

Artículo original

## Causas no traumáticas de necrosis avascular bilateral de la cabeza femoral: relación hepatitis C-interferón pegilado

Gómez-Mont Landerreche JG,\* Gil-Orbezo F,\*\* Morales-Domínguez H,\*\*\* Navarrete-Álvarez M,\*\*\*\*  
Trueba-Davalillo C,\*\*\*\*\* Capuano-Tripp P\*\*\*\*\*

Hospital Español de México

**RESUMEN.** *Antecedentes:* La necrosis avascular de la cabeza femoral es una patología frecuente en pacientes con antecedentes de trauma, encontrándose como causas patologías vasculares, oncológicas, estados hipercoagulantes, tratamientos esteroideos prolongados, asociándose en algunos casos en pacientes con antecedente de hepatitis C con manejo con interferón pegilado + ribavirin. Seef, Foster y Poynard encontraron al estudiar el comportamiento del virus de la hepatitis, un estado de hipercoagulabilidad, que crea interrupción del flujo vascular retinacular en la cabeza femoral, sin incrementar la incidencia de osteonecrosis en este grupo de pacientes. Lauer expone que dichas infecciones virales llevan un proceso autoinmune, las cuales podrían producir vasculitis transitorias. Giampaolo en 2005 reporta la relación entre el uso de interferón en mieloma múltiple y otros padecimientos oncológicos relacionándose con necrosis avascular femoral. *Material y métodos:* Se valoraron los casos de diagnóstico de osteonecrosis bilateral de la cabeza femoral bilateral. *Resultados:* Se revisaron 5 pa-

**ABSTRACT.** *Background:* Avascular necrosis of the femoral head is a frequent condition in patients with a history of trauma. The major pathologic causes include vascular diseases, malignancies, hypercoagulability states, long-term steroid treatment, and some patients have a history of hepatitis C infection treated with pegylated interferon and ribavirin. Upon studying the behavior of the hepatitis C virus, Seef, Foster and Poynard found a hypercoagulability state that causes interruption of retinacular blood flow to the femoral head, without an increased incidence of osteonecrosis in this patient group. Lauer states that such viral infections involve an autoimmune process and may result in transient vasculitides. Giampaolo, in 2005, reported the relationship between interferon use for multiple myeloma and other cancers and femoral avascular necrosis. *Material and methods:* Cases with a diagnosis of bilateral osteonecrosis of the femoral head were assessed. *Results:* Five patients were included, 4 females and one male, with a diagnosis of bilateral osteonecrosis of the femoral head. All of them had history of

### Nivel de evidencia: IV

\* Médico Asociado al Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Español de México.

\*\* Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Español de México.

\*\*\* Médico Residente de cuarto año del Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Español de México.

\*\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Español de México.

\*\*\*\*\* Jefe del Curso de Ortopedia y Traumatología, Hospital Español de México.

\*\*\*\*\* Médico Terapeuta. Hospital Español de México.

Dirección para correspondencia:

Juan Gabino Gómez-Mont Landerreche  
Ejército Nacional Núm. 617,  
Torre Antonino Fernández, Consultorio 506,  
Colonia Granada, CP 11520,  
Delegación Miguel Hidalgo, México, D.F.  
Tel: 0445522991573  
E-mail: gabino01@hotmail.com

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

**cientes, 4 mujeres y 1 hombre, con el diagnóstico de osteonecrosis bilateral de la cabeza femoral bilateral. Todos con antecedentes de hepatitis C con manejo con interferón pegilado, corroborándose diagnóstico definitivo por patología posterior a artroplastías, realizándose revisión bibliográfica de la relación de esta patología con el uso de interferón en pacientes con hepatitis C. Conclusiones: Al conocer la relación que existe en enfermedades virales como la hepatitis B y C con la presencia de estados de hipercoagulabilidad, procesos autoinmunes que conllevan a vasculitis transitorias y el uso de interferón pegilado 2B, relacionándose a necrosis avascular de las cabezas femorales, conoceremos nuevas causas asociadas no traumáticas a este padecimiento.**

**Palabras clave:** necrosis, fémur, hepatitis, atraumática, cadera.

**hepatitis C infection treated with pegylated interferon. The final diagnosis was proven by pathology after arthroplasty. A literature review was made of articles on the relationship between this condition and interferon use in patients with hepatitis C infection. Conclusions: Finding out the relationship between viral diseases such as hepatitis B and C infection and hypercoagulability states, autoimmune processes leading to transient vasculitides and the use of pegylated interferon 2B, will help us discover new nontraumatic causes associated with this condition.**

