



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE RODILLA
CON BIFOSFONATOS**

**TREATMENT OF OSTEONECROSIS OF THE KNEE
WITH BISPHOSPHONATES**

Autor: Dña. Andrea García Manga

Director/es: D. Víctor Manuel Martínez Taboada

Codirector: Dña. M. Rosario García-Barredo Pérez

Santander, Junio 2016

Índice

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Hipótesis de trabajo.....	8
Objetivos.....	8
Pacientes y métodos.....	8
Confidencialidad datos.....	9
Consentimiento informado.....	9
Resultados.....	10
Discusión.....	20
Limitaciones del estudio.....	23
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Agradecimientos.....	27
Anexos.....	28
Anexo I- Certificado Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria.....	28
Anexo II – Ficha de recogida de datos.....	29

Resumen:

En este trabajo se estudió de forma retrospectiva una cohorte de 93 pacientes con diagnóstico confirmado mediante RMN de osteonecrosis espontánea de rodilla. La cohorte estudiada presentó características similares a lo descrito previamente. Se caracterizó por un predominio en mujeres mayores de 65, con un retraso diagnóstico importante. El cuadro clínico consistió en dolor invalidante, desproporcionado para los hallazgos radiológicos, y una exploración caracterizada por dolor selectivo a la palpación en el área afecta. Radiológicamente existe una mayor afectación del cóndilo femoral interno, y en una proporción significativa de los pacientes progresa a pesar del tratamiento conservador. Tras 2,5 años de seguimiento, sólo un 50% de los pacientes permanecen asintomáticos, mientras que un 16% de los casos precisan de prótesis. Del estudio comparativo de los pacientes tratados con bifosfonatos frente a los que recibieron tratamiento conservador no se pueden extraer conclusiones definitivas debido al importante número de sesgos. En conclusión, la osteonecrosis de rodilla presenta un patrón característico de presentación y evolución clínico-radiológica, siendo responsable de un número importante de artrosis rápidamente progresiva. Para demostrar la eficacia de los bifosfonatos iv en esta patología es necesario realizar ensayos clínicos con un diseño adecuado.

Términos clave: Osteonecrosis espontánea de rodilla, bifosfonatos, prótesis de rodilla, grado de artrosis, estadio de osteonecrosis

Abstract:

Retrospective study of 93 patients with spontaneous osteonecrosis of the knee (SONK) confirmed by MRI. The characteristics of the study cohort were similar to previous reports. SONK was more frequent in females over 65 years of age, and was characterized by an important diagnostic delay. The typical clinical picture consisted on a severe pain, without a corresponding radiological lesion, and the physical exam was characterized by selective pain on the affected area. The most frequent location was internal femoral condyle, and in a significant proportion of patients the radiologic lesion progressed despite conservative treatment. After a follow up of 2,5 years, only 50% of the patients presented a complete clinical resolution, whereas 16% of the patients ended in joint replacement. Due to the important number of biases, no definitive conclusion can be obtained about the treatment with biphosphonates in this population. In summary, patients with SONK present with a characteristic disease onset and radiographic evolution, and represent a significant number of patients with progressive osteoarthritis. Well designed clinical trial are needed to demonstrate the efficacy of i.v biphosphonates in this clinical setting.

Key words: Spontaneous osteonecrosis of the knee, bisphosphonates, knee prosthesis, stages of osteoarthritis, stages of osteonecrosis

Introducción:

La osteonecrosis de rodilla, también conocida como necrosis avascular o necrosis aséptica, es una enfermedad en la que se produce la muerte por isquemia de los componentes celulares del hueso y la médula del hueso subcondral de la rodilla, afectando a los cóndilos femorales o a la meseta tibial¹. Tiene una gran repercusión clínica debido a la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento que se instaure. Descrita por Ahlbäck, Bauer y el radiólogo Bohne^{1,2}, en 1968, como una única entidad clínica, en el siglo XX hubo una nueva reclasificación en la que aparecen tres entidades: osteonecrosis espontánea, osteonecrosis secundaria y osteonecrosis postartroscópica^{3,4}. En este estudio, nos centraremos en la osteonecrosis espontánea, teniendo en cuenta clínica y métodos diagnósticos concretos descritos más adelante.

La Osteonecrosis Espontánea de rodilla o SONK (Spontaneous Osteonecrosis of the Knee), se trata de una lesión unilateral, localizada típicamente en el cóndilo femoral interno, y con menor frecuencia en la meseta tibial y cóndilo femoral externo^{5,6,7}. Sobre todo, afecta a mujeres mayores de 55 años, sin existir factores de riesgo previo⁵ (no antecedentes de artroscopias, ni toma de terapia con glucocorticoides⁶, ni radioterapia o traumatismos previos, ni comorbilidad con otras patologías que afecten a la microcirculación o al hueso)⁸. A pesar de que su etiología es desconocida^{4,9,10} (no han sido asociadas patologías, ni factores genéticos o farmacológicos), algunos autores han descrito una teoría traumática, según la cual microfracturas en el hueso subcondral condíleo, favorecen la entrada de líquido sinovial, generando un edema que aumenta la presión ósea y disminuye la perfusión sanguínea, lo cual favorece la isquemia ósea y precede por tanto a la necrosis ósea¹¹. Esta teoría traumática se apoya en la alta incidencia de microfracturas que padecen las mujeres postmenopáusicas⁹, la población más afectada por la SONK, y en la aparición de las mismas por el remodelamiento óseo como ocurre en la osteoartritis y la osteopenia^{5,12,13,14,15}. Sin embargo, menos del 10% de los pacientes con SONK refieren antecedentes traumáticos, por lo que dicha teoría aún es tema de controversia.

La clínica se caracteriza por un dolor de inicio agudo o subagudo y constante en el área afectada (por encima de la interlínea articular interna), con empeoramiento nocturno y a la carga, llegando en ocasiones a existir una impotencia o limitación funcional secundaria al dolor mismo⁹. En cambio, la exploración destinada a determinar inestabilidad en la rodilla, es negativa, y puede acompañarse de discreto derrame sinovial⁷ (con líquido sinovial no inflamatorio) y es característico el dolor selectivo a la presión en el área afecta^{13,15}.

Tras la sospecha clínica, los métodos diagnósticos se basan en estudios complementarios con pruebas de imagen: la radiografía simple y la resonancia magnética. Dichas pruebas nos permiten conocer el estadio de la enfermedad y la gravedad de la misma, además de permitir un seguimiento evolutivo de la patología¹⁶.

La radiografía simple (Rx), debe realizarse en dos proyecciones tanto anteroposterior (AP) como lateral (L), ambas en carga para tener una mejor visualización del espacio interarticular¹⁷. Hay que tener en cuenta que en estadios precoces no se presentan alteraciones en la radiografía, mientras que en estadios más avanzados

pueden apreciarse desde un colapso articular hasta cambios degenerativos similares a la artrosis.

La resonancia magnética (RM) es el método más sensible y específico para diagnosticar osteonecrosis espontánea de rodilla¹⁴. En estadios precoces, donde la radiografía simple es normal, ya aparecen alteraciones^{6,7,18}. La imagen más característica, es la presencia de una doble línea en las imágenes potenciadas en T2: una línea exterior estrecha hipointensa (esclerosis ósea), y otra interna hiperintensa (tejido de granulación), conocida como signo de doble halo; mientras que en T1 se observa un área subcondral de intensidad variable delimitada por un borde hipointenso^{1,6,15,19}.

En las pruebas de imagen se debe realizar un cálculo de la extensión lesional (R), ya que es relevante para conocer el pronóstico. Dicha extensión puede ser estimado por la multiplicación del diámetro de la imagen radiográfica AP por el diámetro de la lesión en la lateral ($AXB=R$). También se puede obtener un porcentaje, mediante la diferencia entre la anchura máxima transversal del cóndilo afecto y el ancho de la lesión ($Ax100/B=R$)¹⁴. El pronóstico es favorable cuando la lesión no sobrepasa los 3,5 cm², si por el contrario supera los 5 cm² o el 40%, existen muchas probabilidades de desarrollar lesiones degenerativas¹¹.

La clínica junto con los resultados de las pruebas de imagen, nos permite conocer el estadiaje de la osteonecrosis espontánea de rodilla, en un paciente concreto. El primero en desarrollar un sistema de estadiaje fue Koshino, sin embargo, posteriormente aparecen Ficat y Arlet quienes crearon un estadiaje de cadera, en la actualidad adaptado para rodilla, y que es habitualmente el más usado¹³. En dicho sistema aparecen cuatro estadios, tras tener en cuenta signos radiológicos (la existencia o no de colapso del cóndilo, la conservación o no de espacio articular y el patrón óseo trabecular) (**Tabla 1**). Sin embargo la clasificación más cómoda y una de las más aceptadas es la realizada por Sousacos, que tiene en cuenta la clínica y signos de imagen^{11,20,21}:

- **Estadio I o incipiente.** En esta fase precoz de la enfermedad los pacientes suelen referir una importante sintomatología que puede durar un periodo de 6-8 semanas y que posteriormente suele remitir. En alguna ocasión algún paciente puede quedar asintomático. En este periodo el estudio radiográfico suele ser normal. En esta fase, la resonancia magnética puede ser inicialmente negativa por presentar un periodo ventana, por lo que la gammagrafía ósea puede sugerir el diagnóstico, sin embargo la resonancia magnética tras el periodo ventana es concluyente.
- **Estadio II:** se caracteriza por la aparición de un leve aplanamiento del cóndilo femoral medial que se objetiva en la radiografía. Éste suele aparecer a partir del segundo mes de evolución de la enfermedad, y con mayor frecuencia entre el segundo y cuarto mes. La resonancia magnética en esta fase confirma el diagnóstico, En este estadio, se puede definir más claramente la lesión y realizar su medición. Los pacientes con una lesión osteonecrótica de menos de 0,24 cm² pueden evolucionar a la regresión de la lesión y resolución de la enfermedad.

