

Artículo de revisión

Revisión del tratamiento no quirúrgico de la necrosis aséptica de la cabeza femoral

Gómez-García F*

Hospital Ángeles Mocel

RESUMEN. La necrosis aséptica de la cabeza femoral es un padecimiento frecuente que se manifiesta en forma insidiosa y en sus inicios es asintomática, por lo que a menudo no se diagnostica en fases tempranas. El objetivo de esta revisión es actualizar el estado que guarda el diagnóstico y tratamiento no quirúrgico de la necrosis aséptica de la cabeza femoral. Se analiza la historia natural de la enfermedad, así como la importancia pronóstica del diagnóstico temprano y de la identificación de la extensión y localización de osteonecrosis. Se discuten los diferentes métodos de tratamiento no quirúrgicos como son: las ondas de choque extracorpóreas de alta energía, los campos pulsátiles electromagnéticos, los tratamientos con oxígeno hiperbárico, los fármacos, la fisioterapia y la medicina regenerativa. Se concluye que ningún método es útil en etapas avanzadas y que existen grandes esperanzas de tratar esta enfermedad sin cirugía, pero se tiene que avanzar en investigación sobre todo en los campos de aplicación de agentes biofísicos externos y en la medicina regenerativa. El estándar de oro para su tratamiento sigue siendo la descompresión quirúrgica de la cabeza femoral en etapas donde aún no hay colapso, con una aparente mejoría en el pronóstico cuando se emplean auxiliares biofísicos y de medicina regenerativa.

Palabras clave: necrosis de la cabeza femoral, infección, ondas de choque de alta energía, campos electromagnéticos.

ABSTRACT. Avascular necrosis of the femoral head is a frequent condition with an insidious presentation; it is initially asymptomatic and thus it is seldom diagnosed at the early stages. The purpose of this review is to update the status of the diagnosis and non-surgical treatment of avascular necrosis of the femoral head. This paper analyzes the natural history of the disease as well as the prognostic importance of early diagnosis and the identification of the extension and location of osteonecrosis. It also discusses the different non-surgical treatment methods such as: high energy extracorporeal shock waves, electromagnetic pulsed fields, hyperbaric oxygen therapy, drugs, physical therapy, and regenerative medicine. The conclusion is that no method is effective in the advanced stages and there is great hope of treating this condition without surgery; however, progress needs to be made in research, particularly in the use of external biophysical agents and regenerative medicine. The gold standard of treatment is still surgical decompression of the femoral head at the stages in which no collapse has occurred. The prognosis apparently improves with the use of bio-physical and regenerative medicine adjuvants.

Key words: femur head necrosis, infection, high-energy shock waves, electromagnetic fields.

* Académico Titular en la Academia Mexicana de Cirugía. Profesor Titular de la Especialidad de Ortopedia en el Hospital Ángeles Mocel por la Universidad La Salle. Coordinador del Centro de Osteoartritis del Hospital Ángeles del Pedregal.

Dirección para correspondencia:

Dr. Felipe Gómez García

Gob. Ignacio Esteva 107-03, Col. San Miguel Chapultepec, Del. Miguel Hidalgo, CP 11850, México D.F.

E-mail: sla@prodigy.net.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/actaortopedia>

Introducción

Por su etiología, la osteonecrosis aséptica de la cabeza femoral (NACF) puede presentarse en dos grandes grupos: la posttraumática y la no traumática. Este último grupo tiene una variedad muy amplia de causas. Siempre debe pensarse en ellas como factores de riesgo para su posible presentación (*Tabla 1*). En ambos casos, la NACF tiene un inicio insidioso y en muchos pacientes no presenta síntomas, por lo que a menudo no puede diagnosticarse en fases tempranas y sólo es posible detectarla cuando ha ocurrido el colapso de la cabeza femoral o se ha presentado una coxartrosis. Por ello, el objetivo de esta revisión es la de actualizar el estado que guarda el diagnóstico y tratamiento no quirúrgico de la NACF.

Historia natural de la NACF

Cuando se trata el tema de la historia natural de la enfermedad, principalmente se explora la osteonecrosis sintomática, que por lo general tiende a progresar al colapso y a la coxartrosis,^{1,2,3} pero raramente se explora la osteonecrosis asintomática, por lo que aún existen grandes lagunas en el conocimiento y desarrollo de la misma. Conocerla y explorarla con mayor profundidad nos ayudará a tomar decisiones para su tratamiento antes de que ocurra el colapso.

Algunas factores como son la etiología, la etapa en la que se encuentra, la presencia del dolor, la evidencia radiográfica de un precolapso y el tamaño o localización de la lesión, se han considerado como pronósticos de colapso de la cabeza femoral; de éstos, la etiología, la extensión y localización de la lesión necrótica son tal vez los más importantes.^{4,5,6,7,8,9,10} Hungerford¹¹ menciona que existen lesiones en donde participa menos de 15% de la superficie total de la cabeza femoral probablemente no progresen y por lo tanto, no requerirán ser tratadas, sólo observadas; pero las lesiones mayores a 30%, por lo general, deben ser intervenidas quirúrgicamente.

