

Artículo original

Eficiencia diagnóstica del cortisol salival matutino en la evaluación de la recuperación del eje adrenal en niños con indicación de suspender un tratamiento corticoideo prolongado

Diagnostic accuracy of morning salivary cortisol in the assessment of adrenal axis recovery in children after prolonged glucocorticoid therapy

Premio Accésit. XXXIII Jornadas del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez 2024

Melina Rocío Gil^a, Constanza Debernardi Santillán^b, Luciana Daga^c, María Eugenia Rodríguez^d, Solange Rosenbrock^e, Víctor Demarchif^f, Verónica Ambao^g, Andrea Arcari^h, María Gabriela Ropelatoⁱ, Analía Freire^j, María Gabriela Ballerini^k

Resumen

Introducción: La administración prolongada de glucocorticoides (GC) induce la inhibición profunda del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA). Antes de suspender la terapia en forma definitiva, es necesario evaluar la recuperación del eje adrenal mediante la determinación de cortisol. En un estudio previo, la medición de cortisol salival matutino (CSm) $\geq 5,0$ nmol/L presentó un 25% de resultados falsos negativos (FN), y un 1,8% resultados falsos positivos (FP). **Objetivo:** Determinar si cambios pre-analíticos en la toma de muestra de saliva mejoran la eficiencia diagnóstica (ED) del CSm en niños que recibieron corticoterapia prolongada (TCP). **Sujetos y métodos:** Estudio prospectivo, de validación diagnóstica aprobado por el Comité de Ética del HNRG, que incluyó niños que recibieron TCP por >4 semanas. La prueba de referencia para determinar la recuperación del eje adrenal fue un cortisol sérico matinal ≥ 193 nmol/L; la prueba índice constituyó el promedio de 2 muestras de CSm obtenidas por salivación espontánea el mismo día de la extracción de sangre. El corte para el CSm se determinó mediante curva ROC. Las principales medidas de resultados fueron la Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo (VP)

a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181

b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872

c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X

d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324

e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X

f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918

g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530

h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594

k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

positivo (P) y negativo (N). El cortisol en suero y en saliva se midió por electroquimioluminiscencia (ECLIA). **Resultados:** Participaron 47 niños con una media de edad de 11,7 años; de ellos, 33/47 recuperaron el eje. El punto de corte para CSm fue $\geq 4,1$ nmol/L, con una S: 0,78 (IC 95%: 0,61-0,89), E: 1,0 (0,83-1,0), VPP: 1.0 (0,87-1,0) y VPN: 0,73 (0,54-0,86). Siete niños tuvieron resultados falso negativos, y ninguno presentó resultado falso positivo. La ED fue del 86,5%. **Conclusión:** La medición de CSm mediante el método ECLIA es un biomarcador útil y no invasivo que permite establecer con certeza la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en niños que recibieron TCP. Las medidas pre-analíticas implementadas permitieron establecer el punto de corte de 4,1 nmol/L, incrementando la eficiencia diagnóstica al 86,5%.

Palabras clave: glucocorticoides, Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal, cortisol, saliva, pediatría

Abstract

Introduction: Receiving prolonged corticosteroid therapy (PCT) causes inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). Before definitive suspension of the therapy, it is necessary to evaluate the recovery of the adrenal axis through cortisol measurement. In a previous study, measurement of morning salivary cortisol (mSC) ≥ 5.0 nmol/L had a 25% false negative (FN) and 1.8% false positive (FP) results. **Objective:** To determine whether pre-analytical changes in saliva sampling improve the diagnostic efficiency (DE) of mSC in children receiving PCT. **Subjects and methods:** Prospective, diagnostic validation study, approved by the Comité de Ética HNRG, including children receiving PCT for >4 weeks. Reference test for determination of adrenal axis recovery was serum cortisol ≥ 193 nmol/L; index test was the average of 2 samples of mSC obtained by spontaneous salivation the same day of blood extraction. Cut off for mSC was determined by ROC curve. Main results were sensibility (S), specificity (E), positive and negative predictive value (PPV, NPV). Serum and saliva cortisol were measured by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). **Results:** 47 children with a mean age of 11.7 years participated in the study. Only 33/47 children recovered the axis. The cut-off point for mSC was ≥ 4.1 nmol/L, with sensitivity: 0.78 (95% CI: 0.61-0.89), specificity: 1.0 (0.83-1.0), PPV: 1.0 (0.87-1.0) and NPV: 0.73 (0.54-0.86). There were 7 FN results, with no FP. The DE was 86.5%. **Conclusion:** Measurement of mSC using ECLIA constitutes a useful and non-invasive biomarker that confirms with certainty the recovery of HPA axis in children who received PTC. The pre-analytical changes that were

- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

implemented allowed us to establish a mSC cut-off ≥ 4.1 nmol/L, increasing the diagnostic efficiency to 86,5%.

