

Insuficiencia corticosuprarrenal en el síndrome nefrótico por mínimos cambios. Valor pronóstico

J. M. LOPEZ GOMEZ, M. J. CANALS, F. J. GOMEZ CAMPDERA, M. RENGEL, M. C. BARCENAS, E. MANCHEÑO y A. LUQUE.

Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Se estudia el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en 45 niños diagnosticados de síndrome nefrótico por nefropatía de mínimos cambios. Se terminaron cortisol basal, ritmo circadiano y respuesta tras estimulación con ACTH antes y después del tratamiento con prednisona. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según el tipo de respuesta a la prednisona: a) 29 casos con infrecuentes brotes, y b) 16 casos con frecuentes brotes o corticodependencia. Los resultados fueron similares en todos los casos, antes y después del tratamiento, obteniéndose un hipocortisolismo y una alteración en el ritmo circadiano del cortisol en el grupo de pacientes que se comportó con frecuentes brotes o corticodependencia, lo que sugiere que el estado del eje HHS puede ser utilizado como un índice pronóstico en la evolución del síndrome nefrótico de la nefropatía de mínimos cambios.

Palabras clave: Síndrome Nefrótico. Nefropatía de mínimos cambios. Insuficiencia corticosuprarrenal.

SUMMARY

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis was evaluated in 45 children with minimal change nephrotic syndrome. The study consisted of baseline cortisol levels (9 a.m. and 11 p.m.) and ACTH stimulation test, before and after prednisone treatment. Twenty-nine patients were infrequent relapsers (IR) and 16 were frequent relapsers (FR) (three or more relapses and each new relapse within 3 months after the previous treatment). During relapse and before treatment, 8 a.m. cortisol level was significantly lower in the FR group than in the IR group and while the circadian rhythm was normal in the IR group (decrease of 75.6 %), it was altered in the FR group (decrease of 51.9 %). The response to ACTH test was normal in all cases. The post-medication tests were similar to the pre-medication tests. It is concluded that hypothalamic-pituitary-adrenal axis is altered in the FR minimal change nephrotic syndrome, the recovery of the adrenal cortex after prednisone treatment is minor in the FR group than in the IR group and the state of the axis has a predictive value in the post-medication follow-up.

Key words: Nephrotic Syndrome. Minimal changes nephropathy. Adrenocortical insufficiency.

INTRODUCCION

La sintomatología clínica y datos bioquímicos del síndrome nefrótico (SN) de la nefropatía de mínimos cambios (NMC) remiten normalmente con el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, pocos casos son resistentes al tratamiento, y otros, dentro de los corticosensibles, pueden cursar con frecuentes brotes de SN o comportarse como corticodependientes¹. Este tratamiento provoca en el enfermo una insuficiencia corticosuprarrenal, especialmente cuando se administra a altas dosis, de la que se recupera espontáneamente al poco tiempo de suspender la medicación²⁻⁴.

Hasta ahora no se han descrito características «a priori» que tengan valor pronóstico en la evolución del SN por NMC después del tratamiento. Únicamente LEISTI y cols. encontraron un hipocortisolismo en la tercera parte de la población estudiada, que se correspondía con aquellos casos que presentaban un nuevo brote de SN más precozmente⁵. Otras publicaciones relacionan una evolución del SN con frecuentes brotes con una falta de recuperación de la corteza suprarrenal después del tratamiento con glucocorticoides, señalando la necesidad de ajustar el tratamiento en cada caso particular con el fin de evitar sus consecuencias⁶⁻⁸.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la relación entre las distintas formas evolutivas del SN por NMC tratado con glucocorticoides y la situación del eje hipotálamo-suprarrenal (HHS) en el momento de la aparición de un nuevo brote, así como la relación con la recuperación del eje después del tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

En 45 niños diagnosticados de SN por NMC, con edades comprendidas entre los 5 y los 15 años ($\bar{x} = 8,5$ años), se estudió el eje HHS al menos en una ocasión antes o después del tratamiento con glucocorticoides. Fueron rechazados para estudio aquellos con edad inferior a los 4 años por no quedar establecido el ritmo nictameral de cortisol hasta esa edad⁹.

