

ORIGINAL

Necrosis avascular de cabeza femoral en pacientes tratados de leucemia. Evaluación de la necesidad de un protocolo diagnóstico



J. Alguacil Pinel^a, P. Vila Vives^a y M. Salom Taverner^{b,*}

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Unidad de Ortopedia infantil, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 28 de diciembre de 2016; aceptado el 13 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 17 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Necrosis avascular;
Leucemia;
Pediatria;
Diagnóstico precoz;
Leucemia infantil;
Forage;
Necrosis avascular
cadera;
Corticoides

Resumen

Objetivo: Valorar la incidencia de necrosis avascular de cadera (NAVC) en pacientes con leucemia sometidos a altas dosis de corticoides tratados en nuestro hospital para evaluar si es necesaria la creación de un protocolo de detección precoz.

Material y métodos: Estudio observacional-descriptivo y retrospectivo de 2005 a 2016 de 253 pacientes diagnosticados de leucemia en edad pediátrica. Se identificaron los pacientes con patología osteomuscular y se analizaron los pacientes con necrosis avascular.

Resultados: Un total de 26 pacientes (10%) presentaron síntomas osteomusculares. Se analizaron 3 pacientes con NAVC (1,2%). Una niña, de 7 años, se trató de forma conservadora con tracción-suspensión y descarga. Dos niños de 11 y 15,4 años, que desarrollaron una enfermedad de injerto contra huésped secundaria al trasplante de médula ósea, cuyo tratamiento incluye altas dosis de corticoides, desarrollaron necrosis avascular de cadera. Uno se trató con bifosfonatos y *forage* y el otro terminó con una artroplastía total de sustitución.

Discusión: La aparición de síntomas musculoesqueléticos durante el tratamiento de la leucemia es diferente según la serie bibliográfica (0,43-12,6%). Algunos autores observan un incremento del riesgo en pacientes de sexo femenino entre los 10 y 17 años. Un estudio retrospectivo observa que existe una demora de 3,9 meses en el diagnóstico de la NAVC desde el comienzo del dolor. Otros autores relacionan la NAV con las articulaciones de carga, la edad y las altas dosis de corticoides.

Conclusión: Basado en la baja incidencia de NAVC en nuestra población de pacientes menores de 14 años tratados de leucemia, pensamos que no es rentable la creación de protocolos de diagnóstico. Sin embargo, sí que es recomendable la vigilancia estricta de los pacientes con factores de riesgo potenciales reconocidos en la literatura.

© 2017 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msalomta@yahoo.es (M. Salom Taverner).

KEYWORDS

Avascular necrosis;
 Leukaemia;
 Paediatrics;
 Early diagnosis;
 Childhood leukaemia;
 Forage;
 Avascular necrosis of
 the hip;
 Corticoids

Avascular necrosis of the femoral head in patients treated for leukaemia. Assessment of the need for a diagnostic protocol

Abstract

Objective: To evaluate the incidence of avascular necrosis of the hip in leukaemia patients treated in our hospital with high doses of corticosteroids in order to evaluate the necessity for an early detection protocol.

Material and methods: Observational-descriptive and retrospective study from 2005 to 2016 of 253 patients diagnosed with paediatric leukaemia. Patients with musculoskeletal pathology were identified and patients with avascular necrosis were analysed.

Results: A total of 26 patients (10%) had musculoskeletal symptoms. Three patients with avascular necrosis (1.2%) were analysed. One girl, 7 years old, was treated conservatively with traction - suspension and discharge. Two boys, an 11 and a 15.4 year-old, who developed graft-versus-host disease secondary to bone marrow transplantation, and whose treatment included high doses of corticosteroids, developed avascular necrosis of the hip. One was treated with bisphosphonates and forage and the other ended up with a total hip arthroplasty.

Discussion: The occurrence of musculoskeletal symptoms during the treatment of leukaemia is different according to the bibliographic series (0.43 -12.6%). Some authors observe an increased risk in female patients between the ages of 10 and 17. A retrospective study reveals that there is a delay of 3.9 months in the diagnosis of CAP since the onset of pain. Other authors relate NAV to loading joints, age and high doses of corticosteroids.

Conclusion: Based on the low incidence of avascular necrosis of the hip in our 14-year-old population treated for leukaemia, the creation of diagnostic protocols seems not to be necessary. However, close monitoring of patients with potential risk factors recognized in the literature, is advisable.

© 2017 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La leucemia es el cáncer infantil más frecuente¹. Con el tratamiento actual ha aumentado la tasa de curación, pero los pacientes presentan a medio y largo plazo un incremento de las complicaciones osteomusculares derivadas principalmente de las altas dosis de corticoides que incluye la medicación antileucémica².

La asociación entre necrosis avascular ósea (NAV) y la administración de corticoides a altas dosis está bien establecida³.