Key words: glucocorticosteroids, hypothalamic-hypophysal-adrenal axis, cortisol, saliva, pediatrics

Introducción

La administración de glucocorticoides (GC) en dosis suprafisiológicas es una indicación frecuente en niños debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Los mismos son utilizados en el tratamiento de diferentes entidades de causa autoinmune, oncológica, post-transplante, afecciones del sistema respiratorio, entre otros.^{1,2} La administración prolongada de GC produce la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) debido a la inhibición de la producción endógena del factor hipotalámico de liberación de ACTH (CRH) y de la ACTH hipofisaria, lo cual conduce a una disminución de la síntesis endógena de cortisol y la pérdida de su ritmo circadiano de secreción característico.¹⁻³

La suspensión abrupta del GC puede poner al paciente en riesgo de desarrollar insuficiencia adrenal secundaria.^{4,5} Por esta razón, con la mejora del trastorno subyacente y la indicación de suspensión del tratamiento, se planifica una reducción gradual de la dosis del GC hasta alcanzar valores fisiológicos, la cual puede variar entre 7,5 y 12 mg/m²/día, y debe mantenerse durante por lo menos un mes. Pasado este periodo se suspende el GC 48 h y se lleva a cabo la evaluación bioquímica que permite estimar si el paciente reactivó el eje adrenal y se puede realizar la suspensión segura del GC.

La confirmación bioquímica de la reactivación del eje HPA es esencial para la interrupción del tratamiento.¹ Es importante tener en cuenta que el valor de corte o *cut-off* para el

- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

cortisol basal no está consensuado en pediatría.⁶ Por otro lado, los métodos utilizados para la determinación de cortisol en suero miden la concentración total circulante (fracción unida a su proteína específica de transporte llamada "*cortisol binding protein*" y la fracción libre), con lo cual puede conducir a una interpretación incorrecta de la falta de capacidad de secreción de cortisol en pacientes con alteración de las proteínas de transporte (patología renal con pérdida de proteínas, síndromes de desnutrición crónica y patologías hepáticas severas con falla en la síntesis de proteínas).⁴

Alternativamente, la posibilidad de medir la fracción libre podría superar esta dificultad y permitir la medición segura y la evaluación de la reactivación del eje adrenal en todos los pacientes que recibieron terapia prolongada con corticoides (TCP). Es importante destacar, que el tiempo en el cual cada individuo reactiva el eje HPA es variable,⁵ siendo en ocasiones necesaria la reevaluación del cortisol sérico, lo que implica una nueva extracción de sangre.

La saliva constituye una muestra de obtención no invasiva, que evita el procedimiento de la punción venosa y brinda la posibilidad de la recolección de múltiples muestras, lo cual constituye una ventaja especialmente para la población pediátrica.^{7,8} Por otro lado, la saliva es útil en la evaluación de moléculas que presentan un ritmo circadiano de secreción como el cortisol ya que la obtención de más de una muestra puede realizarse en forma ambulatoria y ser entregadas al laboratorio al día siguiente.⁸

El cortisol pasa de la sangre a la saliva por difusión pasiva, siendo el cortisol salival (CS) alrededor del 65-75% de la fracción libre de cortisol en circulación y un 2-4% del cortisol total.⁸ En las glándulas salivales, el cortisol rápidamente se metaboliza a cortisona por acción

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

de la enzima 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) tipo 2, alcanzando la concentración de cortisona en saliva una relación 4:1 respecto a la concentración del CS.⁹ En un estudio previo, nuestro grupo demostró que la medición de cortisol salival matutino (CSm) $\geq 5,0$ nmol/L confirmaba la reactivación del eje HPA con un valor predictivo positivo del 97% mediante una muestra menos invasiva, lo cual evitaba la disconformidad inherente a la extracción de sangre.¹¹ Sin embargo, un 25% de los niños presentaron resultados falsos negativos (lo cual implicaba revalorar con otra muestra de saliva al mes), y un 1,8% falsos positivos (situación de riesgo para el paciente si se toma la decisión de suspender la administración del GC).

El mencionado estudio implicaba la obtención de una única muestra de saliva en ayunas que era obtenida en el laboratorio el mismo día de la extracción de sangre para evaluación del cortisol sérico matinal. La eficiencia (ED) del CSm de esta estrategia diagnóstica fue del 73%, con un valor predictivo positivo del 97%. En el proceso global de determinación de estudios en el laboratorio, es importante destacar que la ocurrencia de errores corresponde en su mayoría a fallas en la etapa pre-analítica, que involucra las indicaciones a pacientes, el ingreso del paciente al sistema informático del laboratorio, la toma de muestra en forma adecuada y su identificación inequívoca, entre otros.¹¹

En este sentido, teniendo control sobre las variables informáticas del proceso, creemos que una explicación posible del hallazgo de un importante número de resultados falso negativos del trabajo previamente publicado,¹¹ podía deberse al procedimiento de toma de muestra de saliva.

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Basados en la hipótesis que modificaciones en la obtención de la muestra de saliva mejora el desempeño diagnóstico de la prueba CSm, nos propusimos evaluar si la implementación de cambios en el procedimiento general pre-analítico permite incrementar la eficiencia diagnóstica de cortisol salival matutino en la valoración de la recuperación del eje HPA en niños que recibieron TCP.