- **Estadio III:** suele manifestarse entre el tercer y sexto mes tras el comienzo de la enfermedad. Desde el punto de vista radiográfico, se objetiva la existencia de una lesión radioluciente rodeada de un halo escleroso, lo que típicamente se denomina como signo del cuarto creciente (indica la necrosis segmentaria del hueso subcondral con desinserción del cartílago articular). Con una radiografía simple se puede identificar el estadio en el que nos encontramos, sin requerir otras pruebas. Se trata de una fase irreversible que en todos los casos evolucionará al estadio siguiente.
- **Estadio IV:** presentación de osteoartrosis secundaria o cambios degenerativos con necrosis ósea y destrucción del cartílago articular, a partir del noveno mes del inicio de la enfermedad. Estos cambios pueden llegar a extenderse a todo el cóndilo femoral interno, produciéndose un colapso articular que posteriormente puede ampliarse a todo el resto de la rodilla. A veces es muy difícil de diferenciar de un cuadro de artrosis primaria, puesto que presentan los mismos criterios radiográficos (Tabla 2)¹⁷.

El tratamiento de la osteonecrosis espontánea de rodilla, se basa en tratamiento conservador que consiste clásicamente, en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, favorecer la descarga de rodilla mediante el uso de muletas y la fisioterapia²². Este tratamiento en estadios iniciales (estadios I y II) parece que tiene efecto beneficioso puesto que puede remitir y evitar la evolución a estadios más avanzados en algunos casos²³; sin embargo, en estadios ya avanzados (estadios III y IV) este tratamiento conservador no suele detener la evolución del proceso, por lo que terminará existiendo una degeneración articular y una artrosis secundaria que terminará requiriendo un tratamiento quirúrgico^{14,15,21,24,25}. Dicho tratamiento quirúrgico puede consistir en injertos osteocondrales, desbridamiento o descompresión del core¹¹, pero lo que más se realiza es una osteotomía tibial valguzante (en caso de tener menos de 60 años y una afectación condílea menor de 50%)²⁰ o una artroplastia⁸ (en caso de superar la edad y ser mayor la lesión) generalmente unicompartimental en estadio III o total en IV²⁵.

En la actualidad, se baraja una nueva posibilidad de tratamiento para la osteonecrosis espontánea de rodilla con el uso de bifosfonatos, por su reducción de la resorción ósea, al interferir en el metabolismo de los osteoclastos, terminando en la apoptosis de los mismos^{10,22,26,27}. De tal modo que, basándonos en la teoría traumática y en la histología que indican la existencia de microlesiones óseas, los bifosfonatos al frenar la resorción ósea, previenen el colapso subcondral y por tanto se podrá detener la evolución de la enfermedad y no llegar al tratamiento quirúrgico^{10,26}. Además existen pocos estudios en los que se aprecia como la administración de bifosfonatos a pacientes ya diagnosticados, reducen el desarrollo de signos degenerativos, con ausencia de colapso subcondral.

Tabla 1. Clasificación de la ON modificada según Ficat y Arlet

Estadio 1	<p>Aparecen zonas de osteoporosis en hueso trabecular</p> <p>No disminución de espacio articular, contorno condíleo conservado</p>
Estadio 2	<p>Aparece patrón de esclerosis alrededor de la lesión.</p> <p>Puede aparecer aplanamiento del cóndilo.</p>
Estadio 3	<p>Pérdida de la esfericidad y colapso subcondral.</p> <p>Formación de sequestro en hueso trabecular.</p> <p>Espacio articular conservado o ligeramente disminuido</p>
Estadio 4	<p>Artrosis:</p> <p>Disminución del espacio articular y colapso subcondral, con destrucción extensa del hueso</p>

Tabla 2¹⁷. Criterios radiológicos por Kellgreen y Lawrence para artrosis

Grado radiográfico	0	I	II	III	IV
Clasificación	Normal	Dudoso	Leve	Moderado	Severo
Descripción	Sin hallazgos de OA	Osteofitos diminutos, de significancia dudosa	Osteofitos definidos, espacio articular normal	Reducción moderada del espacio articular	Espacio articular muy reducido, esclerosis subcondral
*La radiografía no se correlaciona realmente con los síntomas		Cooper C et al. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS eds. Osteoarthritis, Oxford, NY Oxford University Press, 1998: 237-249			

Hipótesis de trabajo:

En el momento actual no existe ningún tratamiento médico que haya demostrado de forma concluyente su eficacia en la osteonecrosis espontánea de rodilla. La historia natural de la osteonecrosis espontánea de rodilla es una evolución más o menos rápida hacia artrosis y necesidad de prótesis articular. Nuestra hipótesis de trabajo es que el tratamiento precoz con bifosfonatos puede prevenir la progresión radiológica de la enfermedad y evitar la necesidad de una prótesis de rodilla.

Objetivos:

A) Descripción clínica, radiológica y evolutiva de la osteonecrosis espontánea de rodilla en nuestro medio.

B) Evaluación de la eficacia de los bifosfonatos en pacientes diagnosticados de osteonecrosis espontánea de rodilla. La eficacia se evaluará comparando pacientes tratados en el Servicio de Reumatología del HUMV con bifosfonatos iv con pacientes diagnosticados de SONK y sin tratamiento médico (grupo control), en diversos aspectos descritos a continuación:

B.1.- Observar la evolución clínica de los pacientes tratados con bifosfonatos y los del grupo control.

B.2.- Observar la evolución radiológica mediante radiografía simple de los pacientes tratados con bifosfonatos y los del grupo control

B.3.- Determinar la necesidad de cirugía ortopédica en los pacientes tratados con bifosfonatos y los del grupo control, y el intervalo desde el diagnóstico hasta la cirugía.

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de osteonecrosis espontánea de rodilla en el HUMV. De todos los pacientes diagnosticados de osteonecrosis espontánea de rodilla y con información clínica suficiente obtenida a partir de la revisión de la historia clínica, se obtendrán las siguientes variables de acuerdo a un protocolo pre-establecido (ver **Anexo II: Hoja de recogida de datos**): características demográficas, antecedentes personales, manifestaciones clínicas, estudios de imagen (radiografía simple, resonancia magnética, y densitometría), y evolución clínica.

Se analizarán las características de la serie total y, además, los pacientes que hayan recibido tratamiento con bifosfonatos iv serán comparados con un grupo control de pacientes con osteonecrosis espontánea de rodilla sin este tratamiento. Para ello en el análisis radiológico se tendrán en cuenta las siguientes divisiones de grupos de pacientes:

Los pacientes serán divididos en 4 grupos de acuerdo a la clasificación de Ficat y Arlet (**Tabla 1**):

- Grupo A: pacientes en estadio I
- Grupo B: pacientes en estadio II
- Grupo C: pacientes en estadio III
- Grupo D: pacientes en estadio IV.

Así mismo, los pacientes serán divididos en 5 grados de artrosis, de acuerdo a los criterios radiológicos de Kellgreen y Lawrence (**Tabla 2**):

- Grado 0: sin artrosis
- Grado I: artrosis dudosa
- Grado II: artrosis leve
- Grado III: artrosis moderada
- Grado IV: artrosis grave

Además las pruebas de imagen, tanto la radiografía simple anteroposterior y lateral como la resonancia magnética, serán también evaluadas en aquellos pacientes en los que esté disponible en el seguimiento.

Confidencialidad de los datos:

Los datos serán tratados garantizando la confidencialidad de los mismos y serán incluidos en una base de datos de forma anónima.

Los datos publicados harán referencia a la globalidad de los sujetos participantes en el estudio, en ningún caso se harán públicos los datos de sujetos, de forma individual.

El promotor garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos y velará por que se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y con el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha ley.

Consentimiento informado:

El estudio será puramente observacional, sin ningún tipo de intervención sobre los pacientes, ni ningún análisis adicional de sus muestras biológicas. Los análisis de datos serán agrupados, sin referencias individuales y versarán únicamente sobre parámetros previamente estudiados por motivos asistenciales. En consecuencia, consideramos que, de obtener la aprobación de ese Comité, no es necesario el consentimiento informado de las pacientes.

Resultados:

Objetivos del estudio:

A).- Descripción clínica, radiológica y evolutiva de la osteonecrosis espontánea de rodilla en nuestro medio.

Se revisaron las historias de un total de 190 pacientes, de los cuales 93 cumplían los criterios de inclusión y por tanto fueron el objeto de estudio.

