

Artículos Originales

Cortisol plasmático basal matinal como predictor de indemnidad del eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal

Erika Díaz V.¹, Amanda Ladrón de Guevara H.¹, Marisol García M.², Nelson Wohlk G.^{2,3,4,5}.

Basal morning serum cortisol for the assessment of Hypothalamic, Pituitary Adrenal axis function

Hospital San Juan de Dios¹, Hospital del Salvador², INCA³, IEMA⁴, Universidad de Chile⁵.

Correspondencia a:

Dra. Erika Díaz Vargas

Huérfanos 3255.

Santiago, Chile.

e-mail: ikadoc@gmail.com

Recibido el 22 de agosto, 2008.

Aceptado el 08 de septiembre, 2008.

Fuente de Apoyo: Laboratorio IEMA

(Efectuó mediciones de cortisol basal y post ACTH, aporte de las ampollas de ACTH y no influyó en diseño ni texto del artículo)

Background: The study of hypothalamic, pituitary adrenal axis function requires complex tests. However, the measurement of basal morning serum cortisol levels may be a simple measure to evaluate this axis. **Aim:** To determine if an isolated morning measurement of basal serum cortisol levels in the absence of stress, may predict the indemnity of the hypothalamic, pituitary adrenal axis. **Material and methods:** Morning cortisol levels in the basal period and 30 minutes after the injection of 50 µg ACTH were measured in 76 patients with a mean age of 52 years (48 females), operated of a pituitary tumor, without Cushing syndrome and not using steroids or oral estrogens. Twenty healthy volunteers with a mean age of 30 years (11 males) were studied as controls. In this last group, the lower limit of normal stimulated cortisol levels was defined as the mean value less two standard deviations and corresponded to 17 µg/dL. **Results:** Based on stimulated cortisol levels, 15% of operated patients had a hypothalamic, pituitary adrenal axis dysfunction. Using cut-off levels of less than 5, 7.5 and 10 µg/dL, basal cortisol levels had a sensitivity for the diagnosis of hypothalamic, pituitary adrenal axis dysfunction of 64, 81 and 100%, respectively. The figures were 100, 95 and 66% for specificity respectively, 100, 75 and 34% for positive predictive value and 94, 97 and 100% for negative predictive value. **Conclusions:** A basal morning cortisol value over 10 µg/dL discards the presence of hypothalamic, pituitary adrenal axis dysfunction and a value lower than 5 µg/dL confirmed alteration in all of the cases.

(**Key words:** ACTH test, adrenal failure, plasma cortisol)

Introducción

La insuficiencia suprarrenal es una patología poco frecuente, independiente si se trate de una etiología primaria, secundaria o terciaria. Su cuadro clínico es variable, dependiendo de la velocidad de instalación. Puede ser asintomática o con compromiso del estado general, baja de peso, dolor abdominal, diarrea, alteraciones metabólicas -como hipoglicemia, hiponatremia o hiperkalemia-, hasta llegar al colapso hemodinámico, por lo tanto, se requiere de una alta sospecha clínica para un diagnóstico y tratamiento oportuno. En la población de riesgo, como son los pacientes con tumores de hipófisis sometidos o no a cirugía, se deben efectuar test diagnósticos de búsqueda antes de la aparición de síntomas. La confirmación de la insuficiencia hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) es vital para el paciente por corresponder a una patología que, en general, tendrá un carácter crónico. Ésta ha sido determinada a través de los test de tolerancia insulínica, metopirona, estimulación con CRH o ACTH sintético con dosis estándar o baja^{1,3}.

Sin embargo, estos tests requieren muchas veces la hospitalización del paciente, el uso de fármacos no siempre disponibles y de centros especializados para efectuarlos. La utilidad de una prueba simple y rápida como la medición aislada de cortisol basal matinal (CB) no ha sido del todo aclarada.

En nuestro estudio, buscamos el valor de corte de CB que permita asegurar la indemnidad del eje HHA en situación de ausencia de estrés en población de riesgo, comparándolo con la respuesta de cortisol al estímulo con ACTH a dosis baja (CP).

