



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

TFG

**TRABAJO FIN DE GRADO**

---

**GRADO EN  
VETERINARIA**

# Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg- Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

**Alumno** Vega Sánchez Bosch

**Tutor** Raúl Timor Santamaría

**Curso académico 2020-21**



Facultad de Veterinaria  
y Ciencias Experimentales  
Universidad Católica de Valencia  
San Vicente Mártir



## Índice

<b>ÍNDICE</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>1.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
1.1.- SITUACIÓN ANATÓMICA DE LA ARTICULACIÓN COXOFEMORAL .....	7
1.2.- VASCULARIZACIÓN DE LA CABEZA FEMORAL .....	8
1.3.- SIGNOS CLÍNICOS .....	9
1.4.- ETIOLOGÍA .....	10
1.5.- PATOGÉNESIS .....	11
<b>2- OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>3.- MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>13</b>
3.1.- DISEÑO .....	13
3.2.- BÚSQUEDA DE LAS INVESTIGACIONES .....	13
3.3.- SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS .....	14
<b>4.- RESULTADOS</b>	<b>16</b>
4.1. RESULTADOS EN FACTORES DE RIESGO DE LCPD .....	20
4.2. RESULTADOS EN DIAGNÓSTICO DE LCPD .....	21
4.3. RESULTADOS EN TRATAMIENTOS DE LCPD.....	22
<b>5.- DISCUSIÓN</b>	<b>27</b>
5.1.- FACTORES DE RIESGO .....	27
5.2.- DIAGNÓSTICO.....	28
5.3.- TRATAMIENTOS .....	29
5.4.- LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	33
5.5.- IMPLICACIONES TEÓRICAS Y PRÁCTICAS .....	34
<b>6.- CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>36</b>



### Resumen

El objetivo del presente estudio fue analizar los factores de riesgo, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (LCPD) en perros, mediante una revisión sistemática de la literatura disponible. Se revisaron un total de 39 artículos que cumplían con los criterios establecidos. Se encontró que los principales factores de riesgo para el desarrollo de LCPD en perros fueron la raza y la edad, y el principal método diagnóstico fue la realización de radiografías. En cuanto al tratamiento, los más utilizados fueron los quirúrgicos, concretamente la osteotomía de la cabeza y el cuello femoral y el reemplazo total de la cadera. En la actualidad existe una línea de investigación en creciente auge para el tratamiento de LCPD basado en la implantación de células madre mesenquimales en el hueso necrótico. También se puede optar por aplicar una opción conservadora, basada principalmente en la administración de fármacos analgésicos y antiinflamatorios, junto con reposo y coaptación externa. Finalmente, existen otros tratamientos innovadores, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, que, pese a requerir de mayores investigaciones para contrastar su eficacia y seguridad, son opciones que podrían resultar exitosas para el tratamiento de LCPD en perros. Los resultados obtenidos pueden servir de punto de partida a investigadores y profesionales del ámbito clínico veterinario para tener presente toda la información actual sobre la LCPD y poder implementarla en el desarrollo de su trabajo.

*Palabras clave:* Legg-Calvé-Perthes, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento, perros.

### **Abstract**

The objective of the present study was to analyze the risk factors, diagnosis and treatment of Legg-Calvé-Perthes disease (LCPD) in dogs, through a systematic review of the available literature. A total of 39 articles that met the established criteria were reviewed. It was found that the main risk factors for the development of LCPD in dogs were breed and age, and the main diagnostic method was radiography. Regarding treatment, the most widely used were surgical ones, specifically osteotomy of the femoral head and neck and total hip replacement. At present there is a growing line of research for the treatment of LCPD based on the implantation of mesenchymal stem cells in necrotic bone. A conservative option can also be applied, based mainly on the administration of analgesic and anti-inflammatory drugs, together with rest and external coaptation. Finally, there are other innovative treatments, both surgical and non-surgical, which, despite requiring further research to verify their efficacy and safety, are options that could be successful for the treatment of LCPD in dogs. The results obtained can be useful as a starting point for researchers and professionals in the veterinary clinical field to keep in mind all the current information on LCPD and be able to implement it in the development of their work.

*Keywords:* Legg-Calvé-Perthes, risk factors, diagnostic, treatment, dogs.

## 1.- Introducción

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (LCPD), también conocida como necrosis avascular de la cabeza del fémur, necrosis aséptica de la cabeza del fémur o coxa plana, entre otras acepciones, es una anomalía del desarrollo con etiología compleja y patogénesis poco clara (Xu, Jiang et al., 2020); por lo que es difícil llegar a un diagnóstico temprano y establecer un tratamiento desde los primeros estadios de la enfermedad (Xu, Chen et al., 2020).

Esta patología recibe su nombre de los tres investigadores que la describieron en niños por primera vez, en el año 1910: Arthur Legg en Estados Unidos, Jacques Calvé en Francia y Georg Perthes en Alemania (Jankovits et al., 2012). Pero no fue descrita en perros hasta 25 años después, por John Francis Tutt en 1935 (Aguado y Goyenvalle, 2021).

La LCPD se caracteriza por un insulto isquémico en la cabeza femoral que resulta en una necrosis del hueso subcondral y colapso del mismo, provocando dolor y deformidad de la articulación coxofemoral (Lika et al., 2012; Parra-Castro et al., 2017; Rathed et al., 2020). Esta enfermedad afecta mayoritariamente a perros de razas pequeñas y enanas; entre las más susceptibles se encuentran los Yorkshire Terrier, West Highland White Terrier, Chihuahua, Pinscher y Caniche Toy (Jankovits et al., 2012; Trostel et al., 2004).

En un estudio (Eyarefe et al., 2019) realizado con 238 perros con lesiones óseas se encontró que el 15,6% de los perros jóvenes presentaron LCPD, siendo la patología con mayor prevalencia de las encontradas. Por otro lado, Henea et al. (2020) llevaron a cabo una investigación sobre 15 perros diagnosticados con lesiones articulares que requerían fisioterapia, de los cuales el 40% (n=6) fueron diagnósticos con necrosis aséptica de la cabeza del fémur.

A continuación, se presentará un repaso de la situación anatómica de la articulación coxofemoral y la vascularización de la cabeza femoral, seguido por los signos clínicos de la LCPD, así como su etiología y, por último, su patogénesis.

### 1.1.- Situación anatómica de la articulación coxofemoral

La articulación coxofemoral es una enartrosis que se forma entre la pelvis y la epífisis proximal del fémur. A su vez, la pelvis está constituida por la unión de tres segmentos óseos: el íleo, el isquion y el pubis. Estos tres huesos convergen lateralmente, constituyendo, junto con el hueso acetabular, una cavidad articular para la cabeza del fémur, el acetábulo. Esta cavidad se

encuentra orientada ventrolateralmente y delimitada por un cerco óseo circular, interrumpido ventral y caudalmente por la incisura acetabular. La superficie articular, lisa y revestida de cartílago, denominada superficie semilunar, contiene la sede de inserción del ligamento redondo, situada en el centro de la cavidad (Pascual-Garrido et al., 2017; Smith, 1963).

El fémur se articula con el acetábulo a través de su extremo proximal, constituido por la cabeza el cuello femoral y tres relieves óseos, los trocánteres. La cabeza del fémur es voluminosa y esferoide. En la parte caudomedial hay una pequeña incisura, la fosa ligamentosa, donde se inserta el ligamento redondo. Toda su superficie está revestida de cartílago, excepto una pequeño área correspondiente a la fosa (Pascual-Garrido et al., 2017; Smith, 1963).

El cuello del fémur une la cabeza a la metáfisis femoral. La fosa trocantérica está en la cara caudal, entre la cabeza y el gran trocánter, es ancha, profunda, y delimitada lateralmente por la cresta intertrocantérica (Glodek et al., 2019; Pascual-Garrido et al., 2017; Smith, 1963).

## **1.2.- Vascularización de la cabeza femoral**

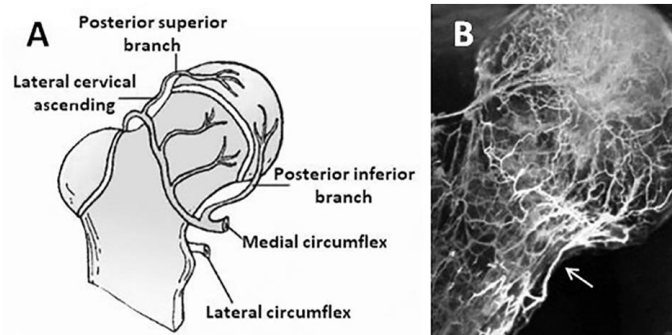
El principal aporte sanguíneo a la cabeza del fémur se debe a las arterias circunflejas femorales lateral y medial. La arteria circunfleja femoral medial deriva directamente de la arteria femoral. Ésta pasa superficialmente al músculo iliopsoas y profundamente al músculo pectíneo, donde se origina la arteria retinacular inferior o ventral, una de las mayores fuentes de irrigación de la epífisis femoral. Otros vasos de pequeño tamaño se distribuyen a nivel de la cortical femoral y los tejidos blandos adyacentes (Trostel, 2004).

La arteria circunfleja femoral medial termina anastomizándose con la rama terminal de la arteria femoral lateral, formando un anillo arterioso a nivel de la fosa trocantérica. La arteria circunfleja femoral lateral aporta la mayor parte del flujo sanguíneo a la extremidad proximal del fémur y se origina a partir de la arteria femoral profunda; su rama mayor discurre sobre la cara posterior del cuello del fémur. Sus ramas terminales irrigan la base del cuello y la parte superior de la diáfisis; muchas otras ramas penetran directamente en la cara posterosuperior de la cabeza, cerca del margen de la capsula articular (Trostel, 2004).

Los vasos reticulares discurren a lo largo del cuello femoral, sobrepasando el centro de crecimiento y, penetrando en la epífisis. Sobre la cara posterior del cuello femoral hay una anastomosis distinta entre las arterias reticulares superiores e inferiores, que se localiza a nivel del

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

disco epifisario y forma una arcada sinusoidal. Las arterias reticulares, después de haber penetrado en la epífisis, pasan directamente a través del cartílago articular y alcanzan el centro de osificación. Una vez que han entrado, se anastomozan entre ellas. El sistema venoso colector se puede ver justo debajo del disco de crecimiento y aparece constituido de numerosos vasos de pequeño tamaño que, en parte, penetran la corteza y, en parte, drenan directamente de la médula. Estas venas discurren paralelas a la superficie del cartílago articular (Hermanson y Lahunta, 2018; Trostel, 2004).



**Figura 1:** Representación de la irrigación vascular de la epífisis proximal del fémur izquierdo del perro.

*Nota.* Adaptado de “Idiopathic arteriopathy-induced focal osteonecrosis of the femoral head in a young dog” (p. 942), W. D. Liska, 2020, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 257(9).

En la figura 1 se observa una representación de cómo es la irrigación sanguínea del aspecto caudal de la epífisis proximal del fémur, y un ejemplo de un microangiograma que muestra la vascularización a la zona afectada de la cabeza femoral de un perro con LCPD.

