



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Evaluación del eje hipotálamo hipófisis adrenal después de la quimioterapia de inducción en niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)

Gizeth Lorena Acevedo Sedano

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, D.C.
2011

Evaluación del eje hipotálamo hipófisis adrenal después de la quimioterapia de inducción en niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)

Gizeth Lorena Acevedo Sedano

Código 598465

Trabajo presentado como requisito para optar al título de Pediatra

Director

Dra. Adriana Linares B.

Dra. Iván Perdomo R.

Dra. Mauricio Coll B.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, D.C.

2011

Resumen

EVALUACIÓN DEL EJE HIPOTALAMO - HIPOFISIS ADRENAL DESPUES DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA).

EVALUATION OF THE HYPOTHALAMO - PITUITARY- ADRENAL AXIS AFTER INDUCTION CHEMOTHERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA (ALL).

RESUMEN

PALABRAS CLAVES : leucemia linfocítica aguda (LLA) , insuficiencia adrenal, quimioterapia, esteroides.

KEY WORDS: acute lymphoblastic leukemia (ALL), adrenal insufficiency, chemotherapy; childhood; steroids

Antecedentes:

La insuficiencia suprarrenal no ha sido en cuenta en los niños que reciben dosis altas de esteroides, como los de la quimioterapia de inducción para Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). Algunos autores han reportado una incidencia de disfunción suprarrenal entre 46% a 81,5% en este grupo de pacientes.

Objetivos:

Evaluar la frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes pediátricos con LLA después de recibir quimioterapia de inducción que incluye esteroides a dosis altas, en una unidad de oncología pediátrica en Bogotá-Colombia.

Diseño / Método:

Estudio prospectivo. Pacientes con edad <18 años con diagnóstico nuevo de LLA. Los pacientes recibieron 5 semanas de tratamiento con esteroides incluyendo nueve días de descenso de dosis. Se midieron cortisol basal y Adrenocorticotropin (ACTH) en todos los pacientes y debía ser normal antes de iniciar el estudio (cortisol basal 6 -30 mcg / dl y ACTH 4,4 - 22 pmol / l); después de 3 días fuera de la terapia con esteroides se hizo una prueba de estimulación con ACTH a dosis baja de 1 mcg (LD-ACTH); En los pacientes

con cortisol anormal (<18 mcg / dl) se obtuvieron nuevas pruebas de estimulación con LD-ACTH los días 7, 14 y 30 hasta que los niveles de cortisol se normalizaron (> 18 mcg / dl).

Resultados:

40 pacientes, edad media 8,5 años (rango de 2 -17 años). Tres días después de la última dosis de esteroides 29/40 (72,5%) pacientes tenían niveles bajos de cortisol después del estímulo con LD-ACTH. En los días 7, 14 y 30: 12/29, 03/29 y 0 / 29, respectivamente, tenían niveles anormales de cortisol después del estímulo con LD-ACTH. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal eran mayores de 5 años con un HR de 4.69 (IC 95% 1,44-15,32) *p* 0.011. No hubo diferencias de la frecuencia de insuficiencia suprarrenal entre los pacientes que recibían prednisona o dexametasona. Un paciente falleció después de la quimioterapia de inducción, debido a la tuberculosis sistémica.

Conclusión:

Las dosis de esteroides utilizada en todos los protocolos de LLA pueden causar insuficiencia suprarrenal prolongada. Los pacientes de más de 5 años están en alto riesgo de desarrollar disfunción suprarrenal. Se sugiere seguir a los pacientes con episodios de estrés después de la quimioterapia de inducción ya que es posible que tengan indicación de suplencia de esteroides.

Abstract

Background: Adrenal insufficiency is not always considered in children who receive high dose steroids. Such could be the case of patients during chemotherapy for Acute Lymphoid Leukemia (ALL). Authors have reported an incidence of adrenal dysfunction in this group of patients ranging from 46 to 81.5%.

Objective: To assess the frequency of adrenal insufficiency in children with ALL, after induction chemotherapy with steroids, in a pediatric oncology unit in Bogota, Colombia.

Design/Methods: In a case control study nested in a cohort, patients aged <18 years, newly diagnosed as suffering ALL, were included. They received 5 week steroid therapy, including 9 days for dosage tapering. Basal cortisol and adrenocorticotropin (ACTH) were determined in all the patients. Levels should be normal at the start of the study (cortisol 6 -30 mcg/dL and ACTH 4.4–22 pmol/L). Three days after stopping steroid therapy, a stimulation test with low dose ACTH (1 mcg) was performed. Patients with low cortisol (<18 mcg/dL) had repeated stimulation tests at days 7, 14 and 30, until cortisol levels were found normal (>18 mcg/dL).

Results: Forty patients, mean age 8.5 years, were enrolled. Three days after the last

steroid dose, 29/40 (72.5%) patients had low cortisol levels after LD-ACTH stimulation. At days 7, 14 and 30: 12/29, 3/29 and 0/29, respectively, had abnormal cortisol levels after LD-ACTH. All patients with adrenal suppression had ages over 5 years (HR 4.69; CI 95%; 1.44-15.32; $p= 0.011$). There were no differences when patients received prednisone or dexamethasone. One patient died during the study, after induction chemotherapy, due to systemic tuberculosis.

Conclusions: Steroid doses used in ALL protocols may cause prolonged adrenal insufficiency. Patients aged >5 years are at high risk of developing adrenal suppression. We suggest follow-up of patients with stress episodes after induction chemotherapy, as steroid supply could be needed.

PALABRAS CLAVES : leucemia linfocítica aguda (LLA) , insuficiencia adrenal, quimioterapia, esteroides.

KEY WORDS: acute lymphoblastic leukemia (ALL), adrenal insufficiency, chemotherapy; childhood; steroids

FIRMA DEL DIRECTOR:

Dra. Gizeth Lorena Acevedo Sedano
Dra, Adriana Linares
Dr. Mauricio Coll
Dr. Ivan Perdomo.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	V
1. Pregunta de investigación	1
2. Planteamiento del problema y justificación	3
3. objetivos	5
2.1. objetivo general	5
2.2. objetivos específicos	5
2.3. objetivos secundarios	8
4. marco teórico	9
5. metodología	14
5.1. diseño del estudio	14
5.2. hipótesis operativas	14
5.3. definición de los sujetos de estudio	15
5.4. definición de muestra y poder estadístico	16
5.5. descripción de intervenciones	17
5.6. procedimientos	17
6. definición de variables	19
7. consideraciones éticas	21
8. resultados	23
9. discusión	30
10. conclusiones	33
11. bibliografía	35

1.Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de insuficiencia suprarrenal después de la quimioterapia de inducción en los pacientes pediátricos con LLA que asisten a la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI) y cuales son los factores asociados a la aparición de esta condición?

2. Planteamiento del problema y justificación

La Fundación Hospital de la Misericordia es un centro de remisión de oncohematología pediátrica a nivel nacional, cuenta con un número muy importante de casos nuevos de LLA. Es a través de esta experiencia amplia en el manejo de los pacientes con leucemia linfocítica aguda, que surge la inquietud de estudiar la presencia de insuficiencia suprarrenal secundaria en ellos, se pretende establecer si hay supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal a las dosis y por el tiempo indicado de esteroides en la fase de inducción a la remisión de los niños con diagnóstico de LLA. Si se tiene en cuenta que la presencia de dicha insuficiencia puede llevar a respuestas orgánicas inadecuadas, la determinación de su presencia es de vital importancia. En la actualidad se cuenta con algunos estudios internacionales que reportan una frecuencia de insuficiencia suprarrenal tras la administración de esteroides después de la quimioterapia de inducción entre 46% a 81.5% (26 - 28) En Latinoamérica existen muy pocos reportes en la literatura de estudios con metodología y evaluación adecuada en cuanto a su frecuencia, caracterización, factores de riesgo para presentar la insuficiencia suprarrenal aguda, ni reportes de las complicaciones asociadas a esta condición.(31)

Lo anterior justifica la realización de un estudio para evaluar la frecuencia de la supresión adrenal durante la quimioterapia de inducción a la remisión en los pacientes con diagnóstico de LLA. Es importante la caracterización de esta insuficiencia suprarrenal y el estudio de factores de riesgo para su presentación en nuestra población tales como edad, género, estado nutricional, dosis de esteroide, tipo de esteroide y subtipo de leucemia linfocítica aguda.