Pacientes y Métodos

Entre agosto de 2006 y 2007 se efectuó un estudio prospectivo, evaluando a 107 pacientes del Instituto de Neurocirugía Profesor Asenjo, operados por cualquier tipo de tumor hipofisario, excluyéndose a los con enfermedad de Cushing y a los usuarios de estrógenos orales o corticoides (GE). También se incluyó a 20 voluntarios sanos sin patología hipofisaria y sin uso de fármacos que in-

Cortisol plasmático basal y función suprarrenal

terfirieran en el metabolismo del cortisol (GS). En ambos grupos se midió en sangre, entre las 8.00 y las 9.00 h, CB y cortisol 30 min después de una inyección iv de 50 μg de ACTH (CP), en situación de ausencia de estrés. La medición en el GE se efectuó en el post operatorio alejado (>2 meses). La normalidad del eje HHA fue definida en base a la mediana del CP menos 2 desviaciones estándar (DS) en el grupo GS. El cortisol se midió por método de quimioluminiscencia (Immulate, DPC, dispersión de referencia 5-25 $\mu\text{g}/\text{dL}$). El coeficiente de variación intraensayo para cortisol varía entre 8,2 y 9,4%.

Resultados

De los 107 pacientes del GE, 74 cumplieron los criterios de inclusión. El 63,5% eran mujeres con edad promedio de 51,9 años (dispersión 25 a 77). El 56,8% había sido operado de un tumor hipofisario no funcionante, 27% de acromegalia y 9,5% de prolactinoma. El promedio de CB fue 10,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (95% IC: 9,4 - 11,3) y CP de 21,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (95% IC: 20,2 - 23,4).

De los 20 voluntarios del GS hubo 11 hombres con edad promedio de 30 años (dispersión 15 a 68). El CB promedio fue de 13,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (95% IC: 11,8 - 15,7) y el de CP 25,2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (95% IC: 23,2 - 27). La normalidad del eje HHA correspondió a un CP igual o mayor a 17 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Del GE, 11 pacientes (14,9%) presentaron insuficiencia del eje HHA según el nivel de corte señalado. Al comparar el CB de los pacientes sin y con insuficiencia suprarrenal utilizando el test "t" de student para muestras independientes, se confirmó la diferencia entre ambos grupos: $t = 5,3$ ($p < 0,005$) siendo los promedios de 11,64 y 4,84 $\mu\text{g}/\text{dL}$, respectivamente (Figura 1).

Al dividir los valores de CB según cortes en 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 7,5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, para determinar insuficiencia suprarrenal, la sensibilidad fue de 64, 81 y 100%, respectivamente; la especificidad a su vez fue de 100, 95 y 66%, respectivamente; el valor predictivo positivo 100, 75 y 34% y el valor predictivo negativo 94, 97 y 100%, respectivamente.

Finalmente, utilizando las curvas ROC, se buscó el mejor punto de corte, correspondiendo éste a 7,9 $\mu\text{g}/\text{dL}$, cifra que otorga un 88% de sensibilidad y 93% de especificidad (Figura 2).

Discusión

El test mejor validado para determinar la indemnidad del eje HHA es el de tolerancia insulínica (ITT) con un nivel de corte entre 18 a 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Sin embargo, se requiere hospitalizar al paciente y también es discutible su uso en niños y en pacientes con enfermedad cardiovascular. Puntos de corte semejantes se han obtenido en estudios que utilizan ACTH a bajas dosis, la cual produce un gra-

do de estimulación semejante al ITT^{1,3}.

Nuestro estudio evaluó en primer lugar a un grupo de voluntarios sanos a los cuales se les efectuó medición de CB y CP. En ellos confirmamos que la normalidad del eje HHA fue determinada por un nivel de 17 $\mu\text{g}/\text{dL}$, semejante a lo planteado a través de otros test e investigaciones con voluntarios sanos⁴.