En primer lugar, analizamos las características generales, evolución clínica y radiológica, así como el pronóstico de la serie completa de pacientes con osteonecrosis.

Para observar la evolución clínica, se tuvo en cuenta las características que los pacientes tenían en el momento en el que fueron diagnosticados, recogiendo los datos en la **Tabla 3**.

La media de edad al diagnóstico de osteonecrosis espontánea de rodilla fue de $67,08 \pm 10,16$ (rango: 37-86), con una media de $7,31 \pm 13,2$ meses de retraso al diagnóstico. El periodo de seguimiento abarcó una media de $28,54 \pm 35,77$ meses. En los datos demográficos de la serie total se observa como un 68,8% de los afectados son mujeres frente a un 31,2% de hombres. En cuanto a los factores de riesgo predomina la hipertensión arterial con un 46,2%, seguido de la dislipemia con un 34,4% de afectados. El resto de factores de riesgo como son la diabetes mellitus y el tabaco le siguen con la misma proporción de afectados, un 15,1%, teniendo como último factor el alcohol con un 10,8% de pacientes bebedores. Otro factor a tener en cuenta en el momento del diagnóstico es el conocimiento de la densidad mineral ósea, para lo que se tuvo en cuenta la densitometría realizada en 50 de los 93 pacientes, objetivándose osteopenia al diagnóstico en el 24,7% y osteoporosis en el 16,1%. El 12,9% de los pacientes tenían una densitometría en rangos normales.

Tabla 3. - Características demográficas y principales factores de riesgo en pacientes con osteonecrosis espontánea de rodilla.

Características	Total N= 93	Grupo A (bifosfonatos) N= 24	Grupo B (no tratados) N= 69	P
Edad	67,08±10,16	71,67±7	65,48±10,64	0,532
Meses de retraso al diagnóstico	7,31±13,20	3,71±3,18	8,57±15,04	<0,001
Meses de seguimiento	28,54±35,77	12,83±15,07	34,52±39,48	0,001
Sexo				0,448
Femenino	64 (68,8%)	18 (75%)	46 (66,7%)	
Masculino	29 (31,2%)	6 (25%)	23 (33,3%)	
Factores riesgo				
HTA	43 (46,2%)	13 (54,2%)	30 (43,5%)	0,528
DM	14 (15,1%)	2 (8,3%)	12 (17,4%)	0,564
DLP	32 (34,4%)	10 (41,7%)	22 (31,9%)	0,679
Tabaco	14 (15,1%)	1 (4,2%)	13 (18,8%)	0,151
Alcohol	10 (10,8%)	1 (4,2%)	9 (13%)	0,263
Densitometría				0,534
NORMAL	12 (12,9%)	3 (12,5%)	9 (13%)	
OSTEOPENIA	23 (24,7%)	8 (33,3%)	15 (21,7%)	
OSTEOPOROSIS	15 (16,1%)	2 (8,3%)	13 (18,8%)	

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, DLP: dislipemia

En cuanto a la sintomatología que se presentó al inicio de la clínica, los datos se recogieron en la **Tabla 4**. Se observa como la mayoría de los pacientes tienen dolor como síntoma principal al debut clínico (79,8%), seguido de dolor e inflamación (16,9%) y muy pocos inician con solo inflamación (3,4%). Dicho dolor inicial presenta una intensidad severa para un 60,6% de los pacientes, mientras que es moderado para el 36,4% y ligero

solo para un 3%. Además se observa como casi la totalidad de los pacientes (98,7%) presentan dolor selectivo a la palpación de la rodilla y como un 76,6% presentan dolor a la flexión de la misma pero solo el 39% presenta limitación a la flexión de la rodilla. De acuerdo con la intensidad del dolor, la gran mayoría de los pacientes (93,8%) presenta discapacidad funcional.

Además todos los pacientes fueron diagnosticados mediante una resonancia magnética en la que presentaban lesiones características de osteonecrosis en las localizaciones posteriormente descritas. Destacar que casi el 90% de los pacientes presentaban lesiones meniscales ($p=0,654$), siendo rotura un 70,1%, degeneración un 18,4% y fisura un 1,1% en la RMN inicial.

Tabla 4. – Síntomas clínicos iniciales en pacientes con osteonecrosis espontánea de rodilla

Síntomas	Total N= 93	Grupo A (bifosfonatos) N= 24	Grupo B (no tratados) N= 69	<i>p</i>
Síntoma inicial				0,287
Dolor	71 (79,8%)	18 (75%)	53 (81,5%)	
Dolor e inflamación	15 (16,9%)	4 (16,7%)	11 (16,9%)	
Inflamación	3 (3,4%)	2 (8,3%)	1 (1,5%)	
Intensidad del dolor				0,348
Ligero	2 (3%)	0 (0%)	2 (4%)	
Moderado	24 (36,4%)	4 (25%)	20 (40%)	
Severo	40 (60,6%)	12 (75%)	28 (56%)	
Dolor a la flexión	36 (76,6%)	7 (63,6%)	29 (80,6%)	0,246
Flexión limitada	16 (39%)	4 (40%)	12 (38,7%)	0,942
Dolor a la palpación	74 (98,7%)	16 (100%)	58 (98,3%)	0,6
Discapacidad funcional	61 (93,8%)	14 (93,3%)	47 (94%)	0,925

Respecto al seguimiento radiológico, lo primero fue realizar un estudio sobre la localización de la lesión, obteniendo los resultados recogidos en la **Tabla 5**. Se observa ($p<0,01$) que la localización más afectada es el cóndilo femoral interno (CFI) afectando al 52,7% de los pacientes, seguido de la meseta tibial interna (MTI) siendo un 18,3% de pacientes y ambas localizaciones en conjunto afectando al 17,2% de los pacientes. Otras localizaciones se ven más raramente afectadas como son el cóndilo femoral externo (CFE) con un 8,6%, el conjunto de cóndilo femoral externo y meseta tibial interna con un 2,2% y el conjunto de cóndilo femoral externo y meseta tibial externa con un 1,1% de pacientes afectados.

Tabla 5. – Localización de la lesión en pacientes con osteonecrosis espontánea de rodilla.

Localización	TOTAL (%)	SIN BIFOSFONATOS (%)	BIFOSFONATOS (%)
CFI	52,7	59,4	33,3
MTI	18,3	14,5	29,2
CFI + MTI	17,2	11,6	33,3
CFE	8,6	11,6	0
CFE + MTI	2,2	2,9	0
CFE + MTE	1,1	0	4,2

CFI: cóndilo femoral interno, MTI: meseta tibial interna, CFE: cóndilo femoral externo, MTE: meseta tibial externa

A continuación se analizó la evolución de la imagen radiológica de la osteonecrosis, mediante la comparación tanto de los estadios de la osteonecrosis (clasificación de Ficat y Arlet) como de los grados de artrosis en la radiografía inicial y en la última radiografía (**Figuras 1 y 2**).

En referencia al estadio de la osteonecrosis: en la radiografía inicial ($p<0,01$) se aprecia como la mayoría tienen un estadio I (72,7%) o un estadio II (23,9%) mientras que pocos tienen un estadio III (3,4%) y ninguno alcanza el estadio más avanzado. Sin embargo, se observa una progresión en la radiografía final ($p=0,199$): como el estadio I desciende hasta la mitad de los pacientes (51,9%), el estadio II asciende hasta un 33,3%, el estadio III hasta un 12,3% y aparece en estadio IV un 2,5% de pacientes afectados.

En cuanto al grado de artrosis, en la radiografía inicial ($p=0,027$) un 62,5% no presentan artrosis, frente al 15,9% que presenta un grado III, seguido de un 11,4% con grado I y un 10,2% con grado II, estando ausente el grado IV. Sin embargo, de nuevo se observa una progresión radiológica final ($p=0,262$) en la que un 38,5% no tienen artrosis, el grado III asciende hasta el 34,6%, el grado I hasta el 12,8% y el grado II hasta el 7,7%, además de que un 6,4% de los pacientes presentan un grado IV.

