



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) después del tratamiento con glucocorticoides para la leucemia linfoblástica aguda en niños (Revisión)

Rensen N, Gemke RBBJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJL

Rensen N, Gemke RBBJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJL.

Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia

(Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) después del tratamiento con glucocorticoides para la leucemia linfoblástica aguda en niños).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD008727.

DOI: [10.1002/14651858.CD008727.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.pub4).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) después del tratamiento con glucocorticoides para la leucemia linfoblástica aguda en niños (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) después del tratamiento con glucocorticoides para la leucemia linfoblástica aguda en niños

Niki Rensen<sup>1</sup>, Reinoud JBJ Gemke<sup>2</sup>, Elvira C van Dalen<sup>3</sup>, Joost Rotteveel<sup>4</sup>, Gertjan JL Kaspers<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Division of Oncology/Hematology, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands. <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Division of General Pediatrics and other subspecialties, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands. <sup>3</sup>Department of Paediatric Oncology, Emma Children's Hospital/Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands. <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands

**Contacto:** Niki Rensen, Department of Pediatrics, Division of Oncology/Hematology, VU University Medical Center, De Boelelaan 1117, Amsterdam, 1081 HZ, Netherlands. [n.rensen@vumc.nl](mailto:n.rensen@vumc.nl).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Cáncer Infantil.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 11, 2017.

**Referencia:** Rensen N, Gemke RBJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJL. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) después del tratamiento con glucocorticoides para la leucemia linfoblástica aguda en niños). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD008727. DOI: [10.1002/14651858.CD008727.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.pub4).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

Los glucocorticoides desempeñan una función fundamental en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Sin embargo, las dosis suprafisiológicas pueden suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS). La supresión del eje HHS, que da lugar a la reducción de la respuesta del cortisol, puede causar un deterioro en la respuesta al estrés y una defensa inadecuada del huésped contra las infecciones, lo que es una causa de morbilidad y muerte. La supresión se produce habitualmente en los primeros días después de la suspensión del tratamiento con glucocorticoides, pero la duración exacta no está clara. Esta revisión es la segunda actualización de una revisión Cochrane publicada anteriormente.

### Objetivos

Examinar la incidencia y la duración de la supresión del eje HHS después del tratamiento con glucocorticoides (o de cada ciclo de tratamiento) para la LLA en niños.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL; 2016, número 11), MEDLINE/PubMed (desde 1945 hasta diciembre de 2016) y en Embase/Ovid (desde 1980 hasta diciembre de 2016). Además, se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos pertinentes, las actas de congresos (la International Society for Paediatric Oncology y la American Society of Clinical Oncology desde 2005 hasta 2016 inclusive, y la American Society of Pediatric Hematology/Oncology desde 2014 hasta 2016 inclusive) y las bases de datos de ensayos en curso (el registro del International Standard Registered Clinical/Social Study Number (ISRCTN) en <http://www.controlled-trials.com>, el registro de los National Institutes of Health (NIH) a través de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), y la International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de [apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)) el 27 de diciembre de 2016.

## Criterios de selección

Todos los diseños de estudio, excepto los informes de casos y series de pacientes con menos de diez niños, que examinaron los efectos del tratamiento con glucocorticoides para la LLA en niños sobre la función del eje HHS.

## Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión, de forma independiente, realizaron la selección de los estudios. Un autor de la revisión extrajo los datos y evaluó el "Riesgo de sesgo"; otro autor de la revisión verificó esta información.

## Resultados principales

Se identificaron diez estudios (un total de 298 niños; se identificaron dos estudios en esta actualización), incluidos dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaron la función suprarrenal. Ninguno de los estudios incluidos evaluó el eje HHS a nivel del hipotálamo, la hipófisis o ambos. Debido a las diferencias significativas entre los estudios, no fue posible agrupar los resultados. Todos los estudios tuvieron riesgo de sesgo. Los estudios incluidos demostraron que la insuficiencia suprarrenal ocurre en casi todos los pacientes en los primeros días después de la interrupción del tratamiento con glucocorticoides para la LLA en niños. La mayoría de los niños se recuperaron en unas pocas semanas, pero un pequeño número de niños tuvieron una insuficiencia suprarrenal mantenida que duró hasta 34 semanas.

Los estudios incluidos evaluaron varios factores de riesgo de insuficiencia suprarrenal (prolongada). En primer lugar, tres estudios, incluidos dos ECA, investigaron la diferencia entre la prednisona y la dexametasona en cuanto a la incidencia y la duración de la insuficiencia suprarrenal. Los ECA no encontraron diferencias entre los brazos de prednisona y dexametasona. En el otro estudio (observacional), los niños que recibieron prednisona se recuperaron antes que los niños que recibieron dexametasona. En segundo lugar, el tratamiento con fluconazol pareció prolongar la duración de la insuficiencia suprarrenal, lo que se evaluó en dos estudios. En uno de esos estudios se informó que el efecto sólo se produjo cuando los niños recibieron fluconazol a una dosis superior a 10 mg/kg/día. Por último, dos estudios evaluaron la presencia de infección, los episodios de estrés, o ambos, como un factor de riesgo de insuficiencia suprarrenal. En uno de estos estudios (un ECA), los autores del ensayo no encontraron una relación entre la presencia de infección/estrés y la insuficiencia suprarrenal. El otro estudio determinó que el aumento de la infección se asoció con una duración prolongada de la insuficiencia suprarrenal.