En segunda instancia, efectuamos las mismas mediciones (CB y CP) a un grupo en riesgo de insuficiencia suprarrenal secundaria, encontrando que en el 85% de ellos existía indemnidad del eje al tener un CP mayor o igual a 17 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Los promedios en el CB de los pacientes con y sin insuficiencia suprarrenal fueron muy diferentes ($p < 0,005$) lo que nos permitió buscar una correlación entre el nivel de CB y CP, encontrando en todos los casos de insuficiencia del eje HHA que el CB era menor de 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y cuando existía indemnidad del eje, éste era mayor de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Hägg, encontró niveles de 3 y 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ al comparar CB con la máxima concentración de cortisol durante el test de tolerancia insulínica en población semejante para determinar insuficiencia e indemnidad del eje respectivamente⁵. Para Lee, estos niveles fueron de 4 y 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ al comparar el cortisol basal con el cortisol post ACTH a bajas dosis, semejante a nuestro trabajo⁶.

La ventaja de haber determinado estos puntos de corte en el CB es que una muestra aislada en situación ausente de estrés, en población de riesgo, permite en el 66% de los casos efectuar un diagnóstico preciso en cuanto a la situación del eje HHA y sólo en un 34% se necesita un test complementario, por ejemplo, test de ACTH a bajas dosis.

Finalmente, encontramos que el mejor punto de corte en el CB para determinar indemnidad del eje HHA fue 7,9 $\mu\text{g}/\text{dL}$, cifra que resulta del análisis de las curvas ROC, lo cual aporta una clara ventaja en relación a estudios semejantes, en que este valor no había sido determinado. Con este nivel de corte, la sensibilidad alcanza el 88% y la especificidad el 93%.

En conclusión, en el 66% de los casos la medición aislada del CB permite efectuar un diagnóstico en cuanto a la indemnidad del eje HHA, de modo que si el valor es menor de 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ se plantea la insuficiencia y si es mayor de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ la indemnidad de él. El mejor punto de corte corresponde a 7,9 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Agradecimientos

Al Laboratorio IEMA por el financiamiento de este estudio y al neurocirujano Dr. David Rojas, que nos facilitó la base de datos de los pacientes operados. Al Sr. Gabriel Cavada por su inestimable ayuda en el análisis estadístico.

Artículos Originales

Figura 1. Comparación del cortisol plasmático basal y post ACTH en grupos sin y con insuficiencia suprarrenal secundaria.

