



GRADO EN MEDICINA
CURSO ACADÉMICO 2023/2024

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EVALUACIÓN DEL CORTISOL SALIVAR COMO
TEST DIAGNÓSTICO EN LA INSUFICIENCIA
ADRENAL FRENTE AL TEST DE ESTÍMULO CON
ACTH**

AUTOR: PAULA MARTÍN SANTOS
TUTOR: GONZALO DÍAZ SOTO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

ÍNDICE

1.	<u>RESUMEN.....</u>	<u>4</u>
2.	<u>ABSTRACT</u>	<u>4</u>
3.	<u>INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>5</u>
4.	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>8</u>
5.	<u>RESULTADOS.....</u>	<u>9</u>
6.	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>14</u>
7.	<u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>16</u>
8.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>17</u>
9.	<u>PÓSTER.....</u>	<u>19</u>

1. RESUMEN

Introducción: La insuficiencia suprarrenal es una patología potencialmente letal, especialmente en fase aguda, por lo que es imprescindible el diagnóstico precoz, así como la instauración de tratamiento sustitutivo ante la sospecha de la misma.

Objetivo: Evaluar la utilidad del cortisol salival (CS) en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal (IA), así como analizar la indemnidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal mediante la determinación del ritmo de cortisol, su correlación con los niveles plasmáticos, y la influencia del tratamiento con hidrocortisona (HC) sustitutiva en la determinación del CS.

Métodos: Estudio prospectivo en pacientes con sospecha de IA con realización de test de ACTH (ACTH-t) entre los años 2014-2022 y determinación del ritmo de cortisol salivar ambulatorio. Se recogieron variables clínicas y analíticas. Se valoró el rendimiento diagnóstico del CS frente al cortisol plasmático basal (CB) mediante el área bajo la curva ROC (AUC), tomando el resultado del ACTH-t como "gold standard". Se determinó la correlación entre los valores de cortisol salivar y cortisol basal.

Resultados: Se evaluaron un total de 69 sujetos, (58,5% mujeres, 23,2% evaluados por insuficiencia adrenal) con una edad media $52,0 \pm 15,8$ años. El 5,8% fueron excluidos por fallos en la recogida de la muestra.

Al analizar la asociación entre los niveles de CS y CB se obtuvo una correlación positiva moderada $r = 0,405$ y $p < 0,001$

El rendimiento diagnóstico del CS a las 8:00h fue superior al del CB (AUC=0,805, $p < 0,01$ y AUC=0,783, $p < 0,05$, respectivamente).

Niveles de CS $< 0,0975$ ug/dL fueron diagnósticos de IA, mientras que CS $> 0,794$ ug/dL descartaron IA, evitando la realización del 20% de los ACTH-t.

La determinación del ritmo de CS en pacientes en tratamiento con HC frente a aquellos sin tratamiento demostró valores de sobredosificación en todas las determinaciones, salvo a las 8:00h (0,26 vs 0,41 ug/dl, $p < 0,001$)

Conclusiones: La determinación del CS a las 8:00am es una alternativa válida en el cribado de la IA y presenta una buena correlación con el CB. Únicamente un 5,8% de la muestra recogió inadecuadamente el CS. En nuestra población, valores $< 0,0975$ ug/dL y $> 0,794$ ug/dL de CS confirmaron y descartaron IA, respectivamente. Estos puntos de corte evitarían un 20% de los ACTH-t.

2. ABSTRACT

Introduction: Adrenal insufficiency is a potentially lethal pathology, especially in the acute phase, so early diagnosis is essential, as well as the establishment of replacement treatment when it is suspected.

Objective: To evaluate the usefulness of salivary cortisol (SC) in the diagnosis of adrenal insufficiency (AI), as well as to analyze the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by determining the cortisol rhythm, its correlation with plasma levels, and the influence of treatment with replacement hydrocortisone (HC) on the determination of CS.

Methods: Prospective study in patients with suspected IA with ACTH testing (ACTH-t) between the years 2014-2022 and determination of the ambulatory salivary cortisol rhythm. Clinical and analytical variables were collected. The diagnostic performance of CS versus basal plasma cortisol (CB) was assessed using the area under the ROC curve (AUC), taking the ACTH-t result as the "gold standard". The correlation between salivary cortisol and basal cortisol values was determined.

Results: A total of 69 subjects were evaluated (58.5% women, 23.2% evaluated for adrenal insufficiency) with a mean age of 52.0 ± 15.8 years. 5.8% were excluded due to errors in sample collection.

When analyzing the association between the levels of CS and CB, a moderate positive correlation was obtained $r = 0.405$ and $p < 0.001$

The diagnostic performance of the CS at 8:00 a.m. was superior to that of the CB (AUC=0.805, $p < 0.01$ and AUC=0.783, $p < 0.05$, respectively).

CS levels < 0.0975 ug/dL were diagnostic of IA, while $CS > 0.794$ ug/dL ruled out IA, preventing 20% of ACTH-t from being performed.

The determination of the CS rhythm in patients treated with HC compared to those without treatment showed overdose values in all determinations, except at 8:00 a.m. (0.26 vs 0.41 ug/dl, $p < 0.001$).

Conclusions: Determination of CS at 8:00 am is a valid alternative in AI screening and presents a good correlation with CB. Only 5.8% of the sample inadequately collected the CS. In our population, values < 0.0975 ug/dL and > 0.794 ug/dL of CS confirmed and ruled out IA, respectively. These cutoff points would prevent 20% of ACTH-t.

3. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal es un trastorno que se caracteriza por un déficit en la síntesis glucocorticoides, al que se asocia en ocasiones un déficit de mineralcorticoides y/o andrógenos adrenales.

En condiciones fisiológicas, el hipotálamo produce CRH, que estimula la producción de ACTH por la hipófisis, que a su vez estimula la producción de cortisol por parte de las glándulas adrenales. Este eje se regula mediante un proceso de retroalimentación negativa, que evita el exceso de producción de estas hormonas.

La secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano, aumentando en las primeras horas de la mañana (2-4 a. m.), hasta alcanzar un máximo en la mañana (6-9 a. m.) y luego descendiendo a niveles bajos por la noche, al igual que la ACTH. (1)

La aparición de la insuficiencia suprarrenal suele ser muy gradual y puede pasar desapercibida hasta que una enfermedad u otro tipo de estrés precipita la crisis suprarrenal.

Los signos y síntomas de presentación de insuficiencia suprarrenal suelen ser inespecíficos, lo que provoca grandes retrasos en el diagnóstico. Estos síntomas consisten en astenia, pérdida de peso, trastornos gastrointestinales como vómitos, dolor abdominal, diarrea, amenorrea en mujeres, mialgias, etc. Otros síntomas más específicos son hipotensión postural o síncope, siendo más comunes en la insuficiencia suprarrenal primaria debido a la depleción de volumen resultante de la deficiencia de aldosterona. (2)

La hiperpigmentación generalizada es el hallazgo físico más característico de la insuficiencia suprarrenal primaria, siendo más notoria en áreas expuestas a la luz, en pliegues palmares, areolas, axilas, perineo y ombligo. Es una consecuencia de la deficiencia de cortisol y se debe al aumento de la producción de proopiomelanocortina, una prohormona que se escinde en las hormonas biológicamente activas corticotropina (ACTH), hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y otras. (3)

La insuficiencia suprarrenal puede clasificarse según el origen del déficit en enfermedades intrínsecas de la corteza adrenal (IA primaria), procesos hipofisarios que afecten a la secreción de corticotropina (IA secundaria) o trastornos hipotalámicos que afecten la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (IA terciaria).

En los países desarrollados, la adrenalitis autoinmunitaria con posterior destrucción del tejido suprarrenal es la causa más común de insuficiencia suprarrenal primaria y representa del 68 al 94% de los casos. Puede ocurrir de forma aislada (30-40%) o en combinación con otras enfermedades autoinmunes como parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes (SAF) tipo 1 (10-15%) y tipo 2 (50-60%). (4)

La insuficiencia suprarrenal secundaria se produce por cualquier causa que destruya el tejido adrenal o hipofisario normal, siendo los adenomas hipofisarios la causa más frecuente. Sin embargo, otros tumores hipotalámico-hipofisarios, como craneofaringiomas, meningiomas y metástasis intra y supraselares también pueden

causar insuficiencia suprarrenal secundaria. Otras causas posibles son lesión cerebral traumática, infección e infiltración de la hipófisis.

Todas las causas de insuficiencia suprarrenal secundaria, tanto adquiridas como la mayoría de las hereditarias pueden provocar la pérdida de la función de otros ejes hipotálamo-pituitario.(4)

Otra posible etiología es la insuficiencia suprarrenal inducida por fármacos, siendo la más común la supresión del eje hipotálamico-pituitario-suprarrenal por dosis de glucocorticoides exógenos ≥ 5 mg durante más de cuatro semanas, independientemente del modo de administración (tópico, inhalado, oral o inyectado). De manera similar, los pacientes con síndrome de Cushing presentan insuficiencia suprarrenal si se trata con éxito el exceso de cortisol endógeno. (5) (4)

El test diagnóstico de elección es el test de estimulación con ACTH o test de Synacten, que consiste en la determinación de los valores de cortisol sérico al inicio y 30 o 60 minutos después de la administración parenteral de 250 μ g de ACTH1-24 (synacthen®).(6)

La determinación de niveles de cortisol matutino en sangre inferiores a 80 nmol/L (3 μ g/dl) es fuertemente predictiva de insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, para establecer con seguridad el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, siempre se debe realizar una prueba de estimulación con ACTH. Es importante destacar que las pruebas de diagnóstico nunca deben retrasar el inicio inmediato del tratamiento con hidrocortisona. La confirmación formal del diagnóstico se puede realizar de forma segura después de la recuperación clínica. (7) (8)

Las principales desventajas de este test son que es invasivo, ya que es necesaria la venopunción, además de que requiere varias visitas al hospital. Por el contrario, el cortisol en saliva es un test poco invasivo que, dado que los glucocorticoides salivares son estables a temperatura ambiente, los pacientes pueden realizar en su casa a las horas correspondientes y enviarlas al laboratorio sin necesidad de acudir al hospital.(9)

Este test se podría realizar tanto para medir el cortisol basal como tras la estimulación con ACTH, habiéndose hallado correlación entre los niveles séricos y salivares en diversos estudios.(10) Además, el cortisol salivar nocturno se utiliza actualmente en el diagnóstico de síndrome de Cushing, ya que ha demostrado alta especificidad y sensibilidad en diversos estudios. (11) (12) (13)

En este contexto, el estudio de la relación entre los niveles de cortisol salivar y la presencia de insuficiencia suprarrenal podría ser de gran utilidad para predecir un resultado normal o anormal de la prueba de estimulación con ACTH cuando se detecta insuficiencia suprarrenal. (14)

El objetivo de este estudio es analizar la utilidad del cortisol salivar en el diagnóstico de insuficiencia adrenal en la práctica clínica real, así como evaluar la correlación con los niveles plasmáticos, el ritmo de cortisol, y la influencia de la terapia sustitutiva con hidrocortisona (HC).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional prospectivo en todos aquellos pacientes con sospecha de insuficiencia adrenal con realización de test ACTH entre los años 2014-2022 en el Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas, como edad, sexo, etiología, cortisol sérico basal, así como la determinación de cortisol salivar.

