



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Evaluación de la supresión de la función adrenal en niños con cáncer expuestos a altas dosis de esteroides

Oscar Enrique Peña Quemba

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2014

Evaluación de la supresión de la función adrenal en niños con cáncer expuestos a altas dosis de esteroides

Oscar Enrique Peña Quemba
Código: 05599217

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Pediatría

Directora:
Dra. Adriana Linares Ballesteros
Oncohematóloga Pediatra – Profesora asociada

Codirector:
Dr. Mauricio Coll Barrios
Endocrinólogo Pediatra

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2014

Resumen

Objetivo: Evaluar frecuencia, duración y factores asociados de la supresión del eje HHA en niños con diagnóstico de cáncer manejados con dosis altas y prolongadas de esteroides, en diferentes etapas del tratamiento.

Métodos: Estudio observacional analítico de casos y controles anidado en una cohorte. Pacientes de la Fundación HOMI con diagnóstico nuevo cáncer desde Noviembre de 2012 hasta Septiembre de 2013. Medición al ingreso de cortisol y ACTH, realización de microestimulación con 1 µg de ACTH del 3° al 7° día de finalizar esteroides. Caso: Cortisol pos estimulación <18 µg/dL. En los casos se obtuvieron nuevas pruebas de microestimulación entre los días 8-14, 30-33 y cada mes hasta obtener un valor normal.

Resultados: 23 pacientes, edad media 9,5 años (rango de 1 -17). 20 con LLA, 1 Linfoma Linfoblástico, 2 Histiocitosis. Definidos 12 Casos (todos LLA). Al día 14, 3/12 persistían con bloqueo. Todos se recuperaron al día 30. En reinducción se bloquearon 2 que no estaban suprimidos en inducción. Todos recuperados al día 15. Se encontró disminución de riesgo en menores de 5 años con un OR de 0.136 ($p<0.05$). En inducción el ser hombre o una estadificación de alto riesgo aumentan la probabilidad con OR de 14 ($p<0.05$).

Conclusión: En estos pacientes existe un riesgo entre 52 y 72% de supresión, con duración menor a 30 días. De 8 niños que presentan bloqueo del eje HHA, 7 son mayores de 5 años. Los pacientes con LLA, deben ser vigilados estrechamente en reinducción por tener riesgo igual o mayor de bloqueo.

Palabras clave: Insuficiencia Adrenal, Niños, Quimioterapia de Inducción, esteroides, Neoplasias hematológicas.

Abstract

Objective: To assess the frequency, duration and associated factors with the HPA axis in children with diagnostic of cancer treated with high doses of steroids, in different stages of treatment.

Methods: Analytic, observational case and control study nested in a cohort. Children diagnosed with cancer since november 2012 through september 2013 at Fundación HOMI. Basal cortisol and ACTH levels;stimulation with 1 µg of ACTH on days 3 to 7 after finishing steroids. Case definition: Post-stimulation cortisol levels <18 µg/dL. In those patients whit HPA suppression, a new stimulation was done on day 8-14, 30-33 and every month until a normal value was found.

Results: 23 patients, median age 9,5 years (range 1-17 years). Twenty with ALL, 1 lymphoblastic lymphoma, 2 Langerhans histiocytosis. Twelve patients had HPA supression (all of them ALL). Between 8 to 14 day, 3/12 persisted with adrenal suppression. At day 30 all were recovered. During reinduction, 2 new patients (who weren't suppressed during induction, showed suppression. All recovered on day 15. Decreased risk was found in children below 5 years old with an OR 0.136(p<0.05). Factors associated with increased risk of suppression were male or high risk disease stratification OR 14 (p<0.05).

Conclusion: Patients with ALL have a risk between 52% and 72% of suppression, with duration less than 30 days. Most patients with HPA supression were older than 5 years. Patients with ALL, must be strictly monitored during steroid therapy, induction and reinduction, since during the last they have great risk of suppression.

Key Words: Adrenal Insufficiency, Children, Induction Chemotherapy, Steroids, Hematologic Neoplasm.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	V
Lista de abreviaturas	VIII
Introducción	1
1. Pregunta de investigación 3	
2. Objetivos	5
2.1 Objetivo general.....	5
2.2 Objetivos específicos	5
2.3 Objetivos secundarios.....	6
3. Marco teórico	7
4. Metodología	17
4.1 Diseño del estudio	17
4.2 Hipótesis operativas.....	17
4.2.1 Hipótesis Nula	17
4.2.2 Hipótesis alternas.....	18
4.3 Definición de los sujetos de estudio	18
4.3.1. Criterios de inclusión	19
4.3.2 Criterios de exclusión	19
4.3.3. Definición de caso	20
4.4 Descripción de las intervenciones.....	20
5. Definición de variables	23
6. Resultados	25
7. Consideraciones éticas	36
8. Discusión	37
9. Conclusiones	41
Bibliografía	43

Lista de abreviaturas

Abreviatura Término

ACHOP	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica
ALLIC	“Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental”
CRH	Hormona liberadora de Corticotropina
HHA	Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal
HOMI	Hospital de la Misericordia
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda

Introducción

La enfermedad oncológica en pediatría como se expuso previamente constituye un grupo heterogéneo de entidades, de origen multifactorial, que aunque presentan una relativa baja incidencia y prevalencia respecto a otras enfermedades, si representan un importante problema de salud dada la alta morbimortalidad y la carga social que acarrearán. A pesar de los avances en cuanto al diagnóstico, valoración del pronóstico y tratamiento, que ha permitido cifras altas de curación y disminución de las complicaciones en varios tipos de cáncer, la mortalidad sigue siendo alta, aún en las patologías más investigadas y con los mayores avances, como es el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

La mayoría de estas patologías, en especial las de origen hematopoyético conforman un estado de inmunosupresión, trastornos metabólicos e hidroelectrolíticos, sea por la fisiopatología propia de la enfermedad o los efectos secundarios del tratamiento(1). Estos déficits son la principal causa de descompensación y complicaciones en estos pacientes que pueden en últimas llevarlos al fallecimiento(1); por lo tanto la respuesta del organismo ante estas adversidades, juega un papel fundamental en el pronóstico de estos pacientes sometidos a las noxas descritas. Es allí donde el cortisol tiene uno de sus más importantes roles comandando la respuesta al estrés en pacientes con estos trastornos, es por esto que el eje HHA debe encontrarse indemne para lograr una adecuada respuesta. Sin embargo en patologías neoplásicas como la LLA, el Linfoma Linfoblástico, Histiocitosis y en algunos esquemas para el tratamiento del Linfoma Burkitt se utilizan dosis altas de esteroides durante un tiempo prolongado y que a pesar de realizarse el descenso progresivo, provocan una inhibición del eje mencionado. Esta terapia se lleva a cabo durante varias fases o estadios de la enfermedad, clásicamente durante la inducción y reinducción, como también en las recaídas en donde a pesar de ser por un tiempo menor, se presenta una inhibición del eje.(2)(3)

Los tratamientos con altas dosis de glucocorticoides pueden suprimir transitoriamente el eje HHA, e inducir disfunción prolongada y atrofia cortical adrenal. El tiempo requerido para que esto ocurra, así como la recuperación después de la suspensión está ligado a la dosis, duración del esteroide y al tipo del mismo, es decir al protocolo de manejo para cada enfermedad y estadio de la misma, el cual presenta variaciones considerables en cada individuo. En ocasiones dicha supresión iatrogénica requiere tratamiento con dosis de mantenimiento de glucocorticoides, sin embargo es más frecuente que se requiera de dosis de estrés durante una enfermedad aguda(4). Aproximadamente del 2 al 3% de los niños con LLA fallecen durante la primera fase de la quimioterapia, (5)(6)(7) la mayoría de ellos debido a infecciones, riesgo aumentado por su estado de inmunosupresión y una probable disminución de la respuesta fisiológica al estrés. Por tanto se considera necesario establecer este riesgo y dado que una medición matutina del cortisol refleja la función adrenal basal más no la capacidad de respuesta al estrés, es necesario estudiar la presencia de insuficiencia suprarrenal secundaria a glucocorticoides con estímulo adrenal exógeno para establecer si hay inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal a las dosis administradas según los protocolos de la ACHOP 2006, ALLIC 2009 e institucionales para casos especiales como pacientes menores de un año, en un centro de referencia de pacientes oncológicos como lo es la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI).

1.Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de aparición de insuficiencia suprarrenal y los factores asociados a su instauración, en los pacientes pediátricos con neoplasias que requieran dosis altas de glucocorticoides en las diferentes etapas de su tratamiento, que asisten a la Fundación Hospital de la Misericordia?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Evaluar la frecuencia y la duración de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de algún tipo de neoplasia que requiera manejo con dosis altas y prolongadas de esteroides, en las diferentes etapas de tratamiento.

2.2 Objetivos específicos

- Evaluar la frecuencia de la supresión del eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal en pacientes que recibieron altas y prolongadas dosis de esteroides como quimioterapia, durante la inducción, reinducción o esquema COMP, después de terminado el tratamiento y descenso progresivo.
- Determinar el tipo de cáncer, riesgo y etapa que presenta mayor asociación con inhibición del eje Hipotálamo - Hipófisis - Adrenal.
- Calcular la duración aproximada de la inhibición del eje Hipotálamo - Hipófisis - Adrenal en los pacientes que recibieron terapia prolongada con glucocorticoides, para cada tipo de cáncer y etapa del tratamiento.
- Estimar la asociación entre la edad y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal posterior a la fase de inducción, reinducción o esquema COMP con corticoides como parte del tratamiento quimioterapéutico.
- Estimar la asociación entre el estado nutricional y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, posterior a la fase de inducción, reinducción o esquema COMP con corticoides como parte del tratamiento quimioterapéutico.

- Estimar la asociación entre el tipo de esteroide utilizado y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, posterior a la fase de inducción, reinducción o esquema COMP como parte del tratamiento quimioterapéutico.

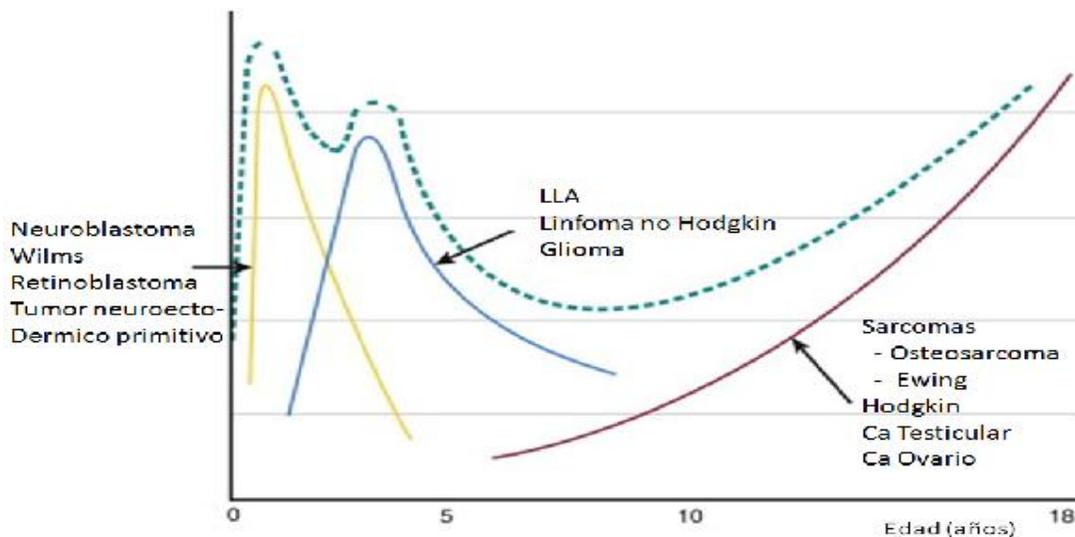
2.3 Objetivos secundarios

- Estimar si otros factores como género, estado de choque al diagnóstico y lisis tumoral, tienen asociación causal con la supresión del eje Hipotálamo - Hipófisis - Adrenal.
- Determinar si los pacientes que presentan supresión del eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal, presentan un mayor riesgo de estancia en Unidad de Cuidado Intensivo o Mortalidad.

