

NIVELES DE CORTISOL EN PLASMA Y SU RELACION A LAS FORMAS CLINICAS DE LA DESNUTRICION

- Dra. Jeannette Encarnación Rodríguez
- Dra. Luz del Alba Pereyra Cornielle
- Dr. Onidio Mejía
- ▲ Dr. Guillermo Defilló Guerrero
- ★ Dr. Julio Rodríguez Grullón

RESUMEN

Se investigó la función suprarrenal en 33 niños divididos en tres grupos de 11. Un grupo control, un grupo de desnutridos marasmáticos y un grupo de desnutridos con kwashiorkor.

Se comprobó que los niños con kwashiorkor mantenían un ritmo de producción de cortisol semejante al grupo control. El grupo de marasmáticos no tenían el ritmo circadiano y mantenían un estado de hipercortisolemia.

Al estimularlos con ACTH, ambos grupos de desnutridos de tercer grado reaccionaron mas vigorosamente que el grupo control.

Se especula que el grupo marasmático responde al stress de la desnutrición con la hipercortisolemia, mientras el grupo kwashiorkor falla en hacer este reajuste probablemente por falta del estímulo adecuado, ya que tiene la capacidad de hacerlo también.

ABSTRACT

We studied the adrenal function in 33 children divided in three groups of 11. A control group, a group of undernourished marasmatic and another group of kwashiorkor (undernourished) children.

We found that the children with kwashiorkor kept a cortisol production rhytasm similar to the control group.

The group with marasmus did not have the circadian rhytasm and kept a state of hypercortisolemia.

To the stimulus with ACTH, both groups of undernourished children reacted more vigorously than the control group.

We speculate that the marasmatic group respond to the stress of undernutrition with hypercortisolemia, while the kwashiorkor group fails to do this adjustment, probably because lack of the adequate stimulus, because they also have the capacity of doing it.

INTRODUCCION

La desnutrición continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad en nuestros niños y en Latinoamérica. Alrededor del 65% de los niños menores de seis años en América Latina sufren de desnutrición, viendo restringidas

sus posibilidades de crecimiento y desarrollo. Como consecuencia de la misma, la mortalidad infantil es cinco veces más alta en América Latina que en los Estados Unidos, siendo la mortalidad del pre-escolar casi veinte veces más alta.

El éxito de la nutrición no depende tan sólo de los nutrientes en la dieta sino también de la respuesta del organismo ante situaciones dietéticas específicas. La desnutrición infantil provoca una gran variedad de alteraciones metabólicas que afectan de manera importante al sistema endocrino entre otros. Dicho sistema juega un papel fundamental en el proceso de distribución y alimentación de los alimentos en el organismo.

Se ha demostrado que los cambios hormonales en la desnutrición proteico-calórica ocurren tan pronto el crecimiento comienza a deteriorarse y antes de que aparezcan rasgos de alteración clínica y bioquímica tales como: desgaste muscular severo, edema e hipoalbuminemia. La literatura disponible al respecto resulta sumamente limitada, principalmente en su relación con la afectación supra-

- De los servicios clínicos del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana.
- De los servicios clínicos del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral y profesor de Pediatría, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo, R.D.
- ▲ Profesor de Endocrinología, UNPHU, Santo Domingo, R.D.
- ★ Jefe del servicio de Pediatría, Hospital Dr. Luis E. Aybar y profesor de Pediatría UNPHU, Santo Domingo, R.D.

renal y su secreción de glucocorticoides,¹⁻⁷ tomando éstos como base de nuestra investigación, los objetivos de nuestro trabajo son los siguientes:

- 1) Comparar los niveles de cortisol plasmático en los grupos kwashiorkor y marasmo entre sí.
- 2) Relacionar la diferencia en los resultados con su función suprarrenal.
- 3) Establecer si existe algún tipo de alteración en el ritmo circadiano del cortisol entre ambas formas clínicas.

- 4) Analizar la posibilidad de que estas diferencias se asocien al desarrollo de una forma clínica específica dentro de la desnutrición (marasmo o kwashiorkor).

