

Terapia con células madre en la osteonecrosis de la cabeza femoral

Stem Cell Therapy in Osteonecrosis of the Femoral Head

Ana María Núñez Castillo^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5450-6523>

Ricardo Zavaleta Alfaro¹ <https://orcid.org/0000-0003-3213-4153>

¹Universidad Privada Antenor Orrego. Facultad de Medicina Humana Trujillo, Perú

*Autor para la correspondencia: ana_nc4@hotmail.com

RESUMEN

Objetivos: Describir el efecto terapéutico del uso de células madre en el manejo de la osteonecrosis de la cabeza femoral.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las distintas bases de datos como Pubmed/MEDLINE, BVS y Cochrane de los últimos 10 años, incluyéndose estudios relevantes de metaanálisis, ensayos clínicos y revisiones. Además, se revisó la página electrónica oficial de la Organización Mundial de la Salud para referencias adicionales. Las palabras de búsqueda fueron: (“Stem Cells” OR “Stem Cell Transplantation”[Mesh] OR “Mesenchymal Stem Cell Transplantation”[Mesh] OR Hematopoietic Stem Cell Transplantation”[Mesh] OR Cell-and Tissue-Based Therapy”[Mesh] “Multipotent Stem Cells”[Mesh] OR “Embryonic Stem Cells”[Mesh]) AND (“Osteonecrosis”[Mesh] OR “Femur Head Necrosis”[Mesh] “osteonecrosis of the femoral head” OR “Femoral head”). Incluimos un total de 7 estudios. 2 metaanálisis, 2 artículos de revisión, 2 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y un estudio de evidencia.

Resultados: Todos los estudios evidenciaron que la terapia con células madre en el manejo de la osteonecrosis de la cabeza femoral es segura y efectiva. El tratamiento combinado de descompresión central más implantación de células madre mostró mayor efectividad.

Conclusiones: La terapia con células madre es una opción terapéutica para tratar la osteonecrosis de la cabeza femoral, sobre todo en etapas tempranas. La combinación de descompresión central más la infiltración de células madre en la zona necrótica produce mejoría de la sintomatología y contiene el progreso de la enfermedad.

Palabras clave: células madre; osteonecrosis de la cabeza femoral; medicina regenerativa.

ABSTRACT

Objectives: To describe the therapeutic effect of the stem cell use in managing osteonecrosis of the femoral head.

Methods: A search was carried out in the different databases as Pubmed / MEDLINE, BVS and Cochrane for the last 10 years, including relevant meta-analysis studies, clinical trials and reviews. In addition, the official website of the World Health Organization was checked for additional references. The search words were: (“ Stem Cells ”OR“ Stem Cell Transplantation ”[Mesh] OR“ Mesenchymal Stem Cell Transplantation ”[Mesh] OR Hematopoietic Stem Cell Transplantation” [Mesh] OR Cell-and Tissue-Based Therapy ”[Mesh] “Multipotent Stem Cells” [Mesh] OR “Embryonic Stem Cells” [Mesh]) AND (“Osteonecrosis” [Mesh] OR “Femur Head Necrosis” [Mesh] “osteonecrosis of the femoral head” OR “Femoral head”). We include a total of 7 studies, 2 meta-analyzes, 2 review articles, 2 controlled and randomized clinical trials, and one evidence study.

Findings: All the studies showed that stem cell therapy in managing osteonecrosis of the femoral head is safe and effective. The combined treatment of central decompression plus stem cell implantation showed greater effectiveness.

Conclusions: Stem cell therapy is a therapeutic option to treat osteonecrosis of the femoral head, especially in the early stages. The combination of central decompression plus the infiltration of stem cells in the necrotic area produces an improvement in the symptoms and contains the progress of the disease.

Keywords: stem cells; osteonecrosis of the femoral head; regenerative medicine.

