

## Aplicabilidad de análogos de la prostaglandina I<sub>2</sub> en el tratamiento del síndrome de edema de médula ósea de la cabeza femoral. Caso clínico

### Applicability of prostaglandin I<sub>2</sub> analogs in the treatment of bone marrow edema syndrome of the femoral head. Clinical case

Pellicer García V, Gutiérrez Carbonell P, Vidal Catalá J

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante, España.

#### Resumen

**Objetivo:** Mostrar nuestra experiencia con el uso de la prostaciclina en el tratamiento del síndrome de edema de médula ósea de la cabeza femoral.

**Material y método:** Se evalúa retrospectivamente la efectividad de la infusión intravenosa de prostaciclina en un caso clínico de una mujer de 40 años de edad con síndrome de edema de médula ósea de cabeza femoral, con pruebas de imagen (radiografía y resonancia magnética) y escalas analógicas (EVA) y funcionales (Harris).

**Resultados:** Se objetivó la prácticamente plena resolución del edema óseo en resonancia magnética a las seis semanas de la infusión, con mejoría significativa tanto de la escala analógica como de la funcional. En el control clínico y radiográfico a los cuatro meses la paciente estaba asintomática, sin evidencia de osteonecrosis.

**Conclusión:** Los análogos de la prostaglandina I<sub>2</sub> podrían tener beneficio terapéutico en los síndromes de malperfusión ósea, si bien son necesarios más estudios para determinar su efectividad real.

**Palabras clave:**

Edema médula ósea, osteonecrosis avascular, prostaglandina.

#### Abstract

**Objective:** To show our experience with the use of prostacyclin in the treatment of bone marrow edema syndrome of the femoral head.

**Material and method:** We retrospectively evaluated the effectiveness of intravenous infusion of prostacyclin in a case of a 40 year old woman with bone marrow edema syndrome of the femoral head, with imaging techniques (x-ray and MRI), pain scale (VAS) and functional scale (Harris).

**Results:** We achieved nearly complete resolution of bone edema on MRI at seis weeks after infusion, with significant improvement of both the pain and the functional scale. At the clinical and radiographic control after four months the patient is asymptomatic, without evidence of osteonecrosis.

**Conclusion:** Prostaglandin I<sub>2</sub> analogues may have therapeutic benefit in bone malperfusion syndromes, although more research is necessary to determine its real effectiveness.

**Key-words:**

Bone marrow edema, avascular osteonecrosis, prostaglandin.

#### Introducción

El síndrome de edema de médula ósea es un término radiológico que define un patrón óseo de edema intersticial difuso evidenciable mediante resonancia magnética en diversas enti-

dades caracterizadas por malperfusión ósea [1]. La localización anatómica más frecuente es la cabeza femoral. Puede tratarse de un proceso benigno, conocido también como osteoporosis transitoria de cadera, o suponer un estadio inicial de la osteonecrosis avascular progresiva y potencialmente irreversible. La diferenciación entre ambas entidades no es sencilla, dado que habitualmente el diagnóstico del síndrome de edema de médula ósea solo puede realizarse de forma retrospectiva en aquellos casos que no han evolucionado a os-

#### Correspondencia

V Pellicer García

Hospital Virgen de los Lirios, 1ª Planta B.

Caramanxel s/n, 03804 Alcoy, Alicante, España.

e-mail: pellicer\_vicgar@gva.es, vipegar@hotmail.com

teonecrosis. Dado que el pronóstico de ambas entidades es opuesto, parece razonable el tratamiento del síndrome de edema de médula ósea en aquellos pacientes sintomáticos o con factores de riesgo de progresión a osteonecrosis.