3.Marco teórico

Las enfermedades neoplásicas en la edad pediátrica son entidades infrecuentes, si se considera que corresponden a cerca del 1% de todos los casos nuevos de cáncer en todos los grupos de edad en países como Estados Unidos, con una incidencia de aproximadamente 16.6 /100.000 (8). En niños ocupan un lugar importante dentro de las causas de morbilidad y mortalidad según la edad, siendo especialmente importante las neoplasias de precursores hematopoyéticos que corresponden a la segunda causa de mortalidad en niños entre los 5 y 14 años y la tercera en niños entre 1 y 4 años, de las cuales 30% corresponden a Leucemias Linfoides Agudas (LLA) (9) con un promedio anual de muertes totales de 1500 a 1600 menores de 15 años en Estados Unidos; Colombia no es ajena a este hecho, estimándose anualmente en este grupo de edad 2.081 casos nuevos, con tasas de incidencia ajustadas por edad de 6 casos nuevos por 100.000 en niños y 5,6 casos nuevos por 100.000 en niñas(10). En la Figura 1 se puede evidenciar la proporción e incidencia por edad de los principales tipos de cáncer. (11)

Figura 1. Incidencia por edad de los principales tipos de cáncer



La línea punteada determina la incidencia acumulada. (Modificado de Asselin B.)

Diversos factores marcan la diferencia entre las enfermedades malignas en la edad pediátrica y la edad adulta, tanto en la distribución por localización e histología, como el pronóstico; en niños las neoplasias linfopoyéticas acarrearán cerca del 40% del total, seguido por tumores de sistema nervioso central (SNC) con 30% y neoplasias de origen embrionario y sarcomas 10%, siendo raros los tumores epiteliales de órganos como pulmón, colon entre otros órganos que son más frecuentes en adultos. En cuanto al pronóstico se han realizado avances en las últimas décadas encaminados a mejorar tanto la curación expresada en supervivencia con una mejoría del 61% al 81,6% para todos los grupos de edad, así como la reducción de las complicaciones y la mortalidad de estas enfermedades, como también la calidad de vida y bienestar de los pacientes. Dentro de los avances para lograr un aumento en la supervivencia o curación de las neoplasias, está el abordaje multidisciplinario de los pacientes, con grupos o centros especializados en el tratamiento de los niños con cáncer, implementación de medidas preventivas como la vacunación contra hepatitis B, así como avances en el tratamiento con la introducción de nuevos agentes quimioterapéuticos sin resistencia cruzada, su implementación en reinducciones, Re intensificaciones y quimioterapia preventiva intratecal; la identificación de marcadores pronósticos para reconocer la resistencia o

refractariedad al tratamiento como la respuesta temprana a esteroides, el uso de la inmunotipificación, citogenética, técnicas de biología molecular de las células linfoides afectadas y trasplante de progenitores hematopoyéticos. (12)(13)

Las leucemias en la edad pediátrica, constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas del sistema hematopoyético que involucra la transformación de células progenitoras principalmente de la línea linfóide y en menor medida mieloide, monocítica, eritroide y megacariocítica.(14). Su etiología no se encuentra bien esclarecida, sin embargo constituyen un conjunto de alteraciones multifactoriales que contribuyen a la transformación leucémica de las células hematopoyéticas madres, en individuos genéticamente predispuestos con un estímulo o exposición ambiental de diversa índole antenatal o posnatal, lo cual altera los procesos regulatorios de proliferación como alteraciones en la transcripción y traducción de señales, aumentando de forma ilimitada dicha capacidad hasta la pérdida de control del ciclo celular, deficiente reparación del DNA, generando un bloqueo en la diferenciación y resistencia a la apoptosis.(15)(16)

Existen diversos esquemas de tratamiento con quimioterapia, tanto para la inducción, como consolidación, reinducciones y mantenimiento, dentro de diferentes etapas de la enfermedad y en las cuales la utilización de altas dosis de esteroides y agentes como Vincristina, L-Asparaginasa y Daunorrubicina es imperativa. Dentro de esta terapéutica, los esteroides, en especial los glucocorticoides constituyen el primer paso para reducir el (17) número de células blásticas al unirse a receptores específicos de estas células de rápido crecimiento, constituyéndose esta respuesta como factor pronóstico para el tratamiento (18)(17), ejemplo de ello lo vemos en la inducción de la LLA en donde durante 28 días se utiliza simultáneamente con quimioterapia intratecal, prednisolona a dosis de 40 a 60mg por m² o dexametasona a dosis de 10 mg por m², realizando siempre descenso progresivo a razón de 1/3 de la dosis cada tercer día (19) (20)(21). La importancia clínica de estos medicamentos radica en su analogía con el cortisol, glucocorticoide endógeno importante en múltiples reacciones del organismo y en respuesta al estrés de cualquier tipo, de manera que el cuerpo pueda adaptarse a este. Al tener tan variadas funciones vitales para el organismo, la secreción de cortisol está regulada por un preciso y sensible eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA), que entre otros cuenta como parte fundamental la retroalimentación negativa (*feedback*) generada por el exceso de cortisol.

El cortisol, es el principal glucocorticoide, sintetizado en la porción fascicular de la corteza de la glándula suprarrenal. Es derivado del colesterol como las demás hormonas esteroideas humanas, este es transportado hasta estas células por medio de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Para que se produzcan cantidades adecuadas de cortisol, acordes con la demanda metabólica ejercida por los diferentes estímulos, se realiza una regulación de manera precisa por el eje HHA antes mencionado.

La regulación comienza en el hipotálamo, más específicamente en el núcleo paraventricular en donde se libera la Hormona liberadora de corticotropina (CRH) hacia el plexo capilar primario de la circulación portal hipofisiaria, secundario a diversos estímulos dentro de los que se encuentran el estrés fisiológico generado por infecciones, trauma, ejercicio, como también señales sensoriales y emocionales provenientes del sistema límbico y la parte inferior del tronco encefálico. (22) La CRH viaja a la hipófisis anterior y por medio de AMPc como segundo mensajero, favorece la transcripción de genes para la traducción de pro-melanocortina que es una prohormona que entre otras al clivarse produce ACTH.

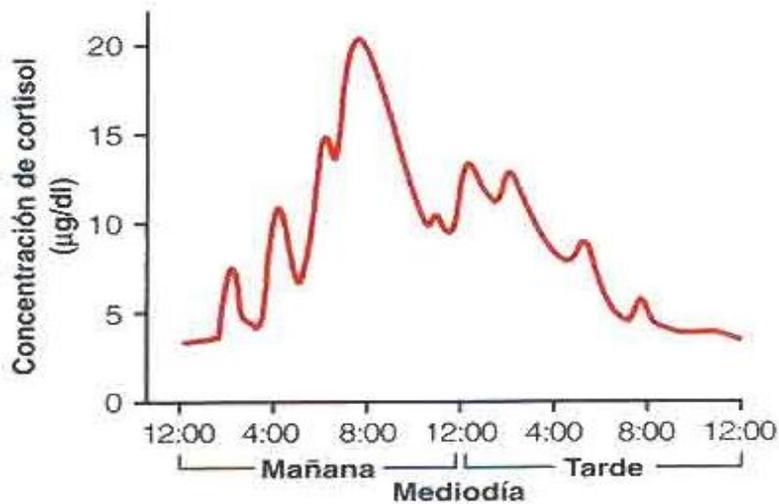
La ACTH entonces por vía hematógena estimula las células de la corteza suprarrenal, en donde a través de 2 formas estimula la producción de glucocorticoides, inicialmente favorece la síntesis de receptores para LDL, favoreciendo la entrada de colesterol a la célula y posteriormente una vez el colesterol ingresa a la célula la ACTH a través de la adenil ciclasa A, favorece la conversión del colesterol en pregnenolona que es el sustrato para la formación de cualquier hormona cortico-suprarrenal, a través de un amplio sistema enzimático se generan las reacciones bioquímicas que conllevan al a síntesis del cortisol, con estructura muy similar a las demás hormonas corticosuprarrenales pero con funciones diferenciadas.

El Cortisol es responsable de cerca del 95% de la actividad glucocorticoide, dentro de esta la respuesta al estrés fisiológico(23), lo cual realiza a través de diversas maneras. A nivel de los hidratos de carbono, estimula la gluconeogénesis entre 6 y 10 veces por medio de la utilización principalmente de aminoácidos a nivel de los hepatocitos, así mismo disminuye la utilización de la glucosa a través probablemente de la disminución de la oxidación de NADH^+ , estas acciones llevan a una mayor disponibilidad de glucosa para ser utilizada por hormonas como adrenalina y glucagón en situaciones de estrés(24). En

las proteínas el cortisol genera un descenso de los niveles en el organismo excepto en el hígado, favoreciendo la movilización de estas hacia este órgano, beneficiando la síntesis de proteínas hepáticas, la utilización de aminoácidos como sustrato energético y para la síntesis de proteínas vitales para la célula. En cuanto a los lípidos, de la misma manera que con los aminoácidos el cortisol favorece la lipólisis, aumenta los niveles de ácidos grasos en sangre para su aprovechamiento con fines energéticos en respuesta al estrés. Además de las acciones energéticas descritas, el cortisol actúa mediando directamente los procesos fisiológicos del estrés y la inflamación, interactuando con secuencias reguladoras específicas del ADN celular favoreciendo o limitando su transcripción y llevando a la síntesis o inhibición de proteínas que estabilizan la membrana lisosomal, previniendo la liberación de enzimas proteolíticas que favorecen la inflamación tisular, como efecto secundario a ello reduce la permeabilidad vascular, a su vez reduce la producción y liberación de prostaglandinas y leucotrienos, disminuyendo la quimiotaxis leucocitaria y subsecuentemente la proliferación y diferenciación de linfocitos T, por último gracias a que limita la producción de interleuquina 1, tiene efecto en la regulación de la temperatura y vasodilatación(25).