Sujetos

Se realizó un estudio prospectivo de validación diagnóstica. El estudio tuvo como criterios de inclusión, niños entre 2 a 17 años, que hubieran recibido GC exógenos por un período prolongado (mayor de 4 semanas), que se encontraran en seguimiento en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, y cuyo padre/madre o tutor y/o los niños y adolescentes firmaran el consentimiento/asentimiento informado según correspondiera de acuerdo con la edad.

Se consideraron como criterios de exclusión el uso de GC tópicos o inhalatorios, enfermedad infecciosa al momento del estudio o rinitis alérgica (el moco constituye un interferente en la medición de moléculas en saliva), o la presencia de heridas en la cavidad bucal o en labios (la hemólisis interfiere en la medición de cortisol).

El protocolo de suspensión de la TCP siguió las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹ El mismo contempló una primera etapa de descenso gradual del GC, con la disminución de la dosis un 25% de manera semanal hasta alcanzar la dosis equivalente a la dosis fisiológica de hidrocortisona (7,5 a 12 mg/m²/día). La misma se mantuvo durante 1 mes

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°:0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

como mínimo, y finalmente, se suspendió momentáneamente 48 horas previas a la evaluación bioquímica del eje HPA. Durante el protocolo de descenso, el médico indicó pautas de alarma al paciente ante la presencia de signos incipientes de insuficiencia suprarrenal (por ejemplo, decaimiento, taquicardia, sudoración, hipotensión), así como de exacerbación de la enfermedad de base.

Estas mismas pautas de alarma se le indicaron al paciente, aún en aquellos en los que se constató bioquímicamente la recuperación del eje HPA, y se mantuvieron vigentes por un lapso posterior de 12 meses desde la suspensión definitiva de la corticoterapia. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) como el peso (Kg)/talla² (m²), y el *score* de desviación estándar (SDE) de talla según tablas argentinas.

Métodos

Procedimiento de obtención de muestras de saliva y suero

Los pacientes que estaban en condiciones de realizar la evaluación bioquímica del eje HPA, recibieron por parte del médico endocrinólogo las indicaciones por escrito que consistieron en presentarse con un ayuno de 8 h, evitar la realización de actividad física de esfuerzo 12 h previas a la toma de muestra y el cepillado de dientes, debiendo concurrir al laboratorio a las 8:00 h (horario en el cual se espera las concentraciones más elevadas de cortisol durante el día debido al ritmo circadiano de cortisol característico).

El procedimiento pre-analítico de toma de muestra de saliva consistió en: (1) un enjuague bucal con agua previo a la salivación, y (2) la obtención de 2 muestras de saliva.

- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

En primera instancia se solicitó que el niño realice un enjuague bucal con agua que fue supervisado por el padre/madre o tutor, y en presencia del personal bioquímico y de enfermería. Se solicitó al niño/a que obtenga la primera muestra de saliva (CS1) mediante salivación espontánea (escupir), la cual se recogió en un tubo plástico con base cónica. El volumen de saliva debía cubrir la superficie del cono que corresponde aproximadamente a 1 mL de saliva.

Posteriormente se realizó la extracción de sangre para la medición de cortisol sérico (prueba de referencia), y a continuación se obtuvo la segunda muestra de saliva (CS2) mediante el mismo procedimiento de salivación espontánea. El proceso de toma de muestra se completó en un intervalo de 20-25 minutos aproximadamente. Las muestras de saliva se conservaron en freezer a -20°C hasta su procesamiento (tiempo de conservación entre 2 a 7 días). El día de la medición del cortisol las muestras se descongelaron a temperatura ambiente y se centrifugaron a 3500 rpm durante 15 minutos en la centrífuga refrigerada (4°C).

El cortisol salival se midió en el sobrenadante luego de transferirlo a otro tubo y se descartó el pellet. El cortisol se determinó en suero y en saliva mediante un inmunoensayo con señal electroquimioluminiscente (ECLIA) en autoanalizador COBAS e402 de ROCHE.

El método cortisol en saliva por ECLIA presenta un límite de cuantificación (LLoQ) de 2 nmol/L (obtenida en nuestro laboratorio mediante procedimientos estandarizados de la guía del *Clinical Laboratory Standard Institute*), coeficientes de variación (CV) intraensayo (CVi) de 2,0% y 1,5% para un nivel de concentración de 11,0 nmol/L y 29,2 nmol/L, respectivamente, usando controles comerciales de tercera opinión (Precicontrol salival de Roche; lote n° 712396/97).

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

El método de cortisol en suero por ECLIA presenta un LLoQ de 0,2 µg/dL, con CVi de 1,6% y 2,3% en los niveles de concentración de 3,0 µg/dL, 17,4 µg/dL (Biorad Lyphochek Immunoassay Plus Control Bio-Rad; lote nº 40430), respectivamente. En ambos métodos, los CV interensayos fueron <3,0%.