Los análogos de la prostaglandina I<sub>2</sub> (prostaciclina) se han empleado en el tratamiento de enfermedades arteriales oclusivas periféricas secundarias a arterioesclerosis, en la angiopatía diabética y también en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, en la enfermedad de Raynaud o en las crisis venoclusivas de la anemia de células falciformes. Su potencial aplicación a patologías de malperfusión ósea es todavía objeto de investigación [2-4]. Se postula que los análogos de la prostaglandina I<sub>2</sub> favorecerían la restauración de la perfusión ósea al mejorar las propiedades reológicas de la microcirculación capilar terminal, dado que han demostrado en diferentes estudios inducir vasodilatación capilar, reducir la permeabilidad capilar, inhibir la agregación plaquetaria y disminuir la concentración de radicales libres de oxígeno y leucotrienos [3].

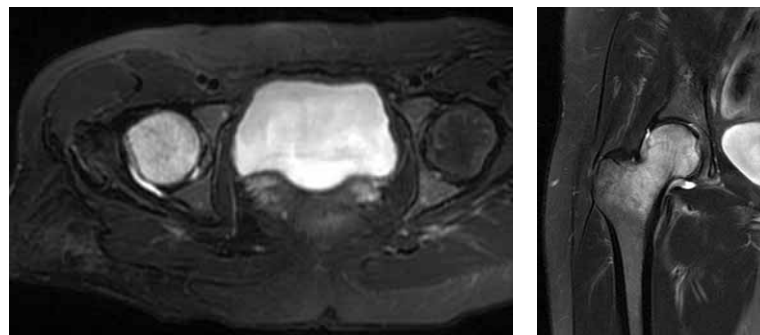
El objetivo del presente trabajo es mostrar la experiencia en nuestro centro de un caso de síndrome de edema de médula ósea de cabeza femoral.

### I Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 40 años con coxalgia no traumática aguda derecha con menos de dos semanas de evolución, sin mejoría tras la administración de antiinflamatorios no esteroideos y reposo, con cojera y limitación de la movilidad, con flexión máxima de 90° respecto a los 140° de la cadera contralateral sana, abducción máxima de 20° respecto a los 45° de la cadera contralateral sana y rotación interna limitada por dolor a los 20° respecto a 30° de la cadera contralateral sana en flexión. La paciente no refería ningún desencadenante conocido. Como único dato relevante asociaba una pérdida marcada de peso por régimen estricto, sin supervisión médica, sin síndrome constitucional asociado ni otra sintomatología orgánica. Había perdido más de 20 kg. en un periodo de tres meses, pasando de un peso inicial de 66 kg. a 44 kg., lo que suponía pasar de un índice de masa corporal (IMC) de 27 a 18. La puntuación del dolor en la escala visual analógica (EVA) fue de 6 y la puntuación en la escala de cadera de Harris fue de 68 puntos.

Se solicitó un estudio radiográfico convencional, dentro de la normalidad, y un estudio con resonancia magnética, donde se identificó edema óseo extenso en cabeza y cuello femorales derechos (Figura 1).

Se inició tratamiento farmacológico oral con antiinflamatorios inhibidores selectivos COX-2 (etoricoxib 60 mgr /



**Fig. 1.** A) Secuencia axial T2 con supresión grasa en la que se aprecia edema en cabeza y cuello femorales derechos. No se evidencian líneas hipointensas que sugieran osteonecrosis. B) Imagen coronal en T2 con supresión grasa, donde se aprecia la extensión del edema a zona intertrocantérica.

día), se indicó carga parcial (solo 50% de su peso corporal) y se prescribieron heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina 40 mgr / 1 inyección diaria).

Al no experimentar mejoría clínica tras cuatro semanas, se decidió el empleo de la perfusión endovenosa de un análogo de la prostaciclina: Iloprost trometamol (Schering AG, Alemania). La perfusión intravenosa diluida de Iloprost se realizó de forma ambulatoria, en hospital de día, durante un periodo de seis horas en cinco días consecutivos. Una ampolla de 0,5 ml (50 microgramos) de Iloprost trometamol era diluida diariamente en 250 ml de suero salino fisiológico 0,9% y administrada mediante una bomba de perfusión intravenosa. La dosis se ajustó en función del peso corporal del paciente y de la tolerancia individual dentro del intervalo 0,5 - 2,0 nanogramos Iloprost / Kg peso corporal / min, según las recomendaciones especificadas en la ficha técnica del producto.