Estos efectos a nivel molecular y celular se traducen de manera orgánica en el sistema cardiovascular con efecto inotrópico positivo, aumento de la reactividad vascular y aumento del volumen plasmático por activación del sistema renina-angiotensina, gracias a su actividad mineralocorticoide que aunque es 3000 veces menor que la de la Aldosterona, es compensada por la mayor concentración plasmática que esta (cerca de 2000 veces más).(26)(27) es de estrés descritas favorecen la activación del eje HHA, cabe resaltar que el ritmo circadiano ejerce un efecto importante en la secreción de cortisol. Este ritmo comienza a presentarse desde los 3 años de vida aproximadamente, con un patrón predominantemente diurno y regulado por factores como el ciclo sueño - vigilia, luz - oscuridad, sueño - ayuno, es liberado a manera de pulsos dada la secreción similar de ACTH, presentando varios picos durante el día (Figura 2), característicamente bajos durante la noche y elevados en la madrugada, variando concentraciones normales entre 20 µg/dL a las 6 - 8 am hasta 5µg/dL a la media noche(28).

Figura 2. Ritmo circadiano y secreción de cortisol.



Se ha expuesto previamente las reacciones y condiciones que generan un aumento en la producción de cortisol, pero así mismo existen mecanismos de igual importancia que regulan su secreción. A diferencia de los mineralocorticoides los cuales se encuentran regulados por varios estímulos metabólicos y endocrinológicos, la secreción de cortisol se regula exclusivamente por el eje HHA. La regulación negativa del eje es realizada por el mismo cortisol, determinada por sus niveles plasmáticos excesivos respecto a la necesidad para ese momento específico, así pues el cortisol actúa directamente sobre el hipotálamo y la hipófisis modificando su tasa de producción. Este efecto lo ejerce mediante la anulación directa de la secreción de CRH en el hipotálamo o suprimiendo el estímulo de las neuronas hipocámpicas, o bien sea inhibiendo directamente la acción de la CRH sobre la adenohipófisis. Cualquiera de estos efectos conllevará irremediablemente a la disminución de la producción de ACTH y por ende de cortisol(24). En condiciones normales existe una retroalimentación del eje de manera constante durante las diferentes horas del día, que va de acuerdo a las necesidades del organismo. Como se expuso previamente en varios tipos y estadios de las neoplasias especialmente hematológicas se utiliza dosis altas de esteroides, que representarían una retroalimentación negativa constante hacia el hipotálamo y la hipófisis, con la subsecuente atrofia cortical y supresión natural del eje secundaria. El primer caso documentado de insuficiencia adrenal, posterior a la administración exógena de glucocorticoides, se reportó en 1961, cerca de 10 años después de que los glucocorticoides exógenos, comenzaran a tener una distribución comercial amplia(29).

Este grado de supresión varía de acuerdo al tiempo, dosis y a la potencia del glucocorticoide, que teóricamente correspondería el mayor riesgo a la dexametasona con una potencia 30 veces mayor que el cortisol comparado con la prednisolona que es 4 veces más; sin embargo al instaurar los tratamientos se hace equivalencia de las dosis según el corticoide empleado. Son necesarios tan solo 5 días de tratamiento para generar supresión del eje, observándose en patologías que no requieren altas dosis como el asma e inclusive en terapias recibidas en la etapa neonatal(30)(31)

El grado o la instauración de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, está determinado así mismo por condiciones propias del paciente, y no únicamente por las características de la administración. Dentro de estas variables encontramos la edad del paciente. En estudios realizados para evaluar la supresión del eje HHA, en pacientes oncológicos que recibieron dosis altas y prolongadas de esteroides, se ha encontrado una disminución en la incidencia de dicha supresión en los pacientes menores de 5 años(2). Esto puede deberse a la relación inversa que existe entre la edad de los pacientes y la capacidad de depuración de la prednisolona(32)(33), ya que los efectos secundarios están directamente relacionados con la capacidad de depuración(34). Otros factores que pueden estar asociados, son el estado nutricional dado el mecanismo de transporte proteico de estos medicamentos, las enfermedades o alteraciones hepáticas, el estado hemodinámico del paciente, la raza, entre otros.(27)

Existen otras entidades diferentes a la administración exógena de glucocorticoides que pueden afectar la integridad del eje HHA, entre ellos medicamentos como Etomidato, Ketoconazol, Fenobarbital, Fenitoína, Rifampicina, Megestrol y Estrógenos sintéticos, puesto que pueden incrementar el metabolismo de los glucocorticoides al aumentar la actividad de la 6-B-Hidroxilasa del CYP3A4(35). También puede verse afectado por enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus e infección por VIH(35).

Dadas las complicaciones que pueden generarse en un paciente oncológico por inhibición del eje secundario a administración de glucocorticoides, que implican una respuesta disminuida al estrés y una vulnerabilidad relativa a las condiciones que demanden un incremento de la respuesta metabólica, se han implementado diferentes maneras de evaluación del eje HHA. La principal y considerada "estándar de oro" es la hipoglucemia insulínica, sin embargo dados los efectos adversos de esta se han desarrollado otras técnicas con una sensibilidad y especificidad cercanas, como lo es la

administración de microdosis de ACTH (1 µg)(36)(37) con lo cual se evalúa la respuesta adrenal de síntesis de cortisol, a los 30 y 60 minutos considerándose niveles por debajo de 18µg/dL o 500nmol/L como positivos para supresión del eje sin encontrar una diferencia significativa entre estas dos mediciones(38)(39)(40).

En la literatura mundial se encuentran varias publicaciones encaminadas a describir este hecho, la mayoría enfocadas hacia la inhibición posterior a la inducción y todas con pacientes con LLA, en la Tabla 1 se resumen estos estudios. Rix M. et al. en 2005 investigaron la frecuencia de la supresión adrenal posterior al tratamiento de inducción con esteroides en pacientes con diagnóstico nuevo de LLA, así mismo exploraron el impacto clínico de esta supresión en pacientes sin posterior suplencia. Tomaron 24 pacientes que fueron categorizados según el riesgo de la LLA y tratados según el protocolo NOPHO, realizando medición basal previa a la iniciación y test de reto con microdosis de ACTH (1µg) durante el descenso y en los días 1,3 y 7 posterior a la suspensión. Encontraron una supresión del eje en un 42% de los pacientes que recibieron inducción durante 5 semanas con prednisolona y en un 20% de los pacientes que por su riesgo recibieron fase de intensificación con dexametasona durante 3 semanas posteriormente. Así mismo en un 12% de los niños se encontró una supresión del eje al consultar por urgencias por episodios febriles, documentándose en la mayoría de ellos infecciones sistémicas por gram negativos principalmente. El estudio concluyó que existe una supresión del eje en casi un 100% de los pacientes al inicio (día 1) del descenso de la terapia con glucocorticoides, con una recuperación casi en la totalidad a la semana de la suspensión, es decir que ocurre independientemente del descenso progresivo (38).

Einaudi et al. en 2008, estudiaron 64 pacientes también con diagnóstico de novo de LLA todos ellos con valores de cortisol basal normales. Realizaron prueba basal y de estimulación con microdosis de ACTH, durante el tratamiento según el protocolo AIEOP. Como en el estudio previo se evidenció un cortisol basal bajo en 62.5% de los pacientes tomada en el primer día, sin embargo al realizar el reto con microdosis, la cifra aumentaba a un 81.5%. El porcentaje de supresión disminuía en el tiempo con cifras de cortisol bajo a la semana de 15,4% y post-estimulación de 23%. Así mismo en este trabajo se evidenció la relación entre la supresión del eje y el riesgo de infección severa.

Del total de pacientes con alteración post estimulación en el primer día, el 8% desarrolló infección severa de los cuales el 75% presentaban niveles de cortisol basal por debajo de $3\mu\text{g/dL}$ con un valor normal $>6\mu\text{g/dL}$.(39)

Estudios más recientes validan o demuestran similares resultados, Vestergaard et al. encontraron en una cohorte retrospectiva de siete años con 96 niños con diagnóstico de novo de LLA, insuficiencia adrenal luego de ciclos prolongados con glucocorticoides de 67%, así mismo en este estudio mediante un análisis multivariado se estimó al tiempo de duración de esta supresión, encontrando una media de 8 meses aproximadamente cuando se realizaba desde el inicio suplencia con hidrocortisona (2). En nuestro medio existe un estudio en pacientes con diagnóstico de novo de LLA(41), en donde se realizó también prueba basal y de microestimulación a los 40 pacientes del estudio, en 29 de ellos se evidencio bloqueo del eje (72,5%) de los cuales 12 (41,4%) tenían un valor normal de cortisol pero la prueba de microestimulación alterada, con un Riesgo Relativo de 4.7 en niños mayores de 5 años de presentar la supresión. El 100% se recuperó al mes de suspendida la terapia.

Tabla 1. Estudios que evalúan la exposición a esteroides en cáncer y la insuficiencia adrenal. Modificado de Vestergaard et al.

ESTUDIO	N° PTES	TIPO DE PRUEBA	CORTICOIDE UTILIZADO PREDNISOLONA/ DEXAMETASONA	TIEMPOS DE LA MEDICION Y PORCENTAJE DE SUPRESION	PORCENTAJE Y DURACION DE LA INSUFICIENCIA
Mahachoklertwattana et al.	24	Microdosis 30m	24 / 0	2 semanas después de la suspensión abrupta. 46%	13% > 20 semanas
Be'lien-Pallet et al.	40	Microdosis 20m	40 / 19 ambos	1 semana después de descenso progresivo. 67,5%	Estimado media de 8 meses con suplemento de HCS
Einaudi et al.	64	Microdosis 30 o 60m	40 / 24	1 día después de la suspensión progresiva. 82%	50% > 2 semanas 100% < 10 semanas
Rix et al	24	Microdosis 30m	24 / 9 ambos	5 días después de descenso progresivo. 47%	Prednisolona 47% >5d Dexametasona 20% >7d
Felner et al	10	Estándar 250 μg 45m	0 / 10	1 día después de suspensión abrupta. 100%	100% < 8 semanas
Spiegel et al.	6	Estándar 250 μg 30m	6 / 0	1 día después de la suspensión progresiva. 83%	50% > 7d
Petersen et al.	17	Estándar 250 μg 60m	10 / 7	<1 semana después de descenso progresivo. 82%	Prednisolona 40% >10s Dexametasona 43% >16s
Acevedo et al	40	Microdosis 30m y 60 minutos	40 / 0	3 días después de la suspensión	72.5% < 4semanas

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles anidado en una cohorte.

La cohorte está constituida por los pacientes de la Fundación HOMI con diagnóstico nuevo de LLA, Histiocitosis, Linfoma Linfoblástico y Linfoma Burkitt, este último si tratado con esquema COMP, a partir de Noviembre de 2012 hasta Septiembre de 2013. En esta cohorte se estudiará los factores potencialmente asociados con la frecuencia y duración de supresión.

CASOS: Pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que durante el estudio presentaron criterios de diagnóstico de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal especificado más adelante.

CONTROLES: Pacientes de la misma cohorte anidada, que no cumplieron con los criterios de diagnóstico de supresión hipotálamo-hipófisis-adrenal durante el estudio. Por tratarse de una cohorte se podrá estimar la frecuencia de ocurrencia de supresión adrenal en esa población de pacientes. Mediante el diseño de casos y controles anidado.