### 1.3.- Signos clínicos

La edad de aparición habitual de los signos clínicos se sitúa entre los 4 y los 11 meses de edad, siendo entre los 6 y los 10 meses el momento de mayor incidencia (Lika et al., 2012; Parra-Castro et al., 2017). Los propietarios suelen reportar la aparición aguda de una cojera en uno o ambos miembros posteriores con elevación de la extremidad al cargar el peso, o una cojera leve e intermitente (Trostel et al., 2004).

Al realizarse el estudio ortopédico, la palpación de la cadera puede revelar dolor durante los movimientos de abducción y/o extensión, además de crepitación y limitación de la extensión (DeCamp et al., 2016). El miembro afectado puede mostrar una reducción en su longitud, el trocánter mayor puede aumentar su prominencia, y puede aparecer atrofia de los músculos glúteos y del cuádriceps (Cardoso et al., 2018). En los casos más severos, el animal puede llegar a utilizar únicamente las extremidades anteriores para desplazarse, evitando cargar el peso con las posteriores (Cardoso et al., 2018). Por último, también puede ser notificado un trauma ocurrido recientemente (Cardoso et al., 2018). Los signos clínicos suelen aparecer unilateralmente, pero se dan de forma bilateral en el 12-16% de los pacientes (Cardoso et al., 2018; Crovace et al., 2020; Trostel, 2004).

#### **1.4.- Etiología**

Si bien no se conoce con certeza la causa que desencadena la LCPD, se han planteado multitud de teorías, como posibles desbalances hormonales y metabólicos, factores hereditarios que generan una predisposición a presentar esta patología, la presencia de un gen autosómico recesivo en la raza Manchester terrier, infecciones, traumatismos, una conformación anatómica proclive a la LCPD, o la presencia de una obstrucción en alguno de los vasos que están a cargo de la irrigación de la cabeza femoral (Li et al., 2021; Pinna et al., 2015; Robinson, 1992; Xu, Chen et al., 2020).

Actualmente, la teoría principal es que la LCPD tiene un origen multifactorial, compuesto por interacciones entre factores genéticos y ambientales (Ibrahim et al., 2016). En base a esta teoría, existirían determinados factores genéticos que provocarían en los individuos una susceptibilidad ante interrupciones del aporte sanguíneo a la cabeza femoral. Simultáneamente, determinados factores ambientales que produzcan estrés mecánico en la articulación coxofemoral como, por ejemplo, una postura incorrecta prolongada en el tiempo, o traumatismos reiterados en los miembros posteriores, podrían actuar como desencadenantes del inicio de la enfermedad (Ibrahim et al., 2016; Pavone et al., 2019).

### **1.5.- Patogénesis**

Algunos autores (Trostel, 2004) dividen la patogénesis de la LCP en tres partes: el estadio de isquemia, el estadio de reparación inicial y, por último, el estadio de reparación avanzada.

En el estadio de isquemia se produce una interrupción del flujo sanguíneo a la epífisis proximal del fémur, cuya causa todavía es desconocida actualmente; a día de hoy, lo que se conoce con certeza es que dicho insulto vascular resulta en una infartación de parte de la epífisis femoral (Hailer y Hailer, 2018; Petek et al., 2019). Este proceso lleva a una necrosis ósea que, a su vez, provoca la activación de la respuesta inflamatoria (Xu, Jiang et al., 2020).

Una vez producidas la isquemia y la osteonecrosis, se activan mediadores moleculares que estimulan la migración de células mesenquimales al área necrótica. Al mismo tiempo, nuevos vasos sanguíneos atraviesan el cartílago epifisario, siguiendo la misma dirección que seguía la arteria circunfleja medial previamente al inicio de la patología (Guerado y Caso, 2016).

Es necesario tener en cuenta que los animales afectados son, en su mayoría, cachorros y, por tanto, presentan fisis metafisarias íntegras que actúan como una barrera y no permiten la formación de anastomosis vasculares con los vasos metafisarios, que no podrán contribuir a la vascularización de la cabeza femoral. Por ello, el compromiso parcial del anillo vascular epifisario podría causar un insulto isquémico completo o regional (Trostel et al., 2004).

En segundo lugar, en el estadio de reparación inicial, el cartílago articular desarrolla grietas y fisuras y la cabeza femoral pierde paulatinamente su forma esférica característica, adoptando una forma aplanada (Trostel, 2004).

Por último, en el estadio de reparación avanzada, el cartílago articular se torna más espeso. Este estadio puede considerarse terminal, ya que la cabeza femoral pierde completamente su perfil esférico, haciendo imposible que este pueda llegar a recuperarse (Trostel, 2004). En última instancia, se produce una reabsorción y colapso de la cabeza femoral (Xu, Jiang et al., 2020). Así mismo, la irregularidad de la cabeza femoral causa alteraciones en la remodelación secundaria del acetábulo, llevando a una osteoartrosis irreversible (Trostel, 2004).

## 2- Objetivos

El hecho de que no se haya esclarecido por completo la etiología y la patogénesis (Xu, Chen et al., 2020) de la LCPD provoca que existan distintas teorías sobre cuáles son los factores de riesgo (p.e. Alpaslan et al., 2007; Gao, Ding et al., 2012; Ireifej et al., 2012), los métodos diagnósticos (p.e. Cardoso et al., 2018; Wang et al., 2015; Youkhanna et al., 2012) y los tratamientos (p.e. Crovace et al., 2008; Grisneaux et al., 2003; Liska et al., 2020) para esta patología en perros.

Es por ello por lo que la presente investigación tiene como objetivo principal realizar una síntesis de las teorías existentes actualmente en relación a la LCPD, para poder comparar las perspectivas y los datos obtenidos por parte de los distintos autores que las han planteado. Concretamente, la información que se pretende recabar se recoge en los siguientes objetivos específicos:

- El primer objetivo específico es analizar la información existente en relación a los factores de riesgo en perros que incrementen sus posibilidades de padecer LCPD considerados actualmente en la literatura científica.
- El segundo objetivo específico es realizar una síntesis de los métodos utilizados para el diagnóstico de la LCPD en perros.
- Por último, el tercer objetivo específico es presentar los datos existentes en la actualidad en relación a los tratamientos de la LCPD en perros, analizando su uso, sus diferencias y sus limitaciones.

Con ello, se pretende presentar el estado, a día de hoy, de la investigación en este campo, así como una serie de consejos y recomendaciones en base a los resultados obtenidos, para que los posibles investigadores y profesionales del ámbito clínico puedan consultar esta información y utilizarla en su desempeño profesional.

### 3.- Material y Método

#### 3.1.- Diseño

Para la presente investigación se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA (Moher et al., 2009; Urrútia y Bonfill, 2010) para la realización de este tipo de investigaciones.

#### 3.2.- Búsqueda de las investigaciones

En primer lugar, se realizó una búsqueda inicial en las bases de datos Tripdatabase y Cochrane con el objetivo de descartar la existencia de revisiones sistemáticas o meta-análisis previos que ya hubieran investigado esta temática previamente.

Una vez comprobada la no existencia de investigaciones similares, se llevó a cabo la búsqueda principal en las bases de datos Web of Science (WoS; en su colección principal), Scopus y PubMed para encontrar todas aquellas investigaciones empíricas que analizaran los factores riesgo, los métodos diagnósticos y posibles tratamientos para la LCPD. La ecuación de búsqueda se diseñó para encontrar todos los artículos que cumplieran los criterios para ser incluidos en la revisión sistemática en una misma búsqueda, incluyendo las distintas acepciones de cada término utilizado y aplicando los truncadores y booleanos necesarios. En el caso de WoS, esta ecuación fue: *(dog or canine) AND (risk factor OR diagnosis OR management OR treatment OR medication OR prescription OR surgery OR therap\*) AND (legg calve perthes OR perthes OR LCPD OR avascular necrosis femoral head OR aseptic necrosis femoral head OR osteonecrosis)*. Posteriormente se adaptó a las características de las bases de datos restantes.

Por último, se realizó una búsqueda complementaria en Scholar Google para incluir la literatura gris y evitar el sesgo de publicación. Este sesgo hace referencia a la tendencia por parte de las revistas de dar prioridad a la publicación de aquellas investigaciones con resultados positivos o estadísticamente significativos frente a investigaciones que no hayan encontrado resultados significativos o que muestren resultados negativos (Lam, 2018).

La búsqueda se realizó en títulos, abstract y keywords y se incluyó una restricción por años, abarcando desde el 1 de enero del año 2000 hasta el 28 de marzo de 2021 (fecha en la que se realizó la búsqueda). El motivo de no incluir investigaciones anteriores se basó en la intención de analizar la situación actual de la investigación en esta patología para proporcionar unos

resultados actuales que resulten útiles a los diversos profesionales que los consulten. Por otro lado, se filtraron los resultados para incluir únicamente artículos escritos en español, inglés e italiano.

En todas las bases utilizadas se buscaron artículos de investigación empíricos, meta-análisis y revisiones sistemáticas. Todos los registros localizados se exportaron al gestor bibliográfico *Refworks*, desde el que también se realizó el proceso de criba. El resultado fue de 367 artículos, que quedaron en 223 tras eliminar los registros duplicados

### **3.3.- Selección de los artículos**

Estos 223 artículos seleccionados, posteriormente fueron analizados en dos rondas de cribado: una primera en la que solo se leía el título y el abstract de los documentos, y una segunda en la que se leía el documento completo. El proceso de cribado se realizó en base a una serie de criterios previamente establecidos para delimitar cuales serían los motivos para excluir o incluir cada uno de los artículos localizados. Por un lado, los criterios de exclusión fueron los siguientes:

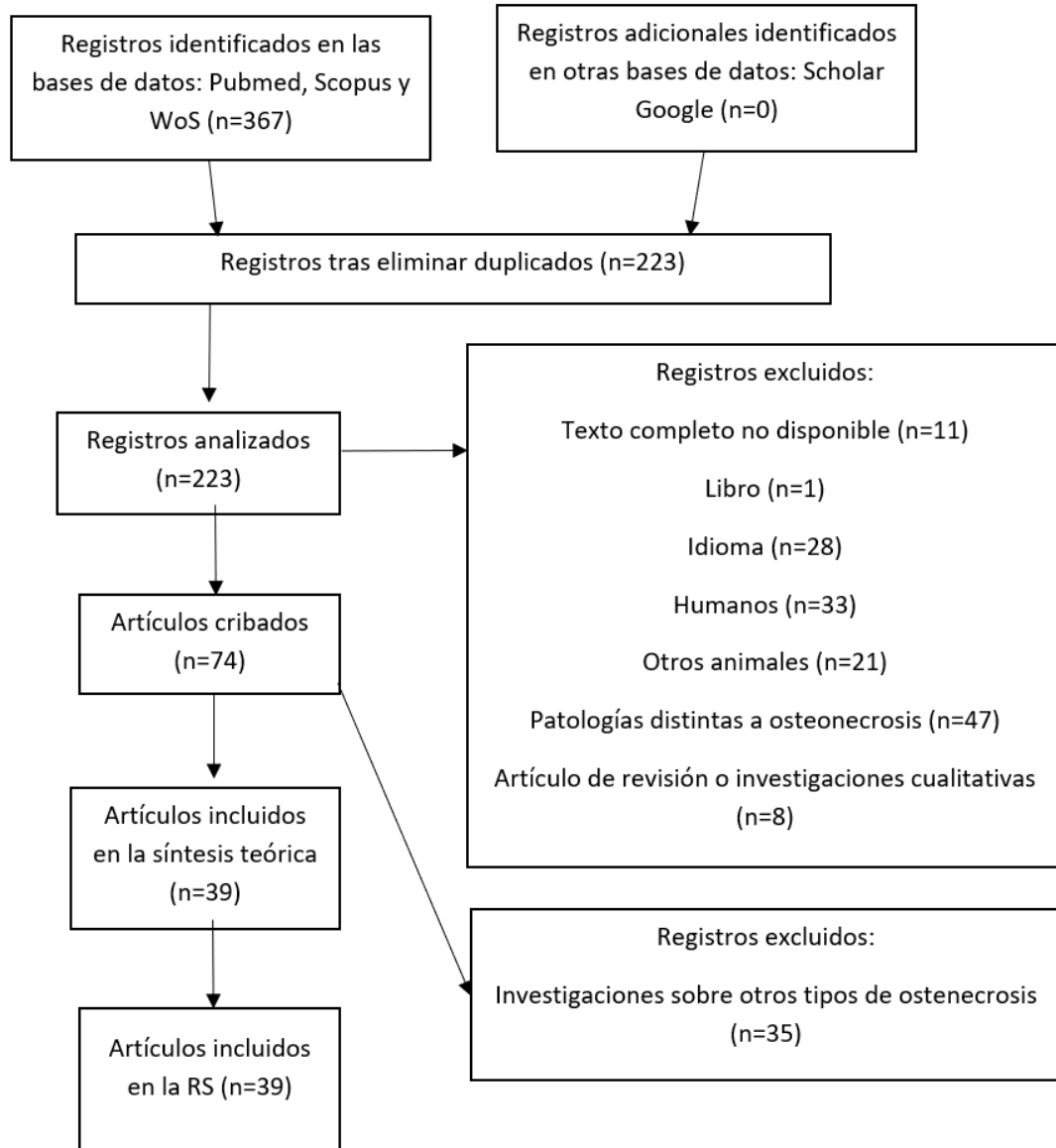
- a) Documentos escritos en idiomas distintos a español, inglés o italiano.
- b) Se excluyeron libros, conferencias, revisiones de la literatura e investigaciones cualitativas.
- c) Se descartaron investigaciones en humanos o en otros animales que no fueran perros.
- d) Investigaciones cuyo texto completo no fue posible localizar.
- e) Documentos que no centraran su investigación en la osteonecrosis.
- f) Investigaciones centradas en tipos de osteonecrosis distinta a Legg-Calvé-Perthes.

Por otro lado, los criterios de inclusión de las investigaciones en la presente revisión sistemática fueron:

- a) Documentos escritos en español, inglés o italiano.
- b) Investigaciones empíricas.
- c) Investigaciones llevadas a cabo en perros.
- d) Investigaciones con texto completo disponible.
- e) Investigaciones centradas en factores de riesgo, métodos de diagnóstico o posibles tratamientos de Legg-Calvé-Perthes.

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

Todos los detalles sobre el proceso de criba, así como el número de estudios eliminados por cada criterio de exclusión, se muestran de forma detallada en el diagrama de flujo de la figura 2.



**Figura 2.** Diagrama de flujo del proceso de selección y cribado de los artículos para la revisión sistemática

#### 4.- Resultados

La presente revisión sistemática incluyó un total de 39 artículos, el 15,38% (n=6) de los cuales analizaron la LCPD en perros de tamaño toy; el 7,69% (n=3) en pequeño; el 43,58% (n=17) en mediano; el 2,56% (n=1) en grande; y, el 17,94% (n=7) en varios tamaños. El otro 12,83% (n=5) restante no hacía referencia al tamaño de los perros sometidos a estudio. Por otro lado, el 17,94% (n=7) de las investigaciones se realizaron con cachorros, el 35,89% (n=14) con adultos, el 5,12% (n=2) con perros de diversas edades, y el 2,56% (n=1) con perros de todas las edades. El 38,46% (n=15) restante no especificaban la edad de los perros incluidos en la investigación.

En cuanto a las variables objeto de estudio, el 17,94% (n=7) de los artículos referían posibles factores de riesgo, el 53,84% (n=21) analizaron diferentes métodos diagnósticos y, por último, el 66,66% (n=26) de las investigaciones evaluaron distintos tratamientos existentes.

En la tabla 1 se presentan todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática junto a la información más importante extraída de ellos en relación a las variables objeto de estudio. Adicionalmente, se presentan datos de tamaño muestral, edad de los perros y el tamaño de estos.

En los siguientes subapartados se presentará una síntesis de los resultados obtenidos en relación a las tres variables objeto de estudio de forma independiente para cada una de ellas.

**Tabla 1***Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática*

Artículo	N	Edad	Tamaño	Factores de riesgo	Diagnóstico	Tratamiento
Alpaslan et al. (2007)	45	Cachorros y adultos	Varios	-	- Radiografía (Rx)	-
Bowlus et al. (2008)	10	Cachorros y adultos	Pequeño	-	- Rx - Resonancia magnética (RM)	-
Cardoso et al. (2018)	43	Cachorros	Varios	-	- Rx	- Conservador tradicional - Quirúrgico (no específica)
Crist et al. (2016)	6	Adultos	Varios	-	-	- Aloiinjerto
Crovace et al. (2008)	4	-	-	-	- Rx - CT	- Células madre mesenquimales (CMMs)
Dailiana et al. (2018)	30	Adultos	Mediano	-	-	- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
Gao, Ding et al. (2012)	24	Adultos	Mediano	Fractura cuello femoral	-Rx -Histología - Inmunohistoquímica	-
Gao, Guo et al. (2012)	-	Adultos	Mediano	Fractura cuello femoral	- Caspasa-3	-
Gao, Zhu et al. (2012)	34	Adultos	Mediano	-	- Rx - Histología	-
Gao et al. (2020)	30	-	Mediano	-	-	- Reemplazo total de la cadera (THR) - Osteotomía de la cabeza y cuello femoral (FHNO)
Grisneaux et al. (2003)	40	Cachorros	Mediano	-	-	- CMMs
Hang et al. (2012)	27	-	Mediano	-	-	- THR (nano)
Ireifej et al. (2012)	12	-	Varios	Razas pequeñas	-	-
Isola et al. (2005)	7	Cachorros	Toy	-	- Rx - Abscitometría	-
Jankovits et al. (2012)	7	Cachorros	Toy	Razas pequeñas	- Rx	- THR (nano)

Artículo	N	Edad	Tamaño	Factores de riesgo		Diagnóstico	Tratamiento
Jin et al. (2012)	12	Adultos	Mediano	-		-	- CMMs
Jin et al. (2016)	12	Adultos	Mediano	-		-	- CMMs
Kang et al. (2007)	18	Adultos	Grande	-	- Rx		- Implante de titanio
LaFond et al. (2002)	210	-	-	Razas pequeñas		-	-
Lika et al. (2012)	24	Todas las edades	Mediano	Edades tempranas y sexo		-	- Conservador tradicional - FHNO
Liska et al. (2020)	1	Cachorros	Toy	-	- Rx		- Conservador tradicional - THR
Liu et al. (2017)	40	-	Varios	-	-Rx -RM		-
Miyata y Kawamura (2019)	3	-	Varios	-		-	- FHNO
Parra-Castro et al. (2017)	1	Cachorros	Toy	Razas pequeñas	- Rx		- Inyecciones intraarticulares de concentrado autólogo de plaquetas (CAP)
Paster et al. (2002)	1	Adultos	Toy	-	- Rx		- FHNO
Pinna et al. (2015)	3	Cachorros	Mediano	-	- Rx		- Conservador tradicional - FHNO
Peng et al. (2011)	6	Adultos		-		-	- Andamio celular
Peng et al. (2015)	30	-	-	-		-	- Ingeniería ósea
Peng y Wang (2017)	30	-	Mediano	-		-	- CMMs
Qiang et al. (2014)	12	-	Mediano	-		-	- CMMs
Roh et al. (2017)	2	-	Toy	-	- Rx		- THR
Scherzer et al., 2009)	9	Adultos	Mediano	-		- Microtomografía computerizada (micro CT) - Tomografía computerizada con emisión de fotón simple (SPECT)/CT	-
Shen et al. (2011)	18	-	Mediano	-			-
Ushio et al. (2003)	33	-	Pequeño	-		-	- Hemiartroplastia parcial
Wang et al. (2008)	15	Adultos	Mediano	-		-	- Implante de titanio

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

Artículo	N	Edad	Tamaño	Factores de riesgo	Diagnóstico	Tratamiento
Wang et al. (2013)	18	Adultos	Varios	-	- Rx - TAC - Histopatología	-
Wang et al. (2015)	15	-	Pequeño	-	- Rx - MRI - Histología	-
Yan et al. (2009)	27	Adultos	Mediano	-	-	- CMMs
Youkhanna et al. (2012)	35	-	-	-	- Medición densitométrica de las cabezas femorales - Excreción urinaria - Concentración sérica de NTx	-

*Nota:* Los perros se agruparon según su tamaño en: toy (menos de 5kg), pequeños (entre 5 y 14 kg), medianos (entre 14 y 25 kg), grandes (entre 25 y 50 kg) y gigantes (más de 50 kg).

Los perros se agruparon según su edad en: cachorros (hasta 12 meses), adultos (entre 13 meses y 12 años) y geriátricos (más de 12 años).

#### 4.1. Resultados en factores de riesgo de LCPD

El factor de riesgo principal fue la raza, presente en el 57,14% (n=4) de los artículos que analizaron factores de riesgo. Entre las razas con una mayor predisposición para el desarrollo de la LCPD destacan los Yorkshire terrier, Caniche miniatura, West Highland White terrier, Pinscher miniatura y los Carlino. Así mismo, la LCPD se ha reportado como un rasgo autosómico recesivo en Manchester terrier (Jankovits et al., 2012).

La edad de los perros se analizó como un factor de riesgo en el 14,28% (n=1) de los artículos. Lika et al. (2012) señalaron que en un 64,28% de los casos los perros afectados por LCPD tenían entre siete y doce meses; mientras que los animales mayores de doce meses que desarrollan esta patología representan un 35,1% .

El 14,28% (n=1) de las investigaciones que analizaron posibles factores de riesgo situaron el sexo como uno a tener en cuenta. Algunos investigadores (Lika et al., 2012) sostienen que las hembras desarrollan la LCPD más frecuentemente que los machos, representando un 64,28% del total de casos de esta patología, frente al 35,71% que representan los machos. Esta mayor incidencia en las hembras podría estar relacionada con el hecho de tener una madurez sexual más temprana, donde la somatotropina, la tiroxina y las hormonas adrenales tienen un papel importante.