Mahachoklertwattana y col, en 2004 (28), evaluaron 24 pacientes con diagnóstico nuevo de LLA, tras un protocolo de 28 días con Prednisona, con su posterior suspensión de manera abrupta; a los 15 días libre de corticoides, realizaron cortisol basal y estimulación con microdosis (1mcg) de ACTH, Se encontró supresión adrenal (cortisol <18 mcg/dl o <500nmol/L en 11 de los 24 pacientes (46%). Durante el estudio se evaluó

la integridad del eje durante los episodios infecciosos que presentaran estos pacientes: 4 episodios de neutropenia febril. Los estudios de estimulación durante estos episodios, evidenciaron insuficiencia adrenal en la totalidad de ellos y una recuperación tardía de la integridad del eje: uno de los pacientes a las 12 semanas y 3 persistieron con insuficiencia por más de 20 semanas. Finalmente concluyeron que la edad podía actuar como un factor de riesgo para el establecimiento de la insuficiencia adrenal en los pacientes expuestos a uso prolongado de corticoides ya que 8 de los 11 pacientes (67%) que la presentaron eran mayores de 5 años.

Einaudi y cols (26) en 2008, publican un estudio multicéntrico de 2 años de duración, en el cual tomaron 64 pacientes con diagnóstico nuevo de LLA y evalúan con cortisol basal la integridad de la función adrenal antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia. Encontrando en todos un nivel de cortisol basal normal (6 -30 mcg/dl) antes del iniciar su tratamiento de quimioterapia. Los resultados de las pruebas de cortisol basal y post-estimulación mostraron a las 24 horas de la supresión de los corticoides, que 40 de 64 pacientes (62.5%) presentaba un nivel de cortisol basal bajo, menor de 6 mcg/dl, y 52 de 64 pacientes (81.5%) presentaron cortisol post estimulación anormal, es decir por debajo de 18 mcg/dl. Esto comprueba que la prueba de estimulación tiene más sensibilidad al lograr demostrar insuficiencia adrenal en 12 pacientes cuyo cortisol basal era normal. Dada la alta sensibilidad descrita con la estimulación con microdosis de ACTH, esta fue la prueba que se utilizará en el protocolo para determinar la función del eje.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Evaluar la frecuencia y la presencia de factores asociados a supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en pacientes pediátricos (menores de 18 años) posterior a la quimioterapia de inducción para tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) que asisten a la Fundación Hospital de la Misericordia.

3.2 Objetivos específicos

- Evaluar la frecuencia de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en los pacientes que recibieron esteroides en la quimioterapia de inducción para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda al día 30 posterior a la suspensión de estos.
- Determinar la frecuencia de factores asociados a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal posterior a la quimioterapia de inducción a la remisión para LLA, tales como edad, género, estado nutricional, dosis y tipo de esteroide y subtipo de leucemia.
- Estimar la asociación entre el género y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal posterior a una fase de inducción con corticoides para el tratamiento de la LLA.
- Estimar la asociación entre la edad y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal posterior a la fase de inducción con corticoides para el tratamiento de la LLA.
- Estimar la asociación entre el estado nutricional al inicio de la fase de inducción para el tratamiento de la LLA y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal posterior a esta.

- Estimar la asociación entre el tipo de esteroide y las dosis de esteroide durante la fase de inducción para el tratamiento de la LLA y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- Estimar la asociación entre el subtipo de leucemia y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal posterior a la fase de inducción con corticoides para el tratamiento de esta patología.

3.3 Objetivos secundarios

Estimar el tiempo de duración de insuficiencia adrenal en los pacientes que la presentaron.

Determinar la frecuencia de episodios de infección durante el periodo de seguimiento (30 días posteriores a la suspensión de los corticoides), caracterizar estos episodios y la evaluar la presencia de insuficiencia suprarrenal durante ellos.

4. Marco teórico

En Colombia se calculan 2180 casos nuevos de cáncer cada año de los cuales 855 son leucemia linfocítica aguda (1), en el país no se cuenta con un registro nacional de cáncer infantil, existe el Registro del Instituto Nacional de Cancerología y el registro Poblacional de Cáncer de Cali, en el primero para el año 2007 las leucemias fueron la primera causa de neoplasia en los niños con un 28% del total de casos de cáncer (2). En el grupo de 1 a 4 años, el cáncer ocupa el tercer lugar como causa de muerte, mientras en el grupo de 5 a 14 años ocupa el segundo lugar (3). Las estadísticas internacionales señalan una tasa anual de leucemia linfocítica aguda 30 a 40 casos nuevos por millón, con mayor incidencia en niños de dos a tres años de edad (mas de 80 casos por millón), para Colombia se calculan 41.7 casos por millón y constituye aproximadamente el 25% de los casos nuevos de cáncer diagnosticados por año en el mundo. (4, 5)

Dada la alta incidencia de la enfermedad y su alto impacto social y económico, en las últimas 3 décadas se han realizado avances esperanzadores en búsqueda de lograr mejores estrategias terapéuticas. Muchos factores han contribuido a los resultados actuales de curación para los niños con LLA, como la identificación de marcadores pronósticos como la respuesta a esteroides al día ocho de iniciado el tratamiento, al uso de la inmunotipificación, citogenética y biología molecular de las células linfocíticas malignas., A este avance se suma la introducción de múltiples agentes de quimioterapia sin resistencia cruzada, y el trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas (6, 7, 8, 9, 10, 11). Actualmente la posibilidad de sobrevivir a cinco años en los niños con LLA en los países desarrollados es superior al 80% (10)

En la actualidad en el mundo existen diferentes protocolos creados por varios grupos de estudio como por ejemplo: el de Berlín –Frankfurt-Münster (11) y St Jude´s Research Hospital (12) entre muchos otros. En general todos los protocolos incluyen una fase de inducción con corticoides (prednisona o dexametasona), y agentes antineoplásicos como

vincristina, L-asparaginasa y daunorrubicina. El objetivo de esta fase de la quimioterapia es inducir a la remisión y restaurar la hematopoyesis normal (13). En el protocolo BFM durante la inducción se hace la identificación de la respuesta temprana a los corticoides, esta respuesta temprana constituye un factor pronóstico en la respuesta al tratamiento de la LLA (8, 11, 14, 15, 16). Los pacientes que entran en remisión completa después de la inducción pasan a las fases denominadas de consolidación, reinducción y mantenimiento.

Los corticoides son un elemento importante en el tratamiento de LLA, muchos protocolos inician con una prefase de 7 días de prednisolona más una dosis de quimioterapia intratecal y con este acercamiento aquellos pacientes en quienes se observe una disminución notoria de los blastos circulantes, menos de 1000 absolutos, tienen un mejor pronóstico que aquellos que no lo logran. Los esteroides, específicamente aquellos con actividad glucocorticoide, se unen a los receptores específicos en las células blásticas para lisar las células leucémicas, la ocupación de los receptores debe ser permanente durante la inducción. Los esteroides se usan inicialmente en toda la fase de inducción que dura 28 días, de forma continua a dosis entre 40 y 60 mg/m²/día de prednisolona por día o 10 mg/m²/día de dexametasona. (17, 18, 19) con descenso gradual en los siguientes nueve días.