4.2 Hipótesis operativas

4.2.1 Hipótesis Nula

- No existe asociación alguna entre edad, estado nutricional, tipo de Cáncer, riesgo, fase y tipo de esteroide utilizado, con la aparición de insuficiencia suprarrenal en niños con diagnóstico nuevo de LLA, Histiocitosis, Linfoma Linfoblástico y Linfoma

Burkitt, este último tratado con esquema COMP en las diferentes etapas de tratamiento que asisten a la Fundación Hospital de la Misericordia.

4.2.2 Hipótesis alternas

- La edad se asocia como factor de riesgo para presentar supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en los niños con diagnóstico nuevo de estos tipos de neoplasias, en las diferentes etapas de tratamiento que asisten a la Fundación Hospital de la Misericordia.
- El estado nutricional al inicio del tratamiento de quimioterapia, se asocia como factor de riesgo para supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en los niños con diagnóstico nuevo de estos tipos de neoplasias, en las diferentes etapas de tratamiento.
- El tipo de cáncer, fase de manejo y esteroide utilizado durante la quimioterapia, se asocia como factor de riesgo para presentar supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en los niños con diagnóstico nuevo de estos tipos de neoplasias, en las diferentes etapas de tratamiento.
- La presencia de insuficiencia suprarrenal es factor de riesgo para estancia en Unidad de Cuidado intensivo y mortalidad en los niños con diagnóstico nuevo de estos tipos de neoplasias, en las diferentes etapas de tratamiento.

4.3 Definición de los sujetos de estudio

Pacientes con diagnóstico de novo o previo de LLA, Histiocitosis Linfoma Linfoblástico y Linfoma Burkitt, que asistieron a la Fundación Hospital de la Misericordia por el servicio de urgencias o consulta externa y que reciban tratamiento prolongado con esteroides (mayor a 5 días y superior a 40 mg por m² de prednisolona o dexametasona a dosis de 10 mg por m²) como parte del manejo para inducción, reinducción o esquema COMP, este último para el linfoma Burkitt.

Dado que no hay suficientes trabajos con metodología adecuada que estudien los factores asociados a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en pacientes con

LLA, no se dispone de datos para realizar un cálculo de tamaño de muestra. Por tratarse de un centro de referencia a nivel nacional, se tomará como población de estudio la totalidad de pacientes que asista a la institución y que cumpla con los criterios de inclusión durante los 10 meses del trabajo de Noviembre de 2012 a Septiembre 2012. Se calculó un tamaño de muestra aproximado de 40- 50 pacientes, dado que la proporción anual de este grupo de neoplasias es de aproximadamente 80 pacientes al año, teniendo en cuenta las pérdidas por no cumplimiento de criterios o por pérdidas durante el seguimiento.

4.3.1. Criterios de inclusión

Pacientes menores de 18 años.

Diagnóstico confirmado de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Histiocitosis, Linfoma Linfoblástico y Linfoma Burkitt

Actividad normal del eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal con nivel de cortisol basal 6 - 30 µg/dL (165 - 828 nmol/L) y ACTH 4,4 – 22 pmol/L tomados entre las 6- 8 am dentro de las 24 horas previas al inicio del tratamiento con glucocorticoides.

Consentimiento informado por parte de los padres o representantes legales y del menor de edad cuando es mayor de 10 años para ingresar al estudio.

4.3.2 Criterios de exclusión

Paciente con cuadro de endocrinopatías o cromosomopatías que puedan alterar el eje hipotálamo – hipófisis adrenal (hiperplasia adrenal congénita, enfermedad de Addison, panhipopituitarismo, craneofaringioma, acromegalia, síndrome de Down, Turner)

Pacientes quienes tengan diagnóstico de otra enfermedad que afecte el eje HHA, Infección por VIH, Diabetes Mellitus.

Paciente se encuentren recibiendo corticoide por cualquier vía de administración por lo menos 2 meses previos al momento de confirmar diagnóstico oncológico.

Pacientes que requieran recibir corticoide por cualquier vía de administración pero con una indicación diferente a la establecida por el protocolo del estudio.

Pacientes que hayan recibido en el último mes medicamentos que interfieran con el funcionamiento del eje en cualquiera de sus niveles, como Etomidato, Ketoconazol, Rifampicina, Megestrol, Fenobarbital, Fenitoína y Estrógenos sintéticos.

4.3.3. Definición de caso

Paciente con niveles de cortisol post estimulación con 1 µg de ACTH a los 30 y 60 minutos con valores ≤ de 18 µg/dL.

Paciente en estado hemodinámico de choque séptico, con cortisol menor de 18 µg/dL tomado en cualquier momento del día, al momento de la evaluación.

4.4 Descripción de las intervenciones

A todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, les fue tomada una muestra de cortisol basal dentro de las 24 horas previo al inicio de la terapia con esteroides. En los pacientes con un valor normal de cortisol y ACTH, al terminar el tratamiento de Inducción o reinducción o COMP, se realiza un descenso programado durante 9 días, durante los cuales cada 3 días se realiza un descenso del 25% de la dosis, el día siguiente a la última dosis se tomara como día 1. Posteriormente se realizó prueba de estimulación con microdosis de 1 µg/dL de ACTH luego de terminado el descenso. La estimulación se realizó durante los intervalos de días 3-7, 8-14, y día 30 - 33 y posteriormente cada mes hasta completar 6 meses o hasta obtener un resultado de cortisol ≥18µg/dL a los 30 o 60 minutos que indique adecuado funcionamiento del eje. Los intervalos establecidos se hicieron para que la estimulación coincidiera con los laboratorios de protocolo de los pacientes y así disminuir el número de punciones. Si el paciente se encuentra en la unidad de cuidado intensivo o en estado de choque, el valor de corte será el mismo pero a cualquier momento del día, durante los mismos intervalos de tiempo.

Los pacientes con resultado post estimulación que los definió como casos, se siguieron y se citaron a una segunda estimulación durante el intervalo de día 8-14 libre de

corticoides. Se midió nuevamente el cortisol basal y post-estimulación, los pacientes que continuaron con valores post estimulación $\leq 18 \mu\text{g/dL}$, se citaron nuevamente entre los días 30-33 para una nueva evaluación. En caso de persistir con insuficiencia suprarrenal, se continúa el seguimiento mensual hasta obtener un valor $\geq 18 \mu\text{g/dL}$.

Para esta medición se utilizara un inmunoensayo con fluorescencia polarizada (ELISA de última generación) proporcionada por la batería de Abbot AxSYM System.

Las estimulaciones con microdosis de ACTH (1 μg) se realizara a través de la dilución de ampollas de ACTH (Synacthen x 250 $\mu\text{g/dL}$) con solución salina estéril 250 cc y almacenada en unidosis de 1 cc estériles. La conservación de esta dilución se hará a una temperatura de 4 °C en el departamento de farmacia de la Fundación Hospital de la Misericordia, durante un periodo de máximo 3 meses para garantizar la estabilidad del fármaco.

La estimulación se realizó con la inyección intravenosa de una unidosis de 1 cc a temperatura ambiente, previa toma de la muestra de cortisol basal. Luego 30 y 60 minutos después de la estimulación con la ACTH (1 μg) se tomó una nueva muestra de sangre, para procesar el nivel de cortisol según la técnica anteriormente descrita con una punción única, mediante la colocación de un catéter de donde se toma la 2° muestra, evitando así una nueva punción. Las muestras se llevan inmediatamente al laboratorio para su procesamiento.

5. Definición de variables

Se tomarán las siguientes variables como parte principal del estudio:

Tabla 2. Descripción de las variables evaluadas en los pacientes			
VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN SEGÚN NATURALEZA	CLASIFICACIÓN SEGÚN FORMA DE MEDICION
Edad	Edad cumplida en años	Continua	Cuantitativa de razón
Género	Masculino o Femenino	Discreta	Cualitativa nominal
Estado nutricional	De acuerdo a la DE, talla para la edad y peso para la talla o IMC en: <ul style="list-style-type: none"> • Sin desnutrición • Desnutrición aguda • Desnutrición crónica • Sobrepeso • Obesidad 	Discreta	Cualitativa nominal
Lugar de Residencia	Bogotá o Fuera de Bogotá	Discreta	Cualitativa Nominal
Tipo de Neoplasia	Precursores B, Precursores T, Linfoma, Histiocitosis.	Discreta	Cualitativa Nominal
Glucocorticoide utilizado	Dexametasona, Prednisolona	Discreta	Cualitativa Nominal
Dosis de corticoides	Dosis recibida de esteroide expresada en mg/m ² /día	Continua	Cuantitativa de razón
Estado hemodinámico en la inducción	Presencia o no de Choque	Discreta	Cualitativa nominal
Estado	Presencia o no de	Discreta	Cualitativa nominal

hemodinámico en la reinducción.	Choque		
Estancia en UCI	Sí o No	Discreta	Cualitativa nominal
Etapas de Estancia en UCI	Inducción o Reinducción.	Discreta	Cualitativa nominal
Muerte	Si , No	Discreta	Cualitativa Nominal
Etapas de ocurrencia de muerte	Inducción o Reinducción.	Discreta	Cualitativa nominal
Protocolo de Quimioterapia	ACHOP 2006 ALLIC HISTIOCITOSIS Menor de 1 año	Discreta	Cualitativa Nominal

La estimación de la frecuencia de supresión del eje HHA en los pacientes se realizó mediante el cálculo de incidencia puntual. Se estimó además la frecuencia de recuperación de dicha supresión durante los intervalos de días 3-7, 8-14 y 30-33. Dado que se trata de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, la estimación de la asociación entre insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con las neoplasias descritas y cada uno de los factores mencionados, así como las distintas etapas del tratamiento, se hizo mediante la estimación de Odds Ratio (OR) para los distintos factores. Se analizaron si las diferencias de las variables cualitativas están estadísticamente significativas mediante la prueba de Ji Cuadrado, el valor significativo está definido por una $p < 0.05$. Posteriormente para calcular los OR ajustados a las posibles variables de confusión como sexo y edad, se realizó un análisis estadístico estratificado con la prueba de Cochran–Mante