**Key words:** necrosis, femur, hepatitis, non-traumatic, hip.

## Introducción

La necrosis avascular de la cabeza femoral es una patología frecuente en individuos con antecedentes de trauma en donde existe una interrupción del flujo vascular de las arterias circunflejas medial y lateral, produciendo disminución de la vascularización y consecuente necrosis de la cabeza femoral.<sup>1,2,3,4</sup>

Existen causas no traumáticas asociadas con patologías vasculares, oncológicas o estados hipercoagulantes, así como el tratamiento prolongado con terapias esteroideas.<sup>5,6,7,8</sup>

Las hepatitis crónicas como el tipo C y B son infecciones virales con múltiples alteraciones sistémicas y que requieren un diagnóstico y tratamiento preciso para evitar las probables complicaciones. A pesar de un curso clínico generalmente indolente, pueden progresar a enfermedades hepáticas graves, cirrosis y hepatocarcinoma, que son causa de importante morbilidad y mortalidad. La aplicación sistemática de determinaciones analíticas –incluyendo transaminasas– y la disponibilidad de marcadores serológicos de infección por los virus de la hepatitis ha permitido el diagnóstico de un mayor número de casos con hepatitis asintomática en pacientes con otras patologías, en sujetos en los que se efectúan revisiones médicas o exámenes de salud y donantes de sangre.

La infección crónica por los virus de la hepatitis puede ser tratada con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ); éste es el único fármaco que ha demostrado una cierta eficacia en la detención de la actividad replicativa viral y, consiguientemente, de la progresión clínica e histológica de la hepatitis crónica.<sup>9,10,11</sup> Desgraciadamente, este tratamiento tiene el siguiente inconveniente: es eficaz en únicamente de 20 a 40% de los enfermos.

Los interferones (IFN) son una familia de proteínas que el organismo produce como mecanismo defensivo de primera línea frente a la infección viral. En el ser humano, existen tres subtipos de IFN denominados «alfa» (producido por los monocitos y linfocitos), «beta» (producido por los fibroblastos) y «gamma» (producido por los linfocitos T), con distinta estructura y funciones.

## Mecanismo de acción del interferón

La actividad biológica del IFN se realiza mediante su unión a receptores específicos de la membrana de la célula. Como consecuencia de la ocupación del receptor, se activa la célula y en el núcleo celular tiene lugar la inducción de la expresión de un conjunto de genes. La inducción génica conduce a la síntesis de las proteínas que estos genes codifican. Estas proteínas son las que realizan la acción antiviral antiproliferativa, inmunomoduladora o antifibrogénica propias del IFN.

## Efectos adversos del interferón

Los efectos secundarios del IFN pueden dividirse en tempranos y tardíos. Aparecen tempranamente y de forma casi constante, en la primera semana del tratamiento, un cuadro seudogripal con escalofríos, fiebre, cefalea, artromialgias, anorexia y náuseas y, menos frecuentemente, diarrea, insomnio o somnolencia.<sup>12,13</sup>

Los efectos tardíos más frecuentes son la astenia, anorexia, febrícula persistente, cefaleas, disgusia, caída del cabello, irritabilidad, ansiedad y depresión. La mayoría de estos efectos adversos son, por lo general, leves, tolerables y totalmente reversibles al cesar el tratamiento, por lo que no

obligan, en la mayoría de los casos, a suspender el mismo o a reducir la dosis.

Las consecuencias desfavorables más serias del tratamiento con IFN son la depresión endógena y el desencadenamiento de una enfermedad autoinmune latente, especialmente tiroiditis y hepatitis autoinmunes que no suelen desaparecer con la supresión del IFN y exigen, para su corrección, tratamiento farmacológico específico.

La teoría más utilizada para entender el mecanismo por el cual el interferón causa osteonecrosis es que biomolecularmente, el interferón alfa puede inhibir la angiogénesis, lo que causa disminución en la irrigación primaria de la cabeza femoral y produce osteonecrosis; secundariamente, el apoyo con carga y el cambio en la biomecánica de la cabeza femoral hacen que la articulación se vuelva más susceptible.<sup>14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24</sup>

## Material y métodos

Se realiza un estudio de revisión de casos de osteonecrosis bilateral de la cabeza femoral en el Hospital Español de México y revisión de literatura.