En la literatura no existe un consenso sobre la necesidad de realizar un cribado de necrosis avascular de cadera (NAVC) en los pacientes tratados de una leucemia para el diagnóstico precoz de esta patología.

La importancia del diagnóstico precoz reside en una modificación del pronóstico, dado que, si la NAVC se detecta en estadios precoces la descompresión o forage puede evitar su progresión hacia la artrosis avanzada^{4,5}. Cuando la afectación es mayor con hundimiento, irregularidad de la cabeza y artrosis el único tratamiento posible es la artroplastia de sustitución, y los riesgos que esta conlleva, como el aumento de la tasa de revisión al implementarla en población joven⁶.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la incidencia de la NAVC en pacientes con leucemia sometidos a altas dosis de corticoides tratados en nuestro hospital para evaluar si es necesaria la creación de un protocolo de detección precoz que nos permita identificar y tratar de forma temprana esta patología.

Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes tratados por leucemia en nuestro centro entre los años 2005-2016. Se revisaron, de forma retrospectiva, todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda tratados en nuestro hospital en el citado periodo que habían recibido altas dosis de corticoides como parte del tratamiento.

Se examinaron los casos de pacientes con patología musculoesquelética, analizando aquellos afectados de NAV de cadera. Para ello se revisó la historia de cada paciente, analizando las pruebas de imagen solicitadas y si precisaron atención por ortopedia infantil.

A partir de dicha información se elaboró una base de datos y se recogieron las siguientes variables en pacientes afectados de síntomas osteomusculares: edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico de leucemia hasta la aparición de síntomas, diagnóstico nosológico, tratamiento y evolución.

Además, se realizó una revisión de la literatura sobre el tema.

Resultados

En el periodo estudiado, 253 pacientes fueron tratados de una leucemia en nuestro hospital. De estos pacientes, 213 pacientes fueron diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y recibieron corticoides a altas dosis como parte del tratamiento quimioterápico. El resto, 40 pacientes,

Tabla 1 Diagnósticos de patología osteomuscular detectada en la serie

Infiltración leucémica ósea	10 (38%)
Infección (osteomielitis, piomiositis...)	8 (30%)
Necrosis avascular	3 (12%)
Osteopenia	2 (8%)
Contractura muscular	2 (8%)
Síndrome compartimental crónico	1 (4%)

fueron diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda; estos pacientes también recibieron altas dosis de corticoides, no como parte de su tratamiento quimioterápico, sino como tratamiento antiemético de segundo escalón (34 pacientes) o por haber desarrollado una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos (6 pacientes).

De estos 253 pacientes, 113 eran de sexo femenino (44,7%) y 140 de sexo masculino (55,3%). La edad media fue de 6,4 (0,1-15,4) y la mediana de edad de 6,43.

En 26 de los 253 pacientes (9%) se identificó algún síntoma relacionado con patología del aparato locomotor (tabla 1).

El síntoma más frecuente fue el dolor óseo focalizado o generalizado, relacionado con la infiltración de células leucémicas en metáfisis distal de huesos largos y las infecciones tanto óseas como de partes blandas relacionadas con la inmunodepresión de estos pacientes.

Del total de la muestra en 3 casos se diagnosticó necrosis avascular de la cabeza femoral, lo que representa una incidencia del 1,2% (tabla 2); dos de ellos eran varones y el otro caso era una niña.

La edad media de diagnóstico de NAV fue de 11 años y 10 meses (7, 11 y 15,4).

El tiempo medio entre el diagnóstico de leucemia y el de osteonecrosis de cadera fue de 40 meses con una variabilidad de 9 a 75 meses.

El tiempo medio desde la aparición de los síntomas (dolor, cojera y/o restricción de la movilidad) y el diagnóstico de NAV fue de 4,7 meses (1-12).

El caso 1 es una niña de 7 años con LLA de alto riesgo que comenzó con dolor poliarticular. En la resonancia magnética (RM) se observó infiltración leucémica en hombros, raquis y caderas. Inició tratamiento con el protocolo SEHOP 2005 AR que incluyó 3.700 mg/m² de prednisona más 140 mg/m² de dexametasona, con buena evolución de las lesiones.

A los 9 meses del diagnóstico inició dolor en cadera derecha, se realizó un estudio radiográfico y resonancia diagnosticándose de NAV estadio III de Steinberg (fig. 1 A). En este caso se optó por tratamiento conservador con reposo, analgesia, tracción-suspensión 10 días y descarga durante un mes (fig. 1, B). La evolución fue buena y actualmente la cabeza femoral se ha remodelado con una buena congruencia. La paciente se encuentra asintomática y presenta una disimetría no significativa clínicamente de 7 mm (fig. 1 C).