Debe hacerse un paréntesis para mencionar que es raro hacer el diagnóstico temprano de una NACF cuando no se cuenta con el antecedente que la cadera contralateral ya ha presentado síntomas o cuando no se tienen protocolos de vigilancia en pacientes con alto riesgo de presentarla. Sin

embargo, actualmente contamos con diversas herramientas para diagnosticarla en sus fases iniciales (*Tabla 2*), entre ellas destacan la biopsia ósea (*Figura 1*) y la resonancia magnética (*Figura 2*).¹² Si bien es cierto que la radiología simple y otros métodos auxiliares de diagnóstico sirven, éstos sólo pueden ayudar a diagnosticarla en etapas avanzadas.

Se ha estudiado poco la conducta y el destino de la NACF en fases tempranas, cuando se ha estudiado se ha dividido en los que presentan y que no presentan síntomas. Se sabe bastante de la historia natural de los primeros, pero no conocemos lo suficiente de los asintomáticos, donde hay una gran controversia en cuanto a si sólo deben observarse o someterse a algún tipo de tratamiento quirúrgico.

Con la finalidad de aclarar esta controversia, se analizó un artículo de Woo y cols.,¹³ que efectuaron un estudio con nivel II de evidencia (*Figura 3*) en el cual estudiaron prospectivamente a 312 pacientes con NACF bilateral no traumática; en dicho estudio, 105 no presentaban síntomas en una de las dos caderas afectadas. Este grupo presentaba una etapa I o II de Steinberg⁷ (sin *crescent sign*). Los casos fueron observados al menos 5 años (con un promedio de casi 8 años) o hasta que se presentó dolor. Los factores de riesgo asociados fueron: abuso de alcohol (54 caderas) y uso de corticosteroides (20 caderas). La etiología no se pudo determinar.³¹ En la *figura 3* se puede observar que más de la mitad (59 %) se hicieron sintomáticas antes de 5 años, por lo que la mayoría requirió cirugía. El resto de los pacientes

Tabla 2. Métodos diagnósticos para NACF.

- Historia y examen clínicos
- Resonancia magnética
- Biopsia ósea
- Radiología simple
- Gammagrafía ósea
- Evaluación funcional ósea
- Tomografía axial computada
- Laboratorio

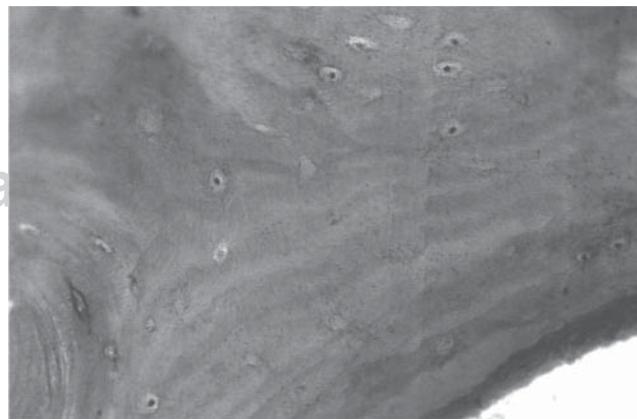


Figura 1. Microfotografía de una biopsia que muestra lagunas de osteocitos vacíos y fibrosis de la medula ósea (x200).

Tabla 1. Factores de riesgo para necrosis aséptica de la cabeza femoral.

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Trauma • Uso de corticosteroides • Abuso de alcohol • Tabaquismo • Anemias y globulinopatías • Coagulopatías • Lupus eritematoso sistémico • Hipercolesterolemia • Hipertrigliceridemia | <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de órganos • Enfermedad de Gaucher • Enfermedad de Caisson • Radioterapia • Enfermedades arteriales • Hemorragias intramedulares • Pancreatitis crónica • Causa idiopática • Otras asociaciones raras |
|---|--|

no presentaron dolor hasta el momento que se cortó el estudio. La figura también destaca que hay una franca relación entre la extensión de la lesión y el riesgo de convertirse en sintomáticas (a mayor amplitud de la lesión mayor probabilidad de dolor).

En una reciente revisión sistemática del tema, Mont y cols.¹⁵ revisaron 60 estudios (con niveles de evidencia de I a IV) que incluían a 664 caderas asintomáticas; de las cuales 394 (59 %) tuvieron progresión de los síntomas y colapso. Mont y cols. destacan que los factores que influyen en la aparición de síntomas y el colapso subsecuente están relacionados con: a) el tamaño y localización de la osteonecrosis (lesiones pequeñas localizadas medialmente tienen mejor pronóstico y prevalencia del 10% de colapso); b) con la etapa de la enfermedad y c) con la etiología, se observó, además, que los pacientes portadores de anemia de células falciformes tuvieron una más alta frecuencia de progresión, mientras que fue menor en el grupo que presentaba lupus eritematoso.