Recibido: 29/8/2020

Aprobado: 5/9/2020

Introducción

La osteonecrosis de la cabeza femoral es una afección de origen multifactorial que aqueja principalmente a jóvenes. Con el avance de la enfermedad ocurre el colapso de la cabeza femoral y la osteoartritis secundaria resultante, lo que obliga, en dependencia del nivel del dolor y de la incapacidad del paciente, a proponer la realización de una cirugía. Es por esto que el tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad se basa en la prevención del colapso de la cabeza del fémur y la preservación de la articulación. Dentro de los tratamientos tradicionales se utiliza la descompresión central mediante perforación retrógrada de la región necrótica. Estudios recientes han demostrado que el combinar este manejo con la infiltración de células madre por diferentes métodos mejora sustancialmente la sintomatología del paciente y retarda el progreso de la enfermedad.⁽¹⁾

La terapia con células madre, hoy en día, ha generado un particular interés entre los especialistas debido a sus peculiares características y al gran número de beneficios que ofrece. En traumatología esta terapia ha sido utilizada en diferentes enfermedades en las que el tratamiento no tiene el éxito esperado, por ejemplo, defectos óseos grandes, osteonecrosis, falla de unión de las fracturas, osteoartritis, y ruptura de tendones. Generalmente, la fuente de células madre adultas que se utilizan con mayor frecuencia son la medula ósea y el tejido adiposo.⁽²⁾

Algunas investigaciones han reportado resultados favorables con respecto al uso de esta terapia utilizando diferentes métodos, sin embargo, aún existen ciertas controversias debido a que algunos autores no han hallado resultados significativos estadísticamente a favor del uso de células madre, e incluso intervienen conflictos éticos sobre el uso de células madre embrionarias.⁽³⁾ Por

este motivo el objetivo de esta revisión fue conocer el efecto terapéutico que tiene la terapia con células madre en la osteonecrosis de la cabeza femoral.

Osteonecrosis de la cabeza femoral

La osteonecrosis de la cabeza femoral se define como la muerte de tejido óseo que compromete la cabeza del fémur debido a un evento isquémico. De acuerdo a su etiología, la causa más común es de origen traumático, ya sea fractura o luxación, tanto del cuello como de la cabeza femoral respectivamente; o de naturaleza idiopática o no traumática, como el uso crónico de esteroides y el consumo excesivo de alcohol.^(4,5,6,7)

Se estima que la incidencia anual en Estados Unidos se encuentra en un rango aproximado entre 20 000 y 30 000 casos nuevos. Se ha demostrado que la proporción de hombres - mujeres ronda las cifras de 3-1 a 5-1, con una marcada prevalencia en hombres.^(8,9)

El mecanismo de inicio de la osteonecrosis de la cabeza femoral involucra la alteración en su flujo sanguíneo intravascular. Estas alteraciones de etiología traumática pueden incluir traumas físicos, enfermedades por descompresión o radiación. Con respecto a la etiología idiopática o no traumática, existen teorías que apoyan la aparición de una coagulopatía y otras que refieren la interrupción del flujo sanguíneo a la compresión extravascular.^(10,11)

El diagnóstico puede realizarse mediante radiografías simples, pero estas, generalmente, son insuficientes para un diagnóstico temprano, por lo que la resonancia magnética es considerada el *Gold* estándar para la detección, para el diagnóstico temprano y progresión de la enfermedad.^(12,13)

Con respecto a las estrategias terapéuticas, tienen como objetivo preservar la articulación en la medida en que se pueda realizar el diagnóstico ante la aparición de una zona de necrosis y la pérdida de congruencia articular. Consisten en descompresiones de la médula ósea, osteotomías alrededor de la cadera, injertos vasculares o no vasculares. Además, tenemos la artroplastia total de cadera,

cuyos resultados muestran un manejo superior del dolor y buen pronóstico en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad.^(14,15,16)

Terapia con células madre

Las células madre son células del organismo no especializadas, aptas para diferenciarse en cualquier tipo celular y dar origen a los diferentes tejidos y órganos que conforman el cuerpo humano. Para que una célula madre se especialice debe pasar por distintos pasos, disminuyendo su potencia de desarrollo con cada uno de ellos.⁽¹⁷⁾

Después del nacimiento y en la vida adulta, las células madre están distribuidas en órganos específicos y cumplen una función primordial en la reparación de estos cuando son lesionados. Estas células son capaces de proliferar vastamente, es decir, tienen la capacidad de autorrenovación, clonación, y son potencialmente diferenciables en tipos celulares específicos. Según su origen y derivación, las células madre presentan diferente capacidad de diferenciación, existen 5 grupos: células totipotentes, células pluripotentes, células multipotentes, células oligopotentes y células unipotentes. Además, conforman 4 grupos según su origen: células madre embrionarias, células madre adultas, células madre residentes en tejidos y células madre pluripotenciales inducidas.^(17,18,19)

Algunos autores han realizado diferentes aplicaciones en traumatología utilizando células madre que han mostrado resultados promisorios, como en el tratamiento de defectos de huesos largos, tratamiento en fracturas, en la regeneración del cartílago y en la regeneración del tendón. También se realiza en el tratamiento de la osteonecrosis, ya que el tejido necrótico presenta pobres células osteoprogenitoras.⁽²⁰⁾ Otros, por el contrario, no han encontrado diferencias entre el manejo habitual y esta propuesta.