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas producidas en la glándula suprarrenal: su síntesis y liberación al torrente sanguíneo depende de un cuidadoso y sensible eje encabezado por el núcleo para ventricular del hipotálamo. Es allí donde a través de la recepción de estímulos cognitivos, emocionales, neurosensoriales y periféricos somáticos, se libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH) a la circulación hipofisiaria portal para estimular sus receptores en la hipófisis anterior (20) una vez se liga al receptor de CRH, se activa la vía de la proteína kinasa A, llevando a un aumento del AMPc y la producción de pro-melanocortina (21); esta pro-hormona posteriormente sufre un clivaje proteolítico liberando varios péptidos biológicamente activos como: B-MSH (melanotropina), lipotropina, B-endorfina y ACTH.

Esta ACTH liberada al torrente sanguíneo llega a la corteza suprarrenal y estimula la esteroidogénesis a través del favorecimiento de la biosíntesis de receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL), llevando así al aumento en la captación de

colesterol por la glándula suprarrenal. Una vez dentro de la célula, el colesterol se esterifica, se almacena en vesículas y posteriormente se da la conversión del colesterol en hormonas esteroideas activas a través de la acción en un amplio complejo enzimático dependiente del citocromo P-450, oxígeno molecular y NADPH (22).

El cortisol comanda la respuesta metabólica al estrés. Actúa sobre las diversas vías del metabolismo de la glucosa que median la provisión a las células del organismo del más importante sustrato energético (glucosa), el cortisol se convierte en la hormona del catabolismo por excelencia, la hormona del estrés. El efecto metabólico más importante del cortisol es la capacidad para estimular la gluco-neogénesis en el hígado; lo hace a través del aprovechamiento de sustratos como el glicerol, aminoácidos glucogénicos y ácido láctico, obteniendo glucosa a partir de estas sustancias que no son carbohidratos (22). El cortisol a nivel del adipocito promueve la lipólisis de los triglicéridos, a nivel muscular genera la liberación de aminoácidos glucogénicos y lactato y finalmente a nivel hepático se da el aprovechamiento de estos sustratos para la gluco-neogénesis. Estos mecanismos de respuesta metabólica al estrés comandados por el cortisol son una respuesta adaptativa y básica de supervivencia, que permite al organismo responder ante situaciones adversas logrando obtener un sustrato energético fundamental para la célula en estrés.

Los efectos del cortisol sobre el sistema cardiovascular están dados por su acción de mantenimiento de la reactividad vascular, aumentado su sensibilidad a vasopresores como la angiotensina II, epinefrina y norepinefrina (23). A nivel miocárdico el cortisol ejerce un efecto inotrópico positivo. Este efecto es posible ya que incrementa la síntesis de catecolaminas, el número de receptores para las mismas y la síntesis de bombas Na^+ - K^+ ATPasas (24). Finalmente a través de su efecto mineralocorticoide en el riñón, favorece a nivel de la nefrona distal la retención de sodio y la eliminación de potasio (23,24). De esta manera gracias a todos estos fenómenos, los glucocorticoides juegan un papel fundamental en el mantenimiento del tono vascular y la presión arterial sistémica, pieza fundamental para una adecuada irrigación y aporte de oxígeno a los tejidos.

La regulación del cortisol tiene como característica notable su naturaleza de liberación pulsátil y patrón diurno. Este eje hipotálamo – hipófisis – adrenal tiene un ritmo muy establecido y sensible, en el cual intervienen varios factores, entre ellos: la ritmicidad

intrínseca de la síntesis y secreción de CRH por el núcleo paraventricular del hipotálamo, el ciclo luz- oscuridad, sueño - vigilia e ingesta – ayuno (20). El perfil diario de concentración de cortisol evidencia en promedio 10 descargas en las 24 horas. Las tasas secretoras más bajas se encuentran durante la noche y las más elevadas en la madrugada. Estas secreciones se dan a través de la liberación y acción en cadena de la CRH y la ACTH. El pico de CRH se da a las 4:00 horas de la mañana, con el consecuente pico de ACTH entre unos minutos a dos horas después y finalmente el pico de cortisol hacia las 8:00 horas de la mañana (20). Siendo esta la mayor descarga de secreción de cortisol, que explica la mitad de la secreción diaria total de la hormona.

La ACTH y el cortisol se liberan por pulsos cada 30 -120 minutos durante el día, siendo la frecuencia y amplitud de estos mayores durante las horas de la mañana. El establecimiento del ritmo diurno del eje se inicia hacia los 3 años de vida (20) tiempo a partir del cual es difícil cambiar el patrón de secreción.

Los ejes endocrinos en busca de conservar la homeostasis en la secreción hormonal, cuentan con un control de iniciación y de interrupción, según la situación lo requiera. Los ajustes a la tasa de secreción pueden lograrse mediante mecanismos de dos tipos: nerviosos o por retroalimentación, siendo estos últimos los más comunes. El término “retroalimentación” se refiere a que un elemento de la reacción fisiológica de la hormona, retorna de una manera directa o indirecta a la glándula endocrina que generó su secreción y modifica su tasa de liberación. La retroalimentación puede ser tanto positiva como negativa, esta última es el mecanismo regulador más común de la secreción hormonal. En el caso del eje hipotálamo- hipófisis- adrenal, es el cortisol un elemento importante de control a través de la retroalimentación negativa. Este efecto lo ejerce tanto en el hipotálamo como en la hipófisis anterior por medio de tres mecanismos: inhibición directa de la secreción de CRH en el hipotálamo, supresión directa de la secreción de CRH por efecto de las neuronas hipocámpicas y anulación directa de la acción de la CRH sobre la hipófisis anterior, llevando a la inhibición de la secreción de ACTH.

La presencia de cortisol elevado ya sea por una producción excesiva o la administración exógena de corticoide de manera prolongada, puede producir la supresión del eje CRH- ACTH –cortisol y llevar a la corteza suprarrenal a una atrofia secundaria (20, 21, 24). La retroalimentación negativa dependerá de la dosis, potencia, vida media y duración de la administración de glucocorticoides. La supresión del eje por administración exógena de

esteroides se puede observar tan pronto como desde el quinto día de administración del medicamento. (8)

En una situación de estrés como lo es una cirugía mayor, infección, pérdida importante de sangre, trauma severo, etc., se incrementan la secreción de ambos: ACTH y cortisol. El eje hipotálamo hipófisis adrenal en conjunto con el sistema nervioso simpático se encargan de generar una respuesta adaptativa que logre mejorar la respuesta del individuo de frente a la agresión.

EVALUACIÓN DEL EJE HIPOTALAMO – HIPOFISIS – ADRENAL: En la actualidad, se han propuesto pruebas funcionales que ofrezcan una información suficiente para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal con menores complicaciones médicas para el paciente que la prueba “estándar de oro”, que es la hipoglicemia insulínica. Una prueba ampliamente utilizada en su lugar ha sido la estimulación estándar con ACTH a dosis de 250 mcg (24). Consiste en la aplicación de 250 mcg de ACTH endovenoso, tras lo cual se toma una muestra sérica de cortisol a los 30 y 60 minutos, el cortisol sérico cuantificado a los 30 minutos ha sido el único con igual validez a los niveles presentes con la prueba de tolerancia a la insulina (25). En la interpretación de esta prueba, el nivel plasmático esperado de cortisol es de al menos 20 ug/dl, lo cual indicaría la ausencia de insuficiencia suprarrenal. La estimulación con 250 mcg de ACTH se considera una prueba dinámica o de estimulación y por lo tanto ofrece una información de gran valor, pero tiene efectos adversos indeseables e importantes para los pacientes sometidos a ella. Actualmente se cuenta con la posibilidad de una estimulación con microdosis de ACTH (1mcg), la cual disminuye la posibilidad de efectos adversos de manera muy importante, sin reducir su potencia en cuanto a sensibilidad y especificidad. Se considera que es más sensible que la estimulación con dosis usual (250mcg) (20, 26 -30).