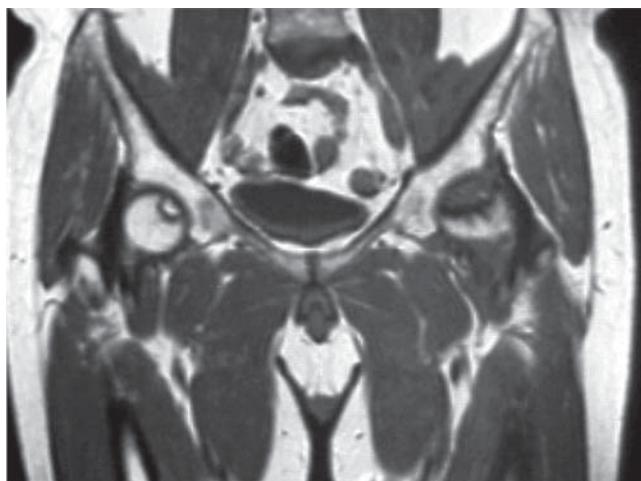


Figura 2. Imagen de necrosis aséptica de la cabeza femoral en resonancia magnética.

105 caderas asintomáticas		
	62	43
Sintomáticas		
58 antes de 5 años		
48 requirieron cirugía		
Extensión de la lesión	n	Con dolor
<30%	21	1
30 a 50%	24	11
>50%	60	50

Figura 3. Este cuadro muestra los resultados del estudio hecho por Woo y cols.¹²

Las evidencias muestran que una parte muy importante en el pronóstico y en la decisión de intervenir quirúrgicamente son la localización y el tamaño de la zona afectada, por lo que cuantificar esta última se torna de vital importancia.

Hay diversos métodos que estiman la extensión de la afectación en las radiografías simples y en imágenes de la resonancia magnética (RM), pero todos tienen fortalezas y debilidades.¹⁴ Koo y Kim⁸ diseñaron un índice que calcula la extensión de la zona afectada con resonancia magnética y establece el pronóstico de colapso, consiste en medir la intensidad anormal de la RM por medio del tamaño de los ángulos que limitan la porción necrótica en la parte media de una imagen frontal (A) y de la parte media de la imagen sagital (B) y aplicar la fórmula: $(A/180) \times (B/180) \times 100$. El resultado de esta operación dará el índice de extensión de la necrosis (IEN) (Figura 4). También desarrollaron una tabla que permite estimar el riesgo de colapso (Tabla 3) y concluyeron que existe una relación directa entre la extensión de la lesión y el pronóstico del colapso.

Por los resultados de éstos y otros estudios se puede concluir que la historia natural de la enfermedad en pacientes asintomáticos puede ser predecible aunque debe resaltarse que esta predicción no es absoluta ni totalmente verdadera, por lo que debe construirse en cada paciente un estudio muy detallado y en los que se decide no operar, observar un programa de vigilancia periódica a largo plazo.^{15,16}

Tratamiento

Hay una amplia variedad de métodos de tratamiento no quirúrgico que pueden catalogarse; a saber: a) modalidades biofísicas externas que incluyen: las ondas de choque extracorpóreas de alta energía y los campos pulsátiles electromagnéticos, b) Los tratamientos con oxígeno hiperbárico; c) los fármacos; d) la fisioterapia; e) la medicina regenerativa (Tabla 4).

Ondas de choque extracorpóreas de alta energía (OChAE). Esta forma de tratamiento se ha utilizado en diversos campos de la medicina, pero hay muy escasa información para la NACF. Los fundamentos científicos para su uso los ha intentado demostrar. Wang y cols.¹⁷ efectuaron un estudio histopatológico e inmunohistoquímico en pacientes sometidos a reemplazo articular que previamente habían sido tratados con OChAE y lo contrastaron con otro grupo que no las había recibido. Los hallazgos mostraron que el grupo tratado tuvo: a) mayor cantidad de hueso viable con menor necrosis y b) elevadas concentraciones celulares con mayor actividad (incluyendo fagocitosis). En cuanto a los hallazgos inmunohistoquímicos, encontraron que en el grupo de estudio había una elevación de los marcadores de regeneración y crecimiento vascular endotelial (VEGF, vWF, CD31 y otros) y disminución de los marcadores de osteólisis (DKK1 y VCAM). Con lo anterior, se pudo mostrar el efecto biológico de las OChAE en la NACF.

