

Osteonecrosis en el trasplante renal

F. J. Paúl, I. García Escribano, L. M. Lou, A. Sanjuán, C. González, A. Blasco, E. Calvo, A. Gutiérrez, M. Roca* y J. A. Gutiérrez Colón

Servicios de Nefrología y *Radiodiagnóstico. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

INTRODUCCION

El trasplante renal constituye en la actualidad el tratamiento de elección para una mayoría de pacientes afectados de insuficiencia renal terminal. La osteonecrosis aséptica (ONA), especialmente de la cabeza femoral, representa una causa importante de morbilidad. Esta complicación, potencialmente incapacitante, puede llegar a comprometer seriamente la calidad de vida del paciente trasplantado.

En los últimos años se han realizado notables progresos en el conocimiento de la historia natural de esta enfermedad, en los métodos de diagnóstico por imagen y ello, unido a la utilización de protocolos inmunosupresores con dosis menores de esteroides, ha modificado sustancialmente el espectro de esta patología.

La patogenia de esta entidad no es del todo conocida. El diagnóstico precoz constituye el punto crucial al permitir la instauración de medidas terapéuticas destinadas a preservar la integridad ósea y articular.

INCIDENCIA

La osteonecrosis, necrosis avascular ósea o necrosis aséptica se ha descrito asociada a diferentes entidades entre las que podemos incluir: las fracturas o luxaciones de cadera, la anemia de células falciformes, la enfermedad de Gaucher, el consumo excesivo de alcohol, las hiperlipidemias, el embarazo y el tratamiento con corticoesteroides. La ONA post-trasplante fue descrita por primera vez por Starzl en 1964¹¹. Aunque se han objetivado lesiones de ONA post-trasplante en diferentes localizaciones centraremos nuestra exposición en la necrosis aséptica de la cabeza femoral por ser ésta la más frecuente.

La incidencia y prevalencia de la ONA no son conocidas con precisión. La mayor parte de la literatura

hace referencia a los casos sintomáticos. En los últimos años diversos estudios basados en la utilización prospectiva de la resonancia magnética nuclear, técnica que permite la identificación precoz de los pacientes asintomáticos, han podido establecer una prevalencia en torno a un 1-5 % con máxima incidencia en los primeros 12-18 meses post-trasplante^{22,23}.

Varios autores han señalado un notable descenso de la incidencia de la ONA, coincidiendo con la introducción de la ciclosporina como inmunosupresor fundamental en el trasplante renal. La incidencia de la ONA en la época preciclosporina se situaba alrededor de un 30 % situándose en la actualidad en un 1-5%^{1,2,7,8,12,20}. No se han podido establecer, sin embargo, correlaciones significativas entre la ONA y el empleo de la ciclosporina¹⁰. Posiblemente este fenómeno sea debido a un conjunto de factores: mejor tratamiento global del paciente en diálisis (preparados más potentes de vitamina D, mejor control del hiperparatiroidismo, mayores concentraciones de calcio en el baño de diálisis, mejoría del estado clínico y nutricional) y nuevos regímenes inmunosupresores con menor incidencia de episodios de rechazo agudo y menores dosis de esteroides de mantenimiento³.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la ONA no es del todo bien conocida. Un factor determinante de la aparición de la necrosis avascular femoral lo constituye la peculiar irrigación de este territorio^{19,12}. La cabeza femoral se nutre fundamentalmente a través de las arterias circunfleja anterior y posterior ramas de la femoral profunda. De ellas nacen las arterias retinoculares que penetran en el interior del tejido óseo discurriendo entre las trabéculas y teniendo un comportamiento de circulación terminal sin posibilidad de circulación de suplencia. La arteria del ligamento redondo carece de trascendencia en la irrigación de la cabeza femoral. Finalmente, destacar que diferentes estudios han demostrado una situación de isquemia relativa de la cabeza con respecto al cuello femoral.