6. Resultados

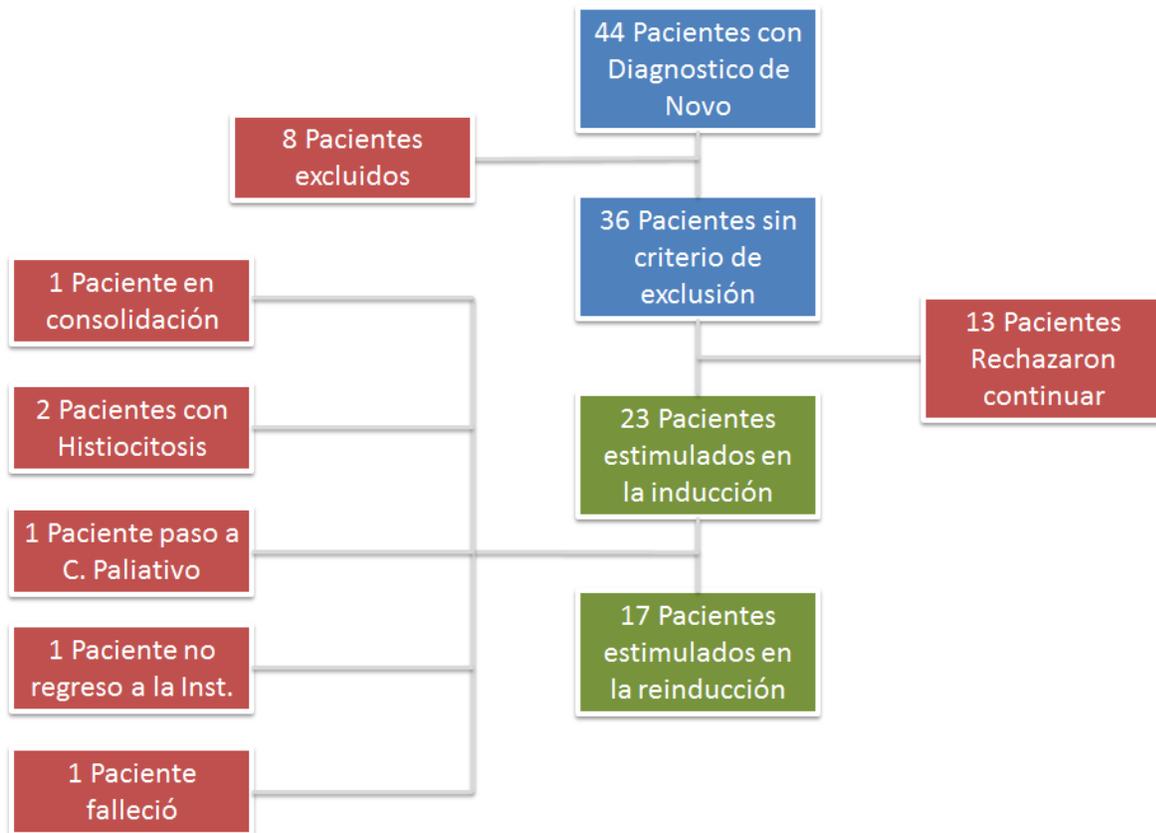
Durante el periodo comprendido entre Noviembre de 2012 y Septiembre de 2013, 44 pacientes ingresaron al hospital con diagnóstico de novo de las neoplasias que podrían ingresar al estudio, de los cuales 5 pacientes se negaron a participar de manera inicial y 3 fueron excluidos por haber recibido corticoide previamente, dado que fueron diagnosticados extrahospitalariamente. Se recolectaron un total de 36 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión a los cuales se les tomo ACTH y cortisol basales dentro de las 24 horas previas al inicio del manejo. De estos 36 pacientes que inicialmente aceptaron ingresar al estudio, 13 desistieron de seguir en el mismo al momento de realizar la primera intervención, el 100% de ellos por decisión familiar.

De los 23 pacientes, actualmente 17 (74%) recibieron reinducción, 2 (8,7%) de ellos no recibieron porque no se encuentra dentro del protocolo de Histiocitosis, 1 paciente (4,4%) no recibió porque se cambiaron objetivos terapéuticos a cuidado paliativo, 1 paciente (4,4%) no regreso más a la institución a continuar con el manejo, 1 paciente (4,4%) falleció en la inducción y 1 paciente (4,4%) se encuentra aun recibiendo los bloques de consolidación. (Figura. 3). De los estos 23 que continuaron en el estudio, se hará a continuación una descripción.

Del total de la cohorte, 10 pacientes (43,5%) correspondían al género masculino y 13 pacientes (56,5%) correspondían al género femenino, con una media de edad de 9,5 años, con edad mínima de 1 año y máxima de 17 años, La mayoría de los niños (15) son naturales y procedentes de Bogotá (65,3%) y 8 pacientes (34,7%) provenían de las diferentes regiones del país. De estos 23 pacientes, 5 (21,7%) corresponden a Leucemia Linfocítica aguda de precursores T, 15 pacientes (65,2%) a Leucemia Linfocítica Aguda de precursores B, 2 pacientes (8,7%) con Histiocitosis de Células de Langerhans y 1 paciente (4,3%) con Linfoma Linfoblástico T. ninguno de los pacientes durante el tiempo

de la recolección recibió esquema COMP para linfoma Burkitt. La distribución del riesgo de cáncer según su subtipo fue para el grupo de 20 pacientes con LLA, 1 (5%) corresponden a riesgo estándar, 12 (57%) a riesgo intermedio y 8 (38%) a alto riesgo. Los 2 (100%) pacientes con Histiocitosis fueron categorizados como riesgo bajo y la paciente con Linfoma Linfoblástico como riesgo intermedio.

Figura 3. Esquema del comportamiento de la muestra inicial



En cuanto al tratamiento, 22 pacientes (95,6%) recibieron prednisolona como parte del tratamiento de inducción, solo 1 paciente (4,4%) recibió dexametasona durante esta fase. La dosis en inducción fue de 45 mg m² día de prednisolona para los pacientes con Histiocitosis, 60 mg m² día para los pacientes con LLA que recibieron prednisolona y de 10 mg m² día para la paciente que recibió dexametasona.

El estado nutricional al momento del diagnóstico de los pacientes, mostro que en su mayoría era adecuado, 15 pacientes (65%), con un 35% restante (8 pacientes) en desnutrición aguda. Para la fase de reinducción, de los 17 pacientes, 9 (53%) se encontraban en adecuado estado nutricional, mientras que 8 (47%) presentaban desnutrición aguda. Ningún paciente presento obesidad o sobrepeso en ninguna de las fases. En cuanto al compromiso del Sistema nervioso central, solo 1 paciente (4,4%) lo presentó. 4 pacientes (17,3%) tuvieron síndrome de lisis tumoral al momento del diagnóstico, todos ellos con hiperuricemia y cumpliendo los criterios de Cairo Bishop. Los valores de LDH en estos pacientes tuvieron un comportamiento diferente, tomando como referencia 2 veces el valor superior (400 UI/L), 11 pacientes (47,8%) tuvo un valor elevado al momento del diagnóstico. El conteo de Leucocitos se distribuyó de acuerdo a los valores de riesgo para síndrome de Lisis Tumoral. 8 pacientes (34,7%) con leucopenia al diagnóstico, 7 (30,4%) con conteo Leucocitario Normal, 5 pacientes (21,7%) con Leucocitos entre 25.000 y 100.000 y 3 pacientes (13%) con Leucocitos mayores a 100.000.

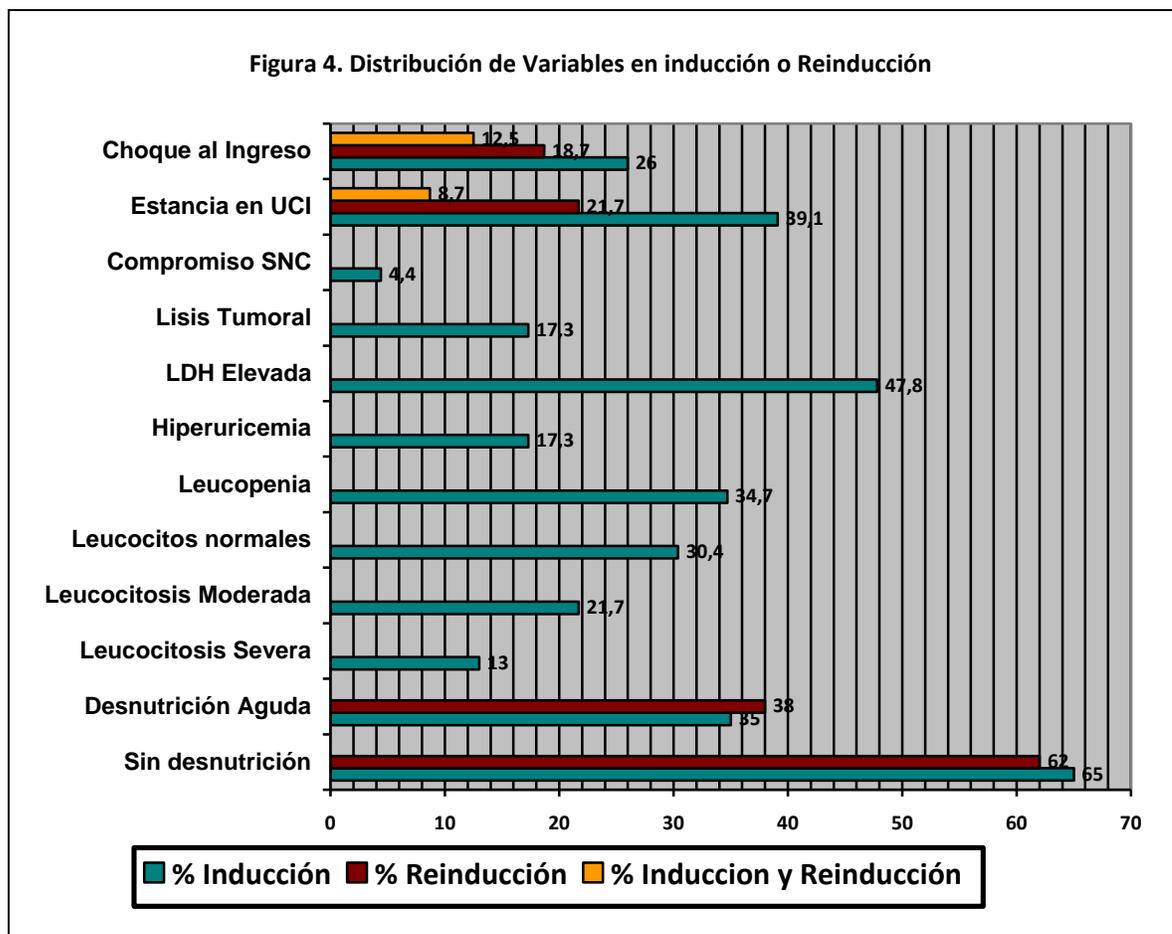
En cuanto a la presencia de choque al momento del diagnóstico, 6 pacientes (26%) presentaron signos de choque séptico, mientras que en la reinducción 4 (23.5%), de estos 4 pacientes, 2 (11,7%) presentaron choque séptico tanto en la inducción como la reinducción. La estancia en UCI de cualquier origen tuvo una frecuencia más amplia, 12 pacientes (52,1%) se encontraron en UCI en algún momento de su tratamiento, 9 de ellos (39,1%) lo requirieron durante la Inducción, 5 durante la reinducción (21,7%) y 2 de los anteriores (8,7%) en ambas etapas de tratamiento. En la tabla 3 y Figura 4, se muestran las características antes descritas de la población.