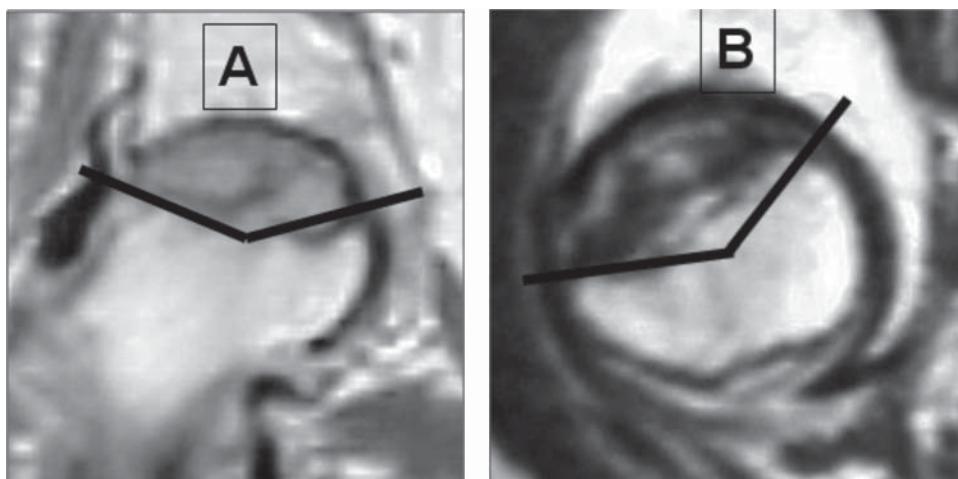


Figura 4.

Determinación del índice de extensión del área de necrosis de la cabeza femoral (IEN) en los planos coronal (A) y Sagital (B); $IEN = (A/180) \times (B/180) \times 100$.

Tabla 3. Tabla para obtener el índice de riesgo de colapso de la cabeza femoral.

	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180
60	11	12	13	14	15	16	17	18	19	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	31	32	33
65	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
70	13	14	15	16	17	18	19	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	35	36	37	38	39
75	14	15	16	17	19	20	21	22	23	24	25	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	41	42
80	15	16	17	19	20	21	22	23	25	26	27	28	30	31	32	33	35	36	37	38	40	41	42	43	44
85	16	17	18	20	21	22	24	25	26	28	29	30	31	33	34	35	37	38	39	41	42	43	45	46	47
90	17	18	19	21	22	24	25	26	28	29	31	32	33	35	36	38	39	40	42	43	44	46	47	49	50
95	18	19	21	22	23	25	26	28	29	31	32	34	35	37	38	40	41	43	44	45	47	48	50	51	53
100	19	20	22	23	25	26	28	29	31	32	34	35	37	39	40	42	43	45	46	48	49	51	52	54	56
105	19	21	23	24	26	28	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	45	47	49	50	52	53	55	57	58
110	20	22	24	25	27	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61
115	21	23	25	27	28	30	32	34	35	37	39	41	43	44	46	48	50	51	53	55	57	59	60	62	64
120	22	24	26	28	30	31	33	35	37	39	41	43	44	46	48	50	52	54	56	57	59	61	63	65	67
125	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64	66	68	69
130	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64	66	68	70	72
135	25	27	29	31	33	35	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	63	65	67	69	71	73	75
140	26	28	30	32	35	37	39	41	43	45	48	50	52	54	56	58	60	63	65	67	69	71	73	76	78
145	27	29	31	34	36	38	40	43	45	47	49	51	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	78	81
150	28	30	32	35	37	39	42	44	46	49	51	53	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	79	81	83
155	29	31	33	36	38	41	43	45	48	50	53	55	57	60	62	65	67	69	72	74	77	79	81	84	86
160	30	32	35	37	40	42	44	47	49	52	54	57	59	62	64	67	69	72	74	77	79	81	84	86	89
165	31	33	36	38	41	43	46	48	51	53	56	59	61	64	66	69	71	74	76	79	81	84	87	89	92
170	31	34	37	39	42	45	47	50	52	55	58	60	63	66	68	71	73	76	79	81	84	87	89	92	94
175	32	35	38	41	43	46	49	51	54	57	59	62	65	68	70	73	76	78	81	84	86	89	92	95	97
180	33	36	39	42	44	47	50	53	56	58	61	64	67	69	72	75	78	81	83	86	89	92	94	97	100

Los números de las casillas superiores representan los ángulos coronales y los de la izquierda los ángulos sagitales. Los números localizados por arriba de la zona gris son los índices de alto riesgo; los de color gris se consideran de mediano riesgo, mientras que los índices que se encuentran por debajo de la zona gris representan los de mayor riesgo.

Desde el punto de vista clínico, este mismo grupo en otro estudio comparó los resultados entre pacientes con NACF (en estadios I a III de Ficat) tratados con OChAE (Grupo 1) con un segundo grupo (Grupo 2) tratado con descompresión de la cabeza femoral más injertos no vas-

cularizados de peroné. Concluyen que hubo mejores resultados en los pacientes tratados con una sola dosis de OChAE a dosis de 6,000 impulsos a 28 kV que los del grupo tratado quirúrgicamente.¹⁸ Estos investigadores siguieron a estos pacientes durante 9 años, obteniendo los

Tabla 4. Modalidades de tratamiento no quirúrgico para la NACF.