Otro factor de riesgo para el desarrollo de LCPD, encontrado en el 28,57% (n=2) de los artículos que investigaron los posibles factores de riesgo, es el haber sufrido una fractura en el cuello femoral (Gao, Ding et al., 2012; Gao, Zhu et al., 2012). Pese a que ya se tiene en cuenta la fragilidad del sistema de riego sanguíneo a la cabeza femoral, y a que se han mejorado las técnicas quirúrgicas para reducir dichas fracturas, la LCPD sigue siendo una complicación habitual de estas. Según Gao, Zhu et al. (2012) la LCPD post fractura sobreviene en un 20% de las fracturas del cuello femoral notificadas.

En relación a lo mencionado anteriormente, Gao, Guo et al. (2012) investigaron la expresión local de Caspasa-3 tras haber sufrido una fractura femoral y estudiaron su posible relación con la aparición de osteonecrosis en la cabeza femoral. La tinción inmunohistoquímica de Caspasa-3 fue empleada para evaluar la apoptosis celular, factor que tiene un papel importante en el desarrollo de la LCPD. El estudio concluyó que la detección de Caspasa-3 puede emplearse como un método predictivo temprano de la LCPD. inducida por fracturas.

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

Por último, Alpasian et al. (2007) afirmaron que los procesos inmunológicos e inflamatorios, junto con la alteración de las funciones endoteliales que conllevan, pueden predisponer a comprometer la microcirculación vascular y al desarrollo de LCPD.

#### **4.2. Resultados en diagnóstico de LCPD**

Se encontró que el 53,84% (n=21) de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática analizaron los distintos métodos para diagnosticar la LCPD.

La técnica más empleada para el diagnóstico de la LCPD es la radiográfica, empleada en el 80,90% (n=17) de las investigaciones que analizaban la variable diagnóstico. Según algunos autores (Liu et al., 2017; Paster et al., 2002; Pinna et al., 2015; Wang et al., 2013) en las radiografías de los pacientes afectados por esta patología se pueden observar áreas osteogénicas, que se acompañan de bordes escleróticos, focos de radiolucidez en la epífisis femoral proximal, e irregularidad en la densidad metafisaria femoral. Al cronificarse la lesión, se puede apreciar un ensanchamiento del espacio articular con artrosis secundaria, y un aplanamiento y pérdida de la forma esférica normal de la cabeza femoral, pudiendo incluso producirse fracturas. A medida que avanza la reabsorción trabecular se detecta lisis focal en la cabeza femoral, que le da un aspecto poroso, además, la marcada irregularidad de la cabeza y el cuello femorales provoca subluxación de la articulación y discontinuidad de la superficie articular (Parra-Castro et al., 2017; Jankovits et al., 2012).

La resonancia magnética también resultaría eficaz en el diagnóstico de LCPD, ya que se mostraría una sombra hipointensa en la cabeza femoral, áreas necróticas y esclerosis ósea (Liu et al., 2017). Esta prueba ha sido utilizada en el 4,76% de los artículos (n=1).

Otra prueba que resultaría de utilidad para el diagnóstico de LCPD es la tomografía computerizada, analizada en el 9,52% (n=2) de las investigaciones. Esta prueba revelaría un área de baja densidad mineral ósea debajo de la superficie articular en la cabeza femoral (Peng et al., 2015). Scherzer et al. (2019) decidieron estudiar los cambios patológicos a nivel de la estructura de la cabeza femoral en animales afectados por LCPD, empleando la Microtomografía computerizada (Micro-TC). Entre las ventajas de la Micro-TC destaca la posibilidad de realizar un examen no destructivo de la muestra y la obtención de imágenes tridimensionales directas de la microestructura ósea. Los cambios observados en las cabezas femorales de animales afectados por LCPD se caracterizaron por la presencia de regiones de tamaños variables que aparecían como

espacios huecos en la epífisis y la metáfisis que interrumpían la estructura trabecular normal, junto a una pérdida de contorno óseo.

Por otra parte, Shen et al. (2011) estudiaron la eficacia diagnóstica de realizar una SPECT/TC, que combina la información funcional de la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) con la información morfológica recogida por la tomografía computerizada (TC). Al finalizar el estudio, los autores concluyeron que la SPECT/TC es un método capaz de evaluar el flujo sanguíneo en la cabeza femoral y detectar anomalías en el mismo, lo que resultaría útil en el diagnóstico de la LCPD.

El estudio histológico del hueso, estudiada en el 14,28% (n=3) de los artículos, es otra de las pruebas empleadas para el diagnóstico de la LCPD. Esta prueba mostraría una acumulación de restos de células de la médula ósea. También, se podría hacer evidente que las trabéculas óseas tendrían las lagunas vacías y/o con núcleos fantasma, y un aumento de las células grandes de la médula ósea (Gao, Ding et al., 2012; Gao, Zhu et al., 2012).

Finalmente, Youkhanna et al. (2012) exploraron la capacidad de los ensayos con telopéptidos terminales (NTx) y absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) para detectar la resorción ósea en perros con diversas patologías, entre ellas LCPD, que causan lisis femoral. El estudio concluyó que la LCPD dio como resultado una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) de la cabeza femoral y una elevación de la NTx sérica, pero no afectó a la NTx urinaria. Con lo cual, pudieron afirmar que los niveles de NTx sérica parecen relacionarse bien con la DMO, y que medirlos podría ser de utilidad para el diagnóstico de LCPD.

#### **4.3. Resultados en tratamientos de LCPD**

Por último, el 66,66% (n=26) de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática analizaron posibles tratamientos para la LCPD. Dada la variedad de opciones terapéuticas existentes se presentarán los resultados obtenidos agrupados en dos categorías en función de si requieren cirugía o no. El 57,69% (n=15) de las investigaciones hacían referencia a tratamientos que implicaban cirugía y el 57,69% (n=15) investigaban tratamientos médicos.

#### 4.3.1. Tratamientos quirúrgicos

Se encontró que uno de los tratamientos más utilizados fue la realización de una FHNO, mencionada en el 33,33% (n=5) de los artículos que investigaban los posibles tratamientos quirúrgicos. Esta cirugía consiste en la resección de la cabeza y parte del cuello del fémur, para que se forme una falsa articulación fibrosa, que restringe el contacto óseo entre la cabeza femoral y el acetábulo (Roh et al., 2017).

Mientras que algunos autores (Paster et al., 2002) indican que prácticamente el 100% de los perros sometidos a esta intervención retomarían la actividad normal sin dolor, otros (Pinna et al., 2015) sostienen que la eficacia estaría entre el 67 y el 84%; en el extremo opuesto, algunos autores (Roh et al., 2017) defiende que tras esta cirugía el perro no vuelve a recuperar su marcha normal. Roh et al. (2017) encontraron que entre las complicaciones de la FHNO se situaron el desplazamiento dorsal del fémur en el 84% de los casos, atrofia muscular en el 75% y una disminución del movimiento articular en el 74%.

Este tratamiento estaría recomendado en casos de fracturas irreparables de la cabeza femoral o acetábulo, luxación recurrente de la articulación de la cadera, displasia de cadera grave con enfermedad articular degenerativa secundaria y en LCPD, especialmente en animales con pesos inferiores a los 20kg (Grisneaux et al., 2003).

En el 13,33% (n=2) de las investigaciones se recalca la importancia de someter al paciente a rehabilitación tras la cirugía. Miyata y Kawamura (2019) destacan la importancia de comenzar con un programa de fisioterapia tras la intervención, preferiblemente el día siguiente a la cirugía. De esta forma, se acelera la cicatrización del tejido fibroso en el sitio de la cirugía, se previene la pérdida del rango de movimiento articular y se evita el desarrollo de atrofia muscular (Grisneaux et al., 2003). Las recomendaciones para el programa de rehabilitación serían iniciar con movimientos pasivos y ejercicios con carga negativa asistidos, prosiguiendo con crioterapia e hidroterapia, pudiendo añadir también electroestimulación muscular (Miyata y Kawamura, 2019).

Junto a la FHNO, el otro tipo de intervención quirúrgica más utilizada fue la THR, que consiste en sustituir tanto la cabeza como el cuello del fémur por una prótesis. Este tratamiento se utilizó en el 33,33% (n=5) de las investigaciones que estudiaban los tratamientos quirúrgicos para la LCPD. Dicha intervención logra erradicar el dolor y restituir la función articular (Jankovits, 2012), además de conseguir una biomecánica normal en la cadera (Linska et al., 2020).

Irefej et al. (2011) sitúan la tasa de éxito de la THR, basándose en criterios clínicos y radiográficos, en un 92-98%. Por otro lado, dichos autores estiman que el porcentaje de complicaciones asociadas a esta técnica está entre el 7,8 y el 20%. La principal complicación temprana en perros es la luxación, con una incidencia entre el 1,1% y el 8,5%, mientras que la complicación tardía más habitual es la osteólisis periprotésica, con una incidencia entre el 3 y el 22% (Irefej et al., 2011). Sin embargo, existen otras posibles complicaciones como posicionamiento incorrecto del implante, fracturas femorales periprotésicas, dislocación, infección, neuropraxia ciática, infarto medular femoral, luxación de la rótula, formación de granuloma intraóseo y neoplasia, que en última instancia pueden llevar al colapso articular (Irefej et al., 2011; Kang et al., 2007); a ello se le suma el elevado coste de la intervención (Kang et al., 2007).

Además de para la LCPD, esta intervención se lleva a cabo en otras patologías que afectan a la cadera, como fracturas fisarias capitales y luxación coxofemoral traumática (Jankovits, 2012).

En sus inicios, la THR podía realizarse únicamente en perros de razas grandes y gigantes. Sin embargo, en abril de 2005 se comercializaron sistemas de micro THR que permitieron llevar a cabo esta cirugía en perros de razas pequeñas (Jankovits et al., 2012). Con el tiempo, se desarrollaron sistemas de nano THR, específicos para animales considerados de tamaño demasiado reducido como ser válidos para una micro THR (Irefej et al., 2011).

Por otro lado, Ushio et al., (2003) examinaron la utilidad de introducir un dispositivo osteocondral fabricado con un hidrogel de alcohol polivinílico y una malla de fibra de titanio, de esta forma se podría simular una hemiartroplastia parcial. El dispositivo actuaría ya sea como cartílago que como hueso esponjoso artificiales. La malla de titanio fue creada para actuar como un material de interfaz, lo que permitiría una unión fuerte, tanto al gel de alcohol polivinílico como a la superficie articular femoral.

Los autores Wang et al. (2008) estudiaron el efecto de colocar en el hueso subcondral necrótico de la cabeza femoral un implante fabricado con titanio, de forma cilíndrica, hueco y abierto en el extremo distal, con hebras en espiral. El estudio concluyó que la colocación del implante sería un método eficaz para tratar la LCPD, ya que no solo podría reducir la presión, sino que también proporcionar un soporte mecánico eficiente, y al mismo tiempo, restaurar y mantener la forma de la cabeza femoral, previniendo el colapso articular.