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 33 niños en total, incluyendo 11 niños kwashiorkor, 11 niños marasmáticos y 11 niños sanos como

Tabla No. 1
CAMBIOS HISTOLOGICOS Y BIOQUIMICOS CARACTERISTICOS
EN LAS FORMAS CLINICAS MARASMO Y KWASHIORKOR
DE LA DESNUTRICION DE TERCER GRADO

Características	Marasmo	Kwashiorkor
Mayor frecuencia	Menor de un año	Mayor de un año
Proteínas plasmáticas	Normales	Disminuídas
Edema	Ausente	Presente
Anemia	Ausente	Presente
Signo de avitaminosis	Ausentes	Presentes
Hígado graso	Ausente	Presente
Mucosa intestinal	Lesiones mínimas	Aplanamiento
Alteraciones inmunitarias	Presentes	Presentes
Esteatorrea	Mínima	Importante

Tabla No. 2
DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE LA EDAD EN MESES
EN LOS GRUPOS

Grupos de Edad en Meses	Kwashiorkor		Marasmáticos		Controles	
	F	%%	F	%%	F	%%
1 a 6	1	9.1	1	9.1	1	9.1
7 a 12	2	18.2	2	18.2	2	18.2
13 a 18	2	18.2	2	18.2	2	18.2
19 a 24	3	27.3	4	36.4	0	0.0
25 a 30	0	0.0	0	0.0	1	9.1
31 a 36	1	9.1	1	9.1	0	0.0
37 a 42	1	9.1	0	0.0	2	18.2
43 a 48	1	9.1	1	9.1	1	9.1
49 a 54	0	0.0	0	0.0	0	0.0
55 a 60	0	0.0	0	0.0	2	18.2

grupo control. Las edades fluctuaron entre seis meses y cinco años, período donde es más frecuente la desnutrición severa (Tabla No.2).

Los niños con desnutrición grado III fueron seleccionados conforme a la clasificación de Gómez (1955) y al patrón internacional (peso/edad) sugerido por la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). También se tomó en consideración las características clínicas típicas de la desnutrición grado III en sus dos formas: marasmo y kwashiorkor.

El grupo control fue escogido en base a las tablas de percentiles de crecimiento y desarrollo utilizadas en la consulta de Pediatría. Se consideraron como niños aptos para el estudio, aquellos que fueron incluidos entre los percentiles 3 y 9.

Sujetos incluidos en el grupo experimental tenían como condición "sine qua non" un grado severo de desnutrición. Se excluyeron pacientes con otras patologías sobreañadidas tales como: septicemia, hepatopatías, afecciones pulmonares y otros que pudieran alterar de manera significativa los valores de cortisol plasmáticos.

Los pacientes fueron seleccionados del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral y del Hospital Dr. Luis E. Aybar en la ciudad de Santo Domingo.

Las muestras fueron tomadas dentro del período de uno a cinco días post ingreso al hospital, considerando esencialmente la presencia de edema en el tipo kwashiorkor.

Con el propósito de evaluar la función suprarrenal en estos niños, utilizamos la medición del ritmo de cortisol plasmático y una estimulación corta con ACTH:

A) RITMO DE CORTISOL:

Para determinar el ritmo de cortisol se tomaron muestras sanguíneas en ayunas en la mañana (8:00-8:30 AM) y en la tarde (4:00-4:30 PM) a cada uno de los pacientes, todas las muestras fueron centrifugadas dentro del período de una hora. Una vez separado el suero de cada paciente, se refrigeró para procesarse al finalizar la toma de muestras en su totalidad. Los niveles de cortisol fueron medidos por el método de Inmunoensayo de Fluorescencia Polarizada (FPIA) utilizando el reactivo correspondiente a dicho método de la compañía de Laboratorios Abbott de Puerto Rico, con la cooperación del personal del Laboratorio Clínico de Amadita P. de González, en Santo Domingo.

B) ESTIMULACION CORTA CON ACTH:

Para evaluar la capacidad de reserva de la glándula suprarrenal se procedió a administrar a algunos de los pacientes 0.25 mg de Cosyntropin (alfa-1-24) corticotropin, subunidad sintética de ACTH, disueltos en 1 cc de solución de cloruro de sodio al 0.9% vía endovenosa. Esto se hizo inmediatamente después de la toma de la tarde, la cual se utilizó como valor basal previo al estímulo. Se

esperó por un lapso de 60 minutos y se procedió a tomar una última muestra para medir la respuesta de estos pacientes al estímulo previo con ACTH. Se utilizó el mismo método de FPIA mencionado anteriormente para medir los niveles de cortisol en estas muestras.