- Ondas de choque extracorpóreas de alta energía
- Campos pulsátiles electromagnéticos
- Oxígeno hiperbárico
- Tratamiento farmacológico
- Fisioterapia
- Medicina regenerativa

mismos resultados a largo plazo.¹⁹ Los resultados se comparten con otros autores.²⁰

Un problema en los diseños de investigación hasta ahora publicados en este campo, es que no hay estudios controlados aleatorizados acerca de la eficacia del tratamiento con OChAE. No obstante, lo anterior, en publicaciones con estudios observacionales, parece demostrar algunos resultados favorables.²⁰ Es necesario seguir con atención las futuras investigaciones para determinar el valor real de este tratamiento.²¹

Campos pulsátiles electromagnéticos (CPEM). Las razones para su uso se pueden justificar por sus dos mecanismos de acción: 1) La aplicación de este tipo de estímulos biofísicos pueden jugar un papel importante en el control de la inflamación y 2) que favorecen el proceso reparación al potenciar los mecanismos de actividad osteogénica y de estimulación para la neo-vascularización de las áreas de osteonecrosis.²²

Diversos estudios han informado sobre la aplicación de este tipo de tratamiento para facilitar las artrodesis espinales, la consolidación de osteotomías y las seudoartrosis,^{22,23} pero hay escasa información acerca de su utilidad en el tratamiento de la NACF.

Massari²⁴ en un estudio retrospectivo con nivel de evidencia IV, reporta los resultados obtenidos en 66 pacientes con estadios I a III de Ficat²⁵ tratados únicamente con CPEM. Todos los pacientes recibieron estimulaciones durante 8 horas al día durante 5 meses, el promedio de duración del seguimiento fue de 28 meses (rango de 11 a 108 meses). Once de quince pacientes estadio III requirieron artroplastías. El 94% de los casos en estadio I y II no requirieron substitución protésica y pero sí hubo progresión de la enfermedad en el 26% hasta el término del estudio.

Otros autores^{26,27,28,29,30,31} han hecho estudios similares y el común denominador en sus conclusiones es que este tratamiento puede detener o retrasar el tiempo de cirugía siempre y cuando se indique en etapas tempranas. También presumen que su efecto a corto plazo puede proteger el cartílago articular contra el catabolismo inflamatorio y del edema subcondral y a largo plazo en la medula ósea puede promover la actividad osteogénica en el área necrótica y prevenir alguna fractura trabecular y el colapso del hueso.

Tratamiento farmacológico (TF). Se han explorado diversos grupos de fármacos que potencialmente podrían ayudar y/o prevenir el colapso de la cabeza femoral en fases

tempranas de la NACF. Estos fármacos son los bifosfonatos, las estatinas, la vitamina E, el ácido lipoico y los antiocoagulantes.

Los bifosfonatos han demostrado disminuir la prevalencia de las fracturas al actuar como regulador en un alto Remodelamiento óseo al limitar la actividad osteoclastica. En un estudio (nivel de evidencia II) hecho por Kou y cols.,³² en pacientes con NACF no traumática grado II y III de Steinberg³³ y con áreas de necrosis de más del 30%, el suministro de alendronato a dosis de 70 mg orales cada siete días durante 25 semanas, solo tuvo 2 colapsos en el grupo con tratamiento, mientras que en el grupo placebo se colapsaron 25 cabezas femorales ($p < 0.001$). Resultados similares fueron obtenidos por Ramachandran en adolescentes.³⁴ Es muy temprano para saber su utilidad para prevenir el colapso de la cabeza femoral, sobre todo en fases tempranas. Es necesario que la duración del seguimiento sea mayor y se sigan otras cohortes para saber si este medicamento previene o sólo retardan el colapso.

Para tratar esta enfermedad se han ensayado experimentos en animales, estatinas,³⁵ vitamina E,³⁶ ácido lipoico³⁷ y anticoagulantes.³⁸ Desconocemos si se han aplicado estas substancias a nivel clínico en humanos.

El tratamiento farmacológico de la NACF representa un intento a nivel de ensayo para limitar la progresión de esta enfermedad, pero aún queda mucho por investigar acerca de su real efectividad. Por el momento, el tratamiento con bifosfonatos debe reservarse para pacientes con osteonecrosis focal múltiple o en aquellos que no son buenos candidatos para un tratamiento quirúrgico.

Oxígeno hiperbárico (OHB). Esta terapia se usado en la NACF, ya que sus efectos biológicos son: mejorar la oxigenación, reducir el edema, e inducir la angioneogénesis. Además se dice que provoca una reducción de la presión intraósea, por lo que mejora la microcirculación. Levin³⁹ condujo un estudio experimental en ratas para evaluar la conducta histológica de este tratamiento. Los resultados sugieren que la hiperoxigenación incrementa la actividad angioblástica, osteoblástica y osteoclastica.