En la actualidad, la medicina moderna tiene el reto de generar nuevas estrategias de manejo para las múltiples enfermedades, si bien es cierto que aún existe la incertidumbre de la seguridad de esta terapia, ya que las células madre podrían presentar una inestabilidad genética e inducir crecimientos de tumores. Otro

aspecto aún controversial es el uso de las células madre embrionarias por los conflictos éticos que esta terapia propicia, sin embargo, estos podrían evitarse con el uso de las células madre pluripotenciales inducidas que presentan características similares.

Terapia de células madre en la osteonecrosis de cabeza femoral

En esta enfermedad ocurre la muerte de los osteocitos y la modificación estructural del órgano, que conlleva al colapso de la cabeza femoral y la osteoartritis. La población afectada son jóvenes que requerirán tempranamente una artroplastia total de cadera. Dentro de la patogénesis de esta afección se ha identificado que existe una reducida población de células osteoprogenitoras en el tejido necrótico de esa parte del fémur impidiendo que el defecto óseo que se crea se rellene rápido, lo que origina el colapso de la cabeza femoral. He aquí el porqué del razonamiento de aplicar la terapia con células madre que se ha descrito en algunos estudios donde se observaron resultados positivos,⁽²¹⁾ sin embargo, otras investigaciones no pudieron respaldar tales efectos, por lo que aún este tema sigue siendo motivo de discusión. A continuación, se describen algunos de los estudios más relevantes de los últimos años.

Seguridad y eficacia del tratamiento

En el año 2019, en un estudio de prueba de evidencia donde incluyeron 5 pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral a quienes se les realizó descompresión central más la implantación de una única dosis de (40×10^6) de células madre mesenquimales autólogas expandidas ex vivo en la región necrótica y a los cuales se les realizó seguimiento hasta los 54 meses, se demostró que la terapia fue segura y eficaz, puesto que mejoró sustancialmente el dolor.⁽²²⁾

Se determinó también el efecto benéfico del tratamiento combinado de soporte mecánico más infusión de células madre de sangre periférica mediante la arteria femoral circunfleja medial en el avance de la osteonecrosis de la cabeza femoral. En un estudio específico se concluyó que la infusión de células madre mejora la eficacia del soporte mecánico en el manejo de la osteonecrosis de la cabeza

femoral, por lo tanto, el tratamiento combinado es una buena opción en etapas tempranas de esta enfermedad.⁽²³⁾

Con la finalidad de hallar el tratamiento más eficaz en las etapas tempranas de la osteonecrosis femoral se realizó un ensayo clínico, en el que se concluyó que los pacientes con un mayor número de células trasplantadas presentaron mejores resultados que aquellos que tenían menor cantidad de células madre en la cresta iliaca y, por ende, el número de células al momento del trasplante fue menor.⁽²⁴⁾

Mejora del dolor y la supervivencia

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos controlados y aleatorizados hasta 2018 que evaluaron los resultados de la descompresión central más implante de células madre como tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral, sus resultados fueron medidos a través de la escala analógica visual a los 6 meses, al año y a los 2 años. Se analizaron en total 14 estudios con 540 participantes, los cuales fueron divididos en 2 grupos con respecto al tratamiento que recibieron. Un grupo se sometió a descompresión central más implantación de células madre y otro, solo a descompresión central. En todas las mediciones se registró una disminución en el puntaje de la escala analógica visual, así como un descenso en el total de caderas sometidas a artroplastia total en el primer grupo, por lo tanto, se concluyó que el uso adicional de células madre en los pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral tiene mejor resultado en la disminución del dolor y la clínica en general,⁽²⁵⁾ además, se realizó una revisión donde no solo se encontró que la terapia de células madre ayuda en la disminución del dolor, sino que, además, mejora la movilidad de la articulación; asimismo los pacientes presentaron progresión tardía de la enfermedad.⁽²⁶⁾