El caso 2 es un niño de 9 años con diagnóstico de LLA de muy alto riesgo tratado con protocolo SEHOP 2005 AR con 3.700 mg/m² de prednisona y 600 mg/m² de dexametasona.

Sufrió una recaída a los 2 años de haber finalizado el tratamiento, que se trató con trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidenteico. Tras ello, desarrolló una

EICH cutánea e intestinal y nueva recaída leucémica al año siguiente. Durante ese periodo fue tratado con dosis aproximadas de prednisona de 2.700 mg/m² + 3.000 mg/m² en 2 periodos.

Con 15 años consulta por dolor de cadera derecha mecánico de un año de evolución (fig. 2 A).

En la radiografía simple y en la RM se observa necrosis de cadera derecha estadio IV (fig. 2 B.), por lo que se desestimó realizar un tratamiento conservador mediante forage. La evolución no fue buena, produciéndose un deterioro progresivo de la cabeza femoral, con mayor aplastamiento de la misma y un empeoramiento de la clínica con aumento del dolor y disminución de la movilidad de la cadera. Esta evolución tórpida condujo a la realización de una artroplastia de sustitución a los 16 años (fig. 2 C).

El caso 3 es un varón con diagnóstico de LMA que inició tratamiento con protocolo SHOP 2007. Sufrió una recaída tratada con agentes quimioterápicos más trasplante de precursores hemopoyéticos alogénico. Tras ello, desarrolló una EICH de tracto digestivo alto que fue tratada con corticoides a altas dosis (en total 8.100 mg/m² de prednisona). En el transcurso de su enfermedad, presentó dolores óseos en ambos miembros inferiores sobre todo en caderas. El estudio radiográfico fue normal sin observarse signos de necrosis (fig. 3 A), en cambio en la RM se apreció signos de necrosis bilateral, más avanzada en la derecha, por lo que inició tratamiento con bifosfonatos (fig. 3 B).

A los 5 meses se observó progresión radiológica (Steinberg II) sin mejoría clínica, motivo por el cual se realizó foragedescompresión más infiltración con autoinjerto de médula ósea bilateral (fig. 3 C).

A los 6 meses de evolución postoperatoria el paciente se encuentra estable clínicamente realizando tratamiento fisioterápico y sin cambios radiológicos.

Discusión

La leucemia aguda es una afección sistémica que produce una sintomatología muy variada, por lo que es difícil de reconocer en estadios precoces. En algunos casos las leucemias pueden comenzar con una afectación osteomuscular. Debemos tener en consideración que los dolores musculoesqueléticos y las alteraciones radiográficas persistentes deben hacernos pensar en una posible leucemia, en cuyo caso deberíamos solicitar una valoración por parte de pediatría o descartar la sospecha diagnóstica⁷.

Los protocolos de tratamiento de la LLA pueden variar según el centro pero la mayoría incluyen una fase de tratamiento intensivo que dura de 6 a 9 meses y se subdivide en: inducción, consolidación e intensificación; más una fase de mantenimiento de 2 años. En la fase de inducción se incluyen altas dosis de corticoides, lo que conlleva diversos efectos adversos a nivel osteoarticular destacando la osteopenia/osteoporosis, necrosis avascular y aumento del riesgo de infecciones⁷. Los protocolos de la LMA no incluyen corticoides a altas dosis pero muchas veces se utilizan como tratamiento antiemético de segundo escalón. Además si estos pacientes precisan de TPH pueden desarrollar una EICH que precise de corticoides a altas dosis y por lo tanto se convierten en pacientes con riesgo de desarrollar las mismas complicaciones que los pacientes tratados de LLA.

Tabla 2 Serie de casos con NAV de cabeza femoral incluidos en nuestro estudio

Casos	Edad diagnóstico LA	Sexo	Tipo LA	Tratamiento LA	Dosis total de corticoide	Edad diagnóstico NAV	Tiempo LA-NAV	RM (Steinberg)	Tratamiento	Descarga
1	7 + 2	F	LLA pre B AR	SEHOP 2005 AR	PD 3700 mg/m ² + DXM: 140 mg/m ²	7 + 11	9 M	III	Tracción blanda 10 días	1 M
2	9 + 1 Recaídas en 2013 y 2015. EICH 2014	v	LLA pro B MAR	SEHOP 2005 TPH haploideéntico + corticoides	1° PD 3700 mg/m ² + DXM: 600 mg/m ² 2.°: PD 2700 mg/m ² + DXM: 3000 mg/m ²	15 + 4	75 M	IV	PTC	ϕ
3	9 + 1 Recaída en 2013 EICH	V	LMA	SEHOP 2007 (sin corticoides) QT + TPH alogénico Corticoides	PD 8100 mg/m ²	12 + 3	38 M	II	Forage + infiltración de médula ósea bilateral + bifosfonatos	6 M

