osteonecrosis inducida por polisacáridos

Los lipopolisacáridos a bajas dosis (10 µg/kg) inyectados por vía intravenosa producen ON multifocal en aproximadamente el 80 % de los conejos tratados.⁷⁰ En este modelo se encuentran aumentadas las concentraciones de lípidos en sangre, se induce trombocitopenia y aumentan los niveles plasmáticos de inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1). Este modelo tiene utilidad para elucidar la patogénesis de ON no esteroide en humanos, especialmente por hipercoagulabilidad inflamatoria inducida, y para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas.

Osteonecrosis por inmunorreacción

La magnitud de la necrosis en la epífisis femoral, metafisis y la diáfisis aumenta de la primera a la tercera semana después de dos inyecciones de suero de caballo en conejos sensibilizados. Primeramente, hay más células necróticas de la médula ósea que osteocitos. Los trombos ocluyen las arteriolas y las arterias más pequeñas cerca de focos de extravasación de las células rojas de la sangre. Los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en las paredes vasculares cerca de las lesiones osteonecroticas, corroborando el papel de una reacción inmune en la patogénesis de este modelo de osteonecrosis.⁶⁶

Inducción de osteonecrosis por daño físico

La baja temperatura producida por la inserción de una sonda congelada de nitrógeno líquido en el hueso de un conejo precipita la oclusión trombótica de la microvascularización, provocando el infarto óseo. El volumen del hueso destruido helando es tres veces más grande que la dimensión de la cavidad preparada para la inserción de la sonda congelada.⁶⁶

Más del 40 % de ratas criadas en jaulas altas que durante 5 a 15 semanas debían levantarse para alcanzar la comida y el agua presentaron ON de la cabeza del fémur. La posición vertical de este animal cuadrúpedo hace que en los sitios de entrada de los vasos en las epífisis, las arterias sean bloqueadas de tal modo que la cabeza del fémur sufre necrosis isquémica.⁷¹

CONCLUSIONES

La ON, enfermedad debida a una alteración del flujo sanguíneo del hueso, con una etiología no del todo convincente, no cuenta con un tratamiento específico, el cual está encaminado a mejorar el funcionamiento, evitar mayores daños en el hueso o en la articulación afectada o en ambos y a controlar la causa subyacente. Se hace imprescindible la búsqueda de modelos experimentales que reflejen de la manera más adecuada la osteonecrosis y que posibiliten el desarrollo de nuevas drogas preventivas o terapéuticas o de ambas para ella.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Sem Arthritis Rheum.* 2002;32:94-124.
- 2 Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992;326:1473-9.
- 3 Calder JDF, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg.* 2004;86-B:1209-13.
- 4 Mont MA, Hungerford DS. Current concepts review: non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg.* 1995;77-A:459-74.
- 5 Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology.* 2005;44:352-9.
- 6 Aaron RK. Osteonecrosis: etiology, pathophysiology and diagnosis. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, (ed.). *The adult hip.* Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998:451-66.
- 7 Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med.* 2000;108:153-64.
- 8 Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2907-12.
- 9 Gu G, Mulari M, Peng, Hentunene TA, Väänänen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Com.* 2005;335:1095-101.
- 10 Martínez-Ferrer MA, Peris P, Guañabens, N. Osteonecrosis. ¿Qué hay de nuevo?. *Reumatol Clin.* 2007;3:77-83.
- 11 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.
- 12 Lieberman JR, Scaduto AA, Wellmeyer E. Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation. *J Arthroplasty.* 2000;15:767-71.
- 13 Sangüesa V, Gil M, Baldo M. Osteonecrosis multifocal en el trasplante cardíaco. *Rehabilitación. Revista de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física.* 2003; 37(4):222-224.
- 14 Lyu M and Zamora M. Medical Complications of Lung Transplantation. *The American Thoracic Society.* 2009;6:101-107.
- 15 Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg.* 2002;84-A:2145-51.
- 16 Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau JF, Nussaume O, Kanfer A, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:123-8.
- 17 Metselaar HJ, Van Steenberge EJ, Bijnen AB, Jeekel JJ, Van Linge B, Weimar W. Incidence of osteonecrosis after renal transplantation. *Acta Orthop Scand.* 1985;56:413-5.