En un metaanálisis con la finalidad de describir la información obtenida acerca del uso de la medicina regenerativa en comparación con el tratamiento habitual de descompresión del núcleo en la osteonecrosis de la cabeza femoral, se incluyeron en total 48 estudios que trataron a los pacientes con implantación o infiltración intraarterial de células madre mesenquimales, implantación de moléculas bioactivas o plasma rico en plaquetas. Los resultados informaron una tasa de supervivencia del 80 % a los 10 años de seguimiento. Asimismo, se halló

mayor beneficio cuando la descompresión central se combinaba con alguna técnica regenerativa.⁽²⁷⁾

En una revisión en el 2018 con el fin de estudiar el beneficio ofrecido por las células madre en el manejo de la osteonecrosis de cabeza femoral se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane Library entre los años 2006 a 2017, se incluyeron en total 9 ensayos clínicos con grupo control. Se llegó a la conclusión que hasta la actualidad varios estudios han comprobado los buenos resultados obtenidos con la terapia de células madre en el manejo de la osteonecrosis de cabeza femoral, sin embargo, el principal problema lo representan los métodos que se siguen para la aplicación de esta terapia. Se ha demostrado que las células madre mesenquimales en el proceso sufren disminución de la viabilidad lo que continúa siendo un reto para los investigadores.⁽²⁸⁾

En los últimos 10 años se han realizado varios estudios tipo metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados y revisiones los cuales, en su mayoría, registraron beneficios con la terapia de células madre en sus diferentes modalidades, sobre todo cuando se ejercía un tratamiento combinado de descompresión central e implantación de estas células. De igual forma mencionan que un método que proporcione el mantenimiento y la viabilidad, así como una adecuada cantidad de células madre es aún mejor, por eso recomiendan en general una cantidad superior a 10^6 de células madre en cada trasplante.

Conclusiones

La osteonecrosis de la cabeza femoral es una afección poco frecuente en comparación con otras enfermedades agudas o crónicas de gran impacto a nivel mundial; sin embargo, reviste vital importancia debido a que la gran mayoría de los afectados pueden desarrollar incapacidad temporal o permanente, lo que constituye un problema de salud pública relevante.

El tratamiento de la osteonecrosis de cabeza de fémur dependerá de evaluación médica de las características presentes en cada paciente, por lo que la elección de una terapia conservadora o quirúrgica involucrará tanto las recomendaciones médicas como la decisión del paciente, por otro lado es importante resaltar que diversos estudios han concluido que las terapias conservadoras no han demostrado mejor resultado que las quirúrgicas.

Las enfermedades valoradas para la aplicación de la terapia con células madre son aquellas con defectos óseos sustanciales, las fallas en la unión de fracturas, osteonecrosis, osteoartritis, defecto osteocondral focal, rotura del manguito rotador y ruptura del tendón.

La terapia con células madre en la osteonecrosis de la cabeza femoral es una opción segura y eficaz, que disminuye la progresión de la enfermedad.

El tratamiento combinado de descompresión central más infiltración de células madre ofrece mayor beneficio en el alivio de la sintomatología comparado con la descompresión central sola.

Un método de aplicación y manejo adecuado que conserve la viabilidad y la capacidad regenerativa de las células madre, así como la aplicación de una cantidad adecuada de estas células garantiza una mayor eficacia en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral.

Referencias bibliográficas

1. Pepke W, Kasten P, Beckmann NA, Janicki P, Egermann M. Core Decompression and Autologous Bone Marrow Concentrate for Treatment of Femoral Head Osteonecrosis: A Randomized Prospective Study. Orthop Rev (Pavia). 2016 Mar [citado 25 Jun 2020];8(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821226/>
2. Im GI. Clinical use of stem cells in orthopaedics. Eur Cell Mater. 2017;33:183-96.