La paciente experimentó náuseas y un episodio de vómito el primer día de infusión que cedió espontáneamente. Alcanzada la dosis máxima, experimentó cefalea holocraneal, que cedió con la administración de paracetamol vía oral.

Refirió una mejoría significativa de la sintomatología tras las primeras dos semanas de la infusión, pasando de un valor de 6 en la EVA a 3. Se registró también una mejoría en la escala de caderas de Harris de 68 a 91 puntos a las dos semanas tras finalizar el tratamiento. El arco de movimiento en la cadera derecha en la segunda semana post-infusión fue de: flexión 110°, abducción 30°, rotación interna en flexión 30° y rotación externa en flexión 60°.

Se realizó estudio con RM en la segunda semana post-infusión, donde se evidenció una gran mejoría del edema, especialmente en cabeza femoral, persistiendo áreas de edema en cuello y región intertrocantérica. Se retiró el tratamiento



**Fig. 2.** A) Imagen coronal T1 a las seis semanas post-infusión, en la que se aprecia resolución del edema. B) Radiografía antero-posterior a los cuatro meses de seguimiento.

con heparina de bajo peso molecular, manteniendo el tratamiento con antiinflamatorio selectivo de COX-2, y se autorizó la carga completa, con restricciones laborales y deportivas. Se repitió la RM a las seis semanas tras la infusión con Iloprost, objetivándose la práctica resolución del cuadro (Figura 2). La paciente se encuentra actualmente asintomática, con un balance articular y fuerza normales, y sin precisar medicación. Se realizó control radiográfico a los cuatro meses de iniciado el cuadro, sin objetivarse indicios de osteonecrosis avascular.

## I Discusión

La etiopatogenia de los síndromes de malperfusión ósea es incierta. Es frecuentemente idiopática, aunque se consideran posibles agentes etiológicos los traumatismos, ciertos tratamientos farmacológicos como esteroides y antirretrovirales, sustancias tóxicas (alcohol, tabaco), coagulopatías y enfermedades hematológicas como la anemia de células falciformes, y menos frecuentemente, metabopatías (enfermedad de Gaucher, hiperuricemia, dislipemia), enfermedades autoinmunes (lupus), enfermedades inflamatorias intestinales, radiación local y quimioterapia [2]. En nuestra paciente, aunque no se identificó ningún factor etiológico, los autores se plantean si la pérdida significativa de peso pudo desencadenar el cuadro, por la posible alteración del metabolismo fosfolipídico de la médula ósea.

En el síndrome de edema de médula ósea se produce una reducción en la perfusión local por vasoconstricción, trombosis y microinfartos, acompañada de coagulopatía e hipertrofia grasa; un patrón patológico que en última instancia

conduce a la isquemia y al incremento en la permeabilidad vascular, provocando un edema intersticial que causa aumento de la presión intramedular y dolor. Este aumento de la presión intramedular reduce a su vez la perfusión local, estableciéndose así un círculo vicioso. Tradicionalmente se ha considerado que el síndrome de edema de médula ósea representa un estadio inicial de la osteonecrosis avascular, si bien algunos estudios cuestionan este planteamiento [5].

Clínicamente se manifiesta por dolor sordo de características mecánicas, a nivel inguinal, en ocasiones irradiado a rodilla o nalga ipsilaterales, que aumenta con la actividad y la carga de peso, y mejora discretamente con el reposo. A la exploración, tanto la movilidad activa como pasiva están limitadas, especialmente la rotación interna y la abducción.