Correspondencia: Dr. F. J. Paúl Ramos
Servicio de Nefrología
Hospital Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 3
50009 Zaragoza

A lo largo de los últimos años numerosos trabajos han vinculado la ONA con los esteroides utilizados en el post-trasplante renal^{2,10}. No obstante, no se conoce con precisión esta correlación. Los resultados de los estudios publicados son contradictorios acerca de si la aparición de ONA depende de la dosis máxima, de la dosis total acumulada^{26,27} o de la dosis recibida en los primeros cuatro meses post-trasplante (fundamentalmente como tratamiento de episodios de rechazo agudo)^{1,13,21}. Quizá sólo podemos afirmar que menores dosis de esteroides parecen asociarse a menor incidencia de necrosis aséptica. Otros autores ni siquiera encuentran relación significativa entre ONA y empleo de esteroides¹².

En la **tabla I** aparecen reflejados los efectos de los corticoides sobre el hueso.

Actualmente se aceptan tres mecanismos inductores de ONA mediada por esteroides:

1. Microembolismos grasos repetidos que producen obstrucción de las arteriolas terminales de la zona subcondral y necrosis posterior. Algunos autores han descrito un fenómeno vasculítico inducido por esteroides responsables de isquemia a este nivel^{1,19,24}.

2. Microfracturas en relación a la osteopenia con obstrucción vascular y necrosis subsiguiente. A ello se añadiría un efecto Charcot que eliminaría la percepción dolorosa y favorece la persistencia de sobrecarga femoral^{1,24,25}.

3. Efecto compartimental. Mecanismo similar a un síndrome compartimental intratrabecular que co-

lapsaría el flujo intramedular generando isquemia. Este efecto ha sido corroborado por mediciones directas de la presión intraósea de la cabeza femoral^{19,4}.

Una vez establecida la lesión necrótica ósea, desde el tejido óseo sano subyacente se pondrá en marcha un proceso de reparación imperfecto a expensas de un tejido fibroso intratrabecular que produce obstrucción de los neovasos de reparación e interrumpe el proceso reconstructivo. La acción de los esteroides sobre los osteoblastos condiciona la formación de una inadecuada matriz y de un tejido óseo que se deposita sobre la zona necrótica por aposición. Además, el incremento de la actividad osteoclástica produce aumento de la reabsorción ósea generando múltiples microfracturas añadidas, siendo de especial trascendencia las de localización subcondral por su cercanía al espacio articular. En fases avanzadas se producirá el colapso de la cabeza femoral y, asociada a ella, la artrosis articular¹⁹.

CUADRO CLINICO

Numerosos pacientes con necrosis avascular documentada mediante RMN pueden permanecer asintomáticos. Hasta el 50 % de los pacientes presentan, aún en distintas fases evolutivas, afectación de ambas caderas¹². En un tercio de los casos existen otras localizaciones óseas de ONA: cóndilos femorales, cabeza humeral, meseta tibial, astrágalo y escafoides entre otras^{8,28}.

La manifestación clínica fundamental de la ONA femoral es la aparición de dolor espontáneo o al apoyo de la extremidad, localizado en la región inguinal y, con frecuencia, irradiado por la cara anterointerna del muslo hacia la rodilla. El dolor puede presentarse durante el descanso nocturno. En algunos casos, el dolor puede localizarse en la región glútea. Esta sintomatología es progresiva aunque con intervalos de mejoría. Con el tiempo aparecerá una cojera dolorosa llegándose a alcanzar una grave incapacidad funcional¹⁹.

A la exploración clínica puede apreciarse una reducción progresiva a la movilización pasiva articular, sobre todo en la rotación interna y en la abducción. Sin embargo, la flexo-extensión permanece respetada hasta fases avanzadas. No es infrecuente observar cierto grado de atrofia del cuádriceps. En fases más avanzadas son patentes la disminución de los arcos de movimiento de la articulación coxofemoral con contractura antiálgica en flexión, rotación externa y abducción¹⁹.

Tabla I. Efectos de los esteroides sobre el metabolismo mineral óseo

Alteraciones hormonales
* disminución de la producción de hormona gonadales e hipofisarias.
* alteración de los efectos anabólicos de la hormona del crecimiento.
* alteración de la acción de la vitamina D
Alteraciones en el manejo renal del calcio y el fósforo
* aumento en la eliminación urinaria de calcio y fósforo
Disminución de la absorción intestinal de calcio
Efectos locales sobre el hueso
* inhibición de la acción de los osteoblastos
* disminución de la síntesis de la matriz ósea por los osteoblastos
* inhibición de la reparación ósea de las fracturas trabeculares
* disminución de producción de mucopolisacáridos a nivel del cartílago articular
* supresión de la producción de procolágeno y osteocalcina
* aumento de la reabsorción ósea
* inhibición de la expresión de los genes de citokinas (IL-1, IL-6, TNF, TGFβ)
* aumento de la sensibilidad ósea a la PTH.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la ONA se realiza por técnicas de imagen. La clínica es muchas veces poco específica y puede pasar desapercibida en fases precoces. No es infrecuente que existan llamativas discrepancias entre los hallazgos clínicos y radiológicos⁹.