5. Metodología

5.1. Diseño del estudio

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

La cohorte estuvo constituida por los pacientes de la Fundación HOMI con diagnóstico de LLA a partir de noviembre de 2010 y hasta octubre de 2011. Se consideraron como casos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que durante el estudio tuvieron criterios de diagnóstico de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se consideraron controles los pacientes de la misma cohorte que durante el tiempo planteado de estudio no cumplieron con los criterios de diagnóstico de supresión hipotálamo-hipófisis-adrenal. Por tratarse de una cohorte se pudo estimar la frecuencia de ocurrencia de supresión adrenal en esa población de pacientes. Mediante el diseño de casos y controles anidado se estudiaron los factores potencialmente asociados con la ocurrencia de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal luego de la quimioterapia de inducción.

5.2. Hipótesis operativas

Hipótesis nula:

No existe asociación entre edad, género, estado nutricional y subtipo de LLA, con la aparición de insuficiencia suprarrenal en niños con diagnóstico nuevo de LLA que asisten a la Fundación Hospital de la Misericordia.

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 LLA y que reciben esteroides en la fase de inducción de quimioterapia.
- El género se asocia como factor de riesgo para presentar supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en los niños con diagnóstico nuevo de LLA y que reciben esteroides en la fase de inducción de quimioterapia.
- 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 LLA y reciben esteroides en la fase de inducción de quimioterapia.
- El subtipo de leucemia se asocia como factor de riesgo para presentar supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en los niños con diagnóstico nuevo de LLA y que reciben esteroides en la fase de inducción de quimioterapia.

5.3. Definición de los sujetos de estudio

La población de estudio estuvo constituida por la cohorte de pacientes de la Fundación Hospital de La Misericordia con diagnóstico nuevo de LLA entre los meses de noviembre de 2010 y agosto de 2011.

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 9 meses del trabajo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Diagnóstico nuevo de LLA.
- Actividad normal del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal interpretado como nivel de cortisol basal 6 -30 mcg/dl y ACTH 4,4 – 22 pmol/L previo al inicio de la inducción de quimioterapia.

- Consentimiento informado por parte de los padres o representantes legales para ingresar al estudio.

Los criterios de exclusión serán los siguientes:

- Paciente cuyo cortisol basal y ACTH se encuentre alterado (disminuido o elevado con respecto al valor de referencia normal), previo al inicio de la fase de quimioterapia de inducción.
- Paciente con cuadro de endocrinopatías que puedan alterar el eje hipotálamo – hipófisis adrenal (hiperplasia adrenal congénita, enfermedad de Addison, panhipopituitarismo, craneofaringioma, acromegalia)
- Paciente con cromosomopatías que cursan con compromiso endocrinológico y que por lo tanto pueden alterar el eje hipotálamo – hipófisis adrenal. (síndrome de Down, síndrome de Turner).
- Pacientes que se encuentren recibiendo corticoide por cualquier vía de administración por lo menos 2 meses previos al momento de confirmar diagnóstico de leucemia linfocítica aguda.
- Pacientes que requieran recibir corticoide por cualquier vía de administración de administración pero con una indicación diferente a la establecida por el protocolo del estudio.

La unidad de estudio serán los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Se consideraran como casos los pacientes que cumplan el criterio de diagnóstico de supresión del eje hipófisis-hipotálamo-adrenal, es decir, que en cualquiera de las mediciones de cortisol post-estimulación presente un valor menor de 18 mcg/dl. Se considerarán como controles los pacientes que no cumplan con este criterio, es decir, que en todas las mediciones de cortisol post-estimulación presente valores mayores de 18 mcg/dl.

5.4. Definición de muestra y poder estadístico

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. En la Fundación Hospital de la Misericordia se atienden en promedio por año 75 pacientes con diagnóstico nuevo de LLA. Se estimó la inclusión de 50 pacientes en el periodo de 9 meses del estudio, calculando pérdidas aproximadas de un 15% a 25% por no satisfacción de criterios de inclusión o por pérdidas al seguimiento se esperaba tener un total de 40 a 50 pacientes.

5.5. Descripción de intervenciones

Se tomaron pruebas de cortisol previo al inicio de la fase de inducción y basales una vez suspendida la administración de corticoides en los días establecidos por el flujograma. Para esta medición se utilizó la batería de Abbot Axsym System para la medición de cortisol. El método es un inmunoensayo con fluorescencia polarizada (ELISA de última generación), con valores normales con un rango de **6 a 30 mcg/dl**. Durante el estudio se utilizaron las unidades (mcg/dl),l.

-Las ampollas con microdosis de 1 mcgr de ACTH fueron preparadas a partir de la dilución de una ampolla de ACTH (Synacthen x 250 mcg) con solución salina estéril 240 cc y la adición de 2.5 mg de Cotrimoxazol como preservante, en a una cámara de flujo laminar. La conservación de esta dilución se hizo una temperatura de -4 °C. La estimulación se hizo con la inyección intravenosa de 1 cc, de esta dilución a temperatura ambiente, previa toma de la muestra de cortisol basal. Luego 30 minutos después de la estimulación con la ACTH (1 mcg) se toma una nueva muestra de sangre, para procesar el nivel de cortisol, según la técnica anteriormente descrita.

5.6. Procedimientos

A todos los pacientes del estudio se les tomó, previo al inicio de la quimioterapia, niveles de cortisol basal y ACTH. Aquellos pacientes cuyos niveles de cortisol basal y ACTH estuvieron en rango normal, se les ofreció entrar al estudio previa firma del consentimiento informado, según el protocolo establecido en la institución, que establece Prednisona 60 mg/kg/día por 28 días con una fase posterior de descenso de 9 días, en la cual se disminuirá el 25% de la dosis cada 3 días hasta su suspensión. El día siguiente a esta suspensión será el día 1 del presente estudio.

La primera medición de cortisol basal y post ACTH (1mcg) será el día 3 libre de corticoides, tiempo en que ya se cumplió la vida media de la última dosis de Prednisona administrada al paciente. Si el paciente tenía un cortisol post ACTH (1mcg) mayor a 18 mcg/dl se consideró que el paciente no presenta supresión adrenal (paciente control), y si por el contrario presenta un nivel de cortisol post-estimulación con ACTH (1mcg) menor de 18 mcg/dl, se consideró con supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (paciente caso).

Los pacientes con supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (pacientes casos) en esta primera toma se seguirán y se citarán a una segunda estimulación el día 7 libre de corticoides. Se tomara nuevamente el cortisol basal y post-estimulación, y se evaluarán estos resultados con los mismo parámetros de la estimulación previa. De esta manera, si el paciente presenta entonces un cortisol post estimulación menor de 18 mcg/dl, se citara para nueva estimulación 7 días después (el día 14 libre de corticoides). Nuevamente se realizaran las pruebas y si los pacientes que persistan con un resultado de cortisol post-estimulación menor de 18 mcg/dl, se citarán nuevamente 15 días después (día 30 libre de corticoides) para la última prueba de estimulación con ACTH. Si los niveles de cortisol en algún paciente se encuentran menor de 18 mcg/dl para esta toma 30 días después de haber suspendido los corticoides, se considera una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y se reportara como una supresión suprarrenal prolongada.

Este es el orden planeado de toma de cortisol y estimulación de ACTH durante el estudio. Pero existe una situación particular en la cual se tomara los niveles tanto de cortisol y ACTH por fuera de este orden cronológico. Este es el caso de un episodio infeccioso, en el cual no importa el día en el que se encuentre, se le tomara estas pruebas. Los parámetros de su interpretación son los mismos que en las demás tomas, de esta manera si presenta un cortisol post ACTH menor de 18 mcg/dl, se considera supresión del eje hipotálamos-hipófisis-adrenal y se realizará la suplencia de corticoides. En este caso, el paciente será excluido del estudio. Si no recibiera corticoides nuevamente, se citara a su siguiente estimulación tal y como se encuentra en el flujograma de intervención (Anexo 1).