Los estudios radiográficos son frecuentemente normales, siendo identificable solo en una resonancia magnética. Dado que no existe un patrón radiológico patognomónico, el diagnóstico inicial resulta confuso. Las características básicas para el diagnóstico radiográfico del síndrome de edema de médula ósea comprenden su localización, preferentemente la región antero-superior de la cabeza femoral, si bien puede comprender toda la cabeza femoral con extensión a la región cervical, el contorno difuso y la homogeneidad de señal dentro de la zona afectada, con intensidad de señal baja en la secuencia T1, señal intermedia-alta en la secuencia T2 y señal muy alta en la secuencia supresión grasa (STIR) [1][6].

Se han descrito algunos hallazgos en resonancia magnética que orientarían el diagnóstico hacia osteonecrosis avascular en lugar de síndrome de edema de médula ósea, como la extensión a cuello femoral, la presencia de áreas subcondrales de baja intensidad de al menos 4 mm de espesor y 12,5 mm de longitud, una duración superior a 11 semanas y el llamado signo de la doble línea [1][6]. El mencionado signo resulta de la visualización de una zona transicional entre las áreas de resorción ósea y curación ósea, y podría representar un signo precoz irreversible de osteonecrosis avascular.

En el estadiaje se emplea, frecuentemente, la clasificación ARCO (*Association Research Circulation Osseous*), de valor terapéutico y pronóstico, utilizada frecuentemente en el estadiaje de la osteonecrosis avascular. El síndrome de edema de médula ósea correspondería con el estadio I de la clasificación ARCO. Los estadios 0 - II son estadios pre-colapso de la osteonecrosis avascular, potencialmente reversibles mediante tratamientos no quirúrgicos. Los estadios 0-I son prerradiográficos, mientras que en el estadio II de la clasificación ARCO las radiografías mostrarían esclerosis, osteolisis y osteoporosis focal. El signo de la uñada (o *crescent*

*sign*) es característico del estadio III, mientras que en el estadio IV es posible identificar cambios artrósicos [7].

La mayoría de las terapias no quirúrgicas no han demostrado capacidad curativa, solo alivio transitorio de la sintomatología. Las técnicas fisioterápicas podrían ser útiles para preservar el rango de movimiento y prevenir la atrofia muscular, mientras que las técnicas de medicina física (magnetoterapia, electroterapia, ondas de choque) carecen de estudios controlados que avalen su posible beneficio [7][8].

Se han empleado fármacos que influyen en el metabolismo lipídico, como fibratos para reducir la presión intraósea, y en el metabolismo óseo, como bifosfonatos, que reducirían la osteolisis mediante la inhibición de los osteoclastos, en ambos casos con resultados dispares en la literatura médica. También se han empleado fármacos que afectan a la coagulación sanguínea, como las heparinas de bajo peso molecular, en cuyo caso la enoxaparina parecería haber mostrado efectos positivos en estadios ARCO I y II administrada durante más de 12 semanas [7].

Entre las estrategias quirúrgicas, la descompresión se considera la técnica de elección en estadios iniciales de la enfermedad (ARCO estadios I y II). Su objetivo es reducir la presión intramedular y mejorar la microcirculación. Sin embargo, los resultados son variables. Aunque la descompresión puede favorecer el alivio sintomático y la resolución del edema óseo, asocia riesgos operatorios y obliga habitualmente a un periodo de descarga. Varios estudios han mostrado la dificultad para posicionar correctamente las brocas, de tal modo que incluso algunos trabajos afirman que menos del 20% de las perforaciones realmente consiguen incidir en el área edematizada. Al comparar la efectividad de las perforaciones respecto a la infusión endovenosa de Iloprost en el síndrome de edema de médula ósea de la cabeza femoral, se han obtenido iguales o mejores resultados con el empleo de Iloprost [9]. El trasplante de injertos osteocondrales autólogos también permite reducir la presión intramedular en estadios iniciales, aunque es un procedimiento complejo con resultados muy variables. Otras técnicas quirúrgicas más complejas incluyen el uso de injertos óseos vascularizados. En estadios avanzados de la enfermedad ARCO III y IV el tratamiento de elección es el reemplazo total de cadera.