DXM: dexametasona; LA: leucemia aguda; LLA: linfática; LMA: mielóide; M: meses; PD: prednisona; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

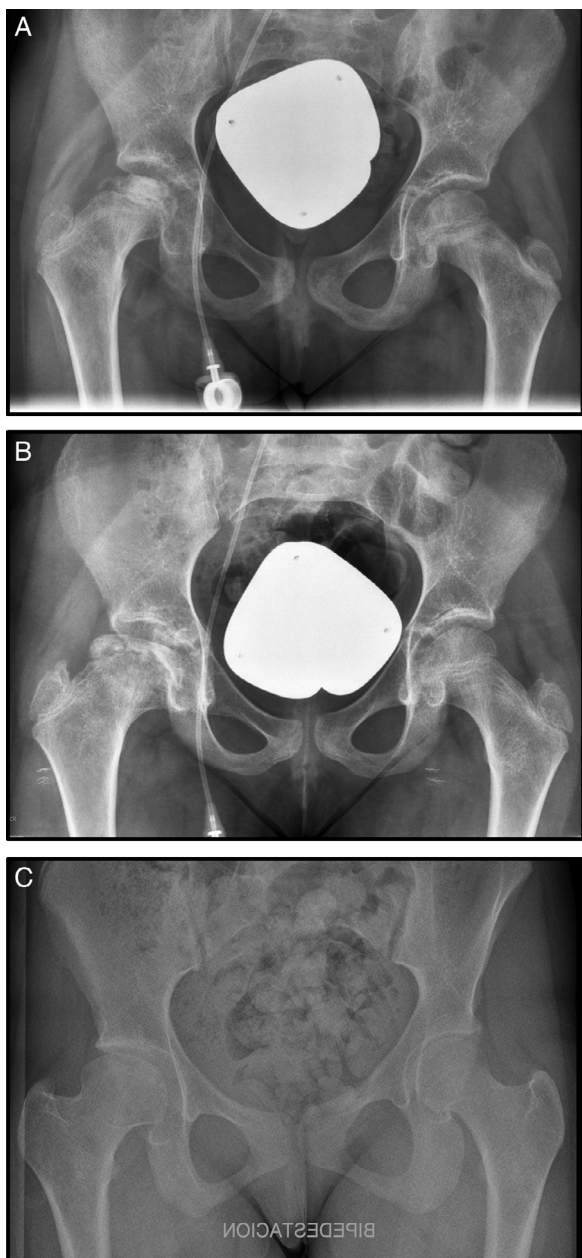


Figura 1 A) Radiografía anteroposterior (Rx AP) de pelvis donde se observa una condensación de la epífisis femoral derecha. B) Rx AP de pelvis, un año más tarde, donde se observa un colapso subcondral en la cabeza femoral derecha. C) Rx AP de pelvis, a los 6 años tras tratamiento conservador donde se observa remodelación completa de la cabeza.

Riccio et al. realizan una descripción de las afectaciones más frecuentes a nivel musculoesquelético en el contexto del desarrollo de una leucemia. Estos autores recogen en su estudio una muestra de 328 pacientes en un periodo de 21 años de los cuales un total de 74 pacientes presentaron síntomas osteomusculares durante su enfermedad (22,5%). La afectación más frecuente fue la osteoporosis, que se observa mejor a nivel de la columna vertebral. Otros signos menos frecuentes relacionados con la enfermedad fueron las clásicas bandas radiolucientes metafisarias, la reacción perióstica, que suele estar en relación con áreas líticas