## Conclusiones de los autores

Se concluye que la insuficiencia suprarrenal se produce habitualmente en los primeros días después de la interrupción del tratamiento con glucocorticoides para la LLA en niños, pero la duración exacta no está clara. No se dispuso de datos sobre los niveles del hipotálamo y la hipófisis; por lo tanto, no fue posible establecer conclusiones sobre estos resultados. Los médicos deben considerar la posibilidad de prescribir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides durante los períodos de estrés grave en las primeras semanas después de la interrupción del tratamiento con glucocorticoides para la LLA en niños, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, se necesitan estudios de investigación de alta calidad adicionales para fundamentar las guías basadas en la evidencia para el tratamiento de reemplazo con glucocorticoides.

Se debe prestar especial atención a los pacientes que reciben tratamiento con fluconazol, y tal vez con otros fármacos antimicóticos similares, ya que estos tratamientos pueden prolongar la duración de la insuficiencia suprarrenal, especialmente cuando se administran a una dosis superior a 10 mg/kg/día.

Por último, sería pertinente investigar más a fondo la relación entre la infección/estrés actual y la insuficiencia suprarrenal en un estudio separado, más grande, especialmente diseñado para este objetivo.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Supresión del sistema del estrés en niños que recibieron hormonas sintéticas del estrés para la leucemia linfoblástica aguda

#### Pregunta de la revisión

Se revisó la evidencia de la supresión del sistema del estrés/eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) (¿con qué frecuencia ocurre? ¿cuánto tiempo persiste la supresión?) después del tratamiento con hormonas sintéticas de estrés/glucocorticoides en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

#### Antecedentes

La LLA es el tipo de cáncer más frecuente entre los niños. Los glucocorticoides, como la prednisona y la dexametasona, desempeñan una función muy importante en el tratamiento de la LLA. Sin embargo, las altas dosis de glucocorticoides pueden causar la supresión del eje del estrés (en términos médicos, el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal [HHS]). La supresión del eje del estrés o HHS provoca una producción inadecuada de cortisol. El cortisol es la hormona natural del estrés en los humanos. Cuando esta hormona se produce de manera insuficiente, la respuesta a los factores de estrés (p.ej., un traumatismo, una cirugía, una inflamación) se puede ver afectada y las defensas contra las infecciones pueden ser inadecuadas. Por lo tanto, la producción insuficiente de cortisol es una causa de morbilidad y

muerte en la infancia. No se conoce la incidencia ni la duración de la supresión del eje HHS después del tratamiento con glucocorticoides para la LLA en niños.

### **Características de los estudios**

Esta revisión sistemática incluyó ocho estudios de cohortes y dos estudios aleatorizados con un total de 298 pacientes. Todos los estudios evaluaron la función suprarrenal en pacientes pediátricos tratados con glucocorticoides por LLA. La evidencia está actualizada hasta diciembre de 2016. Ninguno de los estudios evaluó el eje HHS a nivel del hipotálamo, la hipófisis o ambos. No fue posible combinar los resultados de diferentes estudios debido a la heterogeneidad.

### **Resultados clave**

En casi todos los niños se produjo insuficiencia suprarrenal durante los primeros días después de la finalización del tratamiento con glucocorticoides. La mayoría de los niños se recuperaron en pocas semanas, pero un pequeño número presentó insuficiencia suprarrenal mantenida que duró hasta 34 semanas. Tres estudios examinaron las diferencias en la duración de la insuficiencia suprarrenal entre los niños que recibieron prednisona y los que recibieron dexametasona (dos tipos de glucocorticoides). Dos de estos tres estudios no encontraron diferencias. En el otro estudio, los niños que recibieron prednisona se recuperaron antes que los que recibieron dexametasona. Además, el tratamiento con un determinado fármaco antimicótico (fluconazol) pareció prolongar la duración de la insuficiencia suprarrenal. Dos estudios investigaron este resultado. Por último, dos estudios evaluaron la presencia de infección/estrés como factor de riesgo de insuficiencia suprarrenal. Un estudio no encontró una relación. En el otro estudio se informó de que el aumento de la infección se asoció a una mayor duración de la insuficiencia suprarrenal.

Se necesitan estudios de investigación de mayor calidad para definir la incidencia y la duración exactas de la supresión del eje HHS. Entonces se podrán establecer guías adecuadas para el tratamiento de reemplazo con glucocorticoides.

### **Calidad de la evidencia**

Todos los estudios incluidos tuvieron algún riesgo de sesgo.