6. Definición de variables

Las principales variables de estudio son las especificadas en la tabla a continuación:

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN SEGÚN NATURALEZA	CLASIFICACIÓN SEGÚN FORMA DE MEDICIÓN
Edad	Edad cumplida en meses	Continua	Cuantitativa de razón
Género	Masculino o Femenino	Discreta	Cualitativa nominal
Peso	Peso en kilogramos	Continua	Cuantitativa de razón
Talla	Talla en centímetros	Continua	Cuantitativa de razón
Estado nutricional	Clasificación del estado nutricional de acuerdo a percentil de peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla en: <ul style="list-style-type: none"> • Eutrófico • Desnutrición aguda • Desnutrición crónica 	Discreta	Cualitativa nominal
Lugar de Residencia	Los 32 departamentos y Bogotá D.C	Discreta	Cualitativa Nominal
Sitio de Procedencia	Los 32 departamentos y Bogotá D.C	Discreta	Cualitativa Nominal
Subtipo de Leucemia	Linaje B, Linajes T, Bifenotípica	Discreta	Cualitativa Nominal
Protocolo de quimioterapia asignado al paciente	- ACHOP 2006 - FRALLE - menor de 1 año	Discreta	Cualitativa nominal
Tipo de corticoide utilizado	Dexametasona, Prednisolona	Discreta	Cualitativa Nominal
Dosis de corticoides	Dosis recibida de esteroide expresada en mg/k/día	Continua	Cuantitativa de razón
Complicación asociada al tratamiento	Neutropenia, Toxicidad	Discreta	Cualitativa nominal
Día de ocurrencia de la complicación	Día en que ocurrió la complicación después del ingreso al estudio, en caso de ocurrida	Continua	Cuantitativa de razón
Muerte	Si, No	Discreta	Cualitativa Nominal
Día de ocurrencia de muerte	Día en que ocurrió la muerte después del ingreso al estudio	Continua	Cuantitativa de razón
Supresión de eje hipotálamo-hipófisis-adrenal	Supresión si o no, definida como algún valor de cortisol post-estimulación menor de 18 mcg/dl.	Discreta	Cualitativa Nominal

Para las variables continuas se realizará la descripción mediante las medidas de tendencia central media o mediana según su distribución. Como medida de dispersión se

utilizará el intervalo de confianza del 95%. Las variables discretas se expresarán por medio de proporciones.

Se estimó la frecuencia de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en pacientes con LLA sometidos a quimioterapia en la Fundación Hospital de la Misericordia mediante el cálculo de proporción de incidencia. Se estimó además la frecuencia de recuperación del fenómeno a los días siete, catorce y treinta, así como el riesgo instantáneo de supresión del eje usando análisis de supervivencia.

En el análisis bivariado, las variables continuas se compararán mediante prueba t de student o prueba de U de Mann-Whitney, según la normalidad de las variables. Las variables categóricas se compararán mediante prueba de ji-cuadrado.

Se estimó la magnitud de la asociación entre insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con LLA y cada uno de los factores mencionados como edad, género, desnutrición y subtipo de leucemia mediante la estimación del hazard ratio o razón de peligros (HR) para el riesgo instantáneo de presentar la alteración, y la estimación del riesgo relativo (RR) para el riesgo global de desarrollar el evento. Adicionalmente se graficaron curvas de supervivencia entre grupos de exposición de interés, las cuales se compararon usando el test de rangos logarítmicos.

Según lo encontrado en el análisis bivariado, para las variables con una fuerte asociación con insuficiencia suprarrenal se ajustará un modelo de regresión de Cox, previa confirmación del respeto del supuesto de riesgos proporcionales.

7. Consideraciones éticas

Basados en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; el presente protocolo cumple con los objetivos citados en el artículo 4 de esta resolución, que comprenden 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.

Así mismo cumple con el criterio de respeto a la dignidad de paciente, la protección de sus derechos y bienestar, dado que se protegerá la privacidad e identidad del sujeto de investigación, utilización de sustancias seguras y finalmente su autorización para este. Dadas las actividades planteadas en el protocolo, este se clasifica según el artículo 11 en una investigación con riesgo mínimo. La estrategia de investigación planea la realización de estimulación con ACTH a una micro dosis consistente en 1 mcg/1.74 m² SCT. Su utilización ha estado precedida de estudios que incluyeron el análisis de sus características fisicoquímicas, toxicidad, farmacocinética, absorción, dosis estudiada segura de administración en el ser humano y finalmente mutagénesis, teratogénesis, y carcinogénesis.

Al ser una investigación en menores de edad, este tipo de intervención requiere haber sido probada con anterioridad en mayores de edad. Pero en el caso de nuestra intervención, esta no solo ha sido probada en mayores de edad (32) sino en numerosos estudios en menores de edad (26, 27,28). Lo más importante no solo ha sido que se ha utilizado en estudios con niños, sino la seguridad que esta ha presentado en dichos pacientes. Dada la referencia de diversos estudios (26, 27, 28, 30,31) que utilizan esta prueba, el valor global o porcentaje de referencia de reacciones adversas o complicaciones por estimulación con ACTH a micro dosis de 1 mcg es menor del 1%, haciéndola una intervención segura. Y finalmente la intervención ofrece una seguridad adicional para el paciente, al solo ser realizada una institución de cuarto nivel como es la Fundación Hospital de la Misericordia. Cabe resaltar que a los paciente a quienes se les

documento insuficiencia del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal secundaria al tratamiento para el manejo del cuadro neoplásico, se le garantizara tratamiento médico para esta condición y para las complicaciones que pudieran presentarse ante la presencia de la insuficiencia suprarrenal o secundaria a las intervenciones del protocolo. Los costos serán asumidos por la empresa aseguradora y se manejará por equipo multidisciplinario de la Fundación Hospital de la Misericordia (Oncohematología, Endocrinología Pediátrica, Pediatría, Cuidado Intensivo)

Al constituirse este protocolo en una investigación de riesgo mínimo requiere su autorización a través de un consentimiento informado. Este debe ser otorgado por el mayor de edad que ejerza la patria potestad o la representación legal del menor (34). El consentimiento informado es un requisito indispensable como criterio de inclusión del paciente en el estudio, logrando de esta manera proteger la libertad de elección del individuo y respetar su autonomía. Fue diseñado para cumplir cabalmente con todos los requisitos legales tanto de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia (34), como de las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, Ginebra 2002. (35)