RESULTADOS

En la tabla No.3 se presenta el valor promedio del ritmo diurno correspondiente al grupo control, demostrándose una diferencia altamente significativa ($P < 0.01$) entre las cifras de 8:30 AM ($17.07 \pm 5.29 \mu\text{G/dL}$) y 4:30 PM ($11.05 \pm 3.15 \mu\text{G/dL}$). Estos niños presentan variaciones similares a las observadas en el ritmo circadiano del adulto.

Al evaluar la relación de los niveles promedio de cortisol sérico en la mañana y en la tarde del grupo kwashiorkor (tabla No.4), también observamos diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.01$). Siendo el nivel matutino mayor ($21.71 \pm 6.33 \mu\text{G/dL}$) y el vespertino menor ($13.49 \pm 8.0 \mu\text{G/dL}$), donde se refleja un ciclo diurno conservado.

Comparando las medias de las pruebas de las 8:30 AM y 4:30 PM de la tabla No.5 se evidencia que en el grupo marasmo no existen variaciones significativas (PNS). Siendo el promedio de la mañana ($19.36 \pm 5.54 \mu\text{G/dL}$) y de la tarde

Tabla No.3
COMPARACION DE MEDIAS DE LAS PRUEBAS
DE LAS 8:30 Y LA DE LAS 4:30
EN EL GRUPO CONTROL

Prueba	\bar{x}	Signific.
8:30 a.m.	17.07	$p < 0.01$
4:30 p.m.	11.05	

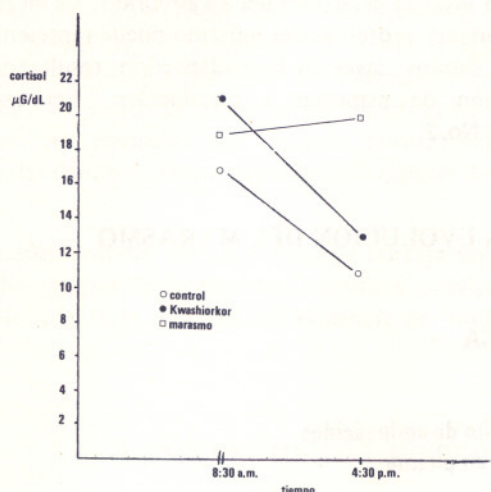
Se observan diferencias altamente significativas. La prueba de las 8:30 reporta mayor promedio que las de las 4:30 en el grupo control.

Tabla No.4
COMPARACION DE MEDIAS DE LAS PRUEBAS
DE LAS 8:30 Y LAS 4:30 EN EL GRUPO
DE KWASHIORKOR

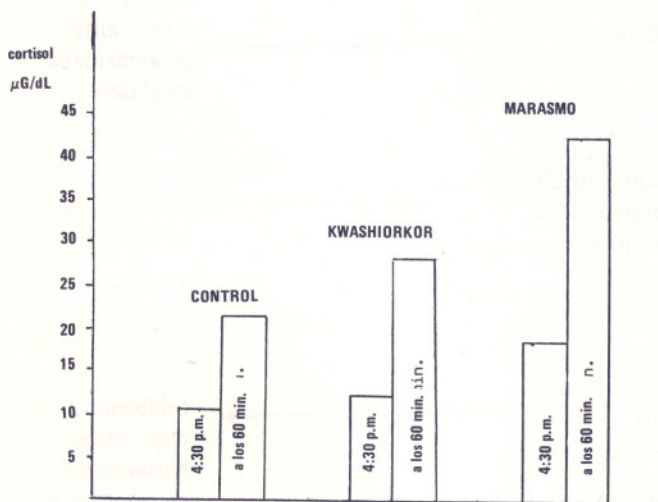
Prueba	\bar{x}	Signific.
8:30 a.m.	21.71	$p < 0.01$
4:30 p.m.	13.49	

Se observan diferencias altamente significativas. La prueba de las 8:30 reporta mayor promedio que la de las 4:30 en el grupo de kwashiorkor.