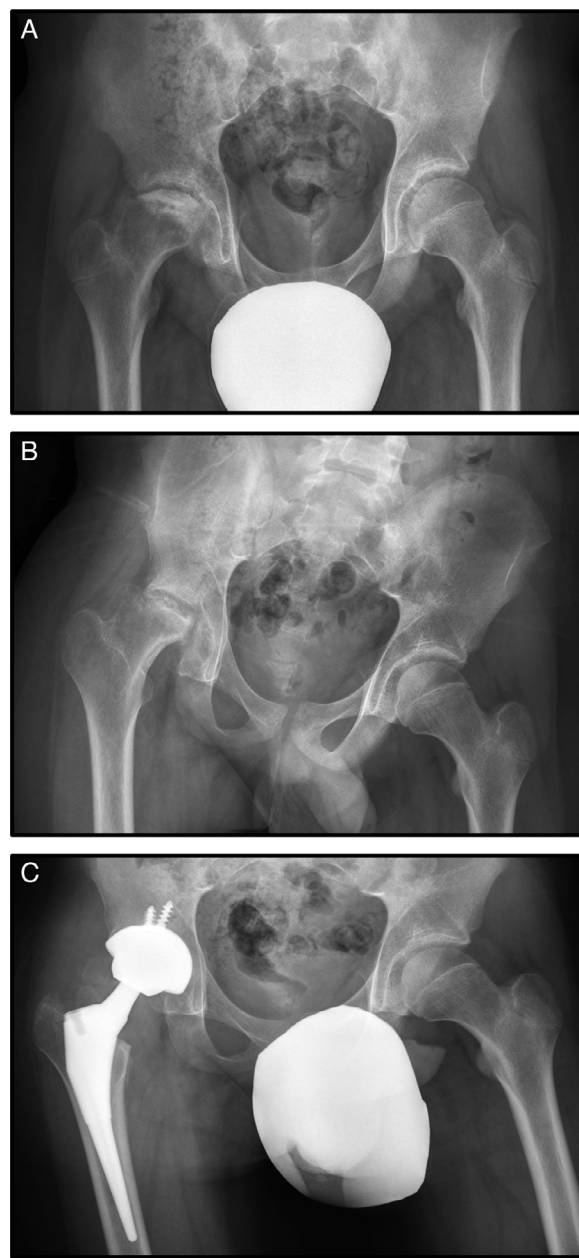


Figura 2 A) Rx AP de pelvis, donde se observa una NAV de cabeza femoral derecha estadio IV de Steinberg. B) Imagen radiográfica donde se aprecia la coxartrosis avanzada al año del diagnóstico. C) Rx AP de pelvis tras la colocación de una prótesis total de cadera a los 16 años.

más frecuente en pacientes jóvenes y en huesos largos, la osteoesclerosis y la necrosis avascular epifisaria^{8,9}.

En nuestra muestra existe un menor porcentaje de afectación (9% de incidencia de patología osteomuscular) que en la muestra de Riccio et al. Cuyo porcentaje de afectación fue del 22,5%. Además, la afectación más frecuente fue la infiltración leucémica y en menor medida la osteopenia⁸.

En los diferentes estudios revisados la incidencia de aparición de patología osteomuscular es heterogénea. Probablemente esto esté en relación con la diversidad en las formas de aparición y la evolución de la leucemia. Contribuyen, sin duda, la variedad de protocolos que incluyen

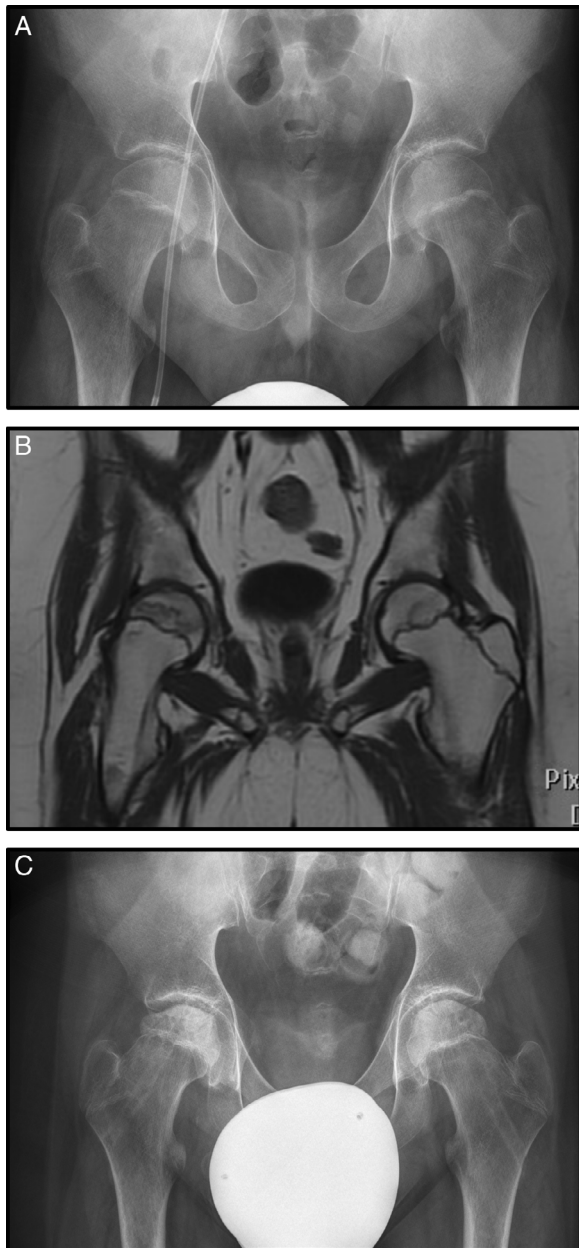


Figura 3 A) Rx AP de pelvis donde no se observan alteraciones en la cabeza femoral (Steinberg I). B) Imagen coronal de RM con signos de necrosis bilateral, con mayor afectación de la cadera derecha pero sin signos de hundimiento, estadio Steinberg II. C) Rx AP tras realizar forage+infiltración con médula ósea de forma bilateral.

dosis de corticoides desiguales según la presentación de la enfermedad hematológica.