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

Gao et al. (2020) llevaron a cabo una investigación cuyo objetivo era evaluar la efectividad del tratamiento con un andamio de aleación de titanio poroso impreso en 3D combinado con transcinamaldehído intraperitoneal (TCA) diario. Los resultados obtenidos concluyeron que este tratamiento combinado podría mejorar los cambios patológicos asociados a la LCPD en la cabeza femoral y en la articulación coxofemoral, además de aumentar la expresión de factores de crecimiento, cateninas y de la proteína RUNX2, lo que a su vez puede contribuir a la reparación local.

Por último, un posible tratamiento quirúrgico que ha sido investigado para la LCPD es el uso de aloinjertos osteocondrales, tanto de pequeño como de gran tamaño. Los datos obtenidos proporcionan evidencia de que el trasplante de estos aloinjertos puede ser una opción potencial para el rejuvenecimiento funcional de defectos de cartílago de espesor total en la cabeza femoral (Crist et al., 2016).

#### *4.3.2. Tratamientos no quirúrgicos*

El análisis de las investigaciones recogidas en esta revisión refleja que el 57,69% (n=15) de las investigaciones que analizan los posibles tratamientos para LCPD estudiaron opciones no quirúrgicas. De ellas, el 46,66% (n=7) consideran la terapia con células madre mesenquimales como una opción de tratamiento para la LCPD. Las células madre mesenquimales son células multipotentes que pueden diferenciarse en varios linajes de tejido conectivo (Jin et al., 2012) y mostraron un buen efecto terapéutico sobre la reparación vascular y la angiogénesis en la LCPD (Jin et al., 2016). En los últimos años estas células se están utilizando como complemento de la descompresión central para mejorar el resultado en el tratamiento de caderas que aún no han colapsado (Yan et al., 2009).

Hang et al. (2012) investigaron la eficacia de las CMMs, que promueven la síntesis del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para la reparación de la LCPD. El uso de VEGF afecta positivamente al hueso que presenta necrosis, promoviendo la remodelación del tejido y la osteogénesis en el sitio osteonecrótico, lo que a su vez conduciría a la reversión de la LCPD (Dailiana et al., 2018).

Las CMMs secretan factores de crecimiento, como el VEGF, y factores angiogénicos, además de tener un elevado potencial para diferenciarse en osteoblastos, permitiendo la

reparación del hueso trabecular (Hang et al., 2012; Yan et al., 2009). Por otro lado, estas células cuentan con las ventajas de que, por un lado, pueden aislarse de forma sencilla del hueso y ser transfectadas con un gen exógeno, y, por otro lado, no inducen rechazo inmunológico (Hang et al., 2012).

Por otra parte, Parra-Castro et al. (2017) investigaron el uso de concentrado autólogo de plaquetas (CAP), derivado sanguíneo compuesto por plaquetas y proteínas plasmáticas. Dichas proteínas ejercen diversas acciones en el proceso de reparación tisular, acelerando la regeneración ósea local. Los resultados de este estudio sugirieron que el uso de CAP podría ser una buena alternativa para tratar la LCPD.

Finalmente, existe la opción de aplicar un tratamiento conservador más tradicional, mencionada en el 33,33% (n=5) de los artículos que estudian los posibles tratamientos no quirúrgicos para la LCPD. Esta opción incluye reposo, ejercicios controlados, administración de analgésicos y antiinflamatorios, nutrición adecuada, coaptación externa y fisioterapia (Cardoso et al., 2018; Pinna et al. 2015). También se podría suplementar la dieta del animal con ácidos Omega 3, vitamina E, ácido eicosapentaenoico y colágeno tipo 2 (Liska et al., 2020). Sin embargo, hay informes que concluyen que solo en torno al 25-30% de los perros afectados por LCPD presentan una buena recuperación de la cojera después de ser sometidos al tratamiento conservador (Cardoso et al., 2018; Pinna et al. 2015). Por lo tanto, si no hay mejoría de los signos clínicos después de cuatro semanas de tratamiento conservador los autores (Cardoso et al., 2018) recomiendan la realización de una cirugía.

## 5.- Discusión

El objetivo principal de esta investigación era realizar una síntesis de las teorías existentes en la actualidad sobre la LCPD en perros, para poder comparar las perspectivas y los datos obtenidos por parte de los distintos autores que las han planteado. La revisión sistemática diseñada para cumplir este objetivo contuvo toda la información existente en las bases de datos seleccionadas en relación a factores de riesgo de la LCPD, los principales métodos diagnósticos y los tratamientos existentes para esta patología.

Los resultados correspondientes a los distintos objetivos específicos planteados en esta investigación se discuten a continuación de forma independiente para una mayor claridad.

### 5.1.- Factores de riesgo

El primer objetivo específico de la presente revisión sistemática era analizar la información existente en relación a los factores de riesgo de LCPD en perros. La mayoría de los investigadores concuerdan en afirmar que tanto la raza como la edad son factores de riesgo relacionados con el desarrollo de LCPD (Ireifej et al., 2012; LaFond et al., 2002; Lika et al., 2012; Parra-Castro et al., 2017), siendo los cachorros de las razas Yorkshire terrier, los Caniches miniatura, los West Highland White terrier, los Pinscher miniatura y los Carlinos los más susceptibles (Jankovits et al., 2012).

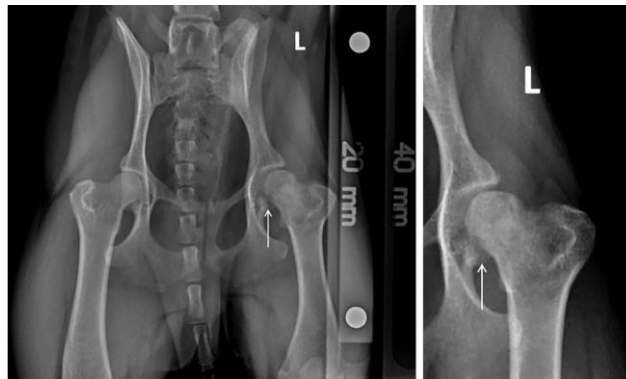
En el caso del sexo de los perros, existen teorías contradictorias sobre si este es o no un factor de riesgo para la LCPD. La corriente principal defiende que no existen diferencias estadísticamente significativas en la predisposición a padecer LCPD en función del sexo de los perros (p.e. Gao, Zhu et al., 2012), pero otros autores (Lika et al., 2012) han encontrado que hay una mayor prevalencia de esta patología entre las hembras que entre los machos, pudiendo establecerse una posible relación con el hecho de presentar una madurez sexual más temprana y una actividad hormonal más intensa.

Por último, diversas investigaciones (Gao, Ding et al., 2012; Gao, Guo et al., 2012) concluyeron que un factor de riesgo para padecer esta patología sería la aparición de microfracturas a nivel del cuello femoral, relacionadas con desbalances nutricionales, alteraciones metabólicas y/o endocrinas como la diabetes mellitus, y con otras patologías como raquitismo y osteodistrofia renal, que disminuyen la actividad de los osteoblastos, aumentan la de los

osteoclastos, y afectan al metabolismo del calcio y el fósforo, además de un uso excesivo de glucocorticoides.

## 5.2.- Diagnóstico

El segundo objetivo específico de la presente revisión sistemática fue el de realizar una síntesis de las técnicas empleadas para llegar al diagnóstico de la LCPD. La mayoría de los investigadores (p.e. Cardoso et al., 2018; Liu et al., 2017; Roh et al., 2017) señalan la realización de radiografías de cadera (ver figura 3) como el procedimiento más efectivo para el diagnóstico de esta patología. En estas pruebas de imagen se revelarían ciertos cambios patológicos no patognomónicos, pero sí indicativos de una posible LCPD, como por ejemplo la presencia de zonas de osteogénesis, acompañadas de bordes escleróticos, focos de radiolucidez en la epífisis proximal e irregularidades en la densidad de la metáfisis.



**Figura 3:** Rx ventrodorsal de la articulación coxofemoral izq. de un con LCPD.

*Nota.* Adaptado de “Idiopathic arteriopathy-induced focal osteonecrosis of the femoral head in a young dog” (p. 938), W. D. Liska, 2020, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 257(9).

Así mismo, otras pruebas de imagen como la resonancia magnética o la tomografía y microtomografía computerizada revelaron cambios en la estructura ósea en pacientes con LCPD, principalmente la presencia de espacios huecos que interrumpen la estructura trabecular de la epífisis y de la metáfisis (p.e. Liu et al., 2017; Wang et al., 2013; Wang et al., 2015). En el caso de la investigación llevada a cabo por Shen et al. (2011), se combinó la tomografía por emisión de fotón simple con la tomografía computerizada, pudiendo de esta forma evaluar el flujo sanguíneo en la

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

cabeza femoral y detectar anomalías en el mismo, lo que resultaría útil en el diagnóstico de LCPD.

Por último, se encontraron otros métodos que, aunque útiles, fueron menos comunes para diagnosticar esta patología: el estudio histológico del hueso (Gao, Ding et al., 2012; Gao, Zhu et al., 2012), y el ensayo con telopeptidos terminales y absorciometría de rayos X de energía dual para detectar resorción ósea (Youkhanna et al., 2012). El estudio histológico mostraría la que las lagunas óseas estarían vacías y/o con núcleos fantasmas, y un aumento de la celularidad en la médula ósea. Por su parte, el estudio de Youkhanna et al. (2012) concluyó que la LCPD producía una disminución de la densidad ósea de la cabeza femoral y un aumento de los niveles de telopeptido terminal C sérico, sin causar alteraciones en los niveles urinarios del mismo. A su vez Vilera et al. (2009), emplearon este mismo tipo de estudio para detectar resorción ósea en pacientes humanos diagnosticados con cáncer de mama, concluyendo que se producía un aumento de los niveles séricos del telopeptido C terminal, revelando que existe una relación directa entre los niveles de este telopeptido y la resorción ósea.

### **5.3.- Tratamientos**

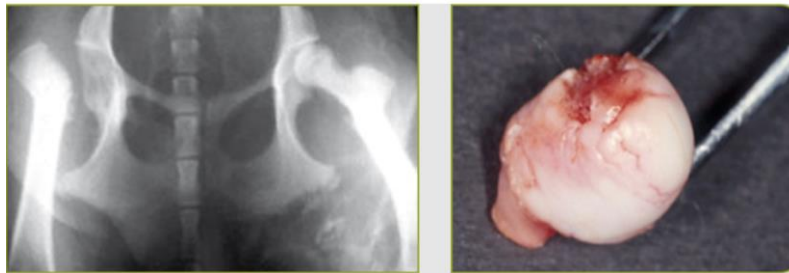
Por último, el tercer objetivo específico de la presente revisión sistemática fue analizar los diferentes tratamientos, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, empleados en la actualidad para perros diagnosticados con LCPD.

