

Curso de Endocrinología para Posgraduados

Actualización de pruebas funcionales en endocrinología

R. CASAMITJANA

Servicio de Hormonología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

Las pruebas dinámicas han sido, durante muchos años, fundamentales en el diagnóstico de muchas enfermedades endocrinas. En la actualidad, su aplicación, aunque imprescindible en algunas exploraciones endocrinológicas, ha disminuido, y ello por varios factores: *a)* la aplicación de nuevos métodos de laboratorio más sensibles, precisos y rápidos; *b)* la posibilidad de valoración de nuevos parámetros hormonales con la suficiente fiabilidad; *c)* la introducción de nuevos métodos diagnósticos, y *d)* el desarrollo de exploraciones complementarias, especialmente en el campo de la imagen.

Por otro lado, el mejor conocimiento del funcionamiento de los distintos ejes endocrinos y la tendencia a disminuir los costes de las exploraciones han contribuido a utilizar las pruebas dinámicas sólo en aquellos casos en los que su uso resulta realmente imprescindible.

DYNAMIC TESTS OF ENDOCRINE FUNCTION: AN UPDATE

For many years, dynamic tests have been essential to the diagnosis of many endocrine disorders. Currently, although they remain essential in certain endocrinological investigations, their use has diminished due to many factors: *a)* the application of new laboratory methods that are more sensitive, accurate, and rapid; *b)* the possibility of measuring new hormones in plasma with sufficient reliability; *c)* the introduction of new diagnostic methods, and *d)* the increase of other complementary investigations, especially imaging techniques.

In addition, because of improved knowledge of the behavior of the endocrine axis and the tendency to reduce the costs of diagnosis, dynamic tests of endocrine function are now used only when essential.

Key words: GH deficiency. Thyroid function. Adrenal insufficiency. Functional tests.

Durante muchos años, las pruebas funcionales hormonales han significado una ayuda inestimable en el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades endocrinas. Estas pruebas, junto con la aplicación de los nuevos métodos de radioinmunoanálisis para la determinación de muchas hormonas, permitieron conocer de forma precisa el funcionamiento de los ejes endocrinos, tanto en su normalidad como en sus diferentes procesos patológicos.

Actualmente, las pruebas dinámicas siguen siendo un útil importante en la exploración endocrinológica, pero su indicación ha disminuido y, en algunos casos, ha cambiado su diseño o su aplicación.

La disminución de las pruebas funcionales se ha debido, fundamentalmente, a las siguientes razones:

1. La utilización de métodos de laboratorio más sensibles, en algunos casos hasta 200 veces más.
2. La utilización de anticuerpos más específicos, capaces de diferenciar más fácilmente hormonas estructuralmente muy semejantes.
3. Métodos más rápidos que permiten disponer de resultados en un período muy corto, facilitando al clínico la toma de decisiones.
4. La posibilidad de medir nuevas sustancias o hacerlo de forma más adecuada: ACTH u hormonas hipotalámicas.
5. La propia experiencia en la evaluación de estas pruebas.
6. La introducción de pruebas complementarias de imagen con una alta sensibilidad y especificidad.
7. La posibilidad de estudios funcionales con isótopos radiactivos.

Correspondencia: Dra. R. Casamitjana.
Servicio de Hormonología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: rcasamit@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 24-1-2003; aceptado para su publicación el 24-2-2003.

Palabras clave: Deficiencia de GH. Función tiroidea. Insuficiencia suprarrenal. Tests funcionales.

vos.

Todo ello ha comportado que se recurra a las exploraciones dinámicas sólo cuando los resultados de una determinación basal no son suficientemente orientativos o las pruebas complementarias no aportan los datos necesarios para llegar al diagnóstico.

En algunos casos se han acortado los tiempos o se ha cambiado el diseño con el fin de lograr una mayor efectividad diagnóstica, facilitar su realización o evitar gastos innecesarios.

Teniendo en cuenta estas premisas, revisaremos algunas de las pruebas funcionales utilizadas en el diagnóstico endocrinológico, con especial énfasis en aquellas cuya interpretación ha sido más discutida o cuya aplicación a nuevas enfermedades las hace especialmente controvertidas.

EXPLORACIÓN DE LOS DÉFICIT HIPOFISARIOS

La exploración de los déficit hipofisarios se realizó durante mucho tiempo mediante el “megatest” o prueba combinada. La prueba consiste en una estimulación múltiple que permite valorar simultáneamente la respuesta de TSH, LH, FSH, GH, ACTH, prolactina y cortisol en situación basal y a diferentes tiempos, tras la administración por vía intravenosa de TRH (200 µg), GnRH (100 µg) e insulina (0,1 U/kg). Para que la prueba sea valorable debe producirse un descenso de la glucemia del 50% respecto al valor basal o que sea inferior a 40 mg/dl en alguno de los tiempos.

En la actualidad, esta prueba se encuentra prácticamente en desuso por su incomodidad, su elevado coste y los riesgos que comporta para el paciente, pero sobre todo porque desde su implantación se han publicado numerosos trabajos en la bibliografía que demuestran que en más de un 60% de los casos la prueba es innecesaria. De estos estudios destacaremos el llevado a cabo por Vidal-Ríos et al en 1994⁴¹, en que estudiaron los resultados de 106 megatest llevados a cabo en 70 pacientes con diversas enfermedades hipofisarias y llegaron a las siguientes conclusiones:

- La hipoglucemia insulínica no aportaba información adicional en el 65% de los casos respecto al cortisol basal.
- La estimulación con TRH y GnRH sólo añadía información adicional sobre las respectivas valoraciones basales en un 5% de los pacientes.
- Su coste era 3,75 veces superior al de todas las determinaciones basales.

En conclusión, este estudio coincidía con muchos otros publicados en la bibliografía, según los cuales esta prueba puede ser de utilidad sólo en casos muy especiales porque la determinación de las hormonas periféricas basales aporta información suficiente sobre el funcionamiento de los respectivos ejes.

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

Distinguiremos dos situaciones diferentes por cuanto comportan la adopción de estrategias de exploración distintas en cada caso.

Déficit de GH en la infancia

Para la exploración de esta patología se han utilizado diversas pruebas, cuyas sensibilidad y especificidad diagnóstica varían ampliamente en función del tipo de pacientes, y cuyo uso depende en gran medida de la experiencia de cada centro y de los valores normales que se tengan. Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas consideraciones generales para este tipo de pruebas:

- La gran mayoría comporta la aplicación de estímulos no fisiológicos.