El empleo de los análogos de la prostaglandina I<sub>2</sub> en los síndromes de malperfusión ósea surge tras objetivar que mejoraba las propiedades reológicas de la microcirculación capilar en otras patologías, fundamentalmente enfermedad vascular periférica. La prostaglandina I<sub>2</sub> (prostaciclina), la prostaglandina E<sub>2</sub> y el tromboxano A<sub>2</sub> son prostanoides, metabolitos activos derivados del ácido araquidónico. Los

prostanoides regulan la homeostasis vascular y desempeñan un papel relevante en los procesos de inflamación, modulación de la respuesta inmune, crecimiento tisular y regulación del ciclo celular. Mientras que el tromboxano A<sub>2</sub> es un potente vasoconstrictor y activador plaquetario, las prostaciclina causan vasodilatación e inhiben la activación y agregación plaquetarias. El mecanismo de acción de la prostaglandina I<sub>2</sub> es complejo y aún no completamente conocido, pero sus efectos están mediados por la activación del receptor IP [3]. Aunque Iloprost tiene una vida media corta *in vivo*, de aproximadamente 25 minutos, los hallazgos en resonancia magnética muestran beneficio hasta un máximo de seis meses tras su aplicación. Se documenta mejoría clínica en el plazo habitualmente de 7-10 días. La mayoría de los trabajos publicados en la literatura médica emplean pautas cortas de perfusión inferiores a una semana; sin embargo, la perfusión podría prolongarse hasta cuatro semanas de tratamiento [3].

El empleo endovenoso de análogos de prostaglandina I<sub>2</sub> en el síndrome de edema de médula ósea podría constituir una alternativa terapéutica válida, no invasiva, con escasas contraindicaciones y efectos secundarios leves habitualmente bien tolerados, independientemente de que dicha entidad sea o no un estadio precoz de la osteonecrosis avascular. Ha demostrado efectividad clínica en estadios 0, I y II ARCO.

Los autores reconocen las evidentes limitaciones del presente trabajo, al tratarse de un caso clínico aislado de tan solo cuatro meses de seguimiento. Del mismo modo, no es posible determinar el grado de efectividad absoluta de Iloprost, dado que transcurrieron dos semanas desde el diagnóstico hasta la perfusión de la medicación, y se instauraron otros tratamientos simultáneamente (descarga parcial, heparina de bajo peso molecular y un inhibidor selectivo de la COX-2). Por todo ello, reconocemos la necesidad de estudios clínicos aleatorizados prospectivos y mayor seguimiento para poder establecer la efectividad real de este tratamiento. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van de Berg B, Lecouvet F, Koutaissoff S. Bone marrow edema of the femoral head. *J Bone Joint Surg (Br)* 2007; 90-B:350-7.
2. Jäger M, Christoph Z, Bittersohl B. Efficiency of Iloprost treatment for osseous malperfusion. *Int Orthop* 2011, 35:761-5.
3. Jäger M, Tillmann FP, Thornhill TS. Rationale for prostaglandin I<sub>2</sub> in bone marrow edema. From theory to application. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R120.

4. Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg (Br)* 2005; 87-B:560-4.
5. Kim YM, Oh HC, Kim HJ. The pattern of bone marrow oedema on MRI in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg (Br)* 2000; 82-B:637-41.
6. Hayes CW, Conway WF, Daniel WW. MR imaging of bone marrow edema pattern: Transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome, or osteonecrosis. *Radio-graphics* 1993; 13:1001-11.
7. Amanatullah DF, Strauss EJ, Di Cesare PE. Current management options for osteonecrosis of the femoral head. Part 1. Diagnosis and nonoperative management. *Am J Orthop* 2011; 40:186-92.
8. Amanatullah DF, Strauss EJ, Di Cesare PE. Current management options for osteonecrosis of the femoral head. Part 2. Operative management. *Am J Orthop* 2011; 40:216-25.
9. Meizer R, Radda C, Stolz G. MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117:278-86.

---

#### **Conflicto de intereses**

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.