Analizando los resultados obtenidos en esta investigación, uno de los tratamientos quirúrgicos más utilizados a lo largo de la literatura científica para la intervención en perros con LCPD, fue la FHNO. Algunos autores (p.e. Paster et al., 2002; Pinna et al., 2015) destacaron la eficacia de esta técnica, indicando que la mayoría de los perros sometidos a ella podrían retomar su actividad normal sin experimentar limitaciones funcionales ni dolor articular.

Algunos autores (Harper et al. 2017) sostienen que esta cirugía se debería realizar únicamente en perros con un peso inferior a 20 kg, ya que una masa corporal superior supondría peores resultados debido que la presión causada por el peso de los animales provoca un aumento del contacto óseo entre la pelvis y la metáfisis femoral. Por otro lado, la investigación realizada por Jahandideh y Ziabakhsh, (2020) encontró que la edad de los perros no afecta a la eficacia de esta intervención. Harper et al. (2017) señalan como un aspecto negativo de la FHNO el hecho de que

altere la biomecánica de los miembros pélvicos. Por su parte, Roh et al. (2017) describen otras complicaciones asociadas a esta cirugía, como un posible desplazamiento dorsal del fémur o una disminución del rango de movimiento articular, entre otras. Por último, los perros no llegan a restablecer su marcha normal tras esta intervención ni a recuperar la masa muscular perdida a causa de la LCPD (Jahandideh y Ziabakhsh, 2020).

En la figura 4 se observa un ejemplo de una FHNO realizada en un perro afectado por LCPD, y la cabeza femoral extirpada en la cirugía.



**Figura 4:** FHNO en un perro y cabeza femoral extirpada.

*Nota.* Adaptado de *Artrología canina en 3D: Principales patologías ortopédicas y abordajes quirúrgicos* (p. 45), por S. P. Climent et al., 2014, Servet

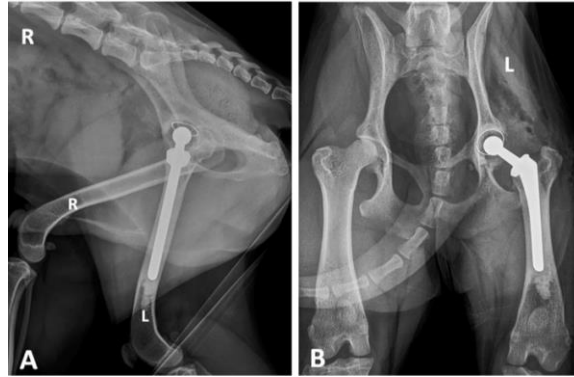
Tras la cirugía, es necesario someter al animal a un programa de rehabilitación, cuyo inicio se debería situar a las 24 horas tras la intervención (Dycus et al., 2017; Miyata y Kawamura, 2019). La recuperación generalmente resulta bastante rápida (Dycus et al., 2017); los pacientes comenzarían a apoyar entre una y dos semanas después de la FHNO, a cargar parcialmente el peso en tres semanas y, finalmente, emplearían activamente el miembro intervenido en cuatro semanas. Dycus et al. (2017) señalan que los perros de tamaño pequeño se recuperarían de forma más rápida y con menos complicaciones que los de gran tamaño; al igual que los perros atléticos y/o con una condición corporal óptima se recuperarían mejor que los que llevan una vida más sedentaria y/o sobrepeso.

El otro tratamiento para la LCPD en perros más utilizado en las investigaciones revisadas es la THR. Esta cirugía tiene una elevada tasa de éxito (Irefej et al., 2011) y presenta ciertas ventajas respecto a la FHNO; principalmente permite restablecer la biomecánica normal de la articulación y eliminar por completo el dolor en la articulación coxofemoral (Jankovits et al., 2012). Por otra parte, a diferencia de la FHNO, el peso del perro no supone una limitación a la hora de realizar una THR, debido a que existen sistemas adaptados a los diferentes tamaños corporales

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

para garantizar la eficacia del tratamiento independientemente de este (p.e. Ireifej et al., 2012; Jankovits et al., 2012).

En la figura 5 se observan unas imágenes de radiografías en las proyecciones lateral y ventrodorsal de la articulación coxofemoral izquierda de un perro con LCPD.



**Figura 5:** Rx lateral y ventrodorsal de la articulación coxofemoral izq. de un perro después de someterse a una THR.

*Nota.* Adaptado de “Idiopathic arteriopathy-induced focal osteonecrosis of the femoral head in a young dog” (p. 940), W. D. Liska, 2020, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 257(9).

Según Xu et al. (2020) la THR es el tratamiento más efectivo en estadios terminales de la LCPD, sin embargo, en pacientes jóvenes y población activa no es el más recomendable, debido a que se pueden desarrollar complicaciones relacionadas con la prótesis como por ejemplo desplazamientos de esta o fracturas femorales periprotésicas (Ireifej et al., 2012; Kang et al., 2007).

Sin embargo, esta técnica quirúrgica, además de su elevado coste (Rah et al., 2017), presenta diversas complicaciones asociadas, siendo la luxación de cadera la complicación temprana más frecuente, y la osteólisis periprotésica la complicación tardía más frecuentes (Kang et al., 2007). Existen otras potenciales complicaciones, como aflojamiento del implante, neuropraxia ciática y luxación de rótula, entre otras (Kang et al., 2007).

Por último, esta cirugía, al igual que la FHNO, necesita de la implementación de un programa de rehabilitación postquirúrgico (Dycus et al., 2017). La diferencia entre ambos es que mientras el programa tras la FHNO se desarrolla en una única fase, el de la THR se divide tres fases: aguda, subaguda y crónica; siendo de mayor duración que el anterior, puesto que los perros

se recuperan más paulatinamente tras esta cirugía, no pudiendo hacer un uso activo normal del miembro intervenido hasta los 3 meses post cirugía (Dycus et al.,2017).

**Tabla 2**

*Ventajas e inconvenientes de la FHNO y de la THR para el tratamiento de la LCPD en perros*

	Ventajas	Posibles inconvenientes
<b>THR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevada eficacia</li> <li>- Su eficacia no depende del tamaño del perro</li> <li>- Erradicación del dolor</li> <li>- Restitución de la biomecánica normal de la cadera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuperación más lenta</li> <li>- Elevado coste</li> <li>- Luxación de la cadera</li> <li>- Osteólisis periprotésica</li> <li>- Posicionamiento incorrecto del implante</li> <li>- Fracturas femorales periprotésicas</li> <li>- Dislocación de la cadera</li> <li>- Infección</li> <li>- Neuropraxia ciática</li> <li>- Infarto medular femoral</li> <li>- Luxación de rótula</li> <li>- Formación de granuloma intraóseo</li> <li>- Neoplasia</li> </ul>
<b>FHNO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevada eficacia</li> <li>- Rápida recuperación</li> <li>- Bajo coste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No recuperación del rango de movimiento articular</li> <li>- No recuperación de la función biomecánica</li> <li>- Acortamiento del miembro intervenido</li> <li>- Desplazamiento dorsal del fémur</li> <li>- Atrofia muscular</li> <li>- Malos resultados en perros mayores de 20 kg</li> <li>- Persistencia del dolor</li> </ul>

En la tabla 2 se recogen de forma sintetizada las principales ventajas e inconvenientes de FHNO y de la THR encontradas en las distintas investigaciones de esta revisión sistemática.

Por otro lado, el tratamiento no quirúrgico más utilizado en las investigaciones analizadas ha sido la terapia con células madre mesenquimales. Éstas son células multipotentes que pueden diferenciarse en varios linajes de tejido conectivo (Jin et al., 2016).

El tratamiento comenzaría con la toma de una muestra de grasa subcutánea para, posteriormente, aislar las células madre presentes en ésta y cultivarlas. Tras un período de aproximadamente tres meses las células cultivadas se implantarían en el hueso necrótico para que, de esta manera, empiecen a producir factores de crecimiento (Barro et al., 2018; Hang et al., 2012) y así, poder regenerar el tejido óseo.

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

Este tratamiento ha mostrado ser efectivo en casos de LCPD, logrando que los perros recuperen la movilidad y el rango articular normal (Barro et al., 2018). Además, Hernández (2017), concluyó que, en animales con LCPD, se obtendrían unos resultados más satisfactorios aplicando este tratamiento tras la eliminación de la parte del hueso necrosada, que los logrados con únicamente la eliminación de la parte del hueso afectada (Hernández, 2017).

Al margen de estos tratamientos, en la presente revisión sistemática se han recogido otras técnicas (p.e. Parra-Castro et al., 2017, Ushio et al., 2003; Wang et al., 2008) que, a pesar de no tener un uso tan extendido como el de las anteriores, se han utilizado en casos de LCPD en perros, con unos buenos resultados, pese a que requieren de una mayor investigación para contrastar su eficacia.

Por último, es importante señalar que al analizar únicamente las investigaciones que estudiaron tratamientos de LCPD en perros durante los últimos 10 años, los tratamientos más aplicados fueron la THR (p.e. Roh et al., 2017) y el tratamiento con células madre mesenquimales (p.e. Jin et al., 2016), seguidas de tratamientos conservadores tradicionales (p.e. Liska et al., 2020) y, por último, la FHNO (p.e. Harper, 2017).

#### **5.4.- Limitaciones y futuras líneas de investigación**

La principal limitación de la presente investigación es haberse limitado a presentar las teorías defendidas por los distintos autores en relación a los tratamientos para la LCPD en lugar de haber analizado los datos objetivos presentados en los artículos. En futuras investigaciones podría llevar a cabo un meta-análisis con el objetivo de evaluar en tamaño del efecto de cada uno de los tratamientos propuestos para delimitar, de forma objetiva, cuál de ellos es más eficaz en función de las características de los perros.

Otra limitación es que, dada la variedad de teorías en relación a la mayoría de los aspectos relacionados con la LCPD, resulta complicado delimitar un patrón de actuación único que pueda ser tomado como una guía a seguir por parte de los profesionales.

Por último, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión trabajan con tamaños muestrales pequeños, por lo que frecuentemente se obtienen conclusiones a partir de un número de casos insuficiente como para considerarlo representativo.

### **5.5.- Implicaciones teóricas y prácticas**

Los resultados obtenidos en esta investigación pretenden ser de utilidad tanto desde una perspectiva teórica como práctica. En cuanto a sus implicaciones teóricas, puede servir como un punto de partida a investigadores que traten de ahondar en los conocimientos existentes en relación a la LCPD para así comprender con mayor claridad cuales son sus características intrínsecas.

Por otro lado, en relación a sus implicaciones prácticas, esta revisión sistemática puede servir a los profesionales del ámbito clínico veterinario como una guía con las principales conclusiones a las que ha llegado la investigación sobre la LCPD en los últimos años, para que, de esta manera, puedan elaborar con mayor precisión su protocolo de actuación ante casos de LCPD.

## 6.- Conclusiones

En la presente investigación se ha analizado la información existente en la literatura científica sobre los factores de riesgo, los métodos diagnósticos y el tratamiento de la LCPD en perros.