Gráfica No.1
COMPARACION DE LAS MEDIAS DE LAS PRUEBAS
DE 8:30 Y 4:30 EN FUNCION DE GRUPO



Gráfica No.2
COMPARACION DE MEDIAS DE LAS PRUEBAS DE LAS 4:30 P.M.
Y EL POST ACTH EN FUNCION DE GRUPO



(20.12 ± 9.12 µG/dL), implicando una abolición del ritmo circadiano. Ver gráfica No. 1.

En los datos de la tabla No.6 referente a las medias de las pruebas de las 8:30 AM en función de grupo, se refleja que no hay diferencias significativas en ellos (PNS): control (17.07 ± 5.29 µg/dl); kwashiorkor (21.71 ± 6.33 µG/dL) y marasmo (19.36 ± 5.54 µG/dL)

Sin embargo, al analizar en la tabla No.7 los valores promedios del cortisol a las 4:30 PM se registran en los grupos control, kwashiorkor y marasmo cifras de: 11:05 ± 3.15 µG/dL; 13.49 ± 8.0 µg/dl y 20.12 ± 9.12 µG/dL respectivamente, encontrándose una diferencia significativa (P < 0.05).

Al evaluar la respuesta post estímulo en los tres grupos como se aprecia en la gráfica No.2, se considera la misma satisfactoria (P < 0.01). Comparando la diferencia de los valores correspondientes a las 4:30 PM y post ACTH del grupo control (10.52 µG/dL) con los niños desnutridos, se establece que tanto el grupo kwashiorkor como el grupo marasmo presentaron una respuesta exagerada (P < 0.01) con un promedio de 16.03 y 24.48 µG/dL respectivamente (tabla No.8).

Tabla No.5
COMPARACION DE MEDIAS DE LAS PRUEBAS
DE LAS 8:30 Y LAS 4:30
EN EL GRUPO DE MARASMO

Prueba	\bar{X}	Signific.
8:30 a.m.	19.36	p > 0.05
4:30 a.m.	20.12	

No se observan diferencias significativas.

Tabla No.6
COMPARACION DE MEDIAS DE LA PRUEBA
DE LAS 8:30 AM EN FUNCION DE GRUPO

Grupos	n	\bar{X}	Sx	Signific.
Kwashiorkor	11	21.71	6.33	P > 0.05
Marasmo	11	19.36	5.54	
Control	11	17.07	5.29	

No se observan diferencias significativas entre los grupos.

Tabla No.7
COMPARACION DE MEDIAS DE LA PRUEBA
DE LAS 4:30 PM EN FUNCION DE GRUPO

Grupos	n	\bar{X}	\bar{Sx}	Signific.
Kwashiorkor	11	13.49	8.00	p < 0.05
Marasmo	11	20.12	9.12	
Control	11	11.05	3.15	