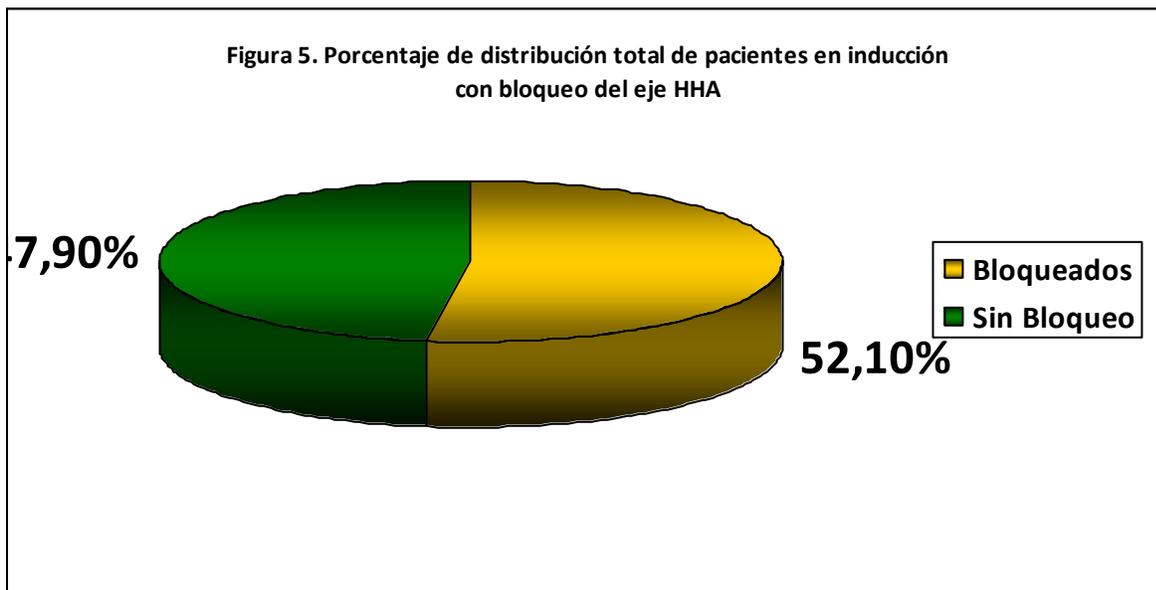
Tabla 3. Características generales de la muestra

Variables	Categorías	N	Porcentaje
Sexo	Masculino	8	34.8
	Femenino	15	65.2
Procedencia	Bogotá	8	34.8
	Fuera de Bogotá	15	65.2
Diagnostico	Linfoma Linfoblástico	1	4,3
	Leucemia Linfoide B	15	65,2

	Leucemia Linfoide T	5	21,7
Riesgo	Alto	8	34,7
	Intermedio	12	52,1
	Estándar	1	4,3
	Bajo (Histiocitosis)	2	8,7
Protocolo	ACHOP 2006	1	4,3
	ALLIC 2009	19	82,6
	Institucional	1	4,3
	Histiocitosis	2	8,7
Tipo de Corticoide Inducción	Prednisolona	22	95,7
	Dexametasona	1	4,3
Tipo de Corticoide Reinducción	Prednisolona	0	0
	Dexametasona	17	100
Estado Nutricional Inducción	Sin Desnutrición	15	65,2
	Desnutrición Aguda	8	34,8
Estado Nutricional Reinducción	Sin Desnutrición	9	53
	Desnutrición Aguda	8	47
Compromiso de SNC	Si	1	4,3
	No	22	95,7
Lisis Tumoral	Si	4	17,4
	No	19	82,6
Muerte	Si	3	13
	No	20	87
Fase de Ocurrencia muerte	Inducción	1	4,3
	Reinducción	2	8,7
Estancia en UCIP solo en Inducción	Si	6	26,1
	No	17	73,9
Estancia en UCIP solo en Reinducción	Si	4	23,5
	No	15	76,5

De los 23 pacientes que recibieron la estimulación con 1 µg de ACTH durante la inducción, se definieron como casos 12 (52,1%) pacientes y controles 11 (47,9%) (Figura 5.). Del grupo de 23 pacientes, 17 completaron la reinducción, dentro de estos pacientes al momento de la inducción, 9 pacientes (53%) fueron definidos como casos y 8 (47%) como controles. Al momento de realizar la 2 estimulación posterior a la reinducción, 11 pacientes de estos 17 (64,7%) tenían bloqueo del eje HHA, por el contrario 6 pacientes (35,3%) presentaron una adecuada respuesta a la estimulación con ACTH, encontrándose un aumento del 12,6%.





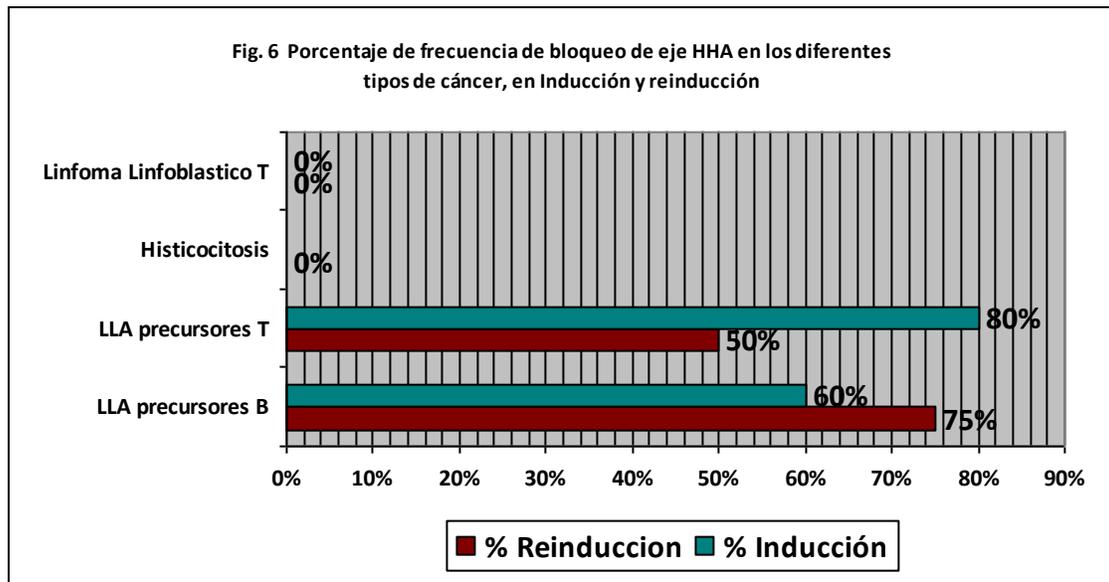
Los valores de cortisol en los pacientes definidos como casos, 5 de ellos (41,6%) presentaron valores basales normales tanto de Cortisol, como de ACTH. Durante la reinducción, 4 pacientes presentaban también valores normales basales, siendo clasificados como insuficientes suprarrenales tras la estimulación

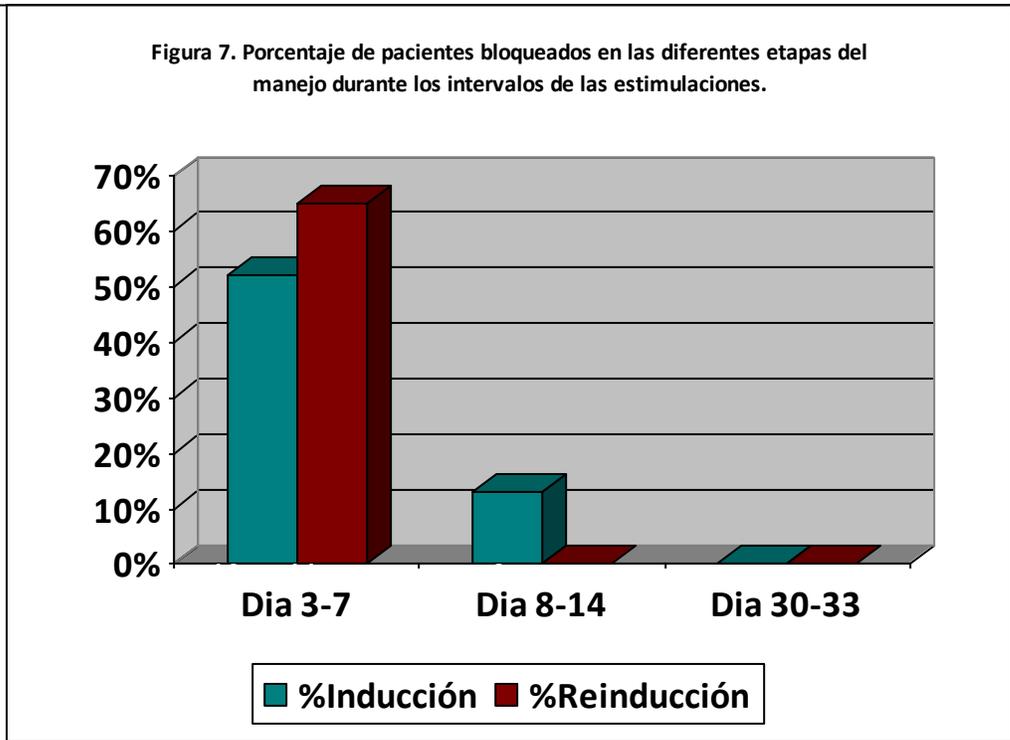
De acuerdo al subtipo de cáncer, durante la inducción para el grupo de las Leucemias Linfoblásticas agudas de Precursores T que corresponde a 5 pacientes, 4 pacientes tuvieron bloqueo del eje y 1 fue categorizado como control. Para las Leucemias Linfoblásticas de Precursores B que incluyen 15 pacientes, 9 (60%) tuvieron supresión del eje, los restantes 6 (40%) se clasificaron como controles. Ninguno de los 2 pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans tuvo compromiso del HHA al momento de la evaluación entre los días 3-7. La única paciente con diagnóstico de Linfoma Linfoblástico del estudio presentó integridad del eje durante la inducción.

Durante la reinducción para cada subtipo de cáncer, para el grupo de las Leucemias Linfoblásticas agudas de Precursores T que corresponde a 4 pacientes dado que uno no ha alcanzado esa fase del tratamiento, 2 (50%) pacientes tuvieron bloqueo del eje y 2 (50%) fueron categorizados como controles. Para las Leucemias Linfoblásticas de Precursores B que incluyen 12 pacientes, puesto que 2 pacientes fallecieron y 1 tuvo cambio de objetivos terapéuticos a cuidado paliativo, 9 (75%) tuvieron supresión del eje,

los restantes 3 (25%) se clasificaron como controles. El paciente con Linfoma Linfoblástico T no presentó tampoco supresión del eje durante esta fase. En la figura 6 se muestra en comportamiento por subtipo de cáncer.

La recuperación del bloqueo del eje HHA durante la inducción en los pacientes estimulados ocurrió durante la estimulación entre 8 -14 días para 9 pacientes (39.1%) y para los restantes 3 pacientes (13%) durante la estimulación entre los días 30-33. Ningún paciente persistió con bloque del eje HHA más allá del día 33 de suspendido el esteroide. A su vez durante la reinducción, de los 11 pacientes (68,7%) que tuvieron supresión del eje HHA, 10 (90%) recuperaron la integridad del eje durante la estimulación entre los días 8-14. Dentro de este grupo 2 pacientes fallecieron durante la reinducción por un choque séptico, presentando supresión del eje. En la Figura 7 se esquematiza la duración de la supresión dividida por cada fase de manejo.





Al realizar el análisis estadístico de cada una de las variables como factores de asociación, para evaluar si constituían un riesgo aumentado o disminuido de presentar bloqueo del HHA, se evidenció que la gran mayoría no presentó un valor significativo de riesgo o protección de supresión. Dentro de las variables destacadas como el género masculino, para todos los momentos de supresión tuvo OR de 8, pero con un valor de p de 0.56, el estado de desnutrición aguda, con un OR de 2.63 en inducción y 2.67 en reinducción, con valores de p estadísticamente no significativos de 0.31 y 0.32 respectivamente. Otras variables que teóricamente podrían comprometer la integridad del eje como compromiso de Sistema nervioso central (p 0,4), estado de choque durante la evaluación OR: 1,89 (p 0.49), lisis tumoral con OR 2.18 (p 0,52), estancia en unidad de cuidado intensivo y estratificación del riesgo de la neoplasia, con valores de p no significativos tanto para la inducción como para la reinducción.