La mayoría de autores reconoce que los cambios radiológicos aparecen tardíamente y el dato radiológico fundamental, el aumento de densidad ósea⁴ (áreas de osteoesclerosis principalmente de localización subcortical) es consecuencia de la aposición de hueso neoformado sobre las trabéculas necrosadas; esto es: corresponde a los procesos de reparación que ocurrirían semanas o meses tras el fenómeno necrótico inicial. Posteriormente aparecerán fracturas corticales y el colapso de la cabeza femoral (fig. 1). Los hallazgos radiológicos permiten clasificar la ONA en varios estadios (clasificación de Ficat y Arlet. tabla II).



Fig. 1.—Osteonecrosis aséptica de cadera izquierda en una mujer de 33 años trasplantada de riñón. Los cambios radiológicos corresponderían a un estadio IV de Ficat y Arlet con colapso articular y coxartrosis avanzada. Meses después a la paciente le fue implantada una prótesis total de cadera. La cabeza femoral derecha no muestra signos radiológicos patológicos.

Tabla II. Clasificación radiológica de la ONA de Ficat y Arlet

- | | |
|------|---|
| 0. | Pre-Rx Normal: «silent hip»
Sospecha ante ONA contralateral |
| I. | Normal. Osteoporosis. Moteado difuso. |
| II. | Aumento de densidad
Reabsorción lateral subcondral: «step off»
Contorno cefálica e interlínea normales. |
| III. | Línea de reabsorción subcondral «crescent line»
Pérdida de esfericidad. Colapso segmentario
Aumento de la densidad. Ligera incongruencia y pinzamiento articular. |
| IV. | Aplastamiento cefálico. Incongruencia y pinzamiento articular. Coxartrosis. Osteofitos, afectación acetabular. |

Los estudios isotópicos (gammagrafía ósea con Tecnecio⁹⁹) pueden mostrar imágenes más precoces (hipercaptación por revascularización) pero carecen de especificidad^{2,14}.

La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) es la técnica de elección para el diagnóstico precoz de la ONA incluso en fases asintomáticas. Su sensibilidad se sitúa en torno a 93-100 %^{6,4}. Dado que esta técnica permite detectar la isquemia ósea, algunos autores han estimado que el diagnóstico puede anticiparse hasta seis meses sobre los cambios radiológicos⁹. La aparición de una línea de descenso de intensidad de señal, semilunar, de localización subcortical, expresiva de isquemia, es el signo cardinal de la presencia de ONA (fig. 2). Estudios prospectivos en pacientes trasplantados renales asintomáticos con radiología negativa e imágenes de ONA en RNM, han establecido una baja tasa de progresión hacia estadios clínicos o radiológicos en este grupo: un solo caso de once en el estudio de Mulliken con un seguimiento medio de 22 meses⁸.

Otras técnicas diagnósticas incluirían la medición de la presión intraósea medular (habitualmente inferior a 30 mm.Hg.) y la biopsia del tejido óseo de la cabeza femoral¹⁹.