3. Kolios G, Moodley Y. Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. RES. 2013;85(1):3-10.
4. Narayanan A, Khanchandani P, Borkar RM, Ambati CR, Roy A, Han X, *et al.* Avascular Necrosis of Femoral Head: A Metabolomic, Biophysical, Biochemical, Electron Microscopic and Histopathological Characterization. Sci Rep. 2017 Sep [citado 21 Jun 2020];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587540/>
5. Barney J, Piuizzi NS, Akhondi H. Femoral Head Avascular Necrosis. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546658/>
6. Adesina O, Brunson A, Keegan THM, Wun T. Osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: prevalence, comorbidities, and surgical outcomes in California. Blood Adv. 2017 Jul;1(16):1287-95.
7. Jaffré C, Rochefort GY. Alcohol-induced Osteonecrosis - dose and duration effects. Int J Exp Pathol. 2012 Feb;93(1):78-9.
8. Vardhan H, Tripathy SK, Sen RK, Aggarwal S, Goyal T. Epidemiological Profile of Femoral Head Osteonecrosis in the North Indian Population. Indian J Orthop. 2018;52(2):140-6.
9. Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. Mod Rheumatol. 2015 Mar;25(2):278-81.
10. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. EFORT Open Rev. 2019 Mar;4(3):85-97.
11. Rego P, Mascarenhas V, Collado D, Coelho A, Barbosa L, Ganz R. Arterial Topographic Anatomy Near the Femoral Head-Neck Perforation with Surgical Relevance. J Bone Joint Surg Am. 2017 Jul;99(14):1213-21.
12. Arbab D, König DP. Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2016 Ene;13(3):31-8.
13. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. World J Orthop. 2015 Sep;6(8):590-601.
14. Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Fukushi J, Hamai S, *et al.* Long-term hip survival and factors influencing patient-reported outcomes after

transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head: A minimum 10-year follow-up case series. *Mod Rheumatol*. 2020 Ene;30(1):184-90.

15. Suksathien Y, Sueajui J. Mid-term results of short stem total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Hip Int*. 2019 Nov;29(6):603-8.

16. Ünal MB, Cansu E, Parmaksızoğlu F, Cift H, Gürcan S. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting: Results of 7.6-year follow-up. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016 Oct;50(5):501-6.

17. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Feb [citado 19 Jun 2020];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390367/>

18. Efthymiou AG, Chen G, Rao M, Chen G, Boehm M. Self-renewal and cell lineage differentiation strategies in human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2014 Sep;14(9):1333-44.

19. Wagers AJ. The stem cell niche in regenerative medicine. *Cell Stem Cell*. 2012 Abr;10(4):362-9.

20. Aoyama T, Goto K, Kakinoki R, Ikeguchi R, Ueda M, Kasai Y, *et al*. An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Ago;20(4):233-42.

21. Daltro GC, Fortuna V, de Souza ES, Salles MM, Carreira AC, Meyer R, *et al*. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Res Ther*. 2015 May;6:110.

22. Wang Z, Sun Q-M, Zhang F-Q, Zhang Q-L, Wang L-G, Wang W-J. Core decompression combined with autologous bone marrow stem cells versus core decompression alone for patients with osteonecrosis of the femoral head: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2019 Sep;69:23-31.

23. Andriolo L, Merli G, Tobar C, Altamura SA, Kon E, Filardo G. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2018;42(7):1689-704.

24. Zhao L, Kaye AD, Kaye AJ, Abd-Elseyed A. Stem Cell Therapy for Osteonecrosis of the Femoral Head: Current Trends and Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 May;22(6):41.
25. Li R, Lin Q-X, Liang X-Z, Liu G-B, Tang H, Wang Y, et al. Stem cell therapy for treating osteonecrosis of the femoral head: From clinical applications to related basic research. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Oct [citado 25 Jun 2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6202807/>
26. Mardones R, Camacho D, Monsalvo F, Zulch N, Jofre C, Minguell JJ. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by core decompression and implantation of fully functional ex vivo-expanded bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a proof-of-concept study. *Stem Cells Cloning.* 2019 Mar;12:11-6.
27. Mao Q, Wang W, Xu T, Zhang S, Xiao L, Chen D, et al. Combination Treatment of Biomechanical Support and Targeted Intra-arterial Infusion of Peripheral Blood Stem Cells mobilized by granulocyte-colony stimulating factor for the Osteonecrosis of the Femoral Head: a randomised controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2015 Abr;30(4):647-56.
28. Lim YW, Kim YS, Lee JW, Kwon SY. Stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head. *Exp Mol Med.* 2013 Nov;45(11):e61.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. El financiamiento fue propio del autor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Ana Núñez Castillo. Realizó la propuesta de revisión, la búsqueda de la información y la elaboración del informe final.

Ricardo Zavaleta Alfaro. Realizó la búsqueda de la información y la elaboración del informe final.