Reis y cols.⁴⁰ aplicaron durante 100 días consecutivos oxígeno al 100% a través de una máscara, a una presión de 2 a 2.4 atmósferas por 90 minutos diarios a un número corto de pacientes con etapa 1 de Steinberg. El resultado fue que después de este tratamiento, 13 de 16 cabezas femorales lucían normales en las MRI. Al respecto sigue habiendo muy poco informes clínicos en este campo.

Fisioterapia. La fisioterapia como tratamiento único podría posponer la necesidad de una intervención quirúrgica, ya que la mayoría de los pacientes tratados por Naumayr⁴¹ mejoraron funcionalmente con este tratamiento. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que se modifique definitivamente la evolución natural de la enfermedad. La descarga de peso con muletas tampoco tiene un lugar en las expectativas de curación de la NACF, ya que su tasa de falla como tratamiento único es de 80% a corto plazo.⁴²

Medicina regenerativa (MR). La mayoría de los tejidos humanos no se regeneran espontáneamente; por esta razón

la, MR es prometedora ya que involucra a células, armazones de biomateriales y factores bioactivos. Estas plataformas han permitido desarrollar la ingeniería de tejidos, las terapias celulares,⁴³ y la genómica.^{44,45}

Para aplicar esta modalidad terapéutica en el campo que nos ocupa, se han adoptado diversas estrategias (*Tabla 5*). Todas ellas representan campos de investigación en efervescencia y ofrecen grandes expectativas futuras.⁴⁶

En la última década se ha explorado la potencialidad de las células progenitoras mesenquimales,^{47,48,49,50} factores de crecimiento,⁵¹ concentrados de células de médula ósea^{52,53,54,55,56} y factores de crecimiento.⁵⁷ Sin embargo, los ensayos clínicos reportados hasta ahora son insuficientes para validar la eficacia de estos tratamientos en comparación con terapias quirúrgicas convencionales, ya que en la mayoría se combina la aplicación de terapias biológicas con algún procedimiento operatorio, como por ejemplo la descompresión quirúrgica de la cabeza femoral. Este hecho contamina los resultados. No obstante, lo anterior continúa siendo una gran esperanza para el futuro.

Discusión

La NACF es una entidad multifactorial de muy diversa etiología que afecta a personas de cualquier edad, que en su historia natural puede presentarse con o sin síntomas y puede no progresar; pero dependiendo de la etiología, etapa en la que se detecta, la presencia de síntomas y del tamaño y localización de la lesión, puede progresar al colapso de la cabeza femoral y a la coxartrosis.^{1,2,3}

Un alto índice de la suspicacia, aunado a los avances en las técnicas imagenológicas, nos permiten identificar esta enfermedad en etapas iniciales. Las modificaciones de las antiguas técnicas y el advenimiento de tecnologías emergentes han conducido al desarrollo de nuevos recursos que permiten adoptar diversas estrategias de tratamiento para tratar de modificar el curso natural de la NACF sin tener que llegar a la cirugía. Recientemente han aparecido una amplia variedad de métodos de tratamiento no quirúrgico que incluyen la aplicación de agentes biofísicos externos, el uso de oxígeno hiperbárico, de algunos fármacos, fisioterapia y la esperanzadora medicina regenerativa.

La descompresión de la cabeza femoral es el estándar de oro para el tratamiento de las etapas iniciales de la NACF. Esta forma de tratamiento se ha usado como método único^{11,58,59} en diversas modalidades^{60,61} o combinándolo con injertos óseos libres o vascularizados,^{62,63,64,65} además ofrece mejores resultados clínicos cuando se le compara con los tratamientos no quirúrgicos.^{8,42} Sobre todo en etapas avanzadas. No obstante, la variabilidad e imprevisibilidad de los resultados clínicos de esta técnica quirúrgica ha llevado a generar una multitud de métodos que solos o combinados permitan evitar la progresión de la enfermedad.

La *tabla 4* nos muestra las modalidades de tratamiento no quirúrgico para la NACF y de ellas la aplicación de agentes biofísicos externos y algunas modalidades de medicina re-

Tabla 5. Estrategias de la medicina regenerativa para el tratamiento de la NACF.

- 1) Basadas en utilización celular
 - Aplicación de aspirados de médula ósea
 - Aplicación ex vivo de médula ósea autóloga expandida derivada de células madre
- 2) Basadas en factores de crecimiento
 - Factores de crecimiento osteogénico (proteínas óseas morfogenéticas)
 - Factores de crecimiento angiogénico (factores de crecimiento vasculares endoteliales)
 - Otros factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de crecimiento de células madre y factor de crecimiento de hepatocito)
- 3) Basadas en reconstrucción osteocondral
 - Trasplante osteocondral (mosaicoplastía)
 - Implante de condrocitos autólogos
- 4) Basadas en implantación de matrices acelulares

generativa son los que han mostrado más consistencia para mejorar el pronóstico de no colapso, sobre todo cuando se combina con algún tipo de descompresión quirúrgica.