Se valoró el rendimiento diagnóstico de la medición del cortisol en saliva frente al cortisol sérico basal y test ACTH comparando el área bajo la curva ROC, tomando el resultado del test ACTH como Gold Standard. Así como se determinó la correlación entre los valores de cortisol salivar y cortisol basal sérico.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La determinación de ACTH y cortisol plasmático basal se realizó entre las 8:00 y las 9:00 am, y a lo largo del estímulo con 250 ugr ACTH a los 30 y 60 minutos según los protocolos internacionales. La determinación de cortisol salivar se realizó a las 8:00, 13:00, 18:00 y 24:00h en contenedores específicos en el domicilio y por el propio paciente. Todas las determinaciones analíticas se realizaron en el Servicio de Análisis Clínicos y Laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente (ECLIA) (Roche Diagnostics® Mannheim, Alemania).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas continuas. La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con una prueba T de Student. Las variables no paramétricas se evaluaron mediante la

prueba de Friedman y Wilcoxon. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje (%) y se analizaron con el test de Chi-cuadrado, empleando el test exacto de Fisher en aquellas ocasiones necesarias.

Se llevó a cabo un análisis de curvas ROC (Receiving–Operating Characteristics) para determinar la exactitud diagnóstica de los niveles basales de cortisol plasmático y salivar en relación con los valores obtenidos en los test de ACTH siendo este definido como gold estándar. Se calculó el área bajo la curva (AUC), así como el punto de mayor sensibilidad y especificidad de la prueba evaluada. Para evaluar la asociación de variables cuantitativas se utilizaron diagramas de dispersión y se calculó utilizando el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Aquellos valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) y Rstudio versión RStudio Team (2022) PBC, Boston, MA

5. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 69 sujetos, (58,5% mujeres, 23,2% evaluados por insuficiencia adrenal) con una edad media $52,0 \pm 15,8$ años. El 5.8% fueron excluidos por fallos en la recogida de la muestra.

Los niveles de cortisol sérico basal, ACTH basal y DHEA fueron de $11,2 \pm 6,8$ ug/dL, $21,6 [10,4 \pm 187,6]$ pg/dl, y $30,5 [6,0 \pm 187,5]$ ug/dL respectivamente. Los niveles de cortisol a los 30 y 60 minutos de la estimulación con ACTH fueron de $20,7 \pm 5,8$ y $23,0 \pm 6,6$ ug/dL respectivamente.

Los niveles séricos de sodio (Na) fueron de $140,9 \pm 2,7$ mmol/L y los de potasio (K) de $4,4 \pm 0,5$ mmol/L.

Tabla 1: Características basales de los sujetos

CARACTERÍSTICAS	TOTAL n= 69 IA n= 16 (23,2%)
Excluidos	4 (5,8%)
Edad (años)	$52,0 \pm 15,8$
Sexo (mujeres)	58,5%
Cortisol sérico basal (ug/dL)	$11,2 \pm 6,8$
ACTH basal (pg/dl)	$21,6 [10,4 \pm 187,6]$
Cortisol 30' tras test ACTH (ug/dL)	$20,7 \pm 5,8$
Cortisol 60' tras test ACTH (ug/dL)	$23,0 \pm 6,6$
DHEAs (ug/dL)	$30,5 [6,0 \pm 187,5]$
Na (mmol/l)	$140,9 \pm 2,7$
K (mmol/L)	$4,4 \pm 0,5$

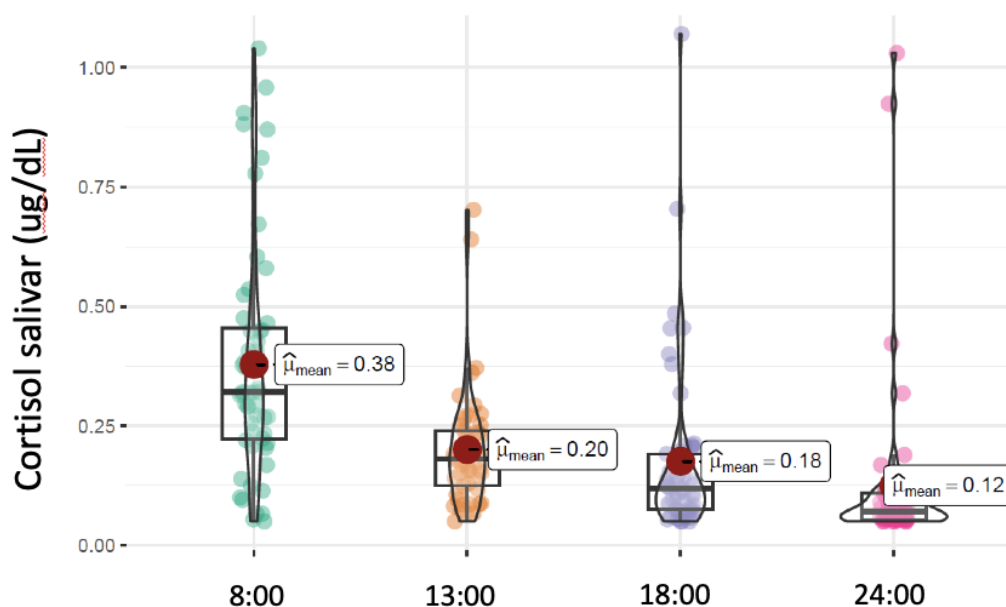
En cuanto a la etiología de la insuficiencia adrenal en los pacientes estudiados, el 43,1% se debía a patología hipofisaria, el 40% consultó por síntomas o cortisol bajo en analítica, el 9,2% de origen iatrogénico y el 7,7% por adrenalectomía previa.