En la extracción de sangre también se obtuvo una muestra en tubo con EDTA para la medición de la concentración plasmática de ACTH. Se usó un método automatizado con señal quimioluminiscente en el autoanalizador Siemens IMMULITE XPi. El mismo presenta un LLoQ= 5 pg/mL y CV intra- e inter-ensayos < 7%. Se consideró un valor de ACTH normal a una concentración ≥ 10 pg/mL.

Metodología de investigación de la ED del CSm

La prueba de referencia para evaluar si el niño había reactivado su eje HPA fue la concentración de cortisol sérico, mientras que el cortisol salival fue la prueba en evaluación o *index test*. Se consideró reactivación del eje adrenal si la concentración de cortisol en suero fue ≥193 nmol/L (que correspondía a ≥7 µg/dL), o que no había reactivado si el cortisol sérico fue <193 nmol/L (<7µg/dL).

Este corte se fundamenta en estudios previos del equipo de trabajo,⁹ valor corregido por el error total aceptable del método de cortisol que según su variabilidad biológica¹⁰ del 28,5%.

- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº:0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID Nº: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética (N° C.E.I. 22.09) y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

Todos los procedimientos de este estudio se llevaron a cabo bajo las normas éticas que rigen las investigaciones en humanos, enumeradas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) y sus actualizaciones.

Estadística

El cálculo del tamaño muestral fue de 40 niños como mínimo, basado en datos previos de nuestro grupo de trabajo¹¹ (nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 85%, y una proporción de respuestas adecuadas de reactivación del eje HPA de por lo menos 65%). Se usó el test de normalidad de Shapiro-Wilkins para evaluar la distribución de las variables. Se evaluó la correlación entre cortisol sérico y salival utilizando el test de Spearman.

Con el fin de comparar la concentración de CSm en la primera muestra de saliva (CS1) y la obtenida posterior a la extracción, (CS2), se usó un T-test pareado. Mediante el estudio de curvas ROC (*Receiver operating characteristic curves*) se determinó el punto de corte o *cut-off* más adecuado del CSm para determinar la reactivación del eje HPA.

Se obtuvo para dicho valor, las medidas de resultados fueron el área bajo la curva, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%.

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

La eficiencia diagnóstica se calculó como la suma de verdaderos positivos y verdaderos negativos sobre el número de muestras totales. En todos los casos se consideró una significancia estadística a un valor de $p < 0,05$.

Resultados

El flujograma de la figura 1 muestra la cohorte de niños que fueron incluidos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Aceptaron participar 50 niños, de los cuales 3 fueron eliminados de análisis debido a: dificultad para obtener la muestra de saliva en 2 niños y 1 por presentar una intercorriencia respiratoria.

El 33,3% de los pacientes derivados para suspensión del tratamiento e ingresados en el estudio fueron derivados a la División de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez provenientes del Servicio de Reumatología, seguido por Hematología y Neurología (ambos 12,5%) y otros como Dermatología, Nefrología, Neumonología, Hepatología, Oftalmología, Gastroenterología e Inmunología.

Los pacientes estudiados fueron 47 niños, con una edad cronológica (Media \pm DE) de $11,7 \pm 4,0$ años, y se clasificaron en 2 grupos según hubieran reactivado (cortisol sérico ≥ 193 nmol/L) o no (< 193 nmol/L) el eje HPA. Se observó reactivación del mismo en 33 niños (70%) y falta de reactivación en 14 (30%), (figura 1).

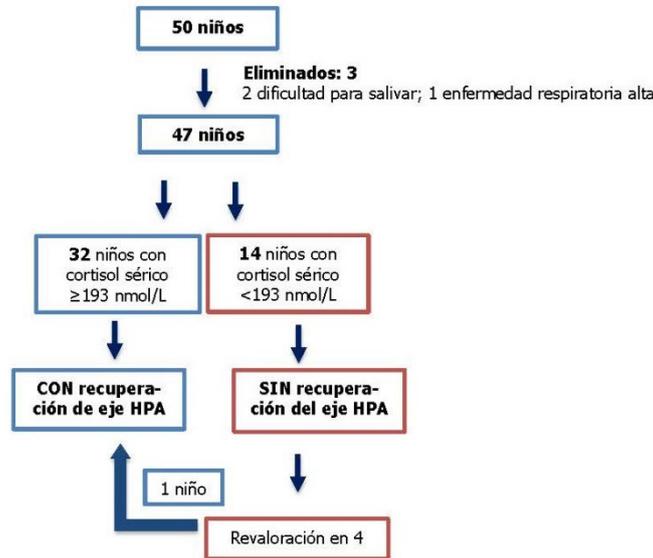
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Figura 1. Flujograma de pacientes pediátricos incluidos en el estudio y clasificados según la concentración de cortisol en suero. HPA: eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.