A diferencia de las variables antes mencionadas, la edad de los pacientes si mostró una asociación de protección importante o significativa con la presentación de insuficiencia suprarrenal aguda posterior a recibir tratamiento con esteroides. Esta disminución del riesgo se vio más en menores de 5 años, con un OR de 0.136, con un valor de p de 0.03 estadísticamente significativo.

En la tabla 4, se esquematiza las diferentes variables anteriormente descritas.

Tabla 4. Análisis de factores asociados a la supresión del eje HHA									
Variables de exposición		Bloqueo del Eje		Sin Bloqueo del Eje		OR	IC95%		Valor p
		n	%	n	%		L. sup	L. inf.	
Sexo	Masculino	7	50,00%	1	11,10%	8	0,78	82,05	0,056
	Femenino	7	50,00%	8	88,90%	-	-	-	-
Edad	Menores de 5 años	3	21,40%	6	66,70%	0,136	0,021	0,0897	0,03
	Mayores de 5 años	1	78,60%	3	33,30%	-	-	-	-
Procedencia	Bogotá	9	64,30%	6	66,70%	0,9	0,15	5,26	0,907
	Fuera de Bogotá	5	35,70%	3	33,30%	-	-	-	-
Diagnostico	Histiocitosis Células de Langerhans	0	0%	2	22%	-	-	-	-
	Linfoma Linfoblástico T	0	0%	1	11%	-	-	-	-
	LLA precursores T	4	18%	1	11%	1,33	0,1	17,28	0,825
	LLA precursores B	1	71%	5	56%	2	0,35	11,54	0,435
Riesgo	Alto	7	50%	1	11%	8	0,78	82,05	0,056
	Bajo	0	0%	2	22%	-	-	-	-
	Intermedio	6	43%	6	67%	0,38	0,07	2,14	0,265
	Estándar	1	7%	0	0%	-	-	-	-
Protocolo	ACHOP 2006	0	0%	1	11%	-	-	-	-
	ALLIC	1	93%	6	67%	6,5	0,55	76,18	0,106
	Institucional	1	7%	0	0%	-	-	-	-
	LCH III	0	0%	2	22%	-	-	-	-
Estado nutricional en Inducción	Desnutrición Aguda	6	42,90%	2	22,20%	2,63	0,39	17,46	0,311
	Sin desnutrición	8	57,10%	7	77,80%	-	-	-	-
Estado nutricional en Reinducción	Desnutrición Aguda	8	57,10%	2	33,30%	2,67	0,36	19,71	0,329
	Eutrófico	6	42,90%	4	66,70%	-	-	-	-
Tipo de	Histiocitosis	0	0%	2	22%	-	-	-	-

neoplasia	Precusores B	1 2	86%	6	67%	3	0,39	23,07	0,28
	Precusores T	2	14%	1	11%	1,33	0,1	17,28	0,825
Tipo de Corticoide en Inducción	Prednisolona	1 3	92,90%	9	100,00%	-	-	-	0,412
	Dexametasona	1	7,10%	0	0,00%	-	-	-	
Tipo de Corticoide en Reinducción	Dexametasona	1 1	100,00%	6	75,00%	3,67	0,27	49,29	0,306
	Prednisolona	0	0,00%	2	25,00%				
Estancia en UCIP	Si	8	57,10%	4	44,40%	1,67	0,31	9,01	0,552
	No	6	42,90%	5	55,60%	-	-	-	-
Fase de Estancia en UCIP	Inducción	4	50%	3	75%	0,8	0,13	4,87	0,809
	Reinducción	2	25%	1	25%	1,33	0,1	17,28	0,825
	Inducción y Reinducción	2	25%	0	0%	-	-	-	-
Shock al ingreso a UCIP	Si	5	35,70%	2	22,20%	1,94	0,29	13,19	0,493
	No	9	64,30%	7	77,80%	-	-	-	-
Compromiso del SNC	Si	1	7,10%	0	0,00%	-	-	-	0,412
	No	1 3	92,90%	9	100,00%	-	-	-	-
Lisis Tumoral	Si	3	21,40%	1	11,10%	2,18	0,19	25,02	0,524
	No	1 1	78,60%	8	88,90%	-	-	-	-
Muerte	Si	2	14,30%	1	11,10%	1,33	0,1	17,28	0,825
	No	1 2	85,70%	8	88,90%	-	-	-	-
Fase en el momento de la Muerte	Inducción	1	50,00%	0	0,00%	-	-	-	0,386
	Reinducción	1	50,00%	1	100,00%	-	-	-	-

Al realizar el análisis estratificado de las posibles variables de confusión, se hizo el cálculo por edad, dado que esta era la única con factor protector encontrada inicialmente, sin embargo no logró encontrarse una diferencia estadísticamente significativa para factor de riesgo aumentado o protección entre las demás variables asociadas a la edad (Tabla 6 en Anexo 1).

Los resultados del análisis de las posibles variables asociadas al bloqueo tanto en inducción como en reinducción, mostraron que en ambos momentos del tratamiento, la edad sigue constituyendo un factor protector, teniendo un OR de 0.114 (p 0,021) en inducción y un OR de 0,05 (p 0,013) en reinducción. Durante la reinducción, ninguna de

las variables represento un factor de riesgo o protector para desarrollar supresión del eje; sin embargo durante la inducción el ser de género masculino y el estar clasificado como de alto riesgo, constituyeron un factor de asociado al bloqueo, con un OR de 14 y un valor de p de 0,013 en ambas variables. (Tabla 7 en Anexo 1).

A pesar de la diferencia en la incidencia puntual, los valores para determinar el riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal, dado que se reciba prednisolona o dexametasona durante cualquiera de las etapas del tratamiento, no mostraron una magnitud de asociación significativa. (Tabla 5).

Variables de exposición		Bloqueo del Eje		Sin Bloqueo del Eje		OR	IC95%		Valor p
		n	%	n	%		L. sup	L. inf.	
		Corticoide	Prednisolona	11	47,8%		11	64,7%	
	Dexametasona	12	52,2%	6	35,3%	-	-	-	-

7. Consideraciones éticas

El estudio cumple con la ley colombiana que comprende el desarrollo de acciones que contribuyen al conocimiento de los procesos biológicos, de los vínculos entre la causa de la enfermedad y la práctica clínica.

En el presente estudio se preservaron los derechos de los pacientes y bienestar, dado que se protegió la identidad del paciente y el valor de los resultados. Además se utilizaron pruebas y sustancias seguras, con estudios que incluyeron el análisis de sus características fisicoquímicas, toxicidad, farmacocinética, absorción, dosis segura de administración en el paciente pediátrico y efectos adversos, siempre bajo el consentimiento del mayor de edad que tenga la patria potestad del paciente⁽⁴⁵⁾ y del paciente en si cuando su edad era de 10 años o más. En caso de infección los resultados del estudio fueron de conocimiento del personal tratante para considerar la mejor terapéutica enfocada a la supresión del eje o no y al tipo de complicación; atención guiada por un equipo interdisciplinario que incluye las Pediatría y las subespecialidades pediátricas de oncohematología, endocrinología y cuidado intensivo.

Por las características de las actividades planteadas en este estudio, este se clasifica según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud como una investigación con riesgo mínimo, por tanto requiere su autorización a través de un consentimiento informado (Anexo 2), como requisito indispensable para ingresar en el estudio, el cual debe ser otorgado por el mayor de edad que ejerza la patria potestad o la representación legal del menor⁵¹ y por el paciente mismo cuando este tenga una edad mayor a 10 años, edad establecida de acuerdo a la normatividad del Hospital de la Misericordia.

8. Discusión

necesaria y bien establecida en buena parte de los protocolos de quimioterapia, en distintas fases del tratamiento de diversos tipos de neoplasias, por tanto el riesgo de presentar disfunción suprarrenal es alto en pacientes que reciben estos medicamentos.

Aunque hay gran diversidad y protocolos para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal, actualmente la recomendación para su evaluación, es la estimulación con microdosis de ACTH a 1µg, dado que produce una respuesta más fisiológica, con menor riesgo de efectos adversos que las demás pruebas (23).

El estudio actual incluyó 23 pacientes con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica aguda, Histiocitosis de Células de Langerhans y Linfoma Linfoblástico, de los cuales 8 (34,7%) fueron menores de 5 años, de este subgrupo, solo una paciente presentó insuficiencia suprarrenal posterior a terminar inducción, con desenlace fatal en esta misma etapa de tratamiento. Teniendo en cuenta esta variable, se corroboraron los hallazgos encontrados en un estudio por Acevedo y cols, en la misma institución, quienes encontraron en 40 pacientes con LLA una probabilidad estadísticamente significativa de presentar el evento de supresión del eje 4.69 veces por cada año arriba de 5 años(41).

En cuanto a la duración de la insuficiencia suprarrenal durante la inducción en los pacientes, 3 (13%) continuaban bloqueados más allá de la estimulación realizada entre 8 -14 y la totalidad ya tenían integridad del eje en la estimulación de las los 30-33 días.. Ningún paciente persistió con bloqueo del eje HHA más allá del día 33 de suspendido el esteroide. A su vez durante la reinducción, ningún paciente presentaba bloqueo del eje más allá de los días 8-14.

En este estudio se realizó una estimación de las variables de riesgo mediante el cálculo de OR, encontrándose de igual manera como única variable estadísticamente significativa para el total de los pacientes bloqueados, una asociación de disminución de riesgo entre tener menos de 5 años con un OR de 0.136, con un valor de p de 0.03. Es decir que de 8 niños que durante su tratamiento para los diferentes tipos de cáncer presentan bloqueo del eje HHA, 7 son mayores de 5 años y 1 es menor de 5 años. Para cada una de las etapas, la edad continua siendo un factor protector, siendo de mayor dimensión durante la reinducción. A diferencia de otros estudios, en este el género masculino y la estadificación en alto riesgo, constituyeron factores de aumento de la probabilidad de presentar insuficiencia suprarrenal durante la inducción, pero no en la reinducción, sin embargo el tamaño de la muestra puede ser una limitante para esta conclusión.