Tabla 2: Etiología

Etiología	(%)
Iatrogénico	9,2
Patología hipofisaria	43,1
Adrenalectomía	7,7
Síntomas/Cortisol bajo en analítica	40,0

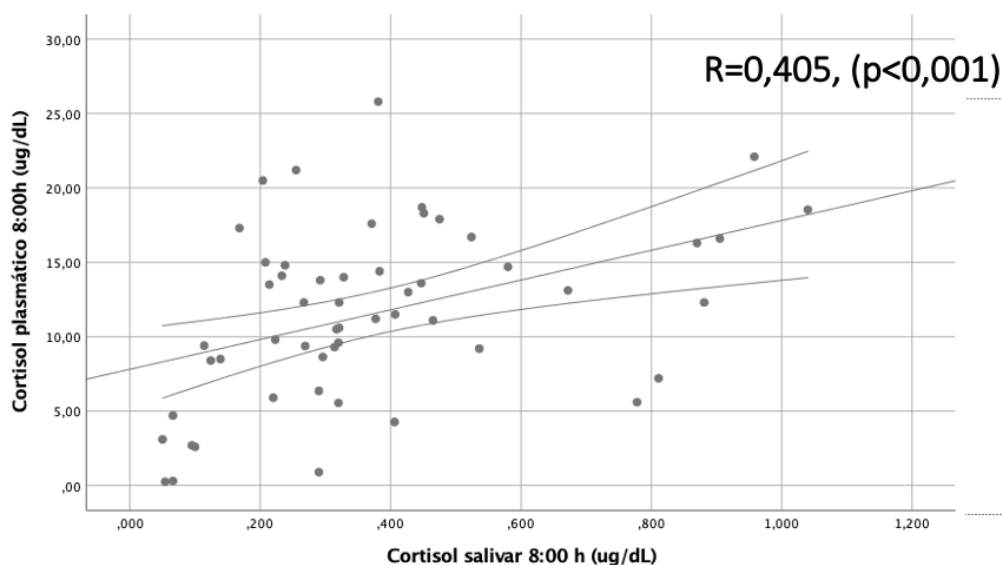
En la Gráfica 1 se muestra el análisis del ritmo de cortisol, con unos valores medios de cortisol salivar de 0,38 ug/dL a las 8:00 horas, 0,20 ug/dL a las 13:00 horas, 0,18 ug/dL a las 18:00 horas y 0,12 ug/dL a las 20:00 horas.

Gráfica 1: ritmo de cortisol



Al correlacionar los valores de cortisol plasmático y salivar a las 8:00 horas, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa, con $r= 0,405$ y $p<0,001$.

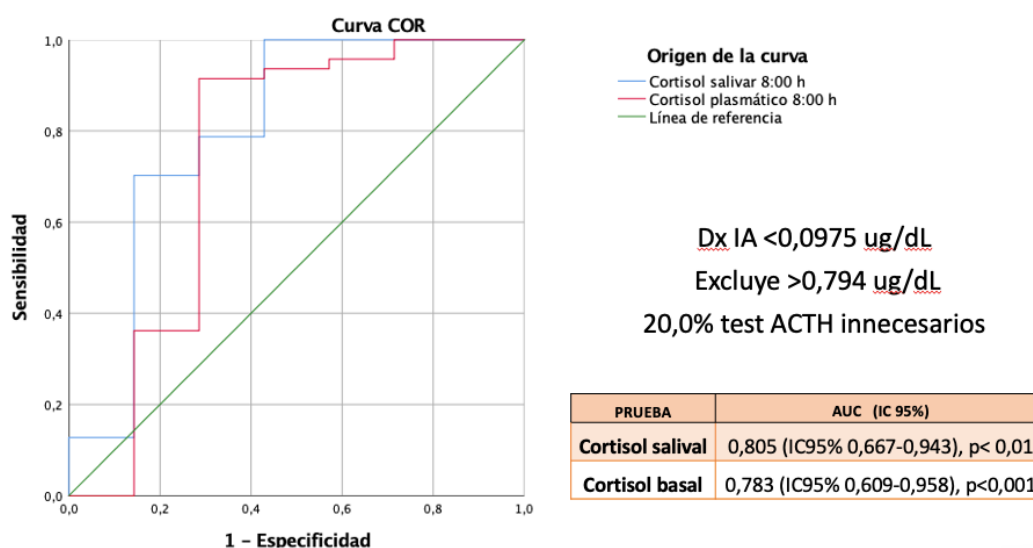
Gráfica 2: correlación cortisol plasmático vs salivar



Para comparar el rendimiento diagnóstico de ambas pruebas, cortisol plasmático y salivar a las 8:00 horas, se analizó mediante curva ROC siendo el gold standard los resultados obtenidos en la prueba de test de ACTH para estímulo de cortisol. Ambos test mostraron un buen rendimiento diagnóstico siendo el AUC del cortisol salival superior al del cortisol basal.