La NAVC se ha relacionado con la exposición a los corticoides. La evidencia que une los corticoides y la necrosis avascular no está totalmente clarificada en la literatura. En gran medida se basa en la aparición de esta asociación en diversas patologías respiratorias y reumáticas y en pacientes sometidos a trasplantes de órganos así como en el hecho de que los pacientes con enfermedad de Cushing tienen una prevalencia algo más elevada de NAVC^{9,10}.

Con respecto a la dosis de corticoides necesaria para el desarrollo de una NAVC no está establecida hasta la fecha, incluso se ha descrito la aparición de la enfermedad tras la inhalación de corticoides¹¹, su aplicación tópica¹² o tras una inyección intraarticular¹³. Las dosis más elevadas, incluso durante cortos periodos, presentan mayores riesgos. Dosis de corticoides superiores a 20 mg/día parecen asociarse a un riesgo mayor de osteonecrosis. Durante los primeros 6 meses de tratamiento corticoideo, cada incremento de 10 mg/día de prednisona vía oral aumenta la posibilidad de desarrollo de ON en un 4,6%¹⁴.

En nuestra serie, los dos varones recibieron mayores dosis de corticoides, ya que por el curso de su enfermedad requirieron un trasplante y desarrollaron una EICH.

La etiopatogenia de la NAVC causada por corticoides es multifactorial y poco conocida, hay trabajos que la relacionan con alteraciones de las enzimas del metabolismo corticoideo, con la aparición de émbolos lipídicos, con la alteración en la diferenciación de la serie osteoblástica, con la disminución de la producción de óxido nítrico endotelial y con la alteración del metabolismo lipídico o de la coagulación¹⁵⁻¹⁷. Los corticoides son metabolizados en el hígado por la enzima hepática P450 3A por lo que se piensa que una baja actividad de dicha enzima desencadenaría un aumento de corticoide libre en sangre, con el consiguiente aumento de probabilidad de sufrir NAVC¹⁸. Además, se han identificado polimorfismos que estarían en relación con una mayor predisposición a padecer esta patología¹⁹.

Se ha estudiado la interacción de otros fármacos anti-leucémicos con los corticoides que parece favorecer el desarrollo de NAVC. La interacción de los corticoides con la asparaginasa induce un estado de hipercoagulabilidad²⁰. Con el metotrexate se elevan los niveles de homocisteína lo que favorece la oclusión venosa²¹. Los estudios no son concluyentes para limitar por el momento la dosis de estos fármacos y evitar de esta forma el desarrollo de NAVC²².

Diferentes estudios examinan la relación entre corticoides y NAVC, analizando posibles factores de riesgo para su desarrollo (tabla 3). Aricó et al.²³ recogen en su estudio 1.431 pacientes tratados de LLA, de los cuales 15 desarrollan NAVC (I_A: 1,1%). La edad media al diagnóstico de la NAVC fue de 10 años y la mediana de tiempo desde el diagnóstico de leucemia y la aparición de NAV fue 17 meses (8-45). Estos autores concluyen que existe un aumento significativo de la incidencia en pacientes con edad mayor de 10 años, sexo femenino y que han recibido mayor dosis de corticoides.

El estudio de Madadi et al.²⁴ incluye una muestra de 865 pacientes tratados de LLA con una incidencia de 0,8% de NAVC, sin encontrar diferencias significativas respecto al sexo, con una media de edad de 10 años y un lapso de tiempo de aparición de 20 meses.

En el estudio de Salem et al.²⁵ se incluyen 105 pacientes menores de 18 años, el 76% tratados por una LLA, el 16% de un linfoma no Hodgkin y un 8% de una LMA. De ellos, 8 casos son diagnosticados de NAVC lo que supone un 7,6% de incidencia y una misma distribución por sexo (4 varones y 4 mujeres). En este estudio la tasa de incidencia es mayor, debido a que la edad media de los pacientes incluidos es mayor respecto al resto.

Wei et al.²⁶ incluye 202 pacientes, de los cuales 8 desarrollan NAVC (4%), en un promedio de 30 meses tras el inicio de la quimioterapia. De los 202, 58 fueron catalogados de

Tabla 3 Principales estudios que relacionan NAVC y corticoides

	n	Tipo leucemia	I _A NAVC	Sexo	Edad media	Tiempo tras Dg
Aricó ¹⁴	1421	LLA	1,1%	Mujeres	10	17 (8-45)
Madadi ¹⁵	865	LLA	0,8%	=	10,2	20 (10-91)
Salem ¹⁶	105	LLA, LMA, Linfoma	7,6%	=	>9	16,8 (8-49)
Wei ¹⁷	202	LLA	4%	Varones	—	30 (8-74)
Nuestra serie	253	LLA, LMA	1,2%	Varones	11	40 (9-75)

LLA: linfática; LMA: mielóide; NAVC: necrosis avascular de cadera.

alto riesgo; y de estos 6 tuvieron NAVC (10,3%). Estos autores concluyen que en pacientes con leucemia catalogada de alto riesgo, la osteonecrosis aparece más temprano, con un estadio más avanzado al diagnóstico y con una progresión más rápida.