Figura 1. – Estadio de osteonecrosis espontánea de rodilla según la clasificación de Ficat y Arlet en radiografía inicial y final

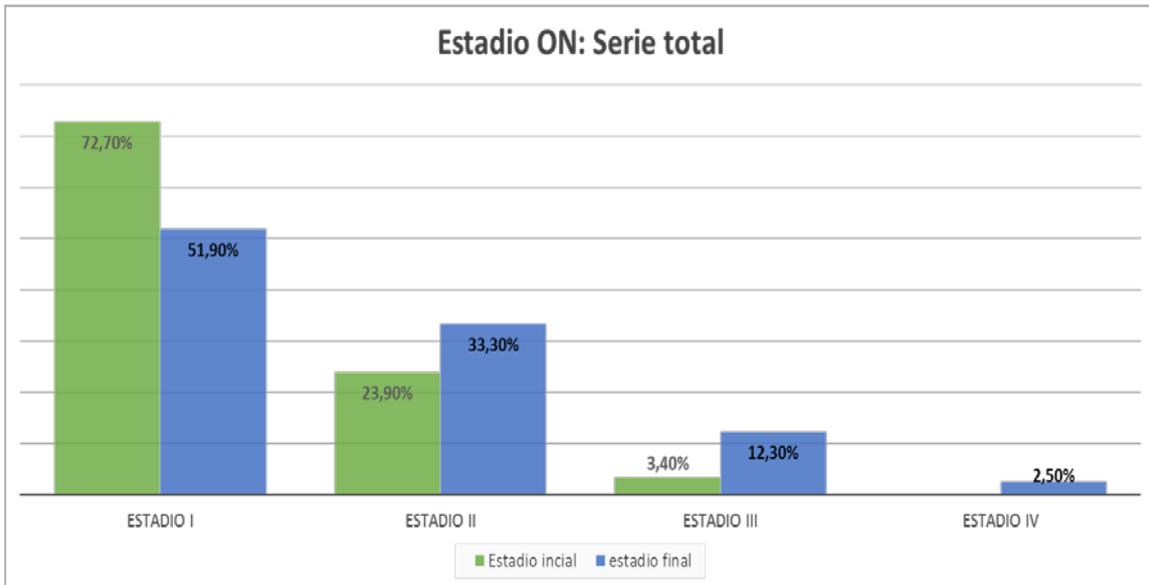
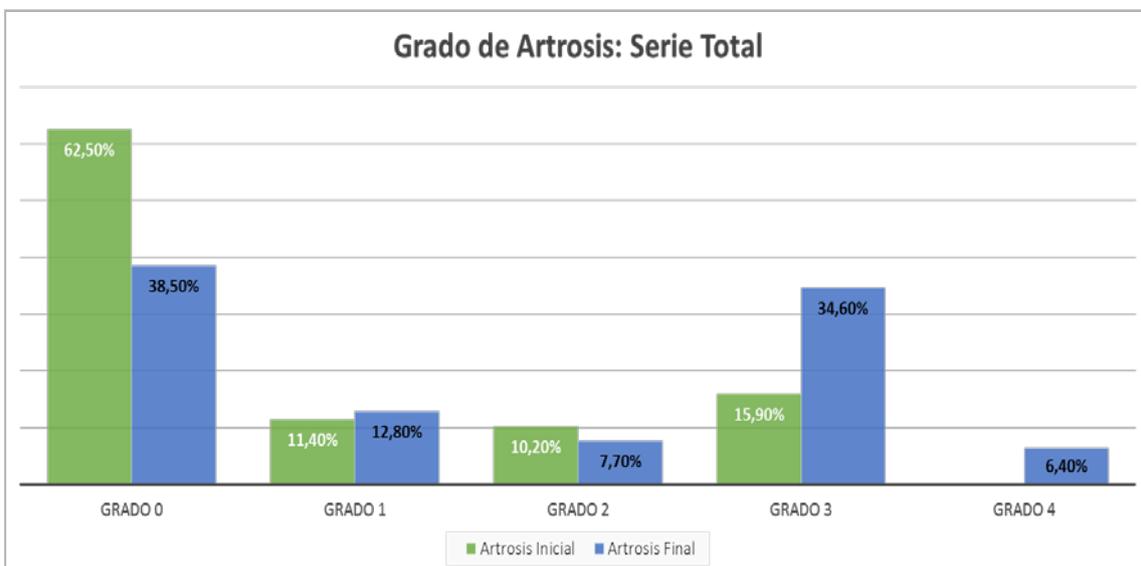


Figura 2. – Grado de artrosis según la clasificación de Kellgren y Lawrence, en pacientes con osteonecrosis espontánea de rodilla en radiografía inicial y final



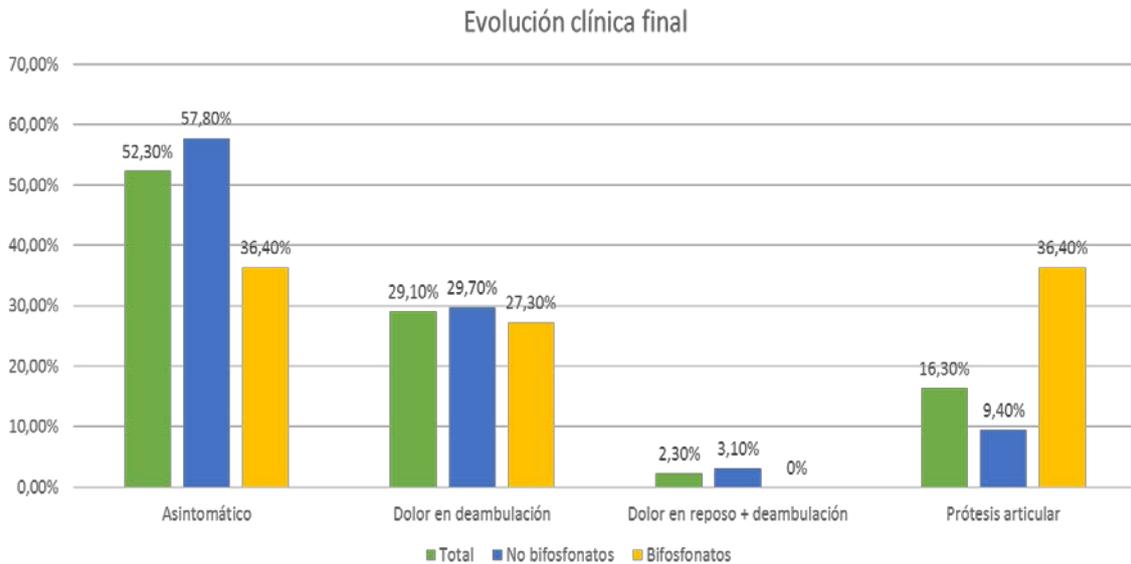
Respecto al tratamiento que han seguido los pacientes se puede apreciar en la **Tabla 6**. El tratamiento conservador es realizado por casi la totalidad de los pacientes (96,6%), habiendo recibido todos AINES y analgésicos, y casi la mayoría (92,2%) realizó descarga articular. A este tratamiento conservador se le añadió en 24 pacientes tratamiento con bifosfonato, de los cuales más de la mitad (70%) tuvo una mejoría importante o quedaron asintomáticos, empeorando solo un 5% y el resto no sintieron mejoría alguna.

Tabla 6.- Tratamiento conservador realizado y mejoría con el mismo por pacientes con osteonecrosis espontánea de rodilla

Tratamiento	Total N=93	Bifosfonatos N=24	No Bifosfonatos N= 69	<i>p</i>
Conservador	85 (91,39%)	22 (91,66%)	63 (91,30%)	0,309
AINE	63 (67,74%)	12 (50%)	51 (73,91%)	0,029
Analgésicos	61 (65,59%)	12 (50%)	49 (71,01%)	0,036
Descarga total	59 (63,44%)	16 (66,66%)	43 (62,31%)	0,538

La respuesta al tratamiento se observó mediante la evolución clínica final, recogida en **Figura 3** ($p=0,023$). Se observó cómo la mitad de los pacientes quedaron asintomáticos, un 29,10% permanecieron con dolor a la deambulaci3n, mientras que un 16,30% precisaron de intervenci3n quir3rgica para implantaci3n de pr3tesis total de rodilla y solo un 2,3% quedaron con dolor a la deambulaci3n y tambi3n en reposo.

Figura 3. – Evoluci3n cl3nica final tras recibir tratamiento en pacientes con osteonecrosis espont3nea de rodilla



B).- Evaluación de la eficacia de los bifosfonatos en pacientes diagnosticados de SONK. La eficacia se evaluará comparando pacientes tratados en el Servicio de Reumatología del HUMV con bifosfonatos iv con pacientes diagnosticados de SONK y sin tratamiento médico (grupo control), en diversos aspectos, analizados a continuación:

B.1.- Observar la evolución clínica de los pacientes tratados con bifosfonatos y los del grupo control.

De los 93 pacientes incluidos, 24 (25,8%) pertenecían al grupo A (tratados con bifosfonatos) y 69 (74,19%) al grupo B o control (sin tratamiento con bifosfonatos). Como se muestra en la **Tabla 3**, los pacientes tratados con bifosfonatos presentaban un menor retraso diagnóstico ($p<0,001$) y un seguimiento menos prolongado ($p=0,001$) que los pacientes no tratados con estos fármacos. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos ni con la serie total en cuanto a la clínica inicial (**Tabla 4**). En ambos grupos se presenta más de la mitad de los pacientes con síntoma inicial de dolor, no llegando al 20% de pacientes que presenten dolor e inflamación. La intensidad del dolor fue en la mayoría severa, de forma más marcada en los pacientes tratados con bifosfonatos (75%) frente al grupo no tratado (56%), en ambos grupos más de la mitad presentaron dolor a la flexión y prácticamente la totalidad presentó dolor a la palpación y discapacidad funcional. Los pacientes que tenían limitada la flexión de la rodilla no llegaban a la mitad: grupo A (40%) y grupo B (38,7%).

Respecto a la clínica final a la que evolucionaron ($p=0,023$) ambos grupos (**Figura 3**), se aprecia como más de la mitad de los pacientes no tratados (57,8%) frente al 36,4% de pacientes tratados con bifosfonato quedaron asintomáticos, no hay diferencias grandes entre los pacientes tratados (27,3%) o no tratados (29,7%) que evolucionaron a dolor en deambulación, un porcentaje mínimo (3,1%) de los pacientes grupo control evolucionó a dolor tanto en reposo como a la deambulación sin existir ningún paciente con estas características en el grupo con bifosfonatos.