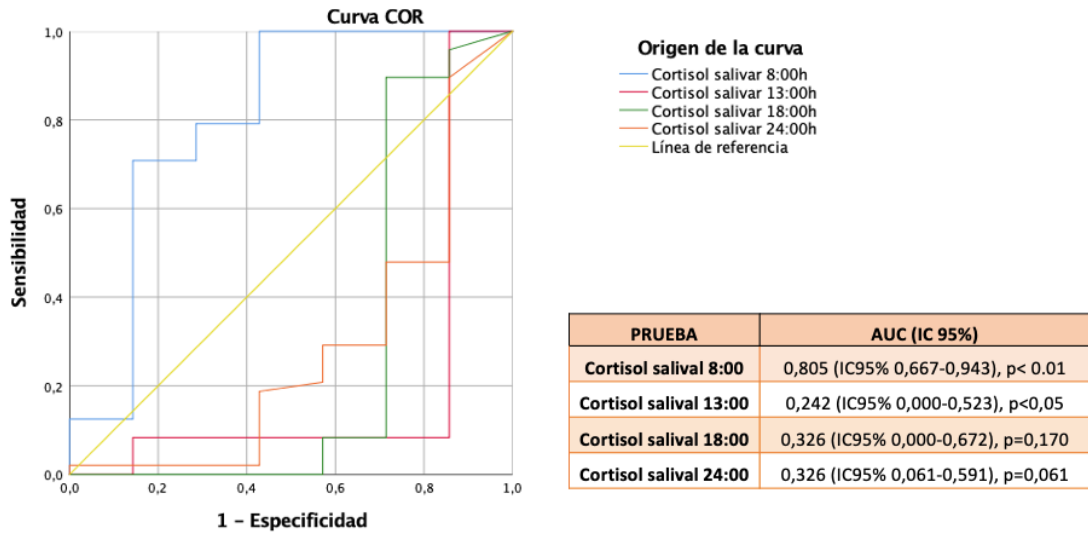
Los valores de cortisol salivar que permitieron el diagnóstico de IA o exclusión fueron de $<0,0975$ ug/dL o $>0,794$ ug/dL, respectivamente. Un total de 20% de los test ACTH realizados podrían haberse evitado de haber realizado la determinación salivar previamente.

Gráfica 3: rendimiento diagnóstico del cortisol plasmático y salivar 8:00



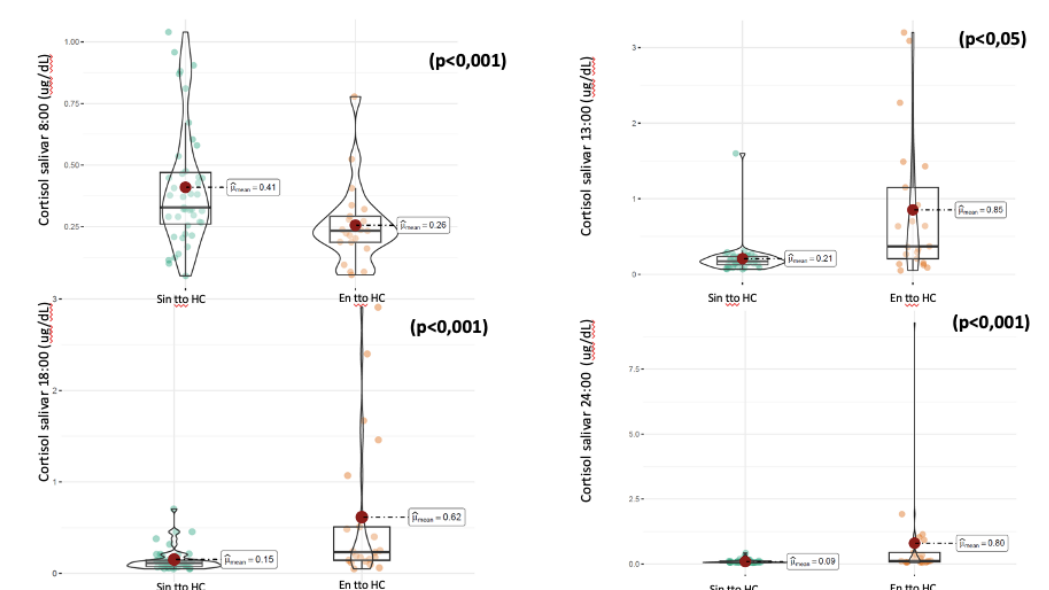
El análisis de la curva ROC comparando el ritmo de cortisol salivar determinó que el único valor discriminativo para el estudio de IA fue el determinado a las 8:00 horas, como se muestra en la *Gráfica 4*.