El diagnóstico de NMC se realizó histológicamente en 19 casos, siendo la inmunofluorescencia negativa en todos ellos¹⁰. En los 26 restantes el diagnóstico se estableció clínicamente, al comportarse como corticosensibles con un solo brote en 13 de ellos y con infrecuentes brotes en los otros 13¹¹. El seguimiento de la evolución del SN osciló entre los 9 meses y los 7 años.

En todos los brotes se inició el tratamiento con 2 mg/kg/día de prednisona, dosis que posteriormente se administró en días alternos y se fue disminuyendo paulatinamente hasta completar el ciclo. La duración total del tratamiento fue de 8 semanas en unos casos y de 16 en otros, en los que el descenso de la dosis se hizo más lentamente.

Con arreglo al comportamiento clínico seguido por los pacientes después del tratamiento fueron clasificados en tres grupos: a) 29 casos corticosensibles con infrecuentes brotes (IB); b) 8 casos que se comportaron como corticodependientes (CD), en los que el nuevo brote aparecía cuando se disminuía la dosis o en el mes siguiente a la suspensión de la medicación, y c) 8 casos con frecuentes brotes (FB), englobando en este grupo a aquellos pacientes que presentaron 3 brotes sucesivos o más y cada uno de ellos antes de los 3 meses desde el final del tratamiento¹².

El estudio del eje HHS se realizó mediante las determinaciones, por lo menos una vez en cada paciente, de cortisol basal en suero mediante radioinmunoanálisis¹³ a las 9 horas, ritmo circadiano de cortisol (9 y 23 horas)¹⁴ y test de estimulación suprarrenal con la administración intravenosa de 25 μm^2 de ACTH y posterior valoración de la respuesta a los 60 minutos de la inyección. Las determinaciones se realizaron al inicio del brote de SN y antes de iniciar el tratamiento en 38 casos (25 IF, 7 FB y 6 CD), y en el periodo de 2-10 semanas después de terminar el tratamiento en días alternos con prednisona se realizaron en 33 (23 IF, 6 FB y 4 CD).

Los resultados vienen expresados por la media y la desviación estándar; la significación de las diferencias entre los valores medios de las distintas muestras fueron determinados por el test «t» de Student y la correlación entre dos muestras se estableció mediante la recta de regresión y su significación estadística mediante el cálculo del coeficiente de correlación¹⁵.

RESULTADOS

De los 3 grupos de niños realizados con arreglo al comportamiento clínico seguido después del tratamiento con esteroides no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las determinaciones realizadas antes y después del ciclo de prednisona entre los 2 grupos de peor evolución (FB y CD), como se muestra en la tabla I, por lo que se engloban en un solo grupo homogéneo para el resto del estudio.

a) **Eje HHS pretratamiento.**—El nivel de cortisol ba-

sal a las 9 horas, determinado en fase de brote y antes de iniciar el tratamiento con prednisona, mostraba una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre el grupo de pacientes con IB ($16,0 \pm 5,9 \mu\text{g/dl.}$) y el grupo de pacientes de peor evolución ($10,2 \pm 3,3 \mu\text{g/dl.}$), tal y como se representa en la figura 1. Aunque ambos valores medios están comprendidos dentro del rango de la normalidad ($10\text{-}20 \mu\text{g/dl.}$), en el grupo de peor evolución 7 de los 13 casos estudiados mostraron un grado variable de hipocortisolismo. En igual situación, mientras que los pacientes con IB tenían un descenso nictameral en el ritmo del cortisol completamente normal (76,8 %), en el grupo de niños con peor evolución el descenso nictameral sólo fue de 51,9 % (tabla II).