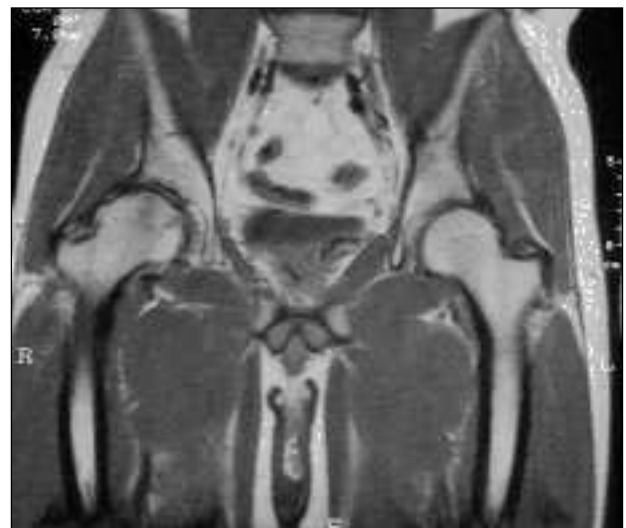


Fig. 2.—Área necrótica subcortical en la cabeza femoral derecha de un varón de 37 años que había recibido un injerto renal 18 meses antes. Disminución de la intensidad de la señal en T1 que enmarca la zona de osteonecrosis diagnóstica de ONA.

TRATAMIENTO

Aunque los esteroides son uno de los factores más claramente implicados en la aparición de la ONA, una

vez establecida ésta, su retirada no parece modificar sustancialmente el curso evolutivo de la misma.

El tratamiento tiene como objetivo preservar la integridad estructural y funcional de la cabeza femoral. Para ello es primordial realizar un diagnóstico precoz mediante RNM. Diversos autores han propuesto el uso sistemático de la RNM en las fases iniciales del trasplante renal para detectar los casos incipientes, incluso asintomáticos y establecer medidas terapéuticas conservadoras^{6,8}. No está establecida la relación costo-beneficio de esta medida.

Una vez establecido el diagnóstico, la actuación terapéutica estará dirigida a aminorar la presión intraósea de la cabeza femoral (tanto para aliviar el dolor como para detener o retrasar el curso evolutivo). Las medidas convencionales de descarga articular (disminución de peso, utilización de bastones, reposo... etc.) no han demostrado gran eficacia^{4,19}.

Aunque existen diferentes opciones de tratamiento, la mayoría de autores coincide que el forage descompresivo^{4,7,19} constituye el tratamiento quirúrgico de elección. Básicamente consiste en la realización de perforaciones cérico-cefálicas a nivel de la cabeza femoral. Esta técnica reduce la presión intraósea, restablece una microcirculación eficaz y podría detener la necrosis ósea.

Otras técnicas alternativas también utilizadas son las osteotomías rotatorias y los injertos óseos.

Algunos autores han propugnado la utilización de la electroestimulación de la cabeza femoral como método de tratamiento no invasivo. Esta técnica aliviaría el dolor y facilitaría la revascularización (19).

Finalmente en los estadios evolucionados (grados III y IV de Ficat y Arlet) afectos de colapso de la cabeza y coxartrosis, es preciso recurrir a la artroplastia (prótesis total coxo-femoral)¹⁶⁻¹⁸.

CONCLUSIONES

La necrosis aséptica de cadera constituye una secuela incapacitante en el paciente trasplantado. Su etiopatogenia es todavía hoy, motivo de discusión. El papel jugado por los esteroides es controvertido y su relación con la ONA permanece sin determinar.

La incidencia en la población trasplantada renal se ha reducido notablemente en los últimos años hasta situarse en torno a un 1-5%. El mejor tratamiento del paciente en diálisis y la introducción de nuevos esquemas inmunosupresores con menores dosis de esteroides parecen justificar este descenso.

El diagnóstico precoz permite la adopción de estrategias conservadoras de la articulación coxo-femoral estabilizando la ONA en unos casos y retra-

sando en otros, la necesidad de artroplastia. El forage descompresivo femoral parece ser en la actualidad el tratamiento más adecuado en los estadios menos evolucionados (Ficat I y II).

La RNM es la técnica de elección para el diagnóstico precoz. La utilidad de su empleo de forma prospectiva y sistemática en los pacientes trasplantados, deberá ser analizada mediante futuros estudios diseñados con esta finalidad.