La reciente aparición de la medicina regenerativa y los esperanzadores resultados clínicos que se han obtenido, han despertado una actividad explosiva de investigación, estimulados por la potencialidad de la exploración comercial. Algunas entidades reguladoras nacionales (Federal Drug Administration) e internacionales (European Medicines Agency) de productos para la salud, los han clasificado como *Productos Medicinales de Terapia Avanzada* (ATMPs, por sus siglas en inglés) que incluyen terapias medicinales genéticas, productos medicinales celulares y de ingeniería de tejidos.⁶⁵ El reto de estos productos es que satisfagan los criterios específicos de calidad y de seguridad en condiciones estandarizadas de las células que se han procesado, que demuestren su buen funcionamiento en modelos preclínicos en animales y que se desarrollen ensayos clínicos controlados fases I y II. Este filón de innovadora investigación debe continuar ya que ofrece una enorme esperanza para la solución de diversas entidades patológicas para las cuales hay opciones terapéuticas limitadas o nulas.

Finalmente, se debe reconocer que hay una debilidad en la metodología empleada para esta revisión. Sabemos bien que las revisiones sistemáticas están menos sujetas a sesgos, pero cuando están bien hechas, conducen a una conclusión basada en evidencia por lo cual deben preferir, sobre todo cuando se acompañan de un metaanálisis. Las revisiones narrativas como la que aquí se presenta, no llenan estos objetivos pero es útil para describir la historia de un problema, su manejo y los progresos para los cuales la investigación es escasa o preliminar como sucede en el campo que acabamos de revisar.

Bibliografía

1. Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T: Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 1991; 73: 68-72.

2. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F: The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85: 500-4.
3. Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H: Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 400: 149-57.
4. Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K: Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 268: 140-51.
5. 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.
6. Takatori Y, Kokubo T, Ninomiya S, Nakamura S, Morimoto S, Kubasa I: Avascular necrosis of the femoral head. Natural history and magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Br.* 1993; 75: 217-21.
7. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR: A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 34-41.
8. Koo KH, Kim R: Quantifying the extent of osteonecrosis of the femoral head. A new method using MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 875-80.
9. Steinberg ME, Bands RE, Parry S, Hoffman E, Chan T, Hartman KM: Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 367: 262-71.
10. Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H: Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification. *J Orthop Res.* 2002; 20(1): 130-6.
11. Hungerford DS, Jones LC: Asymptomatic osteonecrosis: should it be treated? *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 429: 124-30.
12. Seiler JG, Christie MJ, Homra L: Correlation of the findings of magnetic resonance imaging with those of bone biopsy in patients who have stage-I or II ischemic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; 71(1): 28-32.
13. Woo NK, Lae KY, Joong YJ, Hoi KK, Sup YK, Joong KH: Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90: 477-84.
14. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR: A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 34-41.
15. Mont AM, Zywiel GM, MD, Marker RD, McGrath SM, Delanois ER: The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. *JBJS Am.* 2010; 92: 2165-70.
16. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, Aaron RK, Callaghan JJ, Rajadhyaksha AD, Urbaniak JR: Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century. *Instr Course Lect.* 2003; 52: 337-55.
17. Wang CJ, Wang FS, Ko JY, Huang UY, Chen CJ, Sun YC, Yang YJ: Extracorporeal shockwave therapy shows regeneration in hip necrosis. *Rheumatology.* 2008; 47: 542-46.
18. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY: Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 2380-7.
19. Wang CJ, Huang CC, Wang JW, Wong T, Yang YJ: Long term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight-to-nine follow up. *Biomed J.* 2012; 35: 481-5.
20. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, Dreisilker U, Raedel R, Hotzinger H: Extracorporeal Shock Wave Therapy in Orthopaedics. *Clin Orthop and Rel Res.* 2001; 387: 119-26.
21. Manchado AE, et al: The use of extracorporeal shock waves in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review. *Clinical Rheumatology.* 2009; 28 (11): 1247-51.
22. Cane V, Botti P, Soana S: Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect. *J Orthop Res.* 1993; 11: 664-70.
23. Michelle Griffin M, Bayat A: Electrical stimulation in bone healing: critical analysis by evaluating levels of evidence. *Eplasty.* 2011; 11: e34 [Published online: July 26, 2011. PMCID: PMC3145421].
24. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC: Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 56-60.
25. Ficat RP: Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1985; 67: 3-9.
26. Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T: The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head: A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 249: 209-18.
27. Bassett CA, Schink-Ascani M, Lewis SM: Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 246: 172-85.
28. Steinberg ME, Brighton CT, Corces A, Hayken GD, Steinberg DR, Strafford B, et al: Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 249: 199-208.
29. Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T: The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head: A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 249: 209-18.
30. Steinberg ME, Brighton CT, Bands RE, Hartman KM: Capacitive coupling as an adjunctive treatment for avascular necrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; 261: 11-8.
31. Lluch BC, García-Andrade DG, Muñoz FL, Stern LL: Usefulness of electromagnetic fields in the treatment of hip avascular necrosis: A prospective study of 30 cases. *Rev Clin Esp.* 1996; 196: 67-74.
32. Kuo-An Lai, MD1; Lai K-A, Shen W-J, Yang Ch-Y, Shao Ch-J, Hsu J-T, Lin R-M: The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with non traumatic osteonecrosis: a randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(10): 2155-9.
33. Steinberg ME, Steinberg DR: Classification systems for osteonecrosis: an overview. *Orthop Clin North Am.* 2004; 35: 273-83.
34. Ramachandran M, Ward K, Brown RR, Munns CF, Cowell CT, Little DG: Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. *J Orthop Surg.* 2008; 13(5): 463-68.
35. Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, et al: Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. *J Orthop Sci.* 2008; 13(5): 463-68.
36. Kurabayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T: Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010; 81(1): 154-60.
37. Bang-Bao L, Kang-Hua I: Lipoic acid prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatol Intern.* 2012; 32(6): 1679-83.
38. Goro MG, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, 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): 3387-91.
39. Levin D, Norman D, Zinman D, Rubinstein E, et al: Treatment of experimental avascular necrosis of the femoral head with hyperbaric oxygen in rats: histological evaluation of the femoral heads during the early phase of the reparative process. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85(3): 371-5.
40. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Ramon Y, Levin D, Norman D, et al: Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85: 371-5.
41. Neumayr LD, et al: Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(12): 2573-82.
42. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC: Core decompression versus non operative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop and Rel Res.* 1996; 324(324): 169-78.
43. Stoltz JF, Bensoussan D, Decot V, Ciree A, Netter P, Gillet P: Cell and tissue engineering and clinical applications: an over view. *Biomed Mater Eng.* 2006; 16(4 Suppl): S3-S18.
44. Yang C, Yang S, Du J, Li J, Xu W, Xiong Y: Vascular endothelial growth factor gene transfection to enhance the repair of avascular necrosis of the femoral head of rabbit. *Chin Med J.* 2003; 116: 1544-8.
45. Tang TT, Lu B, Yue B, Xie XH, Xie YZ, Dai KR, et al: Treatment of osteonecrosis of the femoral head with hBMP-2-gene-modified tissue-engineered bone in goats. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 127-9.