8. Resultados

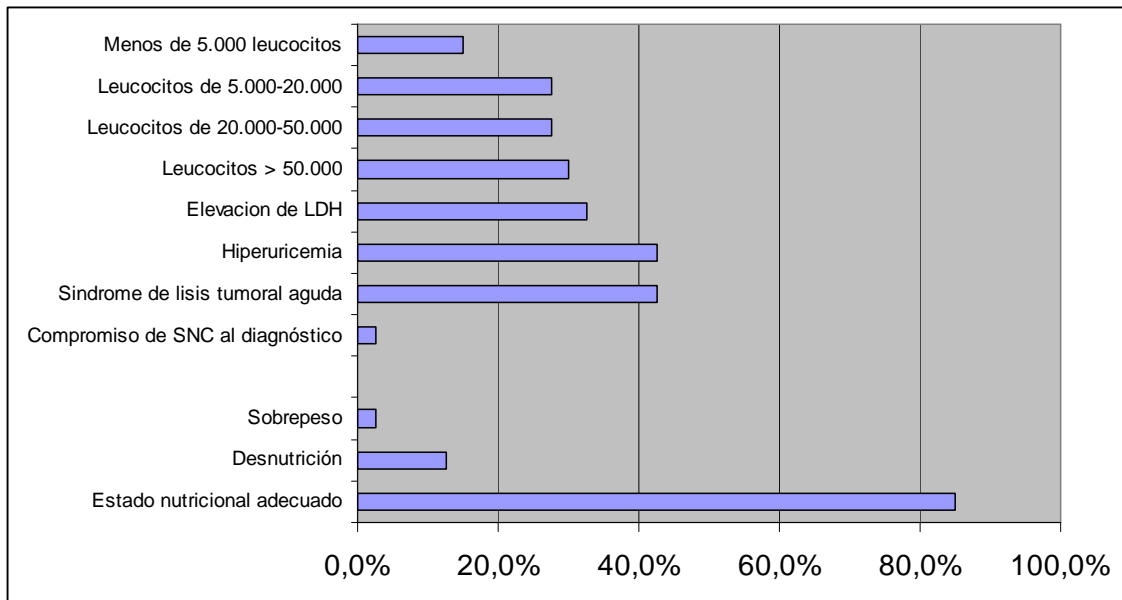
Durante el periodo de 9 meses en el cual se realizó la recolección de la muestra ingresaron al estudio un total de 40 pacientes. A continuación se relaciona un análisis descriptivo de nuestra población:

Se obtuvo un total de 40 pacientes, de los cuales 21 (52.5%) de ellos fueron de género masculino y 19 (47.5%) femenino. Su estado nutricional en el momento del diagnóstico de LLA e inicio de la fase de inducción mostró que la mayoría se encontraban en adecuado estado nutricional (85%) 34 pacientes, 5 (12.5%) con desnutrición proteico calórica leve aguda y solo uno (2.5%) se encontraba en sobrepeso.

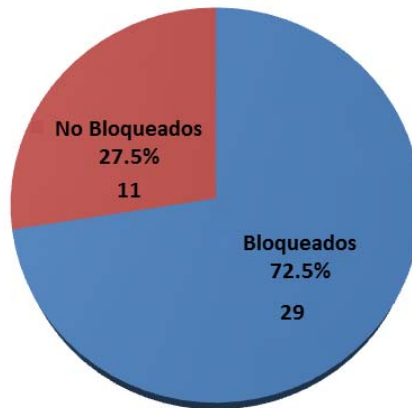
El compromiso del SNC dado por presencia de células tumorales en el análisis de L.C.R solo se observó en uno de ellos (2,5%) y los restantes 39 pacientes (97,5%) estuvieron libres de compromiso a este nivel. Presentaron hiperuricemia un total de 17 pacientes (42,5%), recibiendo manejo para riesgo de lisis tumoral el mismo número de pacientes 17 (42,5%). Si bien es cierto estos pacientes por su patología suelen presentar elevación de deshidrogenasa láctica (LDH), escogimos como punto de corte como elevada significativa arriba de 800 UI/L, de los cuales 17 (32,5%) pacientes estuvieron por encima de este nivel, y el restante (67,5%) por debajo de él. Finalmente de los 40 pacientes que ingresaron solo uno falleció (2,5%) siendo este un paciente de género femenino, de 15 años de edad, que presentó al finalizar la fase de inducción TBC miliar.

El recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico dentro de nuestra población fue diverso. Once de ellos (27.5%) tuvieron un recuento normal de células blancas, 8(20%) presentaron recuentos entre 20.000 y 30.000 leucocitos (leucocitosis leve), 3 pacientes (7,5%) entre 30.000 y 50.000 (leucocitosis moderada), 12 de ellos (30%) recuentos por encima de 50,000 (leucocitosis severa). Pero así mismo se presentó leucopenia

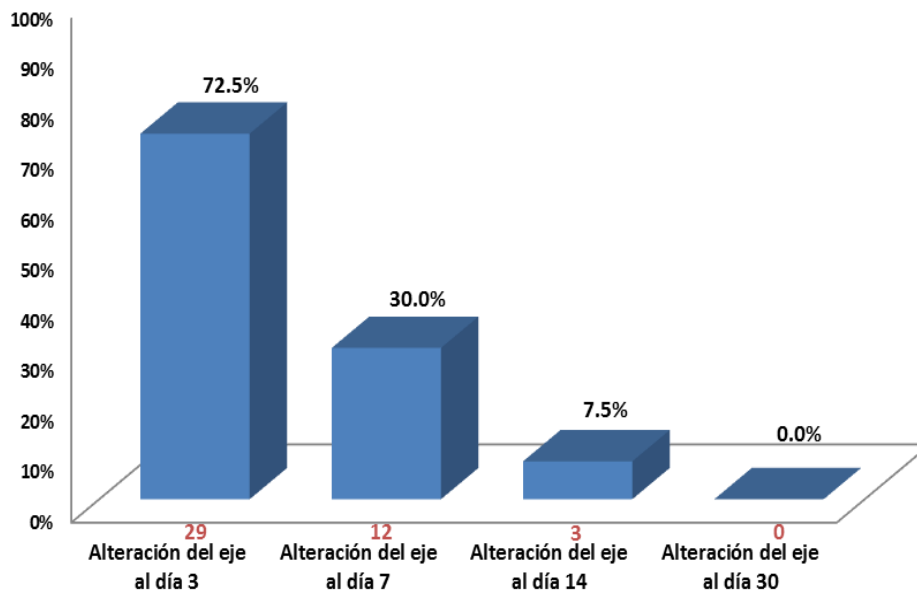
considerada por debajo de 5000 leucocitos en 6 pacientes (15%) debutando con este recuento leucocitario.



Una vez finalizada la fase de inducción se evaluó la integridad del eje a los tres días ya que durante ese tiempo se ha cumplido la vida media del esteroide usado. Se encontró que 11 pacientes (27,5%) presentaban integridad del eje, lo cual quiere decir que nunca vieron afectado su eje a pesar del uso prolongado e intenso de esteroide. Por el contrario 29 pacientes (72,5%) si presentaron bloqueo del eje, ya que la primera evaluación tras finalizar la fase de inducción y los 3 días de espera para cumplir la vida media del esteroide si presentaron pruebas anormales compatibles con bloqueo del eje.



De los 29 niños con disfunción adrenal, 17 (58,6%) se recuperaron a los 7 días después de la suspensión del esteroide, 8 (27,5%) a los 14 días y finalmente 3 pacientes (10,3%) normalizaron su eje entre la tercera y cuarta semana de suspendido el corticoide ya que su eje mostró integridad a los 30 días de finalización de la fase de inducción. De esta manera ninguno de los pacientes presento bloqueo del eje por un periodo superior a 30 días.



Al analizar las pruebas de evaluación del eje al día 3, las cuales fueron cortisol y ACTH basal con posterior estimulación con microdosis de ACTH (1mcg) y toma de niveles de cortisol a los 30 y 60 minutos, se observó que 11 pacientes nunca presentaron supresión, las 4 pruebas antes mencionadas fueron normales. Veintinueve pacientes fueron considerados con insuficiencia suprarrenal: 17 ellos (58,6%) presentaron cortisol y ACTH basales normales, pero sus niveles de cortisol posterior a la estimulación a los 30

y 60 minutos fueron anormales. Los restantes 12 pacientes (41.4%) tenían cortisol, ACTH y cortisol post-30 minutos y 60 minutos anormales. A continuación se muestra a tabla con los valores de mediana, intervalo de confianza y rangos de las diferentes variables analizadas.