TABLA I

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EJE HHS ENTRE LOS PACIENTES CON FRECUENTES BROTES Y LOS CORTICODEPENDIENTES

	FB	CD	P
Pre-tratamiento	(n = 7)	(n = 6)	
Cortisol (8 horas)	10,3 \pm 4,5	10,2 \pm 1,4	NS
Cortisol (23 horas)	4,6 \pm 2,4	5,2 \pm 3,2	NS
Cortisol tras ACTH	20,8 \pm 3,8	17,1 \pm 3,7	NS
Post-tratamiento	(n = 6)	(n = 4)	
Cortisol (8 horas)	10,8 \pm 5,7	10,3 \pm 1,4	NS
Cortisol (23 horas)	4,3 \pm 2,5	5,9 \pm 2,0	NS
Cortisol tras ACTH	21,5 \pm 5,3	20,7 \pm 3,4	NS

FB: frecuentes brotes. CD: corticodependientes. Valores de cortisol sérico expresados como $\bar{x} \pm \text{DS}$ y en mg/dl.

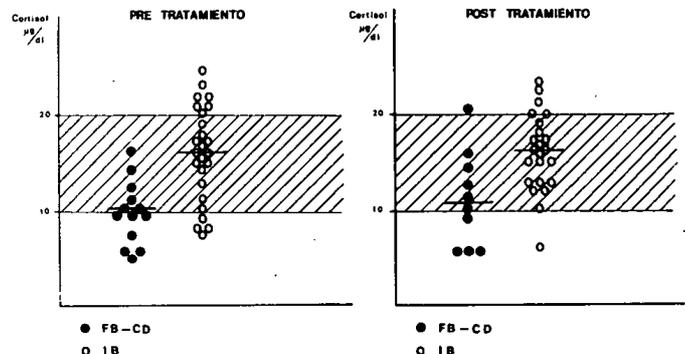


Fig. 1.—Niveles de cortisol basal antes y después del tratamiento con prednisona. IB: infrecuentes brotes. FB: frecuentes brotes. CD: corticodependientes.

La respuesta suprarrenal ante el estímulo con ACTH fue similar en los dos grupos de pacientes, manteniéndose las mismas diferencias entre ellos a los 60 minutos de la estimulación (tabla II). El incremento obtenido tras la administración de ACTH guarda una relación lineal con los niveles basales de cortisol, con una pendiente que agrupa a todos los pacientes y con un coeficiente de correlación de gran significación estadística (Fig. 2).

b) **Eje HHS postratamiento.**—En las determinaciones realizadas a partir de 2 semanas después de terminar el tratamiento alternativo con prednisona el cortisol basal tenía valores similares a los previos al tratamiento, man-

TABLA II

ESTADO DEL EJE HHS EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO POR NEFROPATIA DE MINIMOS CAMBIOS

	IB	FB-CD	P
Pre-tratamiento	(n = 25)	(n = 13)	
Cortisol (8 horas)	16,0 ± 5,9	10,2 ± 3,3	< 0,001
Cortisol (23 horas)	3,7 ± 2,4	4,9 ± 2,7	
Cortisol tras ACTH	24,7 ± 7,0	19,1 ± 4,0	< 0,01
Post-tratamiento	(n = 23)	(n = 10)	
Cortisol (8 horas)	16,0 ± 4,6	10,6 ± 4,8	< 0,01
Cortisol (23 horas)	4,6 ± 4,5	4,9 ± 4,1	
Cortisol tras ACTH	25,2 ± 5,5	21,2 ± 4,7	< 0,05

IB: infrecuentes brotes. FB: frecuentes brotes. CD: corticodependientes. Valores de cortisol séricos expresados como X ± DS y en mg/dl.

teniéndose una diferencia significativa (p < 0,01) entre el nivel medio del grupo con IB y el grupo de peor evolución (Fig. 1). No se encontró una correlación significativa entre los niveles de cortisol basal y la duración del tratamiento con prednisona, ni con el período de tiempo que existía entre la suspensión del tratamiento y el estudio, ni con los niveles séricos de proteínas totales y de albúmina.