Como se muestra en la **Tabla 6**, la gran mayoría de los pacientes de ambos grupos siguieron inicialmente un tratamiento conservador con descarga articular y analgesia/AINES, aunque los pacientes del grupo tratado con bifosfonatos precisaron menos tratamiento analgésico/antiinflamatorio ($p<0,05$).

B.2.- Observar la evolución radiológica mediante radiografía simple de los pacientes tratados con bifosfonatos y los del grupo control.

Ambos grupos fueron diagnosticados por medio de resonancia magnética y el estudio evolutivo se llevó a cabo mediante radiografías simples. En dichas radiografías se controló la localización de la lesión, el grado de osteonecrosis y el grado de artrosis, tanto inicial como durante la evolución. La media de meses entre la radiografía inicial y final ($p=0,064$) para los pacientes sin bifosfonatos fue de $31\pm 28,61$, y para los pacientes tratados con bifosfonatos de $17,45\pm 16,49$.

Respecto a la localización de la lesión (**Tabla 5**), el grupo no tratado sigue el patrón de la serie total: más de la mitad de las lesiones se localizan en CFI, un 14,5% en MTI y un 11,6% presentan la lesión en espejo, es decir, tanto en CFI como en MTI, y el mismo porcentaje en CFE.

Sin embargo, en el grupo tratado con bifosfonatos se observa un cambio, tanto el CFI como la lesión en espejo (CFI+ MTI) se presentan en un 33,3% de los pacientes, seguido por un 29,2% que tienen lesión en MTI, no presentado ninguna otra localización salvo un 4,2% que presentan lesión en espejo en compartimento externo (CFE + MTE).

En cuanto a los grados de osteonecrosis, los datos se recogieron en la **Figuras 4 y 5**. Todos los pacientes grupo control tienen en radiografía inicial estadios iniciales (estadio I con 79,10%, estadio II con 20,90%), mientras que los pacientes tratados con bifosfonatos la mayoría se encuentra en estadios iniciales (estadio I con 52,4%, estadio II con 33,3%) pero también aparece un 14,3% de pacientes en estadio III. En lo referente a la radiografía final, en pacientes del grupo control el estadio I desciende a 56,7%, aumentando el estadio II hasta el 33,3%, y apareciendo los estadios avanzados (estadio III con 8,3% y estadio IV con 1,7%), en cambio en los pacientes tratados con bifosfonatos se aprecia un menor descenso en el estadio I (38,1%), un mantenimiento del estadio II, un ligero aumento en estadio III (23,8%) y un 4,8% en estadio IV final.

Figura 4.- Estadía de osteonecrosis espontánea de rodilla según la clasificación de Ficat y Arlet en pacientes no tratados con bifosfonatos.

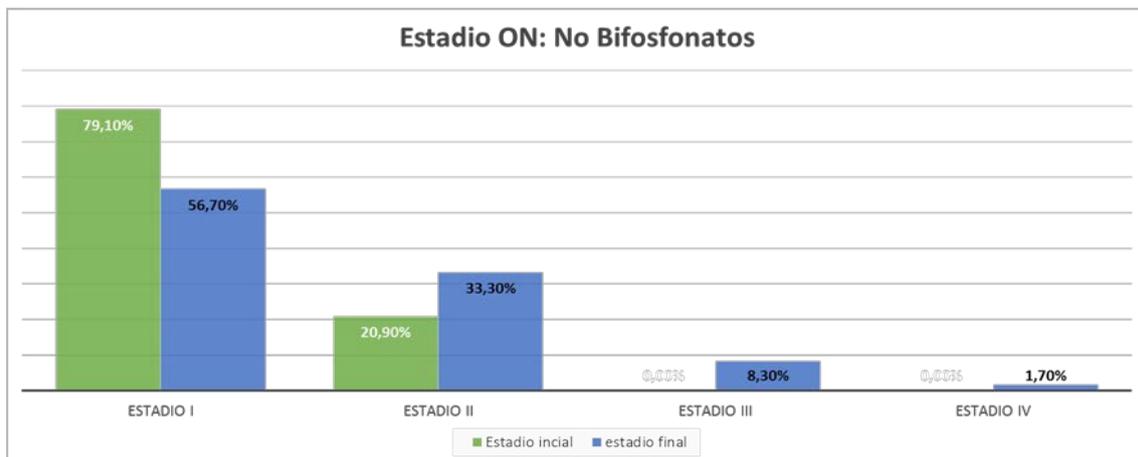
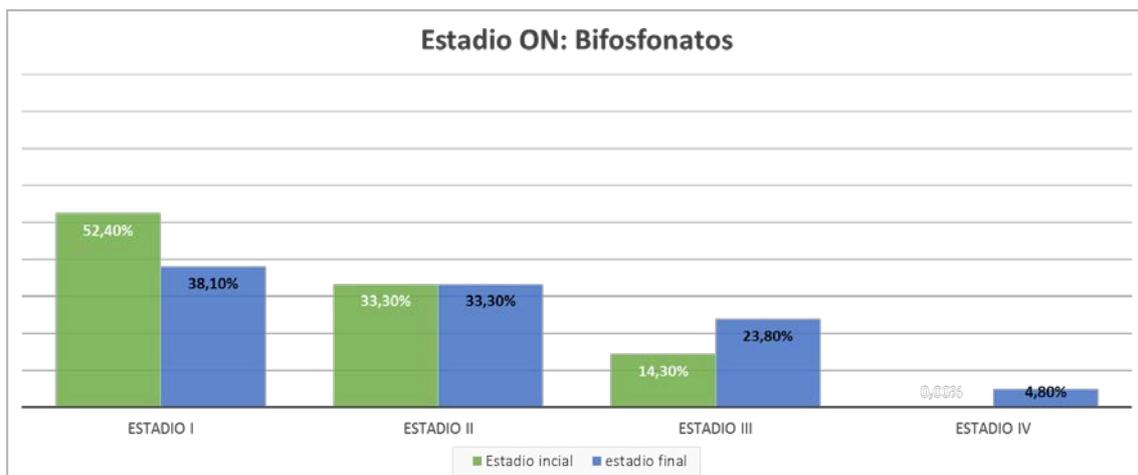


Figura 5.- Estadía de osteonecrosis espontánea de rodilla según la clasificación de Ficat y Arlet en pacientes tratados con bifosfonatos.



En referencia al grado de artrosis, los datos se recogieron en las **Figuras 6 y 7**. En la radiografía inicial ($p=0,27$) se observa en los pacientes control como más de la mitad (70,10%) se encuentran con grado 0, el resto se reparte de forma similar hasta el grado III (grado I con 7,5%, grado II con 10,4% y grado III con 11,9%) sin existir grado IV. En cambio en los pacientes tratados con bifosfonatos se aprecia una distribución diferente apareciendo un 38,1% en grado 0, un 28,6% en grado III, un 23,8% en grado I y un 9,5% en grado II, tampoco apareciendo pacientes con grado IV. En la radiografía final de los pacientes no tratados se observa un descenso del grado 0 (44,6%) y un aumento del grado III (33,9%), apareciendo un 3,6% con grado IV, y manteniéndose más o menos similares los grado I (10,7%) y grado II (7,1%), mientras que en los pacientes con bifosfonatos se aprecia una distribución más similar a la radiografía inicial, en el que se observa un ligero descenso del grado 0 (22,7%) y grado I (18,2%), un ligero aumento del grado III (36,4%) y la aparición del grado IV (13,6%), manteniéndose similar el grado II (9,1%).

Figura 6.- Grado de artrosis según la clasificación de Kellgreen y Lawrence en pacientes con osteonecrosis idiopática de rodilla no tratados con bifosfonatos.