En primer lugar, se ha encontrado que el principal factor de riesgo es la raza del perro, siendo las razas pequeñas y miniaturas las que están más en riesgo de desarrollar esta patología.

En segundo lugar, se puede concluir que el principal método empleado para diagnosticar la LCPD es la realización de radiografías de la cadera, mostrándose en ellas ciertos cambios patológicos bastante indicativos de esta enfermedad.

Por último, en lo que respecta a los posibles tratamientos para la LCPD, se pueden sacar varias conclusiones. Entre los tratamientos quirúrgicos, si bien la FHNO y la THR se han utilizado en las mismas ocasiones, esta última ha tenido una mayor relevancia en los últimos 10 años. A pesar de ello, cada una presenta ventajas e inconvenientes sobre la otra que hacen que resulte necesario seleccionar entre ellas en función de cada caso. Por otro lado, el tratamiento con células madre mesenquimales ha sido el más utilizado en la literatura científica, especialmente al analizar únicamente los últimos 10 años. Finalmente, el tratamiento conservativo basado exclusivamente en restricción de la movilidad, coaptación externa y administración de fármacos analgésicos y antiinflamatorios no es la opción más recomendable por su baja tasa de efectividad.

Estos resultados proporcionan un marco teórico sobre el que los profesionales del ámbito clínico puedan trabajar, siempre teniendo presentes las características particulares de cada paciente.

## Referencias

- \*Las referencias marcadas con un asterisco indican los estudios incluidos en la revisión sistemática.
- Aguado, E. y Goyenvalle, E. (2021). Legg Calvé Perthes disease in the dog. *Morphologie: Bulletin de l'Association des Anatomistes*, 105(349), 143-147.  
<https://doi.org/10.1016/j.morpho.2020.11.011>
- \*Alpaslan, A. M., Aksoy, M. C. y Yazici, M. (2007). Interruption of the blood supply of femoral head: an experimental study on the pathogenesis of Legg-Calve-Perthes Disease. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 127, 485-491. <https://doi.org/10.1007/s00402-007-0367-y>
- Barro, J. Rodríguez, M. I. G., Nuñez, L. N., Hermida, M. P., Mariñas, L. P. y Bello, D. P. (2018). *Cuatro años de seguimiento tras el tratamiento con células madre mesenquimales de la necrosis avascular de cabeza del fémur en un desnudo mexicano* [Poster]. XII Southern European Veterinarian Conference (SEVC), Madrid, España.  
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28532.81287>
- \*Bowlus, R. A., Armbrust, L. J., Biller, D. S., Hoskinson, J. J., Kuroki, K. y Mosier, D. A. (2008). Magnetic resonance imaging of the femoral head of normal dogs and dogs with avascular necrosis. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 49(1), 7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00309.x>
- \*Cardoso, C. B., Rahal, S. C., Mamprim, M. J., Oliveira, H. S., Melchert, A., Figueroa, J. G. C. y Mesquita, L. R. (2018). Avascular necrosis of the femoral head in dogs – Retrospective study. *Acta Scientiae Veterinariae*, 46, e1537. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.86669>
- Climont, S. P., Latorre, R. R., Köstlin, R., Vérez-Fraguela, J. L., Sánchez, F. M. F., Sánchez, J. F. y Celdrán, D. B. (2014). *Artrología canina en 3D: Principales patologías ortopédicas y abordajes quirúrgicos*. Servet.  
[https://www.academia.edu/44228372/Artrolog%C3%ADa\\_Canina\\_en\\_3D\\_principales\\_patolog%C3%ADas\\_ortop%C3%A9dicas\\_y\\_abordajes\\_quir%C3%BArgicos\\_S\\_Peris\\_R\\_Reviriego\\_R\\_Kostin\\_L\\_Fraguela\\_F\\_Margallo\\_J\\_Fernandez\\_y\\_D\\_Bonafonte](https://www.academia.edu/44228372/Artrolog%C3%ADa_Canina_en_3D_principales_patolog%C3%ADas_ortop%C3%A9dicas_y_abordajes_quir%C3%BArgicos_S_Peris_R_Reviriego_R_Kostin_L_Fraguela_F_Margallo_J_Fernandez_y_D_Bonafonte)
- \*Crist, B. D., Stoker, A. M., Pfeiffer, F. M., Kuroki, K., Cook, C. R., Franklin, S. P., Stannard, J. P. y Cook, J. L. (2016). Optimising femoral-head osteochondral allograft transplantation in a

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

preclinical model. *Journal of Orthopaedic Translation*, 5, 48-56.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jot.2015.10.001>

\*Crovace, A., Favia, A., Lacitignola, L., Di Comité, M. S., Staffieri, F. y Francioso, E. Use of autologous bone marrow mononuclear cells and cultured bone marrow stromal cells in dogs with orthopaedic lesions. *Veterinary Research Communications*, 32(1), 39-44.

<https://doi.org/10.1007/s11259-008-9095-1>

\*Dailiana, Z. H., Stefanou, N., Khaldi, L., Dimakopoulos, G., Bowers, J. R., Fink, C. y Urbaniak, J. R. (2018). Vascular endothelial growth factor for the treatment of femoral head osteonecrosis: An experimental study in canines. *World Journal of Orthopedics*, 9(9), 120-129.

<https://doi.org/10.5312/wjo.v9.i9.120>

DeCamp C. E., Johnston, S. A., Déjardin, L. M. y Schaefer. (2016). The hip joint. En Piermattei, D. L. *Brinker, Piermattei, and Flo's handbook of small animal orthopedics and fracture repair*. 5<sup>th</sup> ed. (468-517). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64185-4>

Dycus, D. L., Levine, D. y Marcellin-Little, D. J. (2017). Physical Rehabilitation for the Management of Canine Hip Dysplasia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(4), 823–850. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.02.006>

Eyarefe, O.D., Oyetayo, S. N. y Adetunji, A. (2019). Prevalence and pattern of non-trauma induced bone disorders among young dogs presented at the veterinary teaching hospital, University of Ibadan, Nigeria. *Nigerian Veterinary Journal*, 40(4), 296-305.

<https://dx.doi.org/10.4314/nvj.v40i4.5>

\*Gao, R., Ji, W., Xia, T., Fan, Y., Wei, W., Shi, L., Liu, J., Zhang, C., Xue, L. y Shen, J. (2020). Three-dimensional-printed titanium alloy porous scaffold combined with trans-cinnamaldehyde for repairing osteonecrosis of the femoral head in a dog model. *American Journal of Translational Research*, 12(3), 1070-1079. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269735/>

\*Gao, Y. S., Ding, H., Yu, X. W. y Zhang, C. Q. (2012). Angiogenic and osteogenic responses related to femoral neck fractures treated at different fracture-to-surgery intervals in a canine model. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11(15), 2611-2617.

<https://doi.org/10.3923/javaa.2012.2611.2617>

- \*Gao, Y. S., Guo, S., Ding, H. y Zhang, C. (2012). Caspase-3 may be employed as an early predictor for fracture-induced osteonecrosis of the femoral head in a canine model. *Molecular Medicine Reports*, 6, 611-614. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.958>
- \*Gao, Y. S., Zhu, Z., Chen, S., Cheng, X., Jin, D. y Zhang, C. (2012). Injury-to-surgery interval does not affect the occurrence of osteonecrosis of the femoral head: A prospective study in a canine model of femoral neck fractures. *Medical Science Monitor*, 18(7), 259-264. <https://doi.org/10.12659/msm.883203>
- Glodek, J., Milewska, K., Tobolska, A., Grabarczyk, L., Maksymowicz, W., Bada, I. y Adamiak, Z. (2019). Feline hip joint anatomy in magnetic resonance images. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 48(5), 449-454. <https://doi.org/10.1111/ahe.12466>
- Griffon, D. (2017). Avascular Necrosis. En Griffon, D. y Hamaide, A. *Complications in Small Animal Surgery* (655-657). <https://doi.org/10.1002/9781119421344.ch96>
- \*Grisneaux. E., Dupuis, J., Pibarot, P., Bonneau, N. H., Charette, B. y Blais, D. (2003). Effects of postoperative administration of ketoprofen or carprofen on short- and long-term results of femoral head and neck excision in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 223(7), 1006-1012. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.1006>
- Guerado, E. y Caso, E. (2016). The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. *Injury*, 47, 16-26. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(16\)30835-x](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(16)30835-x)
- Hailer, Y. D., Montgomery, S. M., Ekbom, A., Nilsson, O. S. y Bahmanyar, S. (2013). Legg-Calvé-Perthes Disease and Risk for Cardiovascular Diseases and Blood Diseases. *Pediatrics*, 132(1), 186-187. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0972>
- Hailer, Y. D. y Hailer, N. P. (2018). Is Legg-Calvé-Perthes Disease a local manifestation of a systemic condition? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 476(5), 1055-1064. <https://doi.org/10.1007/s11999.0000000000000214>
- \*Hang, D., Wang, Q., Guo, C., Chen, Z. y Yan, Z. (2012). Treatment of osteonecrosis of the femoral head with VEGF<sub>165</sub> transgenic bone marrow mesenchymal stem cells in mongrel dogs. *Cells Tissues Organs*, 195, 495-506. <https://doi.org/10.1159/000329502>
- Harper, T. A. M., (2017). Femoral Head and Neck Excision. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(4), 885-897. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.03.002>

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

Henea, M. E., Grecu, M., Gradinaru, A. C. y Solcan, G. (2020). Incidence, genetic predisposition, and recovery by physiotherapy of orthopedic disorders in dogs and cats. *Human and Veterinary Medicine*, 12(4), 172-179. <http://www.hvm.bioflux.com.ro/docs/2020.172-179.pdf>

Hermanson, J. W. y Lahunta, A. (2018). *Millers anatomy of the dog: 5<sup>th</sup> edition*. Elsevier Inc. <https://www.elsevier.com/books/millers-anatomy-of-the-dog/hermanson/978-0-323-54601-0>

Hernández, P. R. (2017). Is it really useful the treatment with regenerative cell therapy? *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 33(1), 1-13. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=75044>

Ibrahim, T. y Little, D. G. (2016). The pathogenesis and treatment of Legg-Calvé-Perthes Disease. *JBJS Reviews*, 4(7), e4. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.15.00063>

Ireifej, S., Marino, D. y Loughin, C. (2012). Nano total hip replacement in 12 dogs. *Veterinary Surgery*, 41, 130-135. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00939.x>

\*Isola, M., Zotti, A., Carnier, P., Baroni, E. y Busetto, R. (2005). Dual-energy X-ray absorptiometry in canine legg-Calvé-Perthes disease. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 52(8), 407-410. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2005.00746.x>

Jahandideh, A. y Ziabakhsh, P. T. (2020). Comparison of results of total hip replacement (THR) with femoral head ostectomy (FHO) in dogs – Review of literatures. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 14(3), e1722. [https://pjmhsonline.com/published-issues/2020-issues/july-sep-2020?product\\_id=9284](https://pjmhsonline.com/published-issues/2020-issues/july-sep-2020?product_id=9284)