Variable	Promedio	Mediana	Intervalo de confianza		Rango	
			L inf	L sup	Mínimo	Máximo
AST		22,5	19,6	27,9	10,3	181,9
ALT		18,5	14,3	21,1	5,3	129,6
Leucocitos		21585,0	14520,0	37778,9	1240,0	297000,0
LDH		705,5	568,5	873,6	302,0	6621,0
Ácido úrico		4,8	4,2	5,4	3,0	10,9
Peso		27,5	20,3	33,7	12,0	69,0
Talla		130,0	111,3	142,7	88,0	175,0
Edad	8,5		6,9	10,0	2,0	17,0
Cortisol inicial	20,4		18,8	22,0	10,8	31,7
Cortisol día 3		6,3	5,3	7,5	2,4	14,6
Cortisol día 7		6,9	6,2	7,7	4,3	17,1
Cortisol día 14		6,9	6,2	9,2	5,8	16,1
Cortisol día 30		7,3	6,8	7,8	6,8	7,8

Variable	Promedio	Mediana	Intervalo de confianza		Rango	
			L inf	L sup	Mínimo	Máximo
ACTH inicial		17,4	15,1	20,2	6,4	37,6
ACTH día 3		8,5	7,4	9,8	2,9	20,4
ACTH día 7		9,5	8,1	9,8	2,9	32,9
ACTH día 14	9,8		8,8	10,8	7,2	12,3
ACTH día 30		10,4	9,8	15,2	9,8	15,2
Cortisol post 30m día 3		11,2	10,1	12,3	5,7	18,8
Cortisol post 30m día 7		11,9	10,2	13,9	5,8	26,2
Cortisol post 30m día 14		14,4	12,9	16,0	10,1	17,3
Cortisol post 30m día 30		16,2	11,6	20,8	14,1	17,7
Cortisol post 60m día 3	15,04		13,5	16,6	7,34	24,5
Cortisol post 60m día 7		19,5	15,2	20,4	9,4	27,8
Cortisol post 60m día 14		21,3	17,6	23,6	13,2	27,7
Cortisol post 60m día 30		20,4	19,5	25,6	19,5	25,6

Al realizar una evaluación comparativas de las variables de estudio, se observó que la mayoría de ellas no presentaron un valor significativo de incidencia que pudiera relacionarse con un riesgo aumentado a presentar bloqueo del eje hipotálamo hipófisis adrenal tras la

Variable/categorías	Tasa Incide	valor p	valor p	Hazard ratio	L inf	L sup	valor p
<i>Hiperuricemia</i>		0,7718	0,1836				
No	0,126			(referencia)			
Sí	0,116			1,29	0,71	2,35	0,404
<i>ALT elevada</i>		0,8492	0,9041				
No	0,120			(referencia)			
Sí	0,127			1,03	0,46	2,32	0,938
<i>AST elevada</i>		0,7433	0,5181				
No	0,118			(referencia)			
Sí	0,132			0,86	0,43	1,75	0,683
<i>LDH elevada</i>		0,8488	0,2055				
No	0,118			(referencia)			
Sí	0,125			1,28	0,70	2,35	0,42
<i>Leucocitos</i>		0,7071	0,1689				
Normal	0,118			(referencia)			
Leucocitosis leve	0,145			1,43	0,55	3,71	0,462
Leucocitosis moderada	0,118			0,92	0,20	4,35	0,919
Leucocitosis severa	0,119			1,56	0,66	3,70	0,312
Leucopenia	0,110			1,96	0,77	4,99	0,159
<i>Edad</i>		0,1616	<0.0001				
Menor de 5 años	0,059			(referencia)			
5 años o más	0,131			4,69	1,44	15,32	0,011
<i>Edad</i>		0,5015	0,0001				
Menor de 10 años	0,103			(referencia)			
10 años o más	0,130			2,30	1,17	4,50	0,016

La edad de los pacientes si mostró una magnitud de asociación importante o significativa con la presentación de insuficiencia suprarrenal aguda. Esta asociación se vio en menores de 10 años y en especialmente de manera mas estrecha en menores de 5 años. El hazard ratio estimado o razón de peligro (HR) para mayores de 10 años es de 2.3 veces más posibilidad de presentar bloqueo del eje por cada año que supere esta edad. Mientras que si analizamos con punto de corte en 5 años, vemos que el ser mayor

de esta edad da un riesgo relativo mayor de 4.69 veces mas posibilidad de desarrollar el evento de insuficiencia tras recibir inducción con esteroides. Con una p de 0.011 la cual es muy significativa. Por lo tanto podemos concluir que la edad mayor de 5 años es un factor de riesgo para presentar bloqueo del eje hipotálamo hipófisis adrenal.

9. Discusión

La disfunción suprarrenal es común en niños que reciben dosis altas de esteroides como parte de los protocolos de quimioterapia de inducción para LLA, muchos de ellos pueden ser asintomáticos pero si tienen situaciones de stress como infecciones expresaran cuadros clínicos de insuficiencia suprarrenal que puede llevar a complicaciones graves (26-28, 36).

Aunque las pruebas utilizadas para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal son variadas especialmente en las dosis de ACTH utilizadas para la estimulación estas no han mostrado diferencias en la detección de la insuficiencia suprarrenal después de dosis altas y prolongadas de esteroides en niños con LLA: a dosis de 250 mcg la frecuencia encontrada esta entre 67% y 70% (37,39), a dosis de 1 mcg/kg la frecuencia es de 40% (38) y a microdosis de 1 mcg de ACTH la frecuencia varia entre un 46% y un 81.5% (26-28, 36). Las dosis de 250 mcg no se recomiendan actualmente como prueba para evaluar la actividad del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal dado que puede tener efectos adversos y las pruebas funcionales con dosis total de 1 mcg de ACTH han mostrado ser sensibles.

Este estudio incluyo 40 pacientes, de los cuales 21 (52.5%) fueron menores de 10 años, y de estos 13 (32.5%) fueron menores de 5 años. La totalidad de niños que tuvieron insuficiencia suprarrenal fueron mayores de 5 años, este hallazgo es similar a uno informado por Mahachoklertwattana y cols), quienes en un total de 24 pacientes, encontraron que la supresión adrenal era mas duradera en los niños mayores de 5 años pero no tuvieron la posibilidad de establecer riesgos relativos por el poco poder estadístico dado el número de pacientes evaluados .En este estudio la edad fue un factor de riesgo para la presentación de la supresión del eje hipotálamo hipófisis adrenal. Su magnitud de asociación o razón de peligro fue contundente p: 0.011 con una probabilidad de presentar el evento de supresión del eje 4.69 veces por cada año arriba de 5 años.

El tipo de esteroides así como condiciones clínicas al diagnóstico (estado nutricional, recuento de leucocitos, subtipo de LLA y elevación de LDH) no se asociaron a mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia suprarrenal. En un estudio Vestergaard y cols encontraron una mayor asociación entre el subtipo de leucemia y la duración de la disfunción suprarrenal (37).

La mortalidad en los niños con disfunción suprarrenal no es clara, en esta evaluación falleció un paciente que había sido evaluado al día 3 de finalización de la inducción mostrando una gran supresión del eje, con los niveles de cortisol más bajos del estudio y fallece al día siguiente de dicha evaluación.

Finalmente la gran mayoría de los pacientes que presentaron supresión del eje mostraron recuperación en promedio a las 2 semanas de finalizada la administración del corticoide, el 89.6% lo lograron en este tiempo y el 100% a las 4 semanas. La recuperación del eje es variable en los distintos trabajos encontrados en la literatura, en algunos a las 4 semanas la gran mayoría ya han recuperado la función adrenal (36) pero otros muestran recuperaciones más tardías, como hasta la semana 20 o más (26,28, 37, 39).