## Resultados

Se encontraron cinco casos, cuatro mujeres y un hombre, en un rango de edades de 45 a 67 años, contando como único antecedente ser portadores del virus de hepatitis C, sin ninguna alteración concomitante. Fueron tratados con interferón pergilado + ribavirina por 48 semanas. Ningún paciente tenía antecedentes traumáticos, tratamientos prolongados con uso de esteroides, tabaquismo, alcoholismo o patologías asociadas con la osteonecrosis de la cabeza femoral. Posteriormente, se realizó una revisión de la literatura en bases de datos como Cochrane, PubMed y Ovid.

Se utilizó interferón a 2b recombinante a dosis de tres millones de unidades, tres veces por semana, más ribavirina a dosis de 1,000 o 1,200 mg diarios en dependencia del peso corporal durante 48 semanas. En promedio, los sujetos comenzaron con dolor en la articulación de la cadera de tres a seis meses después del tratamiento con interferón y ribavirina. Se realizó protocolo de diagnóstico con radiografías en dos proyecciones y en dos posiciones, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear, integrando el diagnóstico de osteonecrosis bilateral de la cabeza femoral. Se realizaron artroplastías de cadera en todos los casos con estudio histopatológico de la cabeza femoral corroborando el diagnóstico previo.

Para poder establecer la probable causa de la osteonecrosis, primero se realizó un extenso estudio sobre las características bioquímicas del virus de hepatitis, así como de las características e historia natural de la fisiopatología de la infección de este agente causal. Se observó en los estudios de Seeff, Foster y Poynard,<sup>25,26,27</sup> en diferentes series, que el comportamiento natural de dicha infección puede llevar a un estado de hipercoagulabilidad y, por dicho mecanismo,

crear una interrupción del flujo vascular de los vasos retinaculares en la cabeza femoral. Sin embargo, ningún estudio concluyó que en pacientes con el curso natural se tuviera una mayor incidencia de osteonecrosis. Existe la teoría planteada por Lauer en su estudio de revisión<sup>28</sup> que expone que las infecciones crónicas por virus de hepatitis C llevan a un proceso autoinmune, lo que secundariamente pudiera producir una serie de vasculitis transitorias que conllevan a la aparición de flujo inadecuado y osteonecrosis como proceso final de esta complicación.

No se encontró relación entre el tratamiento con ribavirina y la aparición de osteonecrosis. Posteriormente, se analizaron las características farmacológicas del interferón pergilado 2b, Giampaolo encontró en sus estudios la relación entre la aplicación de interferón pergilado en individuos con mieloma múltiple y otras entidades oncológicas y la aparición de osteonecrosis avascular de la cabeza femoral.<sup>5</sup> En otros estudios publicados por Kim y Freeman, se observaron otras causas de osteonecrosis no traumática sin asociación de tratamiento con esteroides, mencionando los estados autoinmunes y la aplicación de quimioterápicos e inmunomoduladores.<sup>29</sup> También se encontraron diversos reportes de casos aislados de sujetos con infecciones virales hepáticas B y C que presentaron necrosis escafoidea, humeral y femoral tras la aplicación del interferón. En 2005, el mayor número de casos encontrados en la literatura fue reportado por el Comité de Drogas de Australia, en el cual de 426 personas con reportes de efectos adversos por aplicación de interferón, seis fueron por necrosis bilateral de la cabeza femoral.<sup>30</sup>

## Conclusiones

La osteonecrosis avascular de la cabeza femoral es una entidad común en pacientes con antecedentes de trauma o de aplicaciones crónicas con esteroides.<sup>2</sup> Sin embargo, existen otras causas no traumáticas de esta patología. Dentro de ellas, las vasculitis, los estados de hipercoagulabilidad, las hiperlipidemias, tiroiditis, Gaucher o enfermedades autoinmunes como lupus son las causantes en la mayoría de los casos.<sup>23</sup>

Sin embargo, se ha encontrado la asociación de esta patología en individuos con antecedentes de hepatitis B y C. Las diferentes teorías expuestas que atribuyen la causalidad de la enfermedad a la propia infección por hepatitis C no son concluyentes y no explican la estrecha relación entre estas entidades. Como se observó en la revisión del estudio, la relación de la osteonecrosis va encaminada a las complicaciones posteriores al tratamiento con interferón pergilado.