El procedimiento de evaluación sólo se repitió al mes en 4 niños, entre los cuales sólo 1 mostró reactivación del eje adrenal. En total se analizaron 52 muestras de suero y 104 de saliva (que correspondían a las muestras CS1 y CS2). La concentración de cortisol en suero fue de $296,3 \pm 61,2$ nmol/L en el grupo de niños con recuperación del eje HPA y de $90,2 \pm 70$ nmol/L para el grupo que no lo hizo ($p < 0,0001$).

- Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°:0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1. Los grupos que reactivaron el eje HPA y aquellos que no lo hicieron fueron similares en cuanto a edad, IMC y dosis máxima recibida de GC.

En los niños en los que se constató la reactivación bioquímica del eje adrenal, el tiempo de tratamiento fue menor y presentaron un desvío estándar de talla estadísticamente mayor (tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de los niños incluidos al momento del estudio

Número de pacientes	Reactivación del eje HPA		p
	Con reactivación (33)	Sin reactivación (14)	
Edad (años) [mujer/varón]	11,7 ± 3,9 [24/9]	11,8 ± 4,1 [9/5]	0,89
Peso (SDE)	1,0 (-0,06-1,9)	1,6 (0,8-2,2)	0,36
Talla (SDE)	0,16 ± 1,36	-0,81 ± 1,49	<0,05
IMC (SDE)	1,36 ± 1,43	2,19 ± 1,42	0,07
Dosis máxima (mg/kg/día)	3,0 (1,6-4,1)	4,0 (1,6-5,7)	0,98
Dosis máxima (mg/m ² /día)	106 (48-149)	108 (72-205)	0,97
Periodo de tratamiento (meses)	5 (3-12)	9 (6-36)	< 0,01

HPA: eje hipotálamo-hipófiso-adrenal; SDE: score de desvío estándar; IMC: índice de masa corporal. Los datos se presentan como mediana y rango del 1° y 3° intercuartilo para las variables que no siguen distribución de Gauss y como media ± DE para aquellas que siguen una distribución normal.

La figura 2 muestra la concentración individual de la ACTH plasmática, y del cortisol medido en suero y en las muestras CS1 y CS2 para ambos grupos. La concentración de ACTH

- Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

fue significativamente mayor en los pacientes que recuperaron el eje [mediana (intercuartil): 22 (17-98) pg/mL] respecto del grupo de niños que no lo hicieron [13 (10-77) pg/mL], $p < 0,0001$; figura 2A. El test pareado para la concentración de CS expresada no fue estadísticamente diferente para los niños que recuperaron el eje HPA [CS1: 5,0 (3,8-7,6) versus CS2: 6,3 (5,0-8,0), $p = 0,77$; figura 2B], ni para aquellos que no lo hicieron [CS1: 2,0 (2,0-2,3) versus CS2: 2,0 (2,0-2,5), $p = 0,65$, figura 2C].

La falta de diferencia significativa entre ambas muestras permitió utilizar el promedio de la concentración de las muestras de saliva como una variable integrada de la capacidad de secreción de cortisol en el tiempo de muestreo, que correlacionó en forma positiva y significativa con la concentración del cortisol en suero ($r = 0,82$, $p < 0,0001$). La concentración integrada de CS se utilizó para calcular la eficiencia diagnóstica del CSm. El análisis mediante curva ROC mostró que el valor de corte para $\text{CSm} \geq 4,1$ nmol/L permite establecer la reactivación del eje adrenal en niños que recibieron GC por tiempo prolongado, con un área bajo la curva de 0,97 (IC 95%: 0,95 a 0,99), figura 3. Las medidas principales de resultados se muestran en la tabla 2. La especificidad y el VPP fueron de 1,0 para el corte de 4,1 nmol/L, Tabla 2.

Solo se observaron discordancias en 7 muestras de pacientes que habían reactivado el eje HPA por presentar cortisol sérico ≥ 193 nmol/L, mientras que la concentración de CSm fue inferior al corte de 4,1 nmol/L, lo cual representa una proporción de resultados falsos negativos del 13,4%. Bajo las condiciones del estudio no se obtuvieron resultados falsos positivos. La eficiencia diagnóstica del CSm fue del 86,5% para el valor de corte establecido de 4,1 nmol/L.