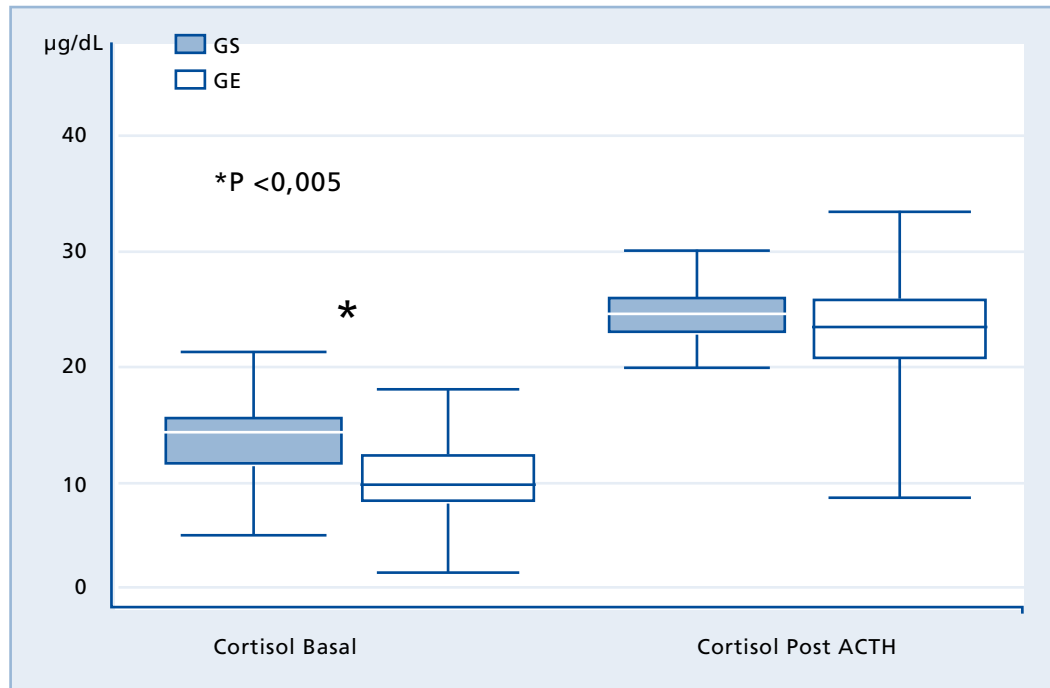
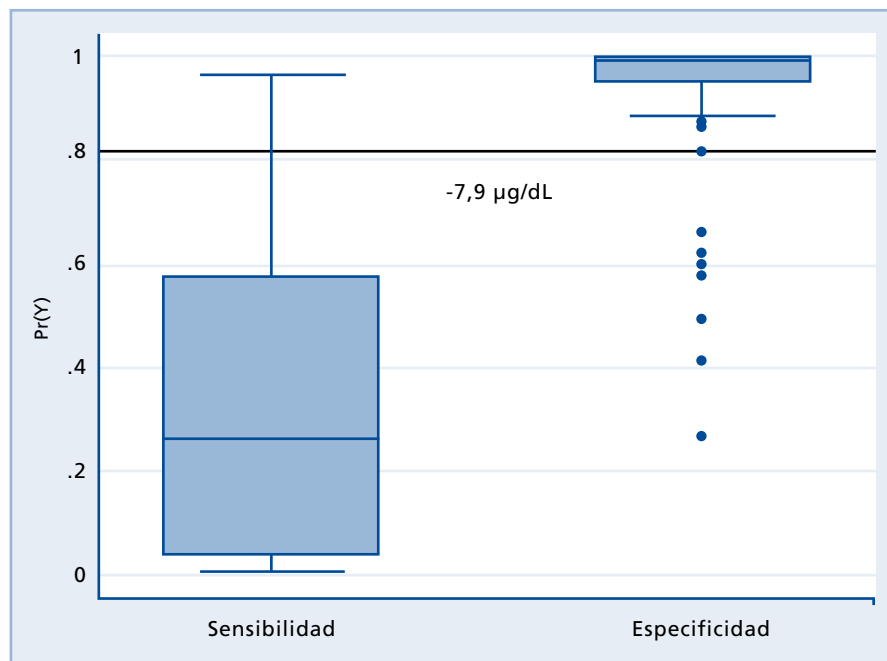


Figura 2. Sensibilidad y especificidad del cortisol plasmático basal según el criterio de corte a 7,9 µg/dL.



Cortisol plasmático basal y función suprarrenal

Referencias

1. Maghnie M., Uga E., Temporini F., Di Jorgi N., Secco A., Tinelli C., et al. 2005 Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation test. *Eur J Endocrinol* 152: 735-741.
2. Maguire A., Biesheuvel C., Ambler G., Moore B., McLean M., Cowell C. 2008 Evaluation of adrenal function using the human corticotrophin-releasing hormone test, low dose Synacthen test and 9am cortisol level in children and adolescents with central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68: 683-691.
3. Courtney CH., McAllister AS., McCance DR., Bell PM., Hadden DR., Leslie H., et al. 2000. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose Synacthen test with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53: 431-436.
4. Alia P., Villabona C., Gimenez TO., Sospedra E., Solert J., Navarro A. 2006 Profile, mean residence time of ACTH and cortisol responses after low and standard ACTH test in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 65: 346-351.
5. Hägg E., Aasplund K., Lithner F. 1987 Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 26: 221-226.
6. Lee M., Won J., Lee T., Yang H., Lin H., Tang K. 2002. The relationship between morning serum cortisol and the short ACTH test in the evaluation of adrenal insufficiency. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 65: 580-587.