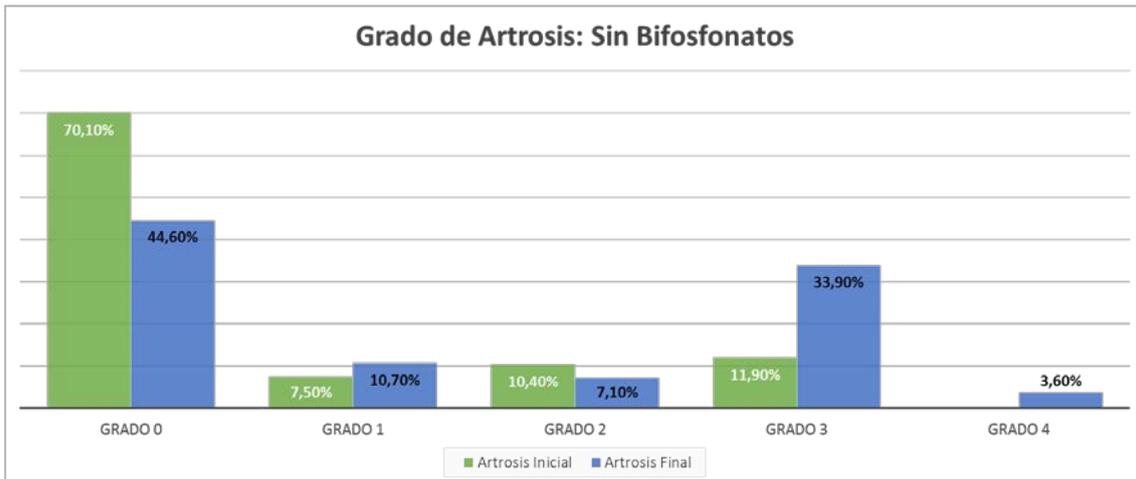
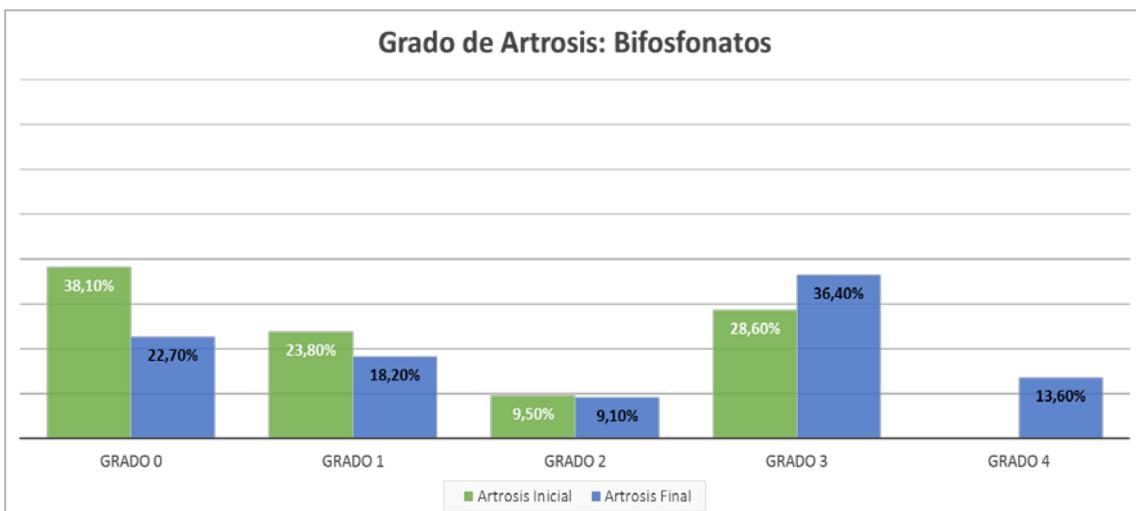


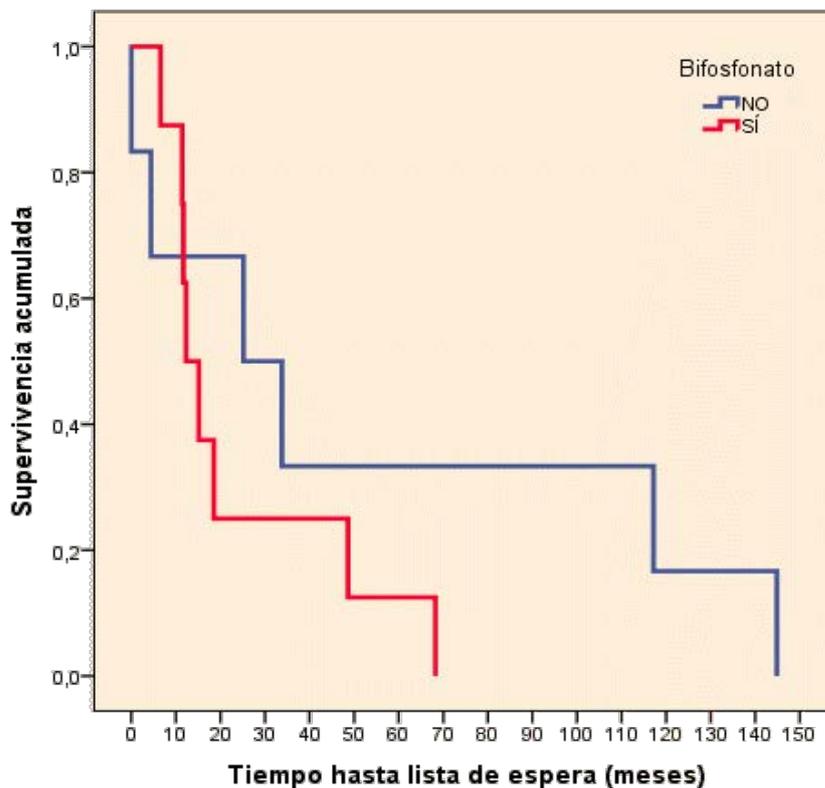
Figura 7.- Grado de artrosis según la clasificación de Kellgreen y Lawrence en pacientes con osteonecrosis idiopática de rodilla tratados con bifosfonatos.



B.3.- Determinar la necesidad de cirugía ortopédica en los pacientes tratados con bifosfonatos y los del grupo control, y el intervalo desde el diagnóstico hasta la cirugía.

Se observa como el intervalo de tiempo que pasó desde el diagnóstico hasta la inclusión en lista de espera ($p=0,606$) para los pacientes sin bifosfonatos fue mayor que para los pacientes tratados con bifosfonatos (**Figura 8**). La media de meses transcurridos para el grupo control fue de $54,22\pm 61,41$ meses, mientras que la media para el grupo con bifosfonatos fue de $24,07\pm 22,10$.

Figura 8.- Tiempo transcurrido para los pacientes tratados con bifosfonatos y sin bifosfonatos desde el diagnóstico de osteonecrosis espontánea de rodilla hasta la lista de espera para intervención quirúrgica.



La necesidad de intervención quirúrgica para los pacientes queda recogida en la **Figura 3**, donde se observa como en el grupo control los pacientes que requirieron cirugía fue del 9,4% frente al 36,4% de los pacientes intervenidos con bifosfonatos que la precisaron.

Discusión:

La osteonecrosis idiopática de rodilla es una entidad clínica bien descrita en la literatura^{9,13,15} pero que habitualmente, y debido a su cuadro inespecífico al debut y al bajo índice de sospecha diagnóstica, pasa desapercibida tanto en atención primaria como especializada. Actualmente se considera una de las causas de artrosis rápidamente progresiva de rodilla, y por lo tanto supone un reto su diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado, para evitar la incapacidad que la acompaña y la necesidad de cirugía protésica. En el momento actual, su diagnóstico está basado en la clínica y en la demostración de las lesiones características por resonancia magnética^{1,6,7,14,15,16,18,19}. A día de hoy no existe ningún tratamiento médico que haya demostrado su eficacia de forma definitiva, y habitualmente los pacientes son tratados de forma conservadora con descarga articular durante periodos variables de tiempo (habitualmente de 3-6 meses) junto con fármacos analgésicos y antiinflamatorios^{14,15,21,22,23,24,25}. Más recientemente, algunos estudios han sugerido la posible utilidad de los bifosfonatos en pacientes con esta patología, tanto en rodilla como en otras localizaciones^{10,22,26,27}.

Debido a la escasa literatura médica en España sobre esta patología, al bajo índice de sospecha apreciado en atención primaria y especializada, y la experiencia en el tratamiento con bifosfonatos (fundamentalmente pamidronato i.v) en el Servicio de Reumatología del HUMV, nos propusimos por un lado caracterizar la población de pacientes con osteonecrosis idiopática de rodilla atendidos en nuestro centro, y por otra parte el revisar los resultados clínicos y radiológicos de los pacientes tratados con pamidronato.

Las características clínicas, radiológicas y la evolución de la osteonecrosis idiopática de rodilla en nuestra población se corresponden con lo publicado en la literatura^{9,13,15}. De forma resumida, la mayoría de los pacientes son mujeres, de edad superior a los 65 años, y que presentan un retraso en el diagnóstico de osteonecrosis significativo (alrededor de 7 meses). Como se corresponde a este grupo de edad y sexo, un porcentaje significativo de los pacientes presentan una baja densidad ósea.

En cuanto al debut clínico, existe una presentación clínica al inicio característica, con dolor incapacitante en la rodilla (a menudo de inicio brusco) que no se corresponde con el grado de artrosis objetivado en la radiología simple, y que se acompaña típicamente de una exploración física anodina salvo la presencia de un dolor selectivo a la palpación en el área afecta.

Desde el punto de vista radiológico, y como se ha comentado previamente, la radiología inicial suele ser normal, o bien presentar signos discretos de artrosis que no se corresponden con la intensidad del cuadro clínico inicial. En esta situación, el diagnóstico se realiza por resonancia magnética, y la principal localización de la lesión se encuentra en el cóndilo femoral interno, seguido de meseta tibial interna.

De acuerdo con lo descrito previamente, en el análisis radiográfico tanto de la evolución del estadio de osteonecrosis como del grado de artrosis, se encontraron diferencias significativas. Se observa como casi la totalidad de los pacientes tienen estadios iniciales

de osteonecrosis en la radiografía inicial (Estadio I y estadio II), siendo el estadio más avanzado un estadio III con muy pocos pacientes en radiografía inicial. Sin embargo, en la última radiografía se evidenció una progresión hacia estadios más avanzados (apareciendo el doble de pacientes en estadio III y un porcentaje pequeño en estadio IV) aunque la mayoría de los pacientes siguen estando en estadios iniciales (estadios I y II). En el grado de artrosis se observa una situación parecida. La gran mayoría de los pacientes no presentan artrosis inicial o si la presentan tienen un grado más avanzado (grado III) y el resto se encuentran repartidos en grados leve (grado I o grado II). Mientras que en la radiografía final se observa un incremento del doble en grado III a expensas de un descenso en grado 0 y la aparición de un grado IV final de artrosis, el resto repartiéndose de modo equilibrado entre los grados leves (grado I y II). Estos datos también coinciden con lo publicado previamente, y donde se demuestra que la osteonecrosis es una causa relevante en el desarrollo de artrosis de rodilla^{5,12,13,14,15}.