-
- Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

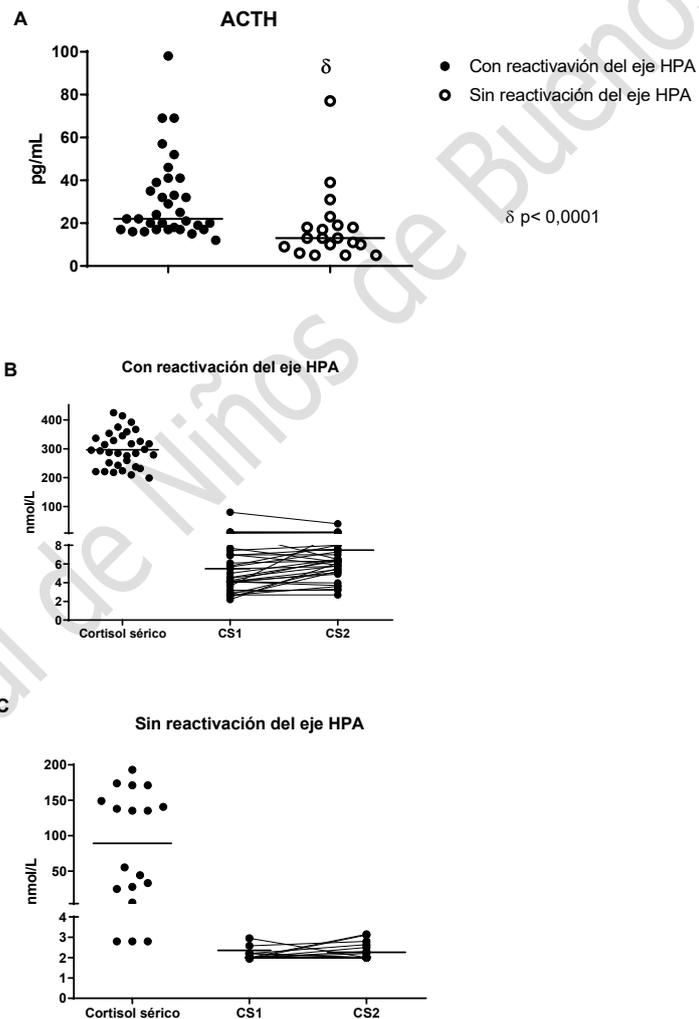
Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Figura 2. Concentración plasmática de ACTH (A), de cortisol en suero y cortisol en saliva para el grupo de niños que reactivó (B) y para el grupo que no reactivó (C) el eje HPA.

En la figura se muestra la media para la concentración de cortisol en suero y la mediana para la concentración de ACTH y cortisol salival. CS1: cortisol salival en la primera muestra de saliva; CS2: cortisol salival en la muestra de saliva obtenida posteriormente a la extracción.



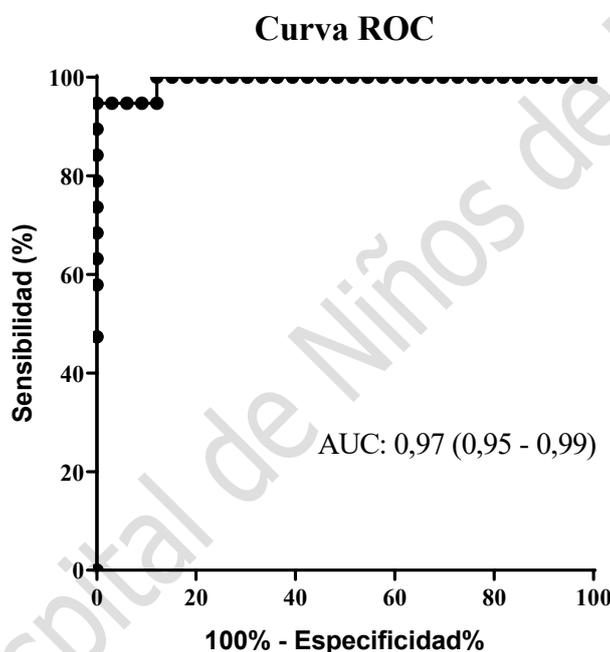
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Figura 3. Curva ROC obtenida para la concentración de cortisol salival matutino.



Se presenta el área bajo la curva con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. AUC: área bajo la curva, del inglés "area under the curve".

- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Tabla 2. Resultados obtenidos por análisis de curva ROC para el valor de corte de CSm $\geq 4,1$ nmol/L

Número de muestras (n)	Cortisol sérico ≥ 193 nmol/L (n= 33)	Cortisol sérico < 193 nmol/L (n= 19)
CSm $\geq 4,1$ nmol/L (n)	26	0
CSm $< 4,1$ nmol/L (n)	7	19
Medidas principales de resultado	Valor	IC95%
<i>Sensibilidad</i>	0,79	(0,61 – 0,91)
<i>Especificidad</i>	1,0	(0,82 – 1,0)
<i>Valor predictivo positivo</i>	1,0	(0,87 – 1,0)
<i>Valor predictivo negativo</i>	0,73	(0,52 – 1,0)

Las medidas de resultados se presentan con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%).

CSm: cortisol salival matutino; ROC: *Receiver operating characteristic*.

Discusión

La insuficiencia adrenal debido a la administración exógena de corticoides en forma prolongada es la causa más frecuente de insuficiencia secundaria del eje HPA.^{1,2} En estos pacientes es fundamental la evaluación bioquímica del eje adrenal antes de suspender los GC en forma definitiva a fin de prevenir el desarrollo de insuficiencia adrenal especialmente durante situaciones de estrés.^{5,6}

El presente estudio demuestra que un cortisol salival ≥ 4.1 nmol/L mediante el método automatizado con señal electroquimioluminiscente (ECLIA) confirma la reactivación del eje HPA luego de la administración prolongada con GC en niños.