La asociación de protección con la edad, puede explicarse porque estos glucocorticoides se dan a dosis supra fisiológicas, además debido a su carácter sintético tienen una vida media mayor comparada con el cortisol, que a su vez varia con el tipo de esteroide, por tanto su depuración es más lenta y puede determinar el riesgo de presentar los efectos adversos, dentro de los cuales se encuentra el bloqueo(34). Existe evidencia que muestra que a edad esta inversamente relacionada con la depuración de los esteroides(33), en un estudio realizado por Hill y Cols(32), en donde evaluaron la farmacocinética de la prednisolona en niños de 1 año y 8 meses a 18 años, encontrando dicha relación estadísticamente significativa ($r = 0.88$; $p < 0.001$), lo cual puede explicar la expresión de efectos adversos, dentro de ellos el bloqueo del eje HHA. Dado que esta depuración depende entre otros factores como la potencia del glucocorticoide, se evaluó la asociación entre la fase de tratamiento y riesgo de supresión, encontrándose un aumento del 12.5% de los pacientes bloqueados en reinducción, con 2 pacientes bloqueados en reinducción que no presentaban insuficiencia en la inducción. Esto podría explicarse por la potencia del glucocorticoide utilizado (dexametasona), lo cual hace más lenta su depuración, que si bien se administra por una menor cantidad de tiempo en la reinducción puede estar en relación con este aumento de la frecuencia de supresión. Sin embargo el análisis estadístico de estimación de riesgo arrojó un valor de p no significativo, tanto para ambas etapas, como al realizarlo por tipo de esteroide utilizado, puesto que un paciente recibió dexametasona durante la inducción.

De la misma manera, condiciones clínicas al diagnóstico como el estado nutricional, tipo de neoplasia, estratificación de riesgo de la enfermedad, Lisis tumoral, compromiso de Sistema nervioso central, estado hemodinámico y estancia en Unidad de cuidado intensivo, no se asociaron a un riesgo mayor de desarrollar bloqueo del eje HHA, hallazgo similar al de Acevedo y cols(41), pero diferente del estudio Vestergaard y cols(2) en el que si se encontraron una mayor asociación entre el subtipo de leucemia y la duración de la disfunción suprarrenal. Esta falta de significancia estadística, puede explicarse por el tamaño pequeño de la muestra, lo cual puede generar sesgo de selección y riesgo de cometer error tipo A, dado que puede inducir falsos negativos por el tamaño de la muestra si no se realizan los valores de OR ajustados.

Podemos decir que la insuficiencia suprarrenal aguda presenta una incidencia puntual elevada en los pacientes de con estas patologías que reciben esteroides y que su diagnóstico debe basarse en la realización de pruebas de estimulación con microdosis de ACTH, dado que los valores basales no tienen un adecuado rendimiento en estos pacientes, lo cual ha sido demostrado en estudios previos, así como en el actual. La importancia clínica de la supresión, aunque no quedó demostrada como factor de riesgo para ingreso a UCI, presencia de choque u otra comorbilidad, si puede acarrear una seria comorbilidad en los casos de septicemia, complicación frecuente de estos pacientes, y aunque el descenso programado es utilizado rutinariamente en estos pacientes, quedo demostrado en nuestro estudio, como también en el de Rix y cols(38) y Petersen y cols(44) que falla en asegurar una recuperación rápida de la supresión del eje HHA; por lo tanto es de gran importancia hacer énfasis en el esquema de descenso de los esteroides al final de la inducción y reinducción. En otras patologías con dosis similares de glucocorticoides se busca un balance para el descenso entre el control de los síntomas de la enfermedad de base y la aparición de sintomatología por déficit de cortisol, sin embargo las recomendaciones varían entre descenso de la dosis entre el 10-20% de manera semanal(46), diferente a las dadas por los protocolos de quimioterapia que se realiza generalmente en 9 días, excepto en Histiocitosis en donde el descenso se realiza más acorde a las otras recomendaciones y que llamativamente los pacientes de este estudio con este diagnóstico, no presentaron bloqueo del eje al momento de la evaluación. Por tanto se considera un planteamiento para una nueva pregunta de investigación.

9. Conclusiones

Tomando los resultados del trabajo realizado previamente por Acevedo y Cols, podemos indicar que los pacientes con cáncer de nuestra institución que reciben dosis altas y prolongadas de esteroides tienen un riesgo entre 52 y 72% de tener bloqueo del eje HHA, con una duración de este menor a 30 días.

Existe una asociación significativa de disminución de riesgo en menores de 5 años con un OR de 0.136. Es decir que de 8 niños que durante su tratamiento presentan bloqueo del eje HHA, 7 son mayores de 5 años y 1 es menor de 5 años.

La asociación de protección con la edad, puede explicarse por la relación inversamente proporcional existente entre la edad y la depuración del medicamento, lo cual puede determinar el riesgo de presentar los efectos adversos, dentro de los cuales se encuentra el bloqueo.

Factores como el tipo de esteroide utilizado, etapa, estado nutricional, tipo de neoplasia, lisis tumoral, compromiso de SNC, estado hemodinámico y estancia en UCI no se asociaron a un riesgo mayor de desarrollar bloqueo del eje HHA.

A diferencia de otros estudios, el género masculino y el alto riesgo constituyeron factores de aumento de la probabilidad de presentar insuficiencia al final de la inducción, pero no en la reinducción. Sin embargo el tamaño de la muestra puede ser una limitante para esta conclusión.

Los pacientes con LLA, deben ser vigilados estrechamente durante la reinducción dado que pueden presentar un riesgo igual o inclusive mayor de insuficiencia respecto a la inducción, especialmente lo que tuvieron bloqueo inicialmente.

Bibliografía

1. Wheeler K, Chessells JM, Bailey CC, Richards SM. Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X. *Arch. Dis. Child.* 1996 Feb;74(2):101–7.
2. Vestergaard TR, Juul A, Lausten-Thomsen U, Lausen B, Hjalgrim H, Kvist TK, et al. Duration of adrenal insufficiency during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011 Aug;33(6):442–9.
3. Te Poele EM, de Bont ESJM, Marike Boezen H, Revesz T, Bökkerink JPM, Beishuizen A, et al. Dexamethasone in the maintenance phase of acute lymphoblastic leukaemia treatment: is the risk of lethal infections too high? *Eur. J. Cancer.* 2007 Nov;43(17):2532–6.
4. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N. Engl. J. Med.* 1992 Jan;326(4):226–30.
5. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e484–94
6. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008 May;111(9):4477–89.
7. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br. J. Haematol.* 2005 Oct;131(1):50–8.
8. Altekruse S. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004 [Internet]. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al., editors. Statistics (Ber). National Cancer Institute; 2006 p. 0. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
9. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ. Health Perspect.* 2006 Nov;115(1):138–45.

10. Pardo C, Otero J, Trejo R. Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. *Rev Colomb CanCeRol* 2007;11(4):219-227.
11. Asselin B. Epidemiology of childhood and adolescent cancer. In: RM K, editor. *Nelson Textb. Pediatr.* Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1726-30.
12. Hann I, Vora A, Harrison G, Harrison C, Eden O, Hill F, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br. J. Haematol.* 2001 Apr;113(1):103-14.
13. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, Cherlow JM, Grossman NJ, Kersey JH, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia--the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 1996 Feb;14(2):389-98.
14. Golub T, Arceci R. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo P, editor. *Princ. Pract. Pediatr. Oncol.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2006. p. 591-644.
15. CH P. Acute lymphoblastic leukemia. In: St. Jude Children's Research Hospital, editor. *Child. Leuk.* Memphis; 2006. p. 439-72.
16. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008 Jan;358(5):502-11.
17. Aricò M, Basso G, Mandelli F, Rizzari C, Colella R, Barisone E, et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Cancer.* 1995 Apr;75(7):1684-93.
18. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1999 Aug 15;94(4):1209-17.
19. Tissing WJE, Meijerink JPP, den Boer ML, Pieters R. Molecular determinants of glucocorticoid sensitivity and resistance in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2003 Jan;17(1):17-25.
20. Felner EI. Reducing the risk for adrenal insufficiency in those treated for all: tapering glucocorticoids before abrupt discontinuation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011 Aug;33(6):406-8.
21. Kato GJ, Quddus FF, Shuster JJ, Boyett J, Pullen JD, Borowitz MJ, et al. High glucocorticoid receptor content of leukemic blasts is a favorable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1993 Oct;82(8):2304-9.
22. Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoid" state. *J. Trauma.* 2001 Oct;51(4):800-14.

23. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1995 May;332(20):1351–62.
24. Kronenberg H, Melmed S. The Adrenal Cortex. In: Melmed S. editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. 2008. p. 1071–1124.
25. Guyton A, Hall J. Hormonas corticosuprarrenales. In Bonnet B. editor. *Tratado de fisiología médica*. 11th ed. Saunders E, editor. 2011. p. 921 - 934.
26. Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007 Aug;13(4):363–9.
27. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2003 Feb ;348(8):727–34.
28. Dickmeis T, Foulkes NS. Glucocorticoids and circadian clock control of cell proliferation: at the interface between three dynamic systems. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011 Jan;331(1):11–22.
29. Sampson PA, Brooke BN, Winstone NE. Biochemical confirmation of collapse due to adrenal failure. *Lancet.* 1961 Jun;1(7191):1377.
30. Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, O'Connell EJ, Yunginger JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986 Jan:9–13.
31. Karemaker R, Kavelaars A, ter Wolbeek M, Tersteeg-Kamperman M, Baerts W, Veen S, et al. Neonatal dexamethasone treatment for chronic lung disease of prematurity alters the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and immune system activity at school age. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e870–8.
32. Hill MR, Szeffler SJ, Ball BD, Bartoszek M, Brenner AM. Monitoring glucocorticoid therapy: a pharmacokinetic approach. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990 Jun;42(4): 390–8.
33. Tornatore KM, Logue G, Venuto RC, Davis PJ. Cortisol pharmacodynamics after methylprednisolone administration in young and elderly males. *J. Clin. Pharmacol.* 1997 Apr;37(4):304–11.
34. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974 Mar;38(3):407–12.
35. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999 Jan;39(4):1–17.
36. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-

- adrenal axis in patients with pituitary disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Mar;84(3):838–43.
37. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* European Association for the Study of the Liver; 2003 Sep;88(9):4193–8.
38. Rix M, Birkebaek NH, Rosthøj S, Clausen N. Clinical impact of corticosteroid-induced adrenal suppression during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a prospective observational study using the low-dose adrenocorticotropin test. *J. Pediatr.* 2005 Nov;147(5):645–50.
39. Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisone E, Rizzari C, et al. Adrenal Axis Function After High-Dose Steroid Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:537–41.
40. Mahachoklertwattana P, Vilaiyuk S, Hongeng S, Okascharoen C. Suppression of adrenal function in children with acute lymphoblastic leukemia following induction therapy with corticosteroid and other cytotoxic agents. *J. Pediatr.* 2004 Jun;144(6):736–40.
41. Acevedo G, Linares A. Evaluación del eje hipotálamo hipófisis adrenal después de la quimioterapia de inducción en niños con Leucemia Linfóide Aguda (LLA). Bogotá 2011. p. 39. Trabajo de grado (Especialidad en Pediatría). Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría.
42. Cunha C de F, Silva IN, Finch FL. Early adrenocortical recovery after glucocorticoid therapy in children with leukemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Elsevier Ltd; 2004 Jun;89(6):2797–802.
43. Lightner ES, Johnson H, Corrigan JJ. Rapid adrenocortical recovery after short-term glucocorticoid therapy. *Am. J. Dis. Child.* 1981 Sep;135(9):790–2.
44. Petersen KB, Müller J, Rasmussen M, Schmiegelow K. Impaired adrenal function after glucocorticoid therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003 Aug;41(2):110–4.
45. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia.
46. Alves C, Robazzi TCV, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J. Pediatr. (Rio. J).* 2008;84(3):192–202
-