Con el tratamiento se aprecia como prácticamente la totalidad de la serie ha recibido tratamiento conservador mediante descarga articular y analgésicos/AINES, incluso aquellos pacientes tratados posteriormente con bifosfonatos.

Desde el punto de vista pronóstico, y tras un periodo de seguimiento inferior a 2,5 años, sólo un 50% de los pacientes presentó una resolución completa del dolor, mientras que una tercera parte de los casos continuó sintomático, y un 16% de los pacientes precisaron una prótesis de rodilla.

Así pues, y como resumen de nuestro primer objetivo podemos concluir que nuestra de pacientes con osteonecrosis idiopática de rodilla es representativa en nuestra población y de características similares a lo descrito previamente en la literatura.

Nuestro segundo objetivo fue evaluar desde un punto de vista clínico, radiológico y de pronóstico final, la evolución de los pacientes tratados con bifosfonatos en nuestro Servicio. Dadas las limitaciones intrínsecas al diseño retrospectivo de nuestro estudio no pudimos establecer una comparación entre los pacientes tratados con bifosfonatos y los tratados únicamente de forma conservadora.

Aunque no encontramos diferencias en cuanto a la forma de presentación de ambos grupos, debemos de señalar una serie de consideraciones que no permiten comparar los resultados de ambas estrategias de tratamiento.

En primer lugar, una diferencia estadísticamente significativa clave que se aprecia es el retraso al diagnóstico en ambos grupos ($p < 0,001$) viéndose como los pacientes con tratados con bifosfonatos tardan menos en ser diagnosticados ($3,71 \pm 3,18$ meses) que los no tratados con bifosfonatos ($8,57 \pm 15,04$). Esta diferencia puede ser debida a dos aspectos fundamentales. Por un lado, y como se comentará posteriormente, el grupo de pacientes tratados con bifosfonatos ha podido presentar un cuadro más grave (mayor dolor y mayor deterioro radiológico basal), pero fundamentalmente consideramos que la diferencia fundamental viene determinada por el Servicio al que fue referido el paciente. Obviamente, todos los pacientes del grupo de tratamiento con bifosfonatos fueron atendidos por el Servicio de Reumatología (o reumatólogos desplazados a Atención Primaria), mientras que la gran mayoría de los pacientes

tratados de forma conservadora fueron diagnosticados por el Servicio de Ortopedia y Traumatología de nuestro hospital. En este sentido, tanto las diferencias en la lista de espera y la vía de derivación, como el grado de sospecha diagnóstica inicial han podido contribuir a las diferencias encontradas.

Respecto a los grupos en estudio (grupo de pacientes tratados con bifosfonatos y no tratados con bifosfonatos) no se observan diferencias significativas en cuanto al debut clínico siguiendo el patrón característico de la serie total y descrito en la literatura. Sin embargo, en lo que se refiere a la localización de la lesión se puede afirmar que globalmente los pacientes tratados con bifosfonatos tienen lesiones de osteonecrosis más extensas que los pacientes grupo control, presentando más afectación en espejo del compartimento interno (CFI+MTI) y afectando también en espejo al compartimento externo (CFE+MTE), localización que no se ve afectada en el grupo de pacientes no tratados, en los cuales es más habitual encontrar localizaciones únicas.

También se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) como a los pacientes del grupo tratado con bifosfonatos se les diagnostica en estadios más avanzados que a los pacientes del grupo control, puesto que los tratados con bifosfonatos llegan a tener un estadio III, mientras que los no tratados no sobrepasan el estadio II. En la evolución observada con la última radiografía se ve como los pacientes no tratados con bifosfonatos avanzan hacia estadios mayores que los pacientes tratados con bifosfonatos que permanecen más o menos estables, se aprecia observando como los pacientes control reducen el estadio I para aumentar el estadio II y estadio III e incluso en menor medida el estadio IV; en cambio, los pacientes tratados con bifosfonatos pese a tener un estadio basal más avanzado, se mantienen en estadio II y reducen un 14,30% de estadio I para pasar a estadio III, y habiendo algunos en estadio IV.

Respecto al grado de artrosis basal visto en la radiografía inicial se aprecian diferencias significativas ($p = 0,027$) entre los grupos. En los pacientes no tratados el 70,10% no presentan artrosis y los que la presentan se encuentran esparcidos entre los grado I, II y III; a diferencia de los pacientes tratados con bifosfonatos que tienen una artrosis más avanzada al diagnóstico: algo más de un tercio no presenta artrosis, casi otro tercio se encuentra en grado III y un 23,8% se encuentran en grado I, siendo menos los que se encuentran en grado II. En la evolución de la artrosis visualizada con la radiografía final, podemos apreciar como en los pacientes no tratados con bifosfonatos existe una progresión hacia el grado III y menos hacia el grado IV, mientras que en los pacientes tratados con bifosfonatos la progresión fue menos marcada pero que como partían de grados iniciales más avanzados, también termina en grados mayores como muestra el incremento de los grados III y IV.

Por lo tanto y desde un punto de vista radiológico, los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con bifosfonatos presentan lesiones más extensas de osteonecrosis, mayor grado de estas lesiones, y un grado de artrosis basal al diagnóstico superior a los pacientes tratados únicamente con tratamiento conservador, representando un grupo de mayor extensión y gravedad de la enfermedad.

También se encuentran diferencias significativas en el tratamiento conservador realizado entre los grupos, pudiendo apreciarse como en el grupo con bifosfonatos la mitad reciben AINE ($p=0,029$) o analgésicos ($p=0,036$), mientras que en el grupo no tratado con bifosfonatos lo reciben más del 70%, esto parece indicar que los pacientes a los que posteriormente se les trató con bifosfonatos, precisaron menos terapia analgesia/antiinflamatoria en el seguimiento.

Por último en la evolución clínica final se ponen de manifiesto diferencias estadísticamente significativas ($p=0,023$), observándose como los pacientes sin bifosfonatos se encuentran poco más de la mitad asintomáticos, casi un 30% con dolor a la deambulación, cerca del 10% terminan en prótesis de rodilla y poco más del 3% finalizan con dolor a la deambulación y en reposo, mientras que en los pacientes con bifosfonatos quedan asintomáticos (36,4%), o terminar en prótesis (36,4%) o con dolor a la deambulación (27,3%). De igual modo, el intervalo de tiempo para inclusión en los pacientes que precisaron una cirugía para los pacientes sin bifosfonatos fue menor que los pacientes con bifosfonatos que requirieron cirugía de forma más temprana. Probablemente esto sea debido a que poseían en estado basal al iniciar el diagnóstico mayor grado de artrosis y de estadio de osteonecrosis y por consiguiente el tratamiento con bifosfonatos se les administró con una evolución avanzada de la enfermedad, y por eso la evolución final es menos favorable que los pacientes no tratados con mejor estado basal radiológico de osteonecrosis y artrosis, pese a que los pacientes tratados con bifosfonatos podrían presentar una mayor estabilidad radiológica de estadiaje frente a los pacientes del grupo control.

En resumen, y como conclusión de nuestro segundo objetivo, no podemos concluir que los bifosfonatos sean superiores a la terapia conservadora en los pacientes con osteonecrosis, aunque nuestros resultados están limitados por un gran número de factores de confusión.

Limitaciones del estudio:

Debido a la naturaleza retrospectiva del presente trabajo no se han podido recoger todas las variables deseadas. Del mismo modo, y debido a la heterogeneidad de la atención a los pacientes, un número importante de casos ha debido de ser excluido por falta de datos clínicos fundamentales, estudios radiológicos básicos, o ausencia de información sobre el resultado final. Del mismo modo, debido a problemas para obtener el listado completo de pacientes con osteonecrosis tratados con bifosfonatos, no todos los pacientes tratados en el HUMV han podido ser incluidos en el presente trabajo.

Conclusiones:

- La cohorte de pacientes de osteonecrosis idiopática de rodilla incluidos en el presente trabajo es similar a la descrita previamente en la literatura en cuanto a características demográficas, presentación clínica, radiología y evolución.
- No podemos concluir que los bifosfonatos sean superiores a la terapia conservadora en los pacientes con osteonecrosis, aunque nuestros resultados están limitados por un gran número de factores de confusión.