La introducción del enjuague bucal con agua y la obtención de dos muestras de saliva permitieron mejorar la eficiencia diagnóstica que alcanzó el 86,5%, con un VPP de 100 %.

a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181

b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872

c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X

d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324

e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X

f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918

g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530

h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594

k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Considerando que la saliva constituye un tipo de muestra de fácil obtención y no invasivo, el presente estudio nos permite proponer al cortisol salival matutino como una herramienta accesible e ideal para la valoración de la reactivación del eje HPA en pacientes pediátricos que recibieron TCP.

La administración prolongada de GC resulta en la inhibición del eje HPA llevando a la incapacidad para responder al estrés con una adecuada secreción de cortisol.^{1,2} Las pruebas funcionales de referencia para la evaluación del eje adrenal como la prueba de hipoglucemia insulínica y la prueba de dosis bajas de ACTH no se utilizan comúnmente en niños, debido a los potenciales efectos adversos que conllevan, lo laborioso de su realización (incluye la admisión e internación del paciente en hospital de día),⁶ y en particular en nuestro país, la dificultad y el costo para obtener la ampolla de ACTH sintética actualmente no disponible en la Argentina.

En consecuencia, en la práctica diaria se utiliza la concentración basal de cortisol sérico matutino para evaluar la reactivación del eje adrenal en pacientes que recibieron TCP.^{1,11} Sin embargo, no existe consenso respecto de qué concentración permite confirmar la recuperación de dicho eje.

Las últimas guías europeas,² establecen que un valor >10 $\mu\text{g/dL}$ de cortisol sérico indica recuperación del eje adrenal y permite suspender el tratamiento con GC de forma segura. Si el cortisol se encuentra entre 5 y 10 $\mu\text{g/dL}$, debería continuarse el tratamiento con dosis fisiológica y repetir el dosaje luego de algunas semanas, mientras que con resultados < 5 $\mu\text{g/dL}$, debería continuarse el GC a dosis fisiológica y repetir el dosaje de cortisol para revalorar el eje adrenal.

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Es importante tener en cuenta los aspectos analíticos propios de la medición de cortisol en diferentes matrices biológicas como el suero, la saliva y la orina, donde puede encontrarse una amplia variabilidad en la concentración medida dependiendo del método usado por los laboratorios. En este sentido, las guías recomiendan revisar los puntos de corte de cortisol sérico ya que pueden variar de acuerdo al método utilizado para medir el cortisol y los protocolos locales de descenso y suspensión de tratamiento GC prolongado.¹¹

En el presente estudio, se utilizó la prueba de referencia de cortisol sérico ≥ 193 nmol/L (7,0 $\mu\text{g/dL}$) para establecer la recuperación del eje adrenal, dato que surge de resultados de estudios previos de nuestro grupo de trabajo considerando los valores de referencia locales,¹³ corregido por el error total del método.

Considerando dicho corte, observamos que 33/47 niños (70,2%) reactivaron el eje HPA y 14/47 (29,7%) no lo hicieron. Se observó que en todos los pacientes que recuperaron el eje adrenal, la concentración de ACTH se encontró en el rango normal (≥ 10 pg/mL), reforzando aún más la recuperación del mismo, mientras que un 50% de los pacientes que presentaron CSm $< 4,1$ nmol/L tuvieron una concentración de ACTH normal, probablemente debido a que la ACTH es el primer parámetro en normalizar.^{5,14}

Los cambios pre-analíticos implementados en el presente estudio (el lavado bucal con agua previo a la toma de las muestras de saliva y la obtención de 2 muestras de saliva) permitieron reducir los resultados falsos positivos a 0 % y disminuyeron los falsos negativos a 13,4 % (la mitad si se compara con la publicación previa).¹¹

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

El lavado bucal previo a la recolección de saliva permitiría disminuir la cantidad de detritus celulares de la cavidad oral que puedan generar interferencias en la medición del cortisol reduciendo así los falsos positivos. La secreción de cortisol presenta una pulsatilidad intrínseca además del ritmo circadiano característico.¹⁵ La obtención de 2 muestras de saliva tuvo como propósito contar con una medida integrada de la secreción de cortisol en el tiempo de muestreo. La falta de diferencias significativas entre ambas muestras de saliva en un mismo paciente permitió considerar la media de las concentraciones de ambas muestras como un biomarcador integrado de la secreción de cortisol en dicho período.

En resumen, los cambios pre-analíticos permitieron reducir el número de falsos negativos a casi la mitad del obtenido previamente (presente estudio: 13,4% versus estudio previo: 25%),¹¹ y lo que resulta de mayor impacto para la decisión clínica fue eliminar los resultados falsos positivos.

El método ECLIA presenta ventajas para la medición de cortisol en comparación a otros inmunoensayos, como una adecuada sensibilidad para determinar concentraciones bajas con elevada precisión, es reproducible ya que tiene coeficiente de variación bajos, la medición requiere un pequeño volumen de muestra (20 µL; ideal en población pediátrica) y permite obtener resultados en 18 minutos para la toma rápida de decisión médica. Sin embargo, un 13% de los pacientes presentaron resultados falsos negativos lo cual implica repetir el procedimiento manteniendo las dosis fisiológicas durante un mes y volver a obtener las muestras de saliva.