En el grupo de pacientes con IB el cortisol basal descendía normalmente a lo largo del día hasta las 23 horas (71,2 %), mientras que en el grupo de peor evolución, este descenso estaba mucho más atenuado (53,7 %). A pesar de las diferencias significativas en los niveles basales de cortisol ambos grupos mostraron un incremento similar después del estímulo con ACTH. Estos resultados son similares a los hallados antes del tratamiento con prednisona, encontrándose una correlación directa significativa entre los niveles de cortisol basal y tras la estimulación, de modo que el grupo de pacientes con niveles más bajos, aún con respuesta normal, presentaba unas cifras postestímulo significativamente menores que en el grupo de mejor evolución (Fig. 3).

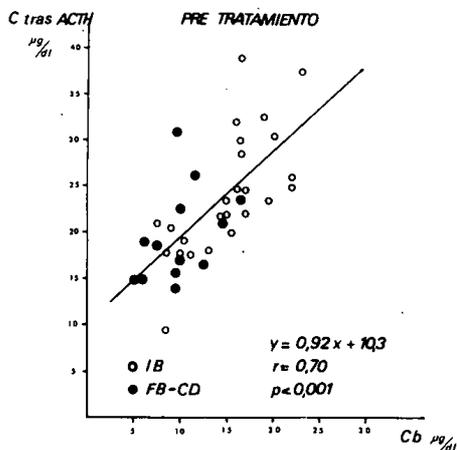


Fig. 2.—Correlación entre los niveles de cortisol basal y los niveles de cortisol tras la estimulación con ACTH antes del tratamiento con prednisona. IB: infrecuentes brotes. FB: frecuentes brotes. CD: corticodependientes.

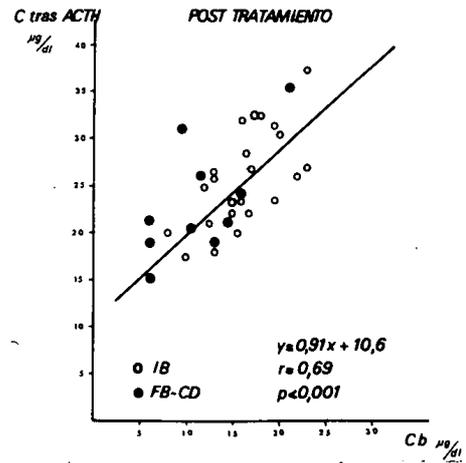


Fig. 3.—Correlación entre los niveles de cortisol basal y los niveles de cortisol tras la estimulación con ACTH después del tratamiento con prednisona. IB: infrecuentes brotes. FB: frecuentes brotes. CD: corticodependientes.

DISCUSION

La administración de glucocorticoides en el SN idiopático a dosis suficientes para obtener resultados terapéuticos produce, entre otros efectos secundarios, una alteración en el eje HHS que podría justificar los resultados obtenidos por algunos autores en el estudio del eje postmedicación⁵⁻⁸.

LEISTI mostró que entre 23 niños con un primer brote de SN la respuesta suprarrenal ante el estímulo con ACTH después del tratamiento con prednisona estaba disminuida en 11 casos y 10 de ellos presentaron un nuevo brote de SN en un período de un año. El test de estimulación fue realizado 1-12 días después de la última dosis de prednisona y los autores sugieren que esta alteración es secundaria a la medicación recibida, de modo que los pacientes que se comportaban con frecuentes brotes tenían una supresión adrenocortical, debiéndose ajustar el esquema de tratamiento esteroideo individual mediante la monitorización de la capacidad de respuesta suprarrenal⁶. Posteriormente ha demostrado que el tratamiento de sustitución con cortisol por vía oral en aquellos pacientes que mostraron una baja respuesta al estímulo con ACTH después del tratamiento con prednisona lograba disminuir las recidivas previsibles a la mitad⁷.