Gráfica 4: rendimiento diagnóstico del cortisol salivar



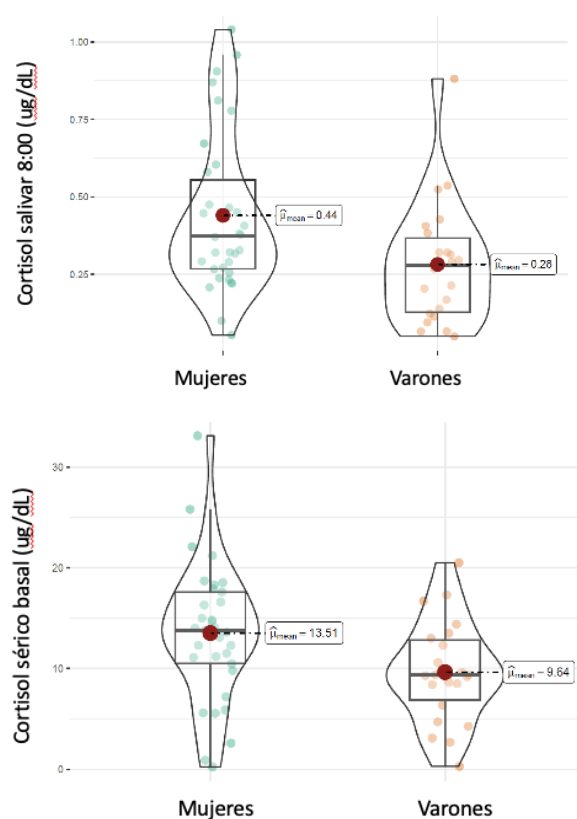
Como podemos observar en la *Gráfica 5*, los pacientes en tratamiento con hidrocortisona obtuvieron valores de IA exclusivamente en la determinación de cortisol salivar a las 8:00 siendo superior en todas las determinaciones posteriores en probable relación con la sobredosificación en los pacientes en tratamiento sustitutivo

Gráfica 5: cortisol salivar en tratamiento con hidrocortisona



Al comparar los valores de cortisol salival y sérico obtenidos en varones y en mujeres (Gráfica 6), se observó que el cortisol salival medio a las 8:00 horas en mujeres tenía un valor medio de 0,44 ug/dL, mientras que en varones este valor se encontraba en 0,28 ug/dL. Por otra parte, el cortisol sérico basal en mujeres tenía un valor medio de 13,51 ug/dL, mientras que en varones 9,64 ug/dL.

Gráfica 6: cortisol salival y sérico en varones y mujeres



En la *Tabla 3*, se exponen las características diferenciales entre los pacientes con insuficiencia adrenal y aquellos son esta patología. Aquellos pacientes con IA presentaron una mayor edad, niveles de cortisol sérico y salivar a las 8:00 menor y mayores en el resto de las determinaciones salivares, así como un DHEA inferior en relación con la insuficiencia adrenal.

Tabla 3: : Comparativa de insuficiencia adrenal vs no insuficiencia adrenal

CARACTERÍSTICAS	No IA (n= 47)	IA (n= 7)	p-valor
Edad (años)	49,1± 14,7	61,3 ± 16,0	< 0.05
Sexo (mujeres)	62,5% (%)	50,0 (%)	NS
Cortisol sérico basal (ug/dL)	12,4± 4,9	5,9±6,5	<0,001
ACTH basal (pg/dL)	22,4 [10,6-36,6]	21,5[4,2 – 248,0]	NS
Cortisol 30' tras test ACTH (ug/dL)	21,4±5	15,5± 8,2	< 0.05
Cortisol 60' tras test ACTH (ug/dL)	23,8±5.9	17,7±9,2	< 0.05
Cortisol saliva 8h (ug/dL)	0,407 ± 0,231	0,224 ± 0,175	<0,001
Cortisol saliva 13h (ug/dL)	0,187 [0,125-0,249]	0,371 [0,149-0,916]	<0,05
Cortisol saliva 18h (ug/dL)	0,119 [0,076-0,170]	0,250 [0,144-1,460]	<0,001
Cortisol saliva 24h (ug/dL)	0,069 [0,054-0,107]	0,219 [0,101-0,924]	<0,001
DHEAs (ug/dL)	124,0 [24,0-261,0]	9,5 [4,0-26,7]	< 0.001
Na (mmol/l)	141,1 ± 2,3	140,1 ± 3,7	NS
K (mmol/L)	4,5±0,4	4,3±0,5	NS

6. DISCUSIÓN

La insuficiencia suprarrenal es una patología potencialmente letal, especialmente en fase aguda, por lo que es imprescindible el diagnóstico precoz, así como la instauración de tratamiento sustitutivo ante la sospecha de la misma.(15) La medición de cortisol sérico basal es la primera determinación a realizar en caso de sospecha de IA. Sin embargo, tiene diversas limitaciones, como la secreción variable a lo largo del día, que sigue un ritmo circadiano, alcanzando valores máximos entre las 6:00 y las 8:00 horas. Por otro lado, el 90% del cortisol sérico circula unido a proteínas plasmáticas y solo un 10% lo hace de forma libre, que es la fracción biológicamente activa. La principal proteína de unión al cortisol es la CBG (cortisol binding protein), por lo que los valores de cortisol plasmático se deberán interpretar con precaución en las situaciones que cursan con aumento o disminución de la misma. El presente estudio demuestra la utilidad del cortisol salivar a las 8:00 am para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal en comparación con los niveles de cortisol plasmático basal, evitando la realización de pruebas invasivas y no exentas de riesgo como el test de ACTH (16) así como la valoración del ritmo de cortisol de manera ambulatoria. (17)

El presente estudio demuestra cómo la concentración de cortisol en saliva presenta una buena correlación con la concentración de cortisol en suero con ciertas ventajas logísticas: la facilidad en la toma de la muestra en el propio domicilio, la posibilidad de

realizar determinaciones a diferentes horas del día y que no se ve afectado por los cambios de concentración en las proteínas plasmáticas. En este sentido, es necesario subrayar el bajo número de pacientes que tuvieron que ser excluidos (5,8% de la cohorte) por fallos en la recogida de la muestra, debido a contaminación del contenido con hidrocortisona oral a pesar de las instrucciones realizadas al respecto. Este bajo número de fallos pre-analíticos identifica el cortisol salivar como una alternativa sencilla a realizar en el propio domicilio por el propio paciente.