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Una posible explicación puede ser la rápida metabolización del cortisol a cortisona en las glándulas salivales, la cual se ha demostrado 4 veces superior que la de cortisol en saliva.⁹ Consideramos que las fortalezas de este trabajo son su diseño prospectivo, el uso de un protocolo estandarizado de descenso de glucocorticoides y el tamaño muestral alcanzado.

Conclusión

La medición de cortisol salival matutino mediante el método ECLIA es un biomarcador útil y no invasivo que permite establecer con certeza la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en niños que recibieron corticoterapia prolongada.

Las medidas pre-analíticas implementadas permitieron establecer el punto de corte de 4,1 nmol/L, incrementando la eficiencia diagnóstica al 86,5% de esta prueba.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los técnicos de laboratorio Silvina González, Mónica Campos, Carina Morelli y Guillermo del Valle, al enfermero Luis Salazar, la coordinadora enfermera Santa Cabral por su excelente dedicación asistencial diaria y profesionalismo.

También agradecen al asesor de calidad del Laboratorio de Endocrinología, Bioq. Patricia Bedecarrás.

- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

Bibliografía

1. Comité Nacional de Endocrinología. Consideraciones para una corticoterapia segura. Arch Argent Pediatr 2018; 116 Supl 3:s71-s76 . DOI: 10.5546/aap.2018.s71
2. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2024; 190(5):G25-G51. doi: 10.1093/ajendo/lvae029.
3. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, et al. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. Int J Mol Sci. 2017; 18 (10): 2201.
4. Paragliola RM, Corsello SM. Secondary adrenal insufficiency: From the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. Minerva Endocrinol. 2018; 43(2):183–97.
5. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ. 2021; 374:n1380.
6. Mendoza-Cruz AC, Wargon O, Adams S, et al. Hypothalamic-pituitary- adrenal axis recovery following prolonged prednisolone therapy in infants. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(12):1936–40.
7. Gröschl M. Current status of salivary hormone analysis. Clin Chem. 2008; 54(11):1759-69.
8. Jessop DS, Turner-Cobb JM. Measurement and meaning of salivary cortisol: A focus on health and disease in children. Stress 2008; 11(1): 1-14.
9. Blair J, Adaway J, Keevil B, et al. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017; 24(3):161-168.
10. <https://westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/biodatabase1.html>
11. Ballerini MG, Freire AV, Rodríguez ME, et al. Diagnostic Accuracy of Morning Salivary Cortisol in the Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Recovery after Prolonged Corticosteroid Therapy in Children. Horm Res Paediatr. 2024; 97(1):53-61.
12. Nordin N, Ab Rahim SN, Wan Omar WFA, et al. Preanalytical Errors in Clinical Laboratory Testing at a Glance: Source and Control Measures. Cureus. 2024; 16(3):e57243.
13. Ballerini MG, Chiesa A, Scaglia P, et al. 17alpha-hydroxyprogesterone and cortisol serum levels in neonates and young children: influence of age, gestational age, gender and methodological procedures. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23(1–2):121–32.

-
- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
 - b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
 - c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
 - d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
 - e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
 - f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
 - g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
 - h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°:0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
 - j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
 - k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar

14. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, et al. Natural history of pituitary adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *Trans Assoc Am Physicians*. 1964; 77:296–306.
15. Young EA, Abelson J, Lightman SL. Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Front Neuroendocrinol*. 2004; 25(2):69-76.

Texto recibido: 23 de noviembre de 2024

Aprobado: 14 de febrero de 2025

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiación: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Forma de citar: Gil M, Debernardi Santillán C, Daga L, et. al. Eficiencia diagnóstica del cortisol salival matutino en la evaluación de la recuperación del eje adrenal en niños con indicación de suspender un tratamiento corticoideo prolongado. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2025; 67 (296):9-31*

- a. Médica. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-1344-7181
- b. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0001-3753-5872
- c. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0000-1971-129X
- d. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-4746-8324
- e. Lic. en Cs. Biológicas. CEDIE, CONICET, FEI, Div. Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-7555-822X
- f. Bioquímico. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0004-8435-3918
- g. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0009-0006-8806-2530
- h. Médica. CEDIE, CONICET, FEI, Jefa de División de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0001-7618-1950. Investigador Asociado de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- i. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°:0000-0003-0040-1210. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.
- j. Médica. CEDIE, CONICET – FEI – Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0002-3330-5594
- k. Bioquímica. CEDIE, CONICET, FEI, Div. de Endocrinología, HNRG. ID ORCID N°: 0000-0003-0312-7421. Investigador Independiente de la Carrera del Investigador en Salud del GCABA.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Financiamiento: Fundación Florencio Fiorini a la Investigación Médica 2024 a la Dra. Melina Gil bajo la Dirección de la Dra. María Gabriela Ballerini. Subsidio de Investigación del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Dra. María Gabriela Ballerini.

Correspondencia: melinagil@cedie.org.ar