Aricó et al. es el grupo con mayor muestra en su serie, 1.421 pacientes con diagnóstico de LLA. La incidencia acumulada de NAVC en su estudio es de 1,1%¹⁵. En nuestra serie, si tenemos en cuenta solo las LLA de nuestro estudio, 2 casos de NAVC entre 213 pacientes, la incidencia fue parecida 0,9%. Otros autores que obtienen una incidencia mayor de NAVC en sus series 17,18 podría deberse, principalmente, a que incluyen pacientes de mayor edad. Nuestra serie solo incluye pacientes menores de 14 años en el momento del diagnóstico de la leucemia.

El metaanálisis de Winkel et al.² de 2014 analiza la evidencia publicada hasta el momento para el manejo de los corticoides y concluye que la disminución de la dosis acumulada de corticoides puede disminuir la tasa de NAVC, pero aumenta el riesgo de eventos relacionados con la leucemia. La incidencia de NAVC aumenta considerablemente en los tres primeros años tras el diagnóstico de LLA y después alcanza fase de meseta. Parece que la administración intermitente de corticoides en pacientes de mayor riesgo de NAVC como aquellos con edad avanzada o sexo femenino podría reducir la incidencia. Por último, la variación genética podría determinar la susceptibilidad a la toxicidad de los fármacos e influir en el perfil de riesgo de osteonecrosis.

En definitiva, la mayoría de los estudios apuntan a un aumento de la probabilidad de padecer NAV durante la terapia con corticoides para aquellos pacientes con más de 9-10 años y que padezcan una variante de la enfermedad agresiva que conlleve protocolos de tratamiento con corticoides a altas dosis. No queda demostrada la relación con el sexo. En cuanto al tiempo que pasa desde el diagnóstico de la leucemia hasta la aparición de la necrosis avascular, es heterogéneo y abarca desde los 8 meses hasta 91 meses en los diferentes estudios.

Tampoco hay consenso sobre la necesidad de protocolos de diagnóstico precoz utilizando un cribado mediante pruebas de imagen durante el tratamiento con corticoides²⁷. Los estudios que no recomiendan el uso de la RM en pacientes asintomáticos se basan en que los hallazgos encontrados en las mismas corresponden con estadios de NAV que regresan espontáneamente sin llegar a causar síntomas^{28,29}. Esto implica que no sea coste-beneficioso y además dejamos de someter a los pacientes pediátricos a una prueba que muchas veces conllevará algún tipo de anestesia para poderse llevar a cabo con éxito²⁸.

Kaste et al.³⁰ en su estudio de 462 pacientes con LLA recogidos de un periodo de tiempo de 20 años, en los cuales realizaron una RM a los 3, 6 y 9 meses del inicio del tratamiento con corticoides concluyen que aunque en la población menor a 10 años no es rentable la aplicación de un cribado por imagen, solo lo sería en pacientes mayores de 10 años. Estos autores son los únicos que recomiendan un seguimiento por imagen al cumplir un año del tratamiento en pacientes mayores de 10 años. Ellos defienden que si la RM es normal en este tiempo de evolución no desarrollarán NAVC. Posteriormente no habría que hacer seguimiento salvo en caso de aparición de síntomas. Aún así sería necesario realizar un estudio de coste-beneficio del cribado que proponen estos autores.

Con los resultados de nuestro estudio y la literatura revisada creemos que no está indicado realizar un cribado por imagen en nuestra área de trabajo por dos motivos: la baja incidencia de nuestra serie (1,2%) que coincide con la recogida en la literatura (1,1-9%) y la existencia de casos asintomáticos o con síntomas leves y autolimitados. Así evitamos someter a los pacientes a pruebas que no están exentas de efectos adversos potenciales.

Coincidimos con las conclusiones de literatura disponible en que es aconsejable un seguimiento estricto por el equipo médico de pacientes con especial predisposición a desarrollar una NAVC.

La evolución de los pacientes de mayor edad (>10 años) y sometidos a mayores dosis de corticoides se debe vigilar de cerca y en caso de que presenten dolor, cojera o restricción de la movilidad de la cadera u otros síntomas sugerentes de afectación osteomuscular solicitar pruebas de imagen para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz que puede modificar el pronóstico de la enfermedad.