Los resultados de la presente cohorte son similares a otros estudios publicados previamente. La prevalencia de insuficiencia adrenal en nuestro estudio fue del 23,2%. Usando los datos de sensibilidad y especificidad, se obtuvieron los valores de cortisol salivar que permiten establecer el punto de corte para exclusión o alta sospecha diagnóstica de la enfermedad, siendo estos 0.794 y 0,0975 ug/dL respectivamente. Estos valores son similares a los obtenidos en estudios recientes (18) y a los establecidos por las Guías de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal publicadas por la SEEN (17), si bien es cierto son necesarios de estandarizar para cada laboratorio, por lo que el presente estudio permite establecer puntos de corte en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Además, el análisis de las curvas ROC que correlacionan el cortisol salivar y sérico, se observó que el cortisol salivar era levemente superior como predictor del test ACTH que el cortisol sérico basal, por lo que el primero podría usarse como prueba de screening, previa a la realización de la estimulación. Según estos valores, se podría haber evitado la realización del 20% de los test de estimulación con ACTH de haber analizado el cortisol salivar previamente, lo que refleja la eficacia de esta prueba diagnóstica.

Es importante subrayar como el único valor de cortisol salivar determinante fue el recogido por los pacientes a las 8:00 horas. Reducir el número de tomas en el estudio del cortisol salivar supondría una ventaja al simplificarla con una sola recogida de muestra en el domicilio. Por otro lado, se observó que aquellos pacientes en tratamiento sustitutivo con hidrocortisona tenían valores de cortisol salivar inferiores a los pacientes sin este tratamiento en la muestra recogida a las 8:00 horas, mientras que en el resto de las muestras eran superiores, probablemente por la sobredosificación de estos pacientes a pesar de dosis sustitutivas siguiendo las recomendaciones actuales. Esto implica que el cortisol salivar podría ser una prueba útil para la monitorización de la patología, así como para valorar la eficacia y la realización correcta del tratamiento. El interés de la utilidad del cortisol salivar a la hora de valorar la sobredosificación en

pacientes con tratamiento sustitutivo con hidrocortisona será evaluada en futuros trabajos en la presente cohorte.

Por último, nuestros resultados demuestran como aquellos pacientes con insuficiencia adrenal presentan rasgos de hipocortisolismo bioquímico y por supuesto niveles de cortisol descendidos a las 8:00 am, compatible con un déficit endógeno de cortisol circulante

Por tanto, el análisis del cortisol salival en la insuficiencia suprarrenal podría aplicarse tanto para el diagnóstico como para la monitorización del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. La medición de cortisol salival puede ser útil en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal, especialmente en situaciones en las que la obtención de muestras de suero puede ser difícil o problemática, así como en aquellas situaciones en las que no se disponga o no se pueda realizar la estimulación con ACTH.

Del mismo modo, en pacientes con insuficiencia suprarrenal que reciben terapia de reemplazo con glucocorticoides, la medición del cortisol salival puede ayudar a ajustar la dosis de manera más precisa y a evaluar la eficacia del tratamiento.

En resumen, el presente trabajo demuestra la utilidad del cortisol salival en la evaluación de la función suprarrenal en pacientes con insuficiencia suprarrenal en comparación con el cortisol plasmático siendo el test de ACTH como gold estándar.

7. CONCLUSIONES

- La determinación del cortisol salival a las 8:00 am es una alternativa válida al cortisol basal sérico en el screening de la insuficiencia adrenal.
- Únicamente un 5,8% de la muestra realizó inadecuadamente la toma de cortisol salivar
- La medición de cortisol salivar permite la determinación ambulatoria del ritmo de cortisol y presenta una buena correlación con el cortisol sérico plasmático.
- En nuestra muestra, valores $<0,0975$ ug/dL fueron diagnósticos de IA, mientras que determinaciones $> 0,794$ ug/dL descartaron la IA. Estos puntos de corte evitarían un 20,0% de los test de ACTH.
- La determinación de cortisol salivar a las 13:00, 18:00 y 24:00 no identificaron adecuadamente a los pacientes con IA, y se vieron artefactuados en aquellos pacientes en tratamiento con HC hasta 12 horas previas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Oster H, Challet E, Ott V, Arvat E, de Kloet ER, Dijk DJ, Lightman S, Vgontzas A, Van Cauter E. The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. *Endocr Rev.* 2017 Feb 1;38(1):3-45. doi: 10.1210/er.2015-1080. PMID: 27749086; PMCID: PMC5563520.
2. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults - UpToDate.
3. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults - UpToDate.
4. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 1 de marzo de 2015;3(3):216-26.
5. Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(22):2328-39.
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de febrero de 2016;101(2):364-89.
7. Elder CJ, Sachdev P, Wright NP. The short Synacthen test: a questionnaire survey of current usage. *Archives of Disease in Childhood.* 2012;97(10):870-3.
8. Naykky Singh Ospina, Alaa Al Nofal, Irina Bancos, Asma Javed, Khalid Benkhadra, Ekta Kapoor, Aida N. Lteif, Neena Natt, M. Hassan Murad, ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 427–434,
9. Anjana A. Nalla GMK Gerda Thomsen, Frokjaer VG. The effect of storage conditions on salivary cortisol concentrations using an Enzyme Immunoassay. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 2015;75(1):92-5.
10. Gómez JRR, García ML, Quesada MET, Bueno MVG, Ferré JF, López CS, et al. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.*
11. Brandon P Galm, Nidan Qiao, Anne Klibanski, Beverly M K Biller, Nicholas A Tritos, Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 6, June 2020, Pages 2081–2094,
12. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, Mermejo LM, Castro M, Moreira AC. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):2045-51. doi: 10.1210/jc.2013-4262. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24628557
13. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, Victor M. Montori, The Diagnosis of Cushing's

Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1526–1540

14. Debono M, Elder CJ, Lewis J, Fearnside J, Caunt S, Dixon S, et al. Home Waking Salivary Cortisone to Screen for Adrenal Insufficiency. *NEJM Evidence*. 2023;2(2):EVIDoaa2200182.

15. Araujo Castro M, Currás Freixes M, de Miguel Novoa P, Gracia Gimeno P, Álvarez Escolá C, Hanzu FA. Guía para el manejo y la prevención de la insuficiencia suprarrenal aguda. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2014;61:53-60.

16. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de febrero de 2016;101(2):427-34.

17. Novoa P de M, Vela ET, García NP, Rodríguez MM, Guerras IS. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto.

18. Restituto P, Galofré JC, Gil MJ, Mugueta C, Santos S, Monreal JI, et al. Advantage of salivary cortisol measurements in the diagnosis of glucocorticoid related disorders. *Clinical Biochemistry*. 2008;41(9):688-92.

9. PÓSTER



EVALUACIÓN DEL CORTISOL SALIVAR COMO TEST DIAGNÓSTICO EN LA INSUFICIENCIA ADRENAL FRENTE AL TEST DE ESTÍMULO CON ACTH

AUTOR: PAULA MARTÍN SANTOS TUTOR: GONZALO DÍAZ SOTO

GRADO EN MEDICINA. UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN.
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.



INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal es una patología potencialmente letal, especialmente en fase aguda, por lo que es imprescindible el diagnóstico precoz, así como la instauración de tratamiento sustitutivo ante la sospecha de la misma

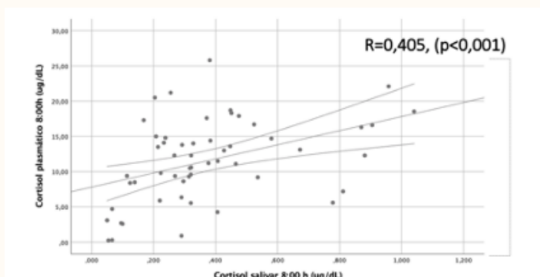
El test diagnóstico de elección es el test de estimulación con ACTH o test de Synacten.

OBJETIVOS

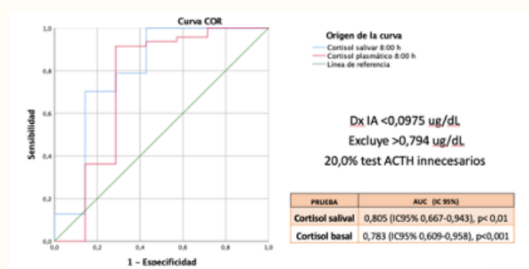
El objetivo de este estudio es analizar la utilidad del cortisol salivar en el diagnóstico de insuficiencia adrenal en la práctica clínica real, así como evaluar la correlación con los niveles plasmáticos, el ritmo de cortisol, y la influencia de la terapia sustitutiva con hidrocortisona (HC).

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 69 sujetos, (58,5% mujeres, 23,2% evaluados por insuficiencia adrenal) con una edad media $52,0 \pm 15,8$ años. El 5,8% fueron excluidos por fallos en la recogida de la muestra.

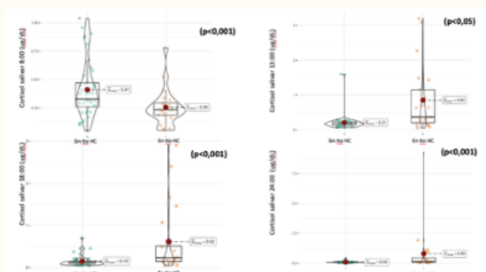


Gráfica 1: correlación cortisol plasmático vs salivar



Gráfica 2: rendimiento diagnóstico del cortisol plasmático y salivar a las 8:00 h

CONCLUSIONES



Gráfica 3: cortisol salivar en tratamiento con hidrocortisona

- La determinación del cortisol salivar a las 8:00 am es una alternativa válida en el screening de la insuficiencia adrenal.
- Únicamente un 5,8% de la muestra realizó inadecuadamente la toma de cortisol salivar
- La medición de cortisol salivar permite la determinación ambulatoria del ritmo de cortisol y presenta una buena correlación con el cortisol sérico plasmático.
- En nuestra muestra, valores $<0,0975$ ug/dL fueron diagnósticos de IA, mientras que determinaciones $> 0,794$ ug/dL descartaron la IA. Estos de punto de corte evitarían un 20,0% de los test de ACTH.
- La determinación de cortisol salivar a las 13:00, 18:00 y 24:00 no identificaron adecuadamente a los pacientes con IA, y se vieron artefactuados en aquellos pacientes en tratamiento con HC hasta 12 horas previas.

BIBLIOGRAFÍA