Recientemente MOEL y cols.⁸ han estudiado el eje HHS en 17 niños con SN por NMC a partir de una semana después de terminar el tratamiento con prednisona, demostrando que el nivel de cortisol a las 8 y 16 horas estaba disminuido en los 10 casos que se comportaron con frecuentes brotes. En cambio la respuesta suprarrenal a los estímulos con ACTH y metopirona fueron normales en casi todos los casos. Estos hallazgos son similares a los encontrados en nuestra serie, aunque el hipocortisolismo sólo se encuentra en 7 de los 13 casos de peor evolución, quizá debido a que las determinaciones en nuestros pacientes se realizaron después de un período de tiempo más largo desde el final del tratamiento esteroideo.

Los niveles de cortisol obtenidos después del estímulo con ACTH indican que la capacidad de respuesta de la corteza suprarrenal está intacta en los dos grupos de pacientes. Estos datos sugieren que los niveles bajos de cortisol y la disminución de la pendiente del ritmo circadiano de cortisol encontrados en algunos pacientes pueden estar condicionados por un trastorno a nivel diencefalo-hipofisario, de modo que la secreción de cortisol pudiera estar modulada por una alteración paralela en el ritmo de secreción de ACTH que no hemos determinado. En este sentido la valoración de la reserva hipofisaria mediante el estímulo con metopirona ha sido descrita como normal en 8 de 9 pacientes⁷. No obstante, es necesario completar el estudio del eje HHS mediante la estimulación con insulina y lisina-8-vasopresina^{2,3,17}.

En nuestros casos los niveles bajos de cortisol, la respuesta al estímulo con ACTH proporcional al grado de hipocortisolismo y la alteración del ritmo circadiano en la secreción de la hormona de algunos de los pacientes se producen tanto antes como después del tratamiento, siendo el grado de funcionalismo del eje HHS más bajo en aquellos pacientes en los que la respuesta clínica al tratamiento con glucocorticoides es peor. Estos hallazgos, encontrados también por LEISTI⁵, no se influyen por la duración del tratamiento esteroideo ni por el número de ciclos de prednisona recibidos antes del estudio, y sugieren que puede existir una alteración «per se» del eje HHS y en la NMC que pudiera condicionar la frecuencia en la aparición de nuevos brotes de SN.

Así como los niveles bajos de cortisol y la alteración en el ritmo circadiano después del tratamiento han sido relacionados en la mayoría de los estudios con el efecto supresor adrenocortical de la prednisona administrada^{3,6,8}, es preciso buscar cuál puede ser el mecanismo implicado en los hallazgos antes del tratamiento. En este sentido ha sido descrito que la hipoproteinemia del SN, debida a las pérdidas urinarias, provocaría un descenso de los niveles de transcortina o globulina transportadora de cortisol¹⁸ que daría lugar a una disminución en la concentración de cortisol total, aunque con normalidad en los niveles de cortisol biológicamente activo (libre en plasma, no ligado a la transcortina o a la albúmina), no apareciendo por ello sintomatología de hipocortisolismo. A este razonamiento se opone la falta de correlación que existe entre la intensidad de la hipoproteinemia y la concentración de cortisol. Además, después del tratamiento, una vez que el SN ha remitido y los niveles de proteínas en suero son normales, el hipocortisolismo y la alteración del ritmo circadiano persisten en los pacientes de peor evolución, hechos que sugieren que la insuficiencia suprarrenal de estos pacientes no es secundaria a una disminución de la transcortina, aunque es preciso estudiarla selectivamente, en relación con la evolución del SN y los niveles de cortisol.

Por tanto, se demuestra que los niños con SN por NMC con períodos de remisión más cortos presentan unos niveles de cortisol y una respuesta ante el estímulo

con ACTH más bajos que aquellos que evolucionan mejor, y que estas diferencias se mantienen similares después del tratamiento con prednisona, pudiendo establecer que el estado del eje HHS «a priori» tiene un valor pronóstico en cuanto a la frecuencia de posteriores brotes.

En lo referente al estudio realizado después del tratamiento es posible que evitando el hipocortisolismo, bien ajustando las dosis individualmente en cada caso, bien con tratamiento de sustitución, se consiga disminuir la incidencia de nuevos brotes, como ya ha sido sugerido por LEISTI^{6,7}.