- 18 Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H. Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop Rel Res.* 2003;415:163-70.
- 19 Schulte CM, Beelen DW. Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: diagnosis and gender matter. *Transplantation.* 2004;78:1055-63.
- 20 Tauchmanova L, De Rosa G, Serio B, Fazioli F, Mainolfi C, Lombardi G, *et al.* Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation: a single center experience and review. *Cancer.* 2003;97:2453-61.
- 21 Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:654-62.
- 22 Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, *et al.* Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1145-8.
- 23 Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? *Ann Rheum Dis.* 2000;9:462-7.
- 24 Asherson RA, Liote F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta MA, *et al.* Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:284-8.
- 25 Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM. Asymptomatic vascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:732-6.
- 26 Yoo WH. Multiple rib infarcts: a rare form of osteonecrosis in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:457-8.
- 27 Mundo J, Peris P, Monegal A, Navasa M, Cervera R, Guañabens N. Multifocal avascular necrosis after liver transplantation: an unusual presentation of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006;15:304-7.
- 28 Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost.* 2002;87:1079-80.
- 29 Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, *et al.* Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol.* 2003;30:783-91.
- 30 Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, *et al.* High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med.* 2002;137:17-25.
- 31 Brown P, Crane L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 6 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1221-6.
- 32 Gutiérrez F, Padilla S, Ortega E, García JA, Flores J, Galera C, *et al.* Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors. *AIDS.* 2002;16:481-3.
- 33 Wang Y, Yin L, Li Y, Liu P and Cui Q. Preventive Effects of Puerarin on Alcohol-induced Osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2008;466(5):1059-1067.
- 34 Koval KJ. Orthopaedic Knowledge Update. *Am Acad Orthop Surg.* 2002;7:421-5.
- 35 Lackner H, Benesch M, Moser A, Smolle-Juttner F, Linhart W, Raith J, *et al.* Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: a 13-year longitudinal observational study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(5):259-63.
- 36 Lieberman JR, Berry DJ, Montv MA, Aaron RK, Callaghan J, Rayadhyaksha A, *et al.* Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons - Osteonecrosis of the Hip: Management in the Twenty-first Century. *J Bone and Joint Surg.* 2002;84:834-853.
- 37 Matzuno HI, Oka M, Aoki Y, Minami A. A Mild Term Prognosis of Non-traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(6):976-801.
- 38 Sebastian FC, Laorr A, Saleh JJ, Kuskowski MA, Bailey RF. Quantifying the Extend of Femoral Head Involvement in Osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(2):309-15.
- 39 Kim YH, Oh SH, Kim JS, Koo KH. Contemporary Total Hip Arthroplasty with and without Cement in patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(4):675-81.
- 40 Vail TP, Covington DB. The Incidence of Osteonecrosis. En: Urbaniak JR, Jones JP. *Osteonecrosis.* Am Acad Orthop Surg. 1997;213-24.
- 41 Ficat RP, Arlet J. Functional investigation of bone under normal conditions. Ischemia and necrosis of bone. Hungerford D.S. (ed.). Baltimore: Williams & Wilkins: 1980;p.29-52.
- 42 Steinberg ME, Steinberg DR. Avascular Necrosis of the Femoral Head. In *The Hip and Its Disorders.* Steinberg M.E. (ed.). Philadelphia: WB Saunders: 1991:p.623- 47.
- 43 Gardeniers JW. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO-committee on terminology and classification. *ARCO News.* 1992;4:41-46.
- 44 Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH. Risk Periods of Developing Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients on Steroid Treatment. *Clin Rheumatol.* 2002;21(4):299-303.
- 45 Sakamoto M, Shimizu K, Ida S, Akita T, Moriya H. Osteonecrosis of the Femoral Head: A Prospective Study with MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79(3):213-19.
- 46 Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Masuhara K. Prognostication of Non-Traumatic Avascular Necrosis of the Femoral Head: significance of location and size of the necrotic lesion. *Clin Orthop.* 1994;303:155-64.
- 47 Mont MA, Carbone JJ, Faibank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop.* 1996;324:169-78.
- 48 Motomura G, Yamamoto T, Miyaniishi K, Jingushi S, and Iwamoto Y. Combined Effects of an Anticoagulant and a Lipid-Lowering Agent on the Prevention of Steroid-Induced Osteonecrosis in Rabbits. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(10):3387-3391.
- 49 Marker D, Thorsten M, Seyler M, McGrath M, Delanois R, Ulrich S, *et al.* Treatment of Early Stage Osteonecrosis of the Femoral Head. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American).* 2008;90:175-187.
- 50 Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999;104:1373-4.
- 51 Kim H, Randal TS, Bian H, Jenkins J, Garces A, Bauss F. Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:550-7.
- 52 Little DG, Peat RA, Mcevoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J Bone Miner Res.* 2003;18:2016-22.
- 53 Kogianni G, Mann V, Ebetino F, Nuttall M, Nijweide P, Simpson H, *et al.* Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. *Life Sci.* 2004;75:2879-95.
- 54 Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:2155-9.
- 55 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-17.
- 56 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-34.
- 57 Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos L, Melakopoulos I, Bozas G, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580-8587.
- 58 Badros A, Weikei D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24:945-952.
- 59 Shane E, Goldring S, Christakos S, Drezner M, Eisman J, Silverman S, *et al.* Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res.* 2006;17(10):1359.

- 60 Castro Jr FP and Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop*. 2000;29:187-94.
- 61 Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Rel Res*. 2004;429:139-45.
- 62 Urbaniak JR and Harvey EJ. Revascularization of the femoral head in osteonecrosis. *J An Acad Orthop Surg*. 1998;6:44-54.
- 63 Bobyn JD, Poggie RA, Krygier JJ, Lewallen DG, Hanssen AD, Lewis RJ, *et al*. Clinical validation of structural porous tantalum biomaterial for adult reconstruction. *J Bone Joint Surg*. 2004;86-A:123-9.
- 64 Mazières B. Osteonecrosis. In *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. (ed.) Third Edition. Edinburg, Mosby: 2003:p.1877-90.
- 65 Rizzo M, Urbaniak JR. Osteonecrosis. In *Kelley's text book of Rheumatology*. Harris Jr E.D, Budd R.C, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, *et al*. (ed.), Seven Edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders: 2005:p.1812-28.
- 66 Boss JH and Misselevich I. Osteonecrosis of the Femoral Head of Laboratory Animals: The Lessons Learned from a Comparative Study of Osteonecrosis in Man and Experimental Animals. *Vet Pathol*. 2003;40:345-354.
- 67 Astrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet. Dissord*. 2002;3:19.
- 68 Winet H, Hsieh A, Bao JY. Approaches to study of ischemia in bone. *J Biomed Mater Res*. 1998;43:410-421.
- 69 Oinuma K, Harada Y, Nawata Y. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1145-1148.
- 70 Masuhara K, Nakata K, Yamasaki S, Miki H, Yoshikawa H. Involvement of platelet activation in experimental osteonecrosis in rabbits. *Int J Exp Pathol*. 2001;82:303-308.
- 71 Milos G, Willi J, Hauselmann H. Bilateral osteonecrosis of the talus and "standing obsession" in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2001;29:363-369.