\*Jankovits, D. A., Liska, W. D. y Kalis, R. H. (2012). Treatment of avascular necrosis of the femoral head in small dogs with micro total hip replacement. *Veterinary Surgery*, 31, 143-147. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00925.x>

\*Jin, h., Xia, B., Yu, N., He, B., Shen, Y., Xiao, L. y Tong, P. (2012). The effects of autologous bone marrow mesenchymal stem cell arterial perfusion on vascular repair and angiogenesis in osteonecrosis of the femoral head in dogs. *International Orthopaedics*, 36, 2589-2596. <https://doi.org/10.1007/s00264-012-1674-7>

\*Jin, H., Xu, T., Chen, Q., Wu, C., Wang, P., Mao, Q., Zhang, S., Shen, J. y Tong, P. (2016). The fate and distribution of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with intra-arterial

infusion in osteonecrosis of the femoral head in dogs. *Stem Cells International*, 2016, e8616143. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8616143>

\*Kang, P., Shen, B., Yang, J., Cheng, J. y Pei, F. (2007). Repairing defect and preventing collapse of canine femoral head using titanium implant enhanced by autogenous bone graft and rhBMP-2. *Connective Tissue Research*, 48, 171-179. <https://doi.org/10.1080/01926230701221295>

\*LaFond, E., Breur, G. J. y Austin, C. C. (2002). Breed susceptibility for developmental orthopedic diseases in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(5). <https://doi.org/10.5326/0380467>

Lam, R. M. D. (2018). Scientific misconduct in the publication. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(1), 96-101. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892018000100012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892018000100012)

Li, G. M., Li, B., Li, B., Zhao, J., Wang, X. Q., Luo, R., Li, Y. K., Liu, J. y Hu, R. Y. (2021). The role of biomechanical forces and MALAT1/miR-329-5p/PRIP signalling on glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(11), 5164-5176. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16510>

\*Lika, E., Gjino, P., Belegu, M., Duro, S., Dimco, E., Sherko, E. y Turmalaj, L. (2012). Retrospective study on the treatment of aseptic necrosis of the femoral head in dogs. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11(16), 2930-2933. <https://doi.org/10.3923/javaa.2012.2930.2933>

\*Liska, W. D., Israel-Gaines, S. K. y Pool, R. (2020). Idiopathic arteriopathy-induced focal osteonecrosis of the femoral head in a young dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 257(9), 937-944. <https://doi.org/10.2460/javma.257.9.937>

\*Liu, Y., Zhao, D., Wang, W., Zhang, Y., Wang, B. y Li, Z. (2017). Efficacy of core decompression for treatment of canine femoral head osteonecrosis induced by arterial ischaemia and venous congestion. *HIP International*, 27(4), 406-411. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000462>

\*Miyata, T. y Kawamura, K. (2019). Rehabilitation treatment for long-term associated femoral head ostectomy muscle atrophy. *Veterinary Record Case Reports*, 7, e000906. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2019-000906>

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

- Moher, D., Liberati, A., Tezloff, J., Altman, D. G., & PRISMA group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, 151(4), 264-269. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- \*Parra-Castro, E., Vergara, A. y Silva-Molano, R. F. (2017). Autologous platelet concentrates as treatment for avascular necrosis of femoral head in a dog. *Topics in Companion Animal Medicine*, 32(1). <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2017.05.001>
- Pascual-Garrido, C., Guilak, F., Rai, M. F., Harris, M. D., Lopez, M. J., Todhunter, R. J. y Clohisy, J. C. (2017). Canine hip dysplasia: A natural animal model for human developmental dysplasia of the hip. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(7), 1807-1817. <https://doi.org/10.1002/jor.23828>
- \*Paster, E. R., Pacchiana, P. D. y Gillings, S. L. (2002). What is your diagnosis? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(6), 745-746. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.745>
- Pavone, V., Chisari, E., Vescio, Lizzio, C., Sessa, G. y Testa, G. (2019). Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. *World Journal of Orthopedics*, 10(3), 145-165. <https://doi.org/10.5312/wjo.v10.i3.145>
- \*Peng, J., Wen, C., Wang, A., Wang, Y., Xu, W., Zhao, B., Zhang, L., Lu, S., Qin, L., Guo, Q., Dong, L., Tian, J. (2011). Micro-CT-based bone ceramic scaffolding and its performance after seeding with mesenchymal stem cells for repair of load-bearing bone defect in canine femoral head. *Journal of Biomedical Materials Research*, 96(2), 316-325. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31770>
- \*Peng, W. X. y Wang, L. (2017). Adenovirus-mediated expression of BMP-2 and BFGF in bone marrow mesenchymal stem cells combined with demineralized bone matrix for repair of femoral head osteonecrosis in Beagle dogs. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43, 1648-1662. <https://doi.org/10.1159/000484026>
- \*Peng, W. X., Wang, L., Zhang, J., Deng, J., Gong, Y., Li, S. y Hu, Y. (2015). A novel tissue-engineered bone in repairing femoral head defect and necrosis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(1), 1087-1093. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25785097/>

- Petek, D., Hannouche, D. y Suva, D. (2019). Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *Effort Open Reviews*, 4(3), 85-97.  
<https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180036>
- \*Pinna, S., Landucci, F. y Cella, V. (2015). Pulsed electromagnetic field for the treatment of canine Legg-Calvé-Perthes Disease. *Pakistan Veterinary Journal*, 35(2), 245-247.  
<https://www.semanticscholar.org/paper/Pulsed-Electromagnetic-Field-for-the-Treatment-of-Pinna-Landucci/7783bbe1d542e2164721705afc52782d4608cc6d>
- \*Qiang, Y., Yanhong, Z., Jiang, P., Shibi, L., Quanyi, G., Xinlong, M., Qun, X., Baoshan, X., Bin, Z., Aiyuan, W., Li, Z., Wengjing, X. y Chao, Z. (2012). Xenotransplantation of an extracellular-matrix-derived, biphasic, cell-scaffold construct for repairing a large femoral-head high-load-bearing osteochondral defect in a canine model. *The Scientific World Journal*, 2014, e127084.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/127084>
- Rathed, T. N., Tayade, M. B., Shetty, S. D., Jadhav, P., Sathe, A. H. y Mohanty, S. S. (2020). Association of thrombophilic factors in pathogenesis of osteonecrosis of femoral head in Indian population. *Indian Journal of Orthopaedics*, 54(1), 33-38. <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00181-9>
- Robinson, R. (1992). Legg-Calve-Perthes disease in dogs: Genetic aetiology. *Journal of Small Animal Practice*, 33(6), 275-276. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1992.tb01139.x>
- \*Roh, Y., Heo, S., Yoon, J., Park, J., Jeong, S. y Lee, H. (2017). Micro total hip replacement in two dogs with Legg-Calvé-Perthes Disease. *Journal of Veterinary Clinics*, 34(6), 454-458.  
<http://dx.doi.org/10.17555/jvc.2017.12.34.6.454>
- \*Scherzer, C., Windhagen, H., Nellesen, J., Crostak, H. A., Rohn, K., Witte, F., Thorey, F., Fehr, M. y Hauschild, G. (2009). Comparative structural analysis of the canine femoral head in Legg-Calvé-Perthes Disease. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 50(4), 404-411.  
<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01557.x>
- \*Shen, F., Yan, Z., Guo, C., Shi, H., Gu, Y., Zeng, M., Lu, X. y Liu, J. (2011). Prediction of traumatic avascular necrosis of the femoral head by single photon emission computerized tomography and computerized tomography: an experimental study in dogs. *Chinese Journal of Traumatology*, 14(4), 227-232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21801667/>

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en perros: revisión sistemática

Smith, R. N. (1963). The normal and radiological anatomy of the hip joint of the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 4, 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1963.tb05991.x>

Trostel, C. T., Pool, R. R. y McLaughlin, R. M. (2004). Canine lameness caused by developmental orthopedic diseases: Panosteitis, Legg-Calvé-Perthes disease, and hypertrophic osteodystrophy. *Veterinaria*, 18(4), 39-47. <https://veterinaria.scivac.org/2004/year-18-n-4-2004-suplemento/la-zoppia-nel-cane-causata-dalle-malattie-ortopediche-di-sviluppo-panosteite-malattia-di-legg-calva-perthes-e-osteodistrofia-ipertrofica.html>

Urrútia, G. y Bonfill, X. (2010). PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Medicina Clínica*, 135(11), 507-511. <https://doi.org/10.1007/s12144-016-9487-2>

\*Ushio, K., Oka, M., Hyon, S. H., Yura, S., Toguchida, J. y Nakamura, T. (2003). Partial hemiarthroplasty for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. An experimental study in the dog. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 85(6), 922-930. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12931820/>

Vilera, M. C. S., Guedez, N. y Correnti, M. (2009). Evaluation of telopeptid C of collagen type 1: in breast cancer patients. *Revista Venezolana de Oncología*, 21(2). [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-05822009000200002](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822009000200002)

\*Wang, C., Wang, J., Zhang, Y., Yuan, C., Liu, D., Pei, Y., Li, X., Wu, Z., Li, Y. y Guo, Z. (2013). A canine model of femoral head osteonecrosis induced by ethanol injection navigated by a novel template. *International Journal of Medical Sciences*, 10(11), 1451-1458. <https://doi.org/10.7150/ijms.6314>

\*Wang, D., Sun, L., Zhang, H., Jiang, H., Liu, M., Tian, J., Hu, N. y Sun, S. (2015). A canine model of osteonecrosis of the femoral head induced by MRI guided argon helium cryotherapy system. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(8), 12890-12897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550205/>

\*Wang, R., Gao, Y., Yang, S. y Yang, C. (2008). Titanium alloy cage implantation for the treatment of ischemic necrosis of femoral head in dogs. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 28, e163. <https://doi.org/10.1007/s11596-008-0212-8>

Xu, Q., Chen, H. J., Chen, S. H., Shan, J., Xia, G. M., Cao, Y. Z., Liu, X. Q. y Dai, M. (2020). Development and validation of a nomogram for predicting the probability of nontraumatic

osteonecrosis of the femoral head in Chinese population. *Scientific Reports*, 10(1), e20660.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77693-9>

Xu, Y. X., Jiang, Y. P., Xia, C. S., Wang, Y. Z., Zhao, Z. P. y Li, T. (2020). Stem cell therapy for osteonecrosis of femoral head: Opportunities and challenges. *Regenerative Therapy*, 15, 295-304. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.11.003>

\*Yan, Z., Hang, D., Guo, C. y Chen, Z. (2009). Fate of mesenchymal stem cells transplanted to osteonecrosis of femoral head. *Journal of Orthopaedic Research*, 27(4).  
<https://doi.org/10.1002/jor.20759>

\*Youkhanna, D., Griffon, D. J., Fredericks, P., Schaeffer, D., Fan, T. M. y Jasiuk, I. M. (2012). Bone resorption markers and dual-energy x-ray absorptiometry in dogs with avascular necrosis, degenerative joint disease, and trauma of the coxofemoral joint. *Veterinary Surgery*, 41(5), 551-558. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00991.x>