Al finalizar el estudio descrito podemos concluir que sin duda la evaluación del eje hipotálamo hipófisis adrenal se debe realizar con pruebas dinámicas como las de estimulación, utilizar el cortisol basal aislado puede dejar por fuera algunos pacientes con disfunción suprarrenal; los niveles de cortisol basal no son lo suficientemente sensibles para evidenciar ejes comprometidos, ya que pueden dar niveles de normalidad ante estas situaciones, solo al retar al eje con un estímulo como es el caso de ACTH a microdosis (1mcg), es que realmente se logra objetivizar la reserva y el grado de funcionalidad de este eje. Este estudio comprobó que las pruebas de estimulación ofrecen mayor sensibilidad y especificidad para la evaluación de este eje endocrinológico tal y como lo describen otras publicaciones. (26 - 30)

10. Conclusiones y recomendaciones

Hay muy pocos estudios en Latinoamérica, que han caracterizado la insuficiencia suprarrenal en la población de pacientes pediátricos tras la fase de inducción para el manejo de la LLA. Variables como género, estado nutricional, tipo de esteroide, subtipo de leucemia, presencia de lisis tumoral, alteración de aminotransferasas y compromiso de SNC por el proceso neoplásico, no constituyen en este estudio factores de riesgo para presentar supresión del eje hipotálamo hipófisis adrenal; se puede afirmar que hasta el momento, la edad mayor a 5 años, corresponde al único factor de riesgo para presentar esta alteración endocrinológica grave, que pone al paciente con LLA en alto riesgo de una respuesta inadecuada a los eventos estresores a los que se ve enfrenado durante su tratamiento antineoplásico.

Dados los hallazgos de este estudio se considera pertinente realizar la evaluación del eje hipotálamo hipófisis adrenal como parte del seguimiento de todo paciente mayor de 5 años en tratamiento para LLA que reciban dosis altas y prolongadas de esteroides, realizando la evaluación de funcionalidad del eje al día 3 de haber suspendido los esteroides utilizando una prueba de estimulación con microdosis de ACTH (1mcg) y en caso de encontrar supresión iniciar dosis de suplencia con hidrocortisona a dosis de 12 mg /m²/día y duplicar en caso de que el paciente se este viendo sometido a algún estado de estrés biológico como infección, trauma, cirugía u otros. Para una posterior reevaluación al día 14 y 30 en donde mas del 89% de la población presenta regreso a la normalidad del funcionamiento de su eje para definir la suspensión de la suplencia.

Esta caracterización de la insuficiencia suprarrenal busca objetivizar este fenómeno deletéreo y llamar la atención sobre la necesidad de la suplencia esteroidea como herramienta coadyuante para enfrentar los procesos de estrés biológico o complicaciones a los que frecuentemente se ven desafiados los pacientes durante el tratamiento de LLA.

Bibliografía

Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suarez A, Vizcaino M, cols. Protocolo de Vigilancia Centinela en Salud Pública de las Leucemias Agudas Pediátricas. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología 2008.

2-.-. Bravo LE, Collazos T, García LS, Gutierrez A, Carrascal E. Cáncer Infantil en Cali, Colombia 1994-2003. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, 2009. Universidad del Valle.

3-. Sierrasesumaga. L. Calvo F. Oncología Pediátrica Interamericana. McGaw Hill. 1992; 252 – 270.

4-. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999. Also available online. Last accessed December 8, 2011.)

5-. . Howard Sc, Metzger M, Wilimas J, Quintana Y, Pui CH, Robinson LL; Ribeiro RC. Childhood Cancer Epidemiology in Low Income Countries. Cancer 2008; 112: 461-472.

6. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 109 (3): 896-904, 2007.

7-. Hann I, Vora A, Harrison G, 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 113 (1): 103-14, 2001.

8-. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al.: Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia--the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 14 (2): 389-98, 1996.

9-. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, et al.: Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 94 (4): 1209-17, 1999.

10-. Dördelmann M, Reiter A, Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, et al.: Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica* 93(8): 1155–1160.

11. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95 (11): 3310-22, 2000.

12-. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 104 (9): 2690-6, 2004

13-. Pieters R. Carroll W. *Biology and Treatment of Acute Leukemia*. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 1–20.12.

14-. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535–48.

- 15-. Aricò M, Basso G, Mandelli F, 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; 75 (7): 1684-93.
- 16-.-Pizzo P. Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. JB Lippincott Philadelphia 1993; 431-481.
- 17 Kato GJ,Quddus FF,Shuster JJ,Boyett J,Pullen JD,Borowitz MJ, Whitehead VM, Crist WM, Leventhal BG. High glucocorticoid receptor content of leukemic blasts is a favorable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1 1993;**82**(8):2304–2309.
- 18-. Pui CH, Dahl GV, Rivera G, Murphy SB, Costlow ME. The relationship of blast cell glucocorticoid receptor levels to response to single-agent steroid trial and remission response in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1984;**8**(4):579–85.
- 19-.Tissing WJ,Meijerink JP, den Boer ML, Pieters R.Molecular determinants of glucocorticoid sensitivity and resistance in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003;**17**(1):17–25.
- 20-. Brook C. , Brown R. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford 2008,
- 21-. Kronenberg. H, Melmed S. Williams Textbook of Endocrinology. 11th Edition. 2008, Murray R, Granner D, Rodwell V. Harper Bioquímica Ilustrada. Manual Moderno. 17a. Edición. Mexico. 2007.
- 22 -.Murray R, Granner D, Rodwell V. Harper Bioquímica Ilustrada. Manual Moderno. 17a. Edición. Mexico. 2007.

- 23-. Kronenberg. H, Melmed S. Williams Textbook of Endocrinology. 11th Edition. 2008, Paul E. Marik. Mechanisms and Clinical Consequences of Critical Illness Associated Adrenal Insufficiency. Current Opinion in Critical Care. 2007,13:363-369.
- 24-. Paul E. Marik. Mechanisms and Clinical Consequences of Critical Illness Associated Adrenal Insufficiency. Current Opinion in Critical Care. 2007,13:363-369.
11. 25-. Kazlauskaitė R, Maghnie M. Pitfalls in the diagnosis of central adrenal insufficiency in children. Endocr Dev. 2010;17:96-107. Epub 2009 Nov 24.
- 26-. Einaudi S, Bertorello N, Masera N and col. Adrenal axis function after high- dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar; 50(3):537-41.
- 27-. 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 No;147(5):645-50.
- 28-. Mahachokelentwattana 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.
- 29-. Richard I, Clifford R, Lawrence M. Diagnosis of Adrenal Insufficiency. *Academy and Clinic. Ann Intern Med*. 2003;139:194-204.
- 30-. Lopez IS, Lanher H, Mann K. 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*, Sep 2003, 88(9):4193-8.

- 31-.Silva IN, Cunha CF, Finch FL. Evaluation of Hypothalamic – pituitary axis recovery after corticotherapy by using basal cortisol secretion. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Feb;50(1):118-24.
- 32-. Ron IG, Soyfer V, Goldray D, Inbar MJ, Weisman Y. A low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in cancer. *European Journal of **Cancer*** 2002 july; Volume 38, Issue 11:1490-1494.
- 34-. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia.
- 35-. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, Ginebra 2002.
- 36-. Bélien-Pallet V, Cabrol S, Fasola S, Petit A, Landman-Parker J, Auvrignon A, Leverger G. Is there a risk of steroid-induced adrenal deficit after induction treatment of acute lymphoblastic leukemia?. *Arch Pediatr.* 2010 Dec;17(12):1637-44. Epub 2010 Oct 12. [Article in French]
- 37-. 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.
12. 38-. Kuperman H, Damiani D, Chrousos GP, Dichtchekenian V, Manna TD, Filho VO, Setian N. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with leukemia before and after 6 weeks of high-dose glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):2993-6
- 39-. Vestergaard TR, Hjalgrim H, Kvist TK, Andersen EW, Schmiegelow K. uration of adrenal insufficiency during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Aug;33(6):442-9.