BIBLIOGRAFIA

- Orihuela SM, Sans A, Oppenheimer F, Andreu J, Ricart MJ, Vilardell J: Osteonecrosis aséptica en el trasplante renal. *Neurología* vol 8. 4: 373-379, 1988.
- Lou LM, Santamaría C, Paúl J, Pérez J, Peralta C, Bello MJ, y Gutiérrez Colón JA: Osteonecrosis aséptica y trasplante renal: evaluación en relación con el protocolo inmunosupresor. *REEMO* vol 3 1: 3-6, 1994.
- Lidor C, Vail T: Letter to the Editor. *N Eng J Med* 331: 1719-1720, 1994.
- Massari PV: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 52: 1412-1421, 1997.
- Yun YS, Kim BJ, Hong SP, Lee TV, Lim CG, y Kim MJ: Changes of bone metabolism indices in patients receiving immunosuppressive therapy including low doses of steroids after renal transplantation. *Transplant Proc* 28: 1561-1564, 1996.
- Tervonen O, Mueller DM, y Matteson EL: Clinically occult avascular necrosis of the hip: prevalence in an asymptomatic population at risk. *Radiology* 182: 845-847, 1992.
- Braun WE: Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 37: 1363-1378, 1990.
- Parfrey PS, Farge D, Parfrey NA, Manley JA y Guttman RD: The decreases incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients -a case control study. *Transplantation* 41: 182-187, 1986.
- Fordyce MJF, Solomon F: Early detection of avascular necrosis of the femoral head by MRI. *J Bone Joint Surg (Br)* 75B: 365-367, 1993.
- Fryer JP, Benedetti E, Gilligham K, Najarian JS, Matas AJ: Steroid-related complications in pediatric kidney transplant recipients in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 26: 91-92, 1994.
- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA: Renal homotransplantation. Late function and complications. *Ann Intern Med* 61: 470, 1964.
- Nishiyama K y Okinaga A. Osteonecrosis after renal transplantation in children. *Clin Orth* 295: 168-171, 1993.
- Saisu T, Sakamoto K, Yamada K: High incidence of osteonecrosis of femoral head in patients receiving more than 2 g of intravenous methylprednisolone after renal transplantation. *Transplant Proc* 28: 1559-1560, 1996.
- Stevens JM, Hilson A y Sweny P: Postrenal transplant distal limb bone pain. *Transplantation* 60: 305-307, 1995.
- Reid IR: Preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 420-421, 1997.
- Deo S, Gibbons CL, Emerton M y Simpson A: Total hip replacement in renal transplant patients. *J Bone Joint Surg* 77: 299-302, 1996.
- Murzik WJ y McCollum D: Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. *Clin Orth* 299: 212-219, 1994.
- Alpert B, Waddell JP, Morton J y Bear R: Cementless total hip arthroplasty in renal transplant patients. *Clin Orth* 284: 164-169, 1992.

F. J. PAUL RAMOS y cols.

19. González del Pino J, Gómez Castresana F, Galindo Andújar E y Rodríguez Merchán C: La necrosis isquémica de la cabeza femoral. Editorial Garsi SA. Madrid 1988.
20. Cruess RL, Blennerhasset J, MacDonald R, Maclean LD y Dossetor J: Aseptic necrosis following renal transplantation. *J Bone Joint Surg (Am)* 50: 1577-1590, 1968.
21. Haajanen J, Saarinen O, Kuhlback B, Laasonen L, Edgren J, Slätis O: Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 19: 221-226, 1985.
22. Elmstedt E: Skeletal complications in the renal transplant recipient. *Acta Orthop Scand (Suppl. 190)*: vol 52, 1981.
23. Charhon S, Baverey E, Malik MC: L'ostéonécrose de la transplantation renales. *Lyon Méd* 247: 339-347, 1982.
24. Nielsen HE, Melsen F, Cristensen M: Bone lesion following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol (Suppl 42)*:127-129, 1977.
25. Bouteiller G, Dehais GF, Durand D, Suc JM, Arlet J: Apport de l'histopathologie asseuse a la pathogénie de l'ostéonécrose des transplantés renaux. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 47: 323-329, 1980.
26. Ibel LS, Alfrey AC, Huffer WE y Weil R: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: experience in 194 transplant recipients and review of the literature. *Medicine* 57: 25-45, 1978.
27. Cruess RL: Osteonecrosis of the bone. Current concepts as to etiology and pathogenesis. *Clin Orthop* 208: 30-39, 1986.
28. Chancelier MD, Hélénon O, Page B, Rousselin B, Legendre C y Morau JF: Ostéonécrosis aseptiques des genoux induites par les corticoïdes. *J Radiol* 3: 191-201, 1992.