Nivel de evidencia III.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bonaventure A, Harewood R, Stiler CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89.828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol.* 2017.
- Te Winkel ML, Pieters R, Wind EJ, Bessems JH, van den Heuvel-Eibrink MM. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2014;99:430-6.
- Collaborative Osteonecrosis Group. Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;369:312-26.
- Liberman JR. Core decompression for osteonecrosis of hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;418:29-33.
- Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression vs. non-operative management for avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;324:169-78.
- Tsukanaka M, Halvorsen V, Nordsletten L, Engesaeter I, Engesaeter LB, Fenstad AM, et al. Implant survival and radiographic outcome of total hip replacement in patients less than 20 years old. *Acta Orthop.* 2016;87:479-84.
- Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric leukemia. *J Pediatr Orthop.* 2008;28:20-8.
- Riccio I, Marcarelli M, del Regno N, Fusco C, di Martino M, Savarese R, et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop.* 2013;22:264-9.
- Vaidya S, Saika S, Sirohi B, Pai S, Advani S. Avascular necrosis of bone: A complication of aggressive therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Oncologica.* 1998;37:175-7.
- Rodríguez-Paredes J. Osteonecrosis por fármacos: perfil beneficio/riesgo en el uso de bifosfonatos (tesis doctoral), Valladolid. Universidad de Valladolid. 2012.
- Clowels JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001;13:326-32.
- Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T, Hirasawa Y. Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application. *J. Orthop. Sci.* 2001;6:92-4.
- Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG. Rapid destruction of the femoral head after a single intraarticular injection of corticosteroid into the hip joint. *J. Rheumatol.* 2006;33:1701-4.
- Gutiérrez-Polo R. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2003;26 Supl. 3:63-80.
- Renovell P, Silvestre A, Escribá I. Etiopatogenia de la osteonecrosis idiopática de cadera. Situación actual. *Rev Esp Cir Osteoart.* 2009;238:58-64.
- Akaike M, Matsumoto T. Glucocorticoid-induced reduction in NO bioavailability and vascular endothelial dysfunction. *Clin. Calcium.* 2007;17:864-70.
- Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, et al. Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J. Orthop. Sci.* 2000;5:374-9.
- Masada T, Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwaki H, Ohashi H, et al. Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. *J. Orthop. Res.* 2008;26:57-91.
- Hong JM, Kim TH, Chae SC, Koo KH, Lee YJ, Park EK, et al. Association study of hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population. *Osteoarthritis. Cartilage.* 2007;15:688-94.
- Winkel ML, Appel IM, Pieters R, Vanden Heuvel-Eibrink MM. Impaired dexamethasone-related increase of anticoagulants is associated with the development of osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2008;93:1570-4.
- Bernbeck B, Mauz-Korholz C, Zotz RB, Gobel U. Methylentetrahydrofolate reductase gene polymorphism and glucocorticoid intake in children with ALL and aseptic osteonecrosis. *Klin Padiatr.* 2003;215:327-31.
- Yang L, Boyd K, Kaste SC, Kamdem Kamdem L, Rahija RJ, Relling MV. A mouse model for glucocorticoid-induced osteonecrosis: effect of a steroid holiday. *J Orthop Res.* 2009;27:169-75.
- Aricò M, France M, Boccalatte P, Silvestri D, Barisone E, Messina C, et al. Osteonecrosis: an emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2003;88:747-53.
- Madadi F, Shamsian BS, Alavi S, Madadi F, Eajazi A, Aslani A. Avascular necrosis of the femoral head in children with acute lymphoblastic leukemia: A 4- to 9-year follow-up study. *Orthopedics.* 2011;34:3593-7.
- Salem KH, Brockert AK, Mertens R, Drescher W. Avascular necrosis after chemotherapy for hematological malignancy in childhood. *Bone Joint J.* 2013;1708-13, 95-B.
- Wei SY, Esmail AN, Bunin N, Dormans JP. Avascular necrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:331-5.
- Mayer SW, Mayer BK, Aldridge JM, Urbaniak JR, Fitch RD, Lark RK. Osteonecrosis of the femoral head in childhood malignancy. *J Child Orthop.* 2013;7:111-6.
- Miettunen PM, Lafay-Cousin L, Guilcher GMT, Nettel-Aguirre A, Moorjani V. Widespread osteonecrosis in children with leukemia revealed by whole-body MRI. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:3587-95.
- Krull K, Kunstreich M, Klase-Sansone J, Kloetgen A, Gruener F, Escherich G, et al. Osteonecrosis Develops Independently From Radiological Leukemic Infiltration of Bone in Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - First Findings of the OPAL Trial. *Leuk Lymphoma.* 2017;31:1-10.
- Kaste SC, Pei D, Cheng C, Neel MD, Bowman WP, Ribeiro RC, et al. Utility of early screening magnetic resonance imaging for extensive hip osteonecrosis in pediatric patients treated with glucocorticoids. *J Clin Oncol.* 2015;33:610-5.