Bibliografía:

1. M.F. Cegarra Navarro, M. Martínez Fernández, A. Blanco Barrio y F. Lloret Estañ. Resonancia magnética de la osteonecrosis espontánea de la rodilla: ¿existe un proceso agudo o crónico predisponente? *Radiología*. 2010; 52(3):234–240
2. Ahlbäck, S., Bauer, G.C., Bohne, W.H. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1968 Dec;11(6):705-33
3. Michael G.Zywiell. Mike S MacGrath, Thorsten M, Seyler, David R.Marker, Peter M. Bonutti, Michael A. Mont. Osteonecrosis of the Knee: a review of three disorders. *Orthopedic Clinics of North America*. April 2009; 40 (2): 193–211
4. Mont Michael A, Marker David R, Zywiell Michael G, Carrino John A. Osteonecrosis of the Knee and Related Conditions. *Journal AAOS*. August 2011; 19(8):482–494
5. Mears SC, McCarthy EF, Jones LC, Hungerford DS, Mont MA. Characterization and pathological characteristics of spontaneous osteonecrosis of the knee. *Iowa Orthop J* 2009;29:38-42
6. J. Narváez, J. A. Narváez, J. Rodríguez-Moreno and D. Roig-Escofet. Osteonecrosis of the knee: differences among idiopathic and secondary types. *Rheumatology* (2000) 39: 982-989
7. Dietrich Pape, Romain Seil, Ekkehard Fritsch, Stefan Rupp, Dieter Kohn. Prevalence of spontaneous osteonecrosis of the medial femoral condyle in elderly patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. July 2002, 10 (4): 233-240
8. Heyse TJ, Khefacha A, Fuchs-Winkelmann S, Cartier P. UKA after spontaneous osteonecrosis of the knee: a retrospective analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011 May;131(5):613-7. doi: 10.1007/s00402-010-1177-1
9. Aglietti P, Insall JN, Buzzi R. Idiopathic osteonecrosis of the knee. Aetiology, prognosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* (1983) 65: 588-97
10. Jureus J, Lindstrand A, Geijer M, Roberts D, Tägil M. Treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee (SPONK) by a bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2012 Oct;83(5):511-4. doi: 10.3109/17453674.2012.729184
11. Ammar R. Karim, Jeffrey J. Cherian, Julio J. Jauregui, Todd Pierce and Michael A. Mont. Osteonecrosis of the knee: review. *ATM*. 2015 Jan; 3(1): 6. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.13
12. Yasushi Akamatsu, Naoto Mitsugi, Takeshi Hayashi, Hideo Kobayashi and Tomoyuki Saito. Low bone mineral density is associated with the onset of spontaneous osteonecrosis of the knee. *Acta Orthop*. 2012 Jun; 83(3): 249–255. doi: 10.3109/17453674.2012.684139
13. J. R. Valentí, J. A. Illescas, A. Barriga, R. Dölz. Idiopathic osteonecrosis of the medial tibial plateau. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005 May; 13(4):293-8.
14. Taj M. Kattapuram, Susan V.Kattapuram. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *EJR*. July 2008; 67(1):42–48
15. J.V. Tovar Beltrán, J.R.Noguera Pons, J.A. González Fernández, F. Navarro Blasco. Edema óseo y osteonecrosis. En: *SVR. Enfermedades Reumáticas*. Cap: 43:899-910

16. Michael A. Mont, Keith M. Baumgarten, Aiman Rifal, David A. Bluemke, Lynne C. Jones, David S. Hungerford. Atraumatic Osteonecrosis of the Knee. *JBJS*. 2000 Sep; 82(9): 1279
17. Hillary J. Braun, Garry E. Gold. Diagnosis of osteoarthritis: Imaging. *Bone*. 2012 Aug; 51(2): 278–288
18. Fotiadou A, Karantanas A. Acute nontraumatic adult knee pain: the role of MR imaging. *Radiol Med*. 2009 Apr;114(3):437-47. doi: 10.1007/s11547-009-0380-z
19. Mark D. Murphey, Kristopher L. Foreman, Mary K. Klassen-Fischer, Michael G. Fox, Ellen M. Chung, Mark J. Kransdorf. From the Radiologic Pathology Archives Imaging of osteonecrosis: radiologic- pathologic correlation. *RadioGraphics*. July-August 2014; 34: 1003-1028
20. Soucacos, Panayotis N, Xenakis, Theodore H, Beris, Alexandros E et al. Idiopathic Osteonecrosis of the Medial Femoral Condyle; Classification and Treatment. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. August 1997; 341:82-89
21. A. Rodríguez de la Serna, Juan Majó, Enric Caceres Palou, Luis Munuera, Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca, et al. Osteonecrosis espontánea de la rodilla. *Arthros*. 2009; 8:5-12
22. S. Breer, R. Oheim, M. Krause, R. P. Marshall, M. Amling , F. Barvencik. Spontaneous osteonecrosis of the knee (SONK). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. April 2012, 21(2): 340-345
23. Yates PJ, Calder JD, Stranks GJ, Conn KS, Peppercorn D, Thomas NP. Early MRI diagnosis and non-surgical management of spontaneous osteonecrosis of the knee. *Knee*. 2007 Mar;14(2):112-6.
24. Forst J, Forst R, Heller KD, Adam G. Spontaneous osteonecrosis of the femoral condyle: causal treatment by early core decompression. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;117(1-2):18-22
25. Rijnen WH, Luttjeboer JS, Schreurs BW, Gardeniers JW. Bone impaction grafting for corticosteroid-associated osteonecrosis of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Nov;88 Suppl 3:62-8
26. Jörgen Åstrand, Anna Kajsa Harding, Per Aspenberg and Magnus Tägil. Systemic zoledronate treatment both prevents resorption of allograft bone and increases the retention of new formed bone during revascularization and remodelling. A bone chamber study in rats. *BMC. Musculoskeletal Disorders* 2006, 7:63 doi:10.1186/1471-2474-7-63
27. Xiao-Long Xu, Wen-Long Gou, Ai-Yuan Wang, Yu Wang, Quan-Yi Guo, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years?. *Journal of Translational Medicine* 2013, 11:303

Agradecimientos:

Me gustaría agradecer al Servicio de Reumatología del HUMV, a Leire Riancho por su colaboración y especialmente a Mario Agudo por su participación directa en la asistencia clínica de estos pacientes y por el resto de ayuda prestada para la elaboración de este trabajo. A Pedro Muñoz por su ayuda con el análisis estadístico.

También manifestar mi profundo agradecimiento a M. Rosario García-Barredo, codirectora de este trabajo, por su colaboración directa en el desarrollo del estudio y asistencia en lo que se refiere a imágenes de radiodiagnóstico del HUMV, junto a su ayuda con la búsqueda bibliográfica y revisión crítica del presente documento.

Y por último, quiero expresar mi más sincero agradecimiento y admiración a Víctor M. Martínez Taboada, director de este trabajo, por su asistencia clínica, sus consejos, su paciencia y su guía a lo largo de la elaboración de este documento. Gracias por las innumerables enseñanzas.

Anexo I: Certificado Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria



**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE CANTABRIA
IDIVAL**



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Tratamiento de la osteonecrosis de rodilla con bifosfonatos

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2016.024)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr./Dra. **VICTOR MANUEL Martínez Taboada**

Como queda reflejado en el Acta: 8/2016.

Lo que firmo en Santander, a **6 de mayo de 2016**


T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIC

Anexo II: Hoja de recogida de datos:

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS
CODIGO
SEXO
FECHA DE NACIMIENTO
FECHA INICIO SINTOMATOLOGIA
FECHA DE DIAGNOSTICO CLINICO
EDAD AL DIAGNOSTICO
MESES RETRASO DIAGNOSTICO
HTA
DM
DLP
OBESIDAD
TABACO
ALCOHOL
OTRAS ENFERMEDADES
TO SINTOMA INICIAL
TO INTENSIDAD DEL DOLOR
TO DOLOR A LA FLEXION DE RODILLA
TO DOLOR A LA PALPACION
TO DISCAPACIDAD FUNCIONAL
TO LIMITACION A LA FLEXION
DEXA LUMBAR
DEXA CADERA
DEXA FINAL
DERRAME SINOVIAl
LIQUIDO SINOVIAl
LOCALIZACION DE LA LESION
RX inicial Estadio (Ficat y Arlet)
ARTROSIS
GRADO DE ARTROSIS
CONDROCALCIONOSIS
RMN HALLAZGOS
RMN TAMAÑO DE LA LESION
LESION DEL CARTILAGO
LESION DEL MENISCO
RX final Estadio (Ficat y Arlet)
ARTROSIS FINAL
RMN REALIZADA FINAL
RMN FINAL LESION
FECHA RX INICIAL
FECHA RX FINAL
Meses entre RX INICIAL Y FINAL
FECHA RMN INICIAL
FECHA RMN FINAL
Meses entere RMN inicial y Final
TRATAMIENTO OSTEONECROSIS conservador
AINES / MEJORIA
ANALGESICOS / MEJORIA
DESCARGA ARTICULAR
FECHA INICIO DESCARGA
FECHA MEJORIA CON DESCARGA
MEJORIA CON DESCARGA
SEMANAS EN DESCARGA
FECHA INICIO BIFOSFONATO
FECHA FIN BIFOSFONATO
BIFOSFONATO
DIAS HASTA MEJORIA BIFOSFONATO
BIFOSFONATOS EVOLUCION
FECHA ULTIMA VISITA
MESE DE SEGUIMIENTO
EVOLUCION CLINICA FINAL
FECHA LISTA ESPERA IQ