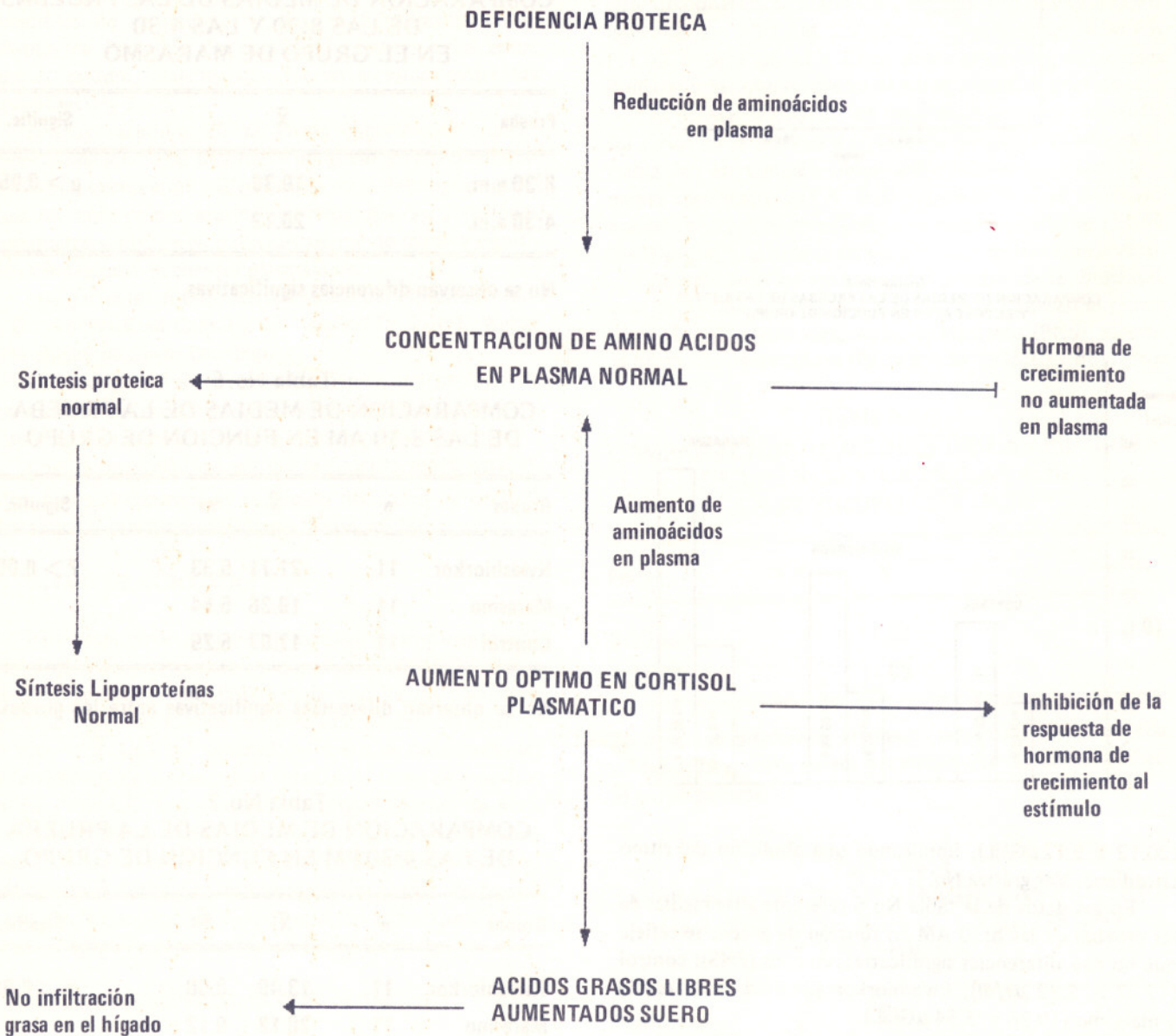
Se observan diferencias significativas en los grupos. Las formas clínicas reportan mayor promedio que el grupo control.

DISCUSION

De acuerdo a Rao,⁸ la respuesta de la corteza supra-renal puede ser crucial en la evolución del kwashiorkor y el marasmo. Cuando los niveles de cortisol se mantienen suficientemente altos en plasma, la integridad metabólica

del organismo se conserva. Cuando el cortisol falla en alcanzar estos altos niveles, los cambios metabólicos subsecuentes dan lugar al desarrollo del kwashiorkor. La incapacidad en mantener proteínas del músculo puede representar uno de los puntos claves en la inadaptación, resultando en la transición de marasmo a kwashiorkor. Ver esquemas No.1 y No.2.

Esquema No. 1
ESQUEMA DEL MECANISMO PROBABLE EN LA EVOLUCION DEL MARASMO



Tomando como referencia esta hipótesis, podríamos considerar la abolición del ritmo circadiano en nuestro grupo de marasmáticos como una alteración patológica que dentro de su condición de desnutridos representaría una forma de adaptación al stress que dicha condición supone. Siendo la conservación del ritmo en los kwashiorkor una respuesta que, aunque normal, represente dentro del contexto de su situación una especie de inadaptación.

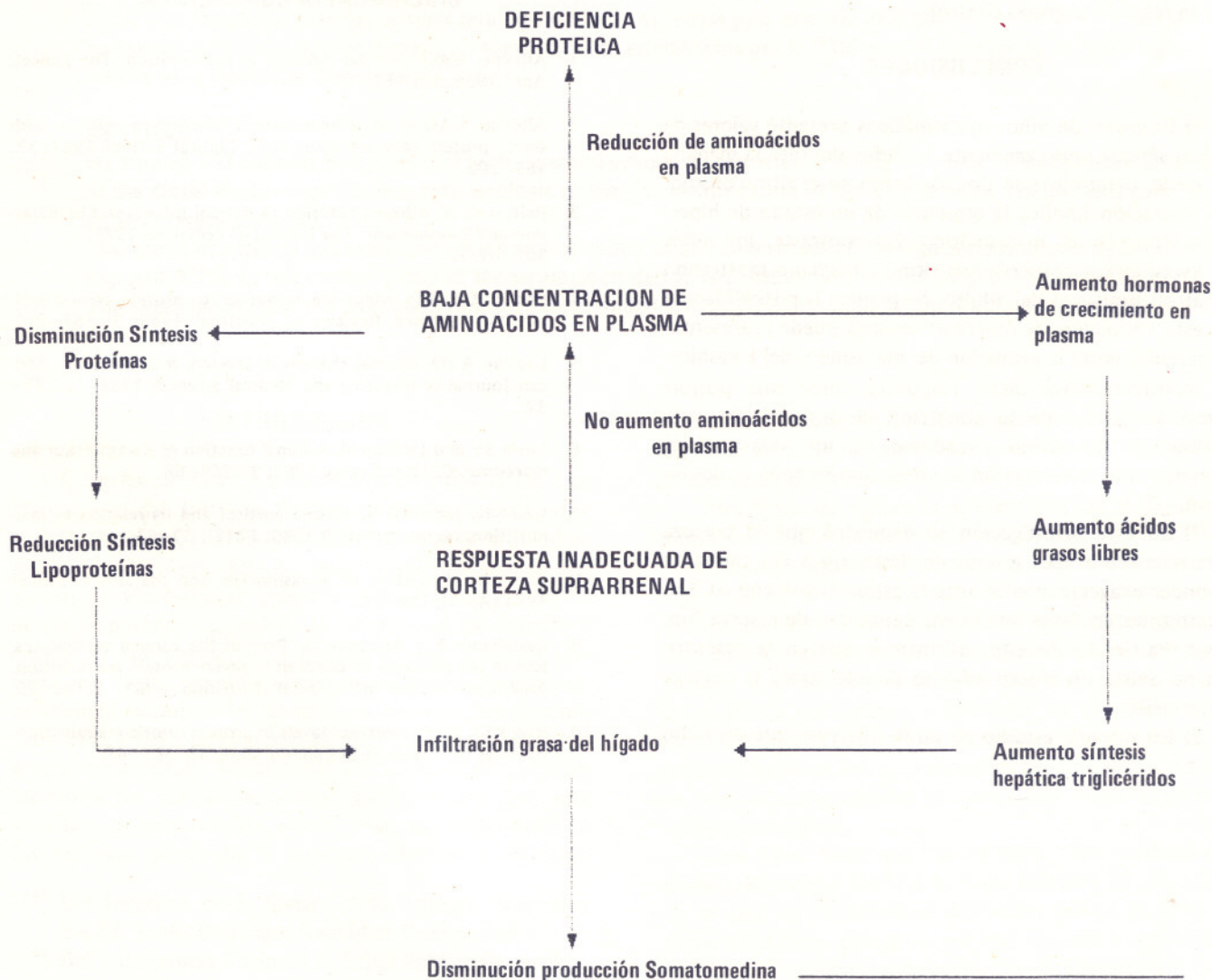
Nuestro estudio demuestra que la corteza suprarrenal en ambos grupos de desnutridos, cuando es provista de un estímulo adecuado, no muestra evidencia de insuficiencia

**Tabla No.8
COMPARACION DE MEDIAS DE LA PRUEBA
DE POST ACTH EN FUNCION DE GRUPO**

Grupos	n	\bar{X}	Sx	Signific.
Kwashiorkor	10	31.62	13.33	$p < 0.01$
Marasmo	9	42.94	12.71	
Control	11	21.57	2.80	

Se observan diferencias altamente significativas. Las formas clínicas reportan mayor promedio que el grupo control.

**Esquema No.2
ESQUEMA DEL MECANISMO PROBABLE EN LA EVOLUCION DEL KWASHIORKOR**



o disminución en la reserva funcional en cuanto a la secreción de cortisol se refiere. Ambas formas clínicas respondieron de manera exagerada al estímulo con ACTH sintético. Estos resultados no van de acuerdo con los reportados por Castellanos y Arroyave⁹ en donde no se observó una respuesta adecuada post estimulación en grupos marasmáticos. Se implicó que en éstos las glándulas suprarrenales se encuentran estimuladas a lo máximo. En contraposición Rao¹⁰ no logra una respuesta adecuada luego del estímulo con ACTH en los kwashiorkor, argumentando que éstos aparentemente no pueden reaccionar ante un estímulo agudo aunque sí mantienen su función suprarrenal en niveles aceptables durante condiciones favorables.

Podría suponerse que la diferencia en las cifras de cortisol en plasma entre los marasmáticos y kwashiorkor no se deben a deficiencia en la función suprarrenal sino en el estímulo que recibe la misma, puesto que con la administración de ACTH ambos grupos responden en forma exagerada en relación al grupo control.

CONCLUSIONES

1) El grupo de niños marasmáticos presentó valores de cortisol séricos uniformemente elevados durante la mañana y la tarde, determinando una abolición en el ritmo diurno. Esta alteración implica la presencia de un estado de hipercortisolismo en el marasmático. En contraste, los niños con kwashiorkor conservan su ritmo circadiano mostrando un patrón similar al del adulto. Se plantea la posibilidad de que esta condición de hipercortisolismo pueda representar la diferencia entre la evolución del marasmo y del kwashiorkor, considerándose dicha respuesta como una posible adaptación dentro de su condición de desnutrición, y la preservación del ritmo circadiano en los kwashiorkor, representa una inadaptación al stress que impone la desnutrición.

2) En esta investigación se demostró que la corteza suprarrenal de ambos grupos de desnutridos era capaz de responder exageradamente ante la estimulación con ACTH, encontrando en éstos una buena capacidad de reserva funcional. Partiendo de esto, afirmamos que en la desnutrición no existe un efecto adverso directo sobre la corteza suprarrenal.

3) En nuestro estudio se pudo observar que en ocho

niños de seis meses a dos años de edad presentaban ya su ritmo circadiano para el cortisol mostrando un patrón consistente con la madurez de su sistema endocrino, contrario a lo afirmado en libros de textos de que este ritmo se establece a partir de los dos años de edad.

4) De acuerdo a la comparación de los valores en la mañana y en la tarde de los grupos entre sí, se demostró que para evaluar el efecto de la desnutrición a nivel suprarrenal no es suficiente la determinación de una sola muestra de cortisol plasmático.

5) Este estudio sugiere que las diferencias en los niveles de cortisol plasmáticos entre marasmáticos y kwashiorkor no se deben a deficiencia en la función suprarrenal sino en el estímulo a su función, puesto que al administrar ACTH no se observan diferencias entre los grupos de desnutridos y al comparar la respuesta de estos grupos con el grupo control, la misma es exagerada.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Alleyne, GAO. Adrenal function in malnutrition. *The Lancet*, April 1966, 911-12.
2. Alleyne, GAO et al. Adrenocortical function in children with severe protein calorie malnutrition. *Clinical Science* 1967; 33: 189-200.
3. Beitins et al. Adrenal function in normal infants and in marasmus and kwashiorkor. *The Journal of Pediatrics* 1975; 302-07.
4. Becker DJ. The endocrine responses to protein calorie malnutrition. *Annual Reviews of Nutrition* 1983; 3: 187-212.
5. Laditan AAO. Hormal changes in severely malnourished. *African Journal of Medicine and Medical Sciences* 1983; 12:125-32.
6. Lurie SV and Jackson M. Adrenal function in Kwashiorkor and marasmus. *Clinical Science* 1962; 22:259-68.
7. Vashi N, Jagatiani N. Plasma cortisol and its relation to malnutrition. *Indian Pediatrics* 1980; 17 (1): 59-63.
8. Rao KSJ. Evolution of Kwashiorkor and marasmus. *Lancet* 1974 (April); 709-11.
9. Castellanos P y Arroyave G. Role of the adrenal cortical system in the response of children to severe protein malnutrition. *American Journal of Clinical Nutrition* 1961; 9:189-95.
10. Rao KSJ. Plasma cortisol levels in protein calorie malnutrition. *Archives of Disease in Childhood* 1968; 43: 365-67.