AGRADECIMIENTO

Queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento al doctor Jara Albarrán por la revisión del manuscrito y a la señorita Juana Valladolid por la labor de mecanografía.

BIBLIOGRAFIA

- BARNETT, H. L.: «The natural and treatment history of glomerular diseases in children. A report of the International study of Kidney Diseases in Children». Proc. 6 th Congr. Nephrol. Florence, 1975, pp 470-485 (Karger, Basel, 1976).
- ZURBRUGG, R. P.; ZIMMERMAN, E., y OETLIKER, O. H.: «Adrenocortical function following long term corticosteroid treatment». *Helv. Paediatr. Acta*, 29, 221-225, 1974.
- SPIEGEL, R. J.; VIGERSKY, R. A.; OLIFF, A. I.; ECHELBERGER, C. K.; BRUTON, J., y POPLACK, D. G.: «Adrenal supresión after short-term corticosteroid therapy». *Lancet*, 1, 630-633, 1979.
- LIVANOU, T.; FERRIMAN, D., y JAMES, V. H. T.: «Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy». *Lancet*, 2, 856-859, 1967.
- LEISTI, S.; VILSKA, J., y HALLMAN, N.: «Adrenocortical insufficiency and relapsing in the idiopathic nephrotic syndrome in childhood». *Pediatrics*, 60, 334-342, 1977.
- LEISTI, S.; HALLMAN, N.; KOSKIMIES, O.; PERHEENTUPA, J.; RAPOLA, J., y VILSKA, J.: «Association of postmedication hypocortisolism with early first relapse of idiopathic nephrotic syndrome». *Lancet*, 2, 795-796, 1977.
- LEISTI, S.; KOSKIMIES, O.; PERHEENTUPA, J.; VILSKA, J., y HALLMAN, N.: «Idiopathic nephrotic syndrome: prevention of early relapse». *Brit. Med. J.*, 1, 892, 1978.
- MOEL, D. I.; KWUN, Y. A., y TEITCHER, J.: «Hypothalamic-pituitary-adrenal function in adrenocortical steroid treated minimal change nephrotic syndrome». *Clin. Nephrol.*, 14, 36-41, 1980.
- FRANKS, R. C.: «Diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in children». *J. Clin. Endocr.*, 27, 75-78, 1967.
- CHURG, J.; HABIB, R., y WHITE, R. H. R.: «Pathology of the nephrotic syndrome in children». *Lancet*, 1, 1299-1302, 1970.
- «A report of the International study of Kidney Diseases in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone». *J. Pediatr.*, 98, 561-564, 1981.
- ABRAMOWICZ, M.; BARNETT, H. L.; EDELMANN, C. M.; GRIEFFER, I.; KOBAYASHI, O.; ARNEIL, G. C.; BARRON, B. A.; GORDILLO, G.; HALLMAN, N., y TIDDENS, H. A.: «Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children». *Lancet*, 2, 959-961, 1970.
- RUDER, H. P.; GEV, R. L., y LIPSETT, M. B.: «A radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine». *J. Clin. Endocr. Metab.*, 35, 219-224, 1972.
- JARA, A.; RAMOS, F., y VIVANCO, F.: «Valoración clínica de la función corticosuprarrenal mediante la determinación fluorimétrica del cortisol en plasma». *Rev. Clin. Esp.*, 119, 15-30, 1970.
- SPIEGEL, M. R.: En «Statistics theory and problems». McGraw-Hill, New York, 1961.
- VAN DER WAL, B.; WIEGMAN, T.; JANSSEN, J. F.; DELVER, A., y WIED, D.: «Evaluation of pituitary-adrenal function in children». *Acta Endocr.*, 48, 81-90, 1965.
- DOE, R. P.; FERNANDEZ, R., y SEAL, V. S.: «Measurement of corticosteroid binding globulin in man». *J. Clin. Endocr.*, 24, 1029-1039, 1964.