46. Rackwitz L, Eden L, Reichert JC, Jakob F, Walles H, Pullig O, et al: Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head. *Stem Cell Res Ther.* 2012; 3(1): 7.
47. Nöth U, Rackwitz L, Steinert AF, Tuan RS: Cell delivery therapeutics for musculoskeletal regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62: 765-83.
48. Baksh D, Song L, Tuan RS: Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. *J Cell Mol Med.* 2004; 8: 301-16.
49. Yan Z, Hang D, Guo C, Chen Z: Fate of mesenchymal stem cells transplanted to osteonecrosis of femoral head. *J Orthop Res.* 2009; 27: 442-446.
50. Caplan AI, Dennis JE: Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem.* 2006; 98: 1076-84.
51. Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, Hungerford DS, Reddi AH: Osteonecrosis of the femoral head. Potential treatment with growth and differentiation factors. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355: S314-35.
52. Hernigou P, Beaujean F: Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 405: 14-23.
53. Hernigou P, Manicom O, Poignard A, Nogier A, Filippini P, De Abreu L: Core decompression with marrow stem cells. *Operative Tech Orthop.* 2004; 14: 68-74.
54. Hernigou P, Poignard A, Manicom O, Mathieu G, Rouard H: The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 896-902.
55. Gangji V, Hauzeur JP: Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 106-12.
56. Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP: Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone.* 2011; 49: 1005-9.
57. Mont MA, Jones LC, Elias JJ, Inoue N, Yoon TR, Chao EY, Hungerford DS: Strutautografting with and without osteogenic protein-1: a preliminary study of a canine femoral head defect model. *J Bone Joint Surg Am.* 2001; 83: 1013-22.
58. Fairbank AC, Bhatia D, Jannah RH, Hungerford DS: Long-term results of core decompression for ischaemic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 42-9.
59. Markel DC, Miskovsky C, Sculco TP, Pellicci PM, Salvati EA: Core decompression for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 323: 226-33.
60. Song WS, Yoo JJ, Kim YM, Kim HJ: Results of multiple drilling compared with those of conventional methods of core decompression. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 454: 139-46.
61. Veillette CJ, Mehdian H, Schemitsch EH, McKee MD: Survivorship analysis and radiographic outcome following tantalum rod insertion for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(Suppl 3): 48-55.
62. Rosenwasser MP, Garino JP, Kiernan HA, Michelsen CB: Long term follow-up of thorough debridement and cancellous bone grafting of the femoral head for avascular necrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 306: 17-27.
63. Mont MA, Einhorn TA, Sponseller PD, Hungerford DS: The trap-door procedure using autogenous cortical and cancellous bone grafts for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 1998; 80: 56-62.
64. Urbaniak JR, Coogan PG, Gunneson EB, Nunley 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.
65. Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B, Flamion B, et al: Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 195-201.