El mecanismo que explica con mayor exactitud la relación fisiopatológica entre la terapia con interferón y la aparición de la osteonecrosis es la inhibición de la angiogénesis producida por las interacciones bioquímicas del medicamento; sin embargo, aún no existen pruebas fehacientes de su relación patológica.

## Bibliografía

1. Guerra JJ, Steinberg ME: Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77(4): 616-24.
2. Mont MA, Hungerford DS: Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77(3): 459-74.
3. Sinha P, Kim A, Freeman LM: Symmetric avascular necrosis of the shoulders and hips in sickle cell disease. *Clin Nucl Med.* 1999; 24(6): 445.
4. Collier BD, Carrera GF, Johnson RP, Isitman AT, Hellman RS, Knoebel J, et al: Detection of femoral head avascular necrosis in adults by SPECT. *J Nucl Med.* 1985; 26(9): 979-87.
5. Talamo G, Angtuaco E, Walker RC, Dong L, Miceli MH, Zangari M, et al: Avascular necrosis of femoral and/or humeral heads in multiple myeloma: results of a prospective study of patients treated with dexamethasone-based regimens and high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): 5217-23.
6. Scheiber C, Meyer ME, Dumitresco B, Demangeat JL, Schneegans O, Javier RM, et al: The pitfalls of planar three-phase bone scintigraphy in nontraumatic hip avascular osteonecrosis. *Clin Nucl Med.* 1999; 24(7): 488-94.
7. Scully SP, Aaron RK, Urbaniak JR: Survival analysis of hips treated with core decompression or vascularized fibular grafting because of avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1998; 80(9): 1270-5.
8. Shimizu K, Moriya H, Akita T, Sakamoto M, Suguro T: Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76(2): 215-23.
9. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, et al: Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 2005; 352(22): 2294-301.
10. Al Ghumlas AK, Abdel-Gader AG, Al Faleh FZ: Natural anticoagulants and fibrinolytic activity following interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(4): 263-7.
11. Borg FA, Isenberg DA: Syndromes and complications of interferon therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19(1): 61-6.
12. Dudley FJ, Scheuer PJ, Sherlock S: Natural history of hepatitis-associated antigen positive chronic liver disease. *Lancet.* 1972; 2(7792): 1388-93.
13. Mankin HJ: Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992; 326(22): 1473-9.
14. Hasan SS, Romeo AA: Nontraumatic osteonecrosis of the humeral head. *J Shoulder Elbow Surg.* 2002; 11(3): 281-98.
15. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME: Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32(2): 94-124.
16. Hattrup SJ, Cofield RH: Osteonecrosis of the humeral head: relationship of disease stage, extent, and cause to natural history. *J Shoulder Elbow Surg.* 1999; 8(6): 559-64.
17. Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR: Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 2004; 35(3): 265-71.
18. Gueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P: Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; (386): 19-33.
19. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Cosco L, Concia E, Ferraro T, et al: Hazards of interferon therapy for HBV-seronegative chronic hepatitis. *Lancet.* 1989; 2(8668): 926.
20. Kassianides C, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH: Alpha interferon therapy in patients with decompensated chronic type B hepatitis. In: Zuckerman AJ, editor. *Viral hepatitis and liver disease.* Nueva York: Alan R. Liss; 1988: 840-3.
21. Ruiz-Moreno M, Carreño V, Rúa MJ, Cotonat T, Serrano B, Santos M, et al: Increase in triglycerides during alpha-interferon treatment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 1992; 16(3): 384.
22. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. *Tratamiento con interferón en las hepatitis crónicas.* Madrid: Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo.
23. Aaron RK: Osteonecrosis: etiology, pathophysiology, and diagnosis. In: Callahan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE. *The adult hip.* Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1998: 451-66.
24. Ficat RP: Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1985; 67(1): 3-9.
25. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, et al: 45-Year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med.* 2000; 132(2): 105-11.
26. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC: Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998; 27(1): 209-12.
27. Poynard T, Bedossa P, Opolon P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet.* 1997; 349(9055): 825-32.
28. Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001; 345(1): 41-52.
29. Sinha P, Kim A, Freeman LM: Symmetric avascular necrosis of the shoulders and hips in sickle cell disease. *Clin Nucl Med.* 1999; 24(6): 445.
30. Adverse Drug Reactions Advisory Committee: Avascular necrosis with interferon alfa-2b in CML. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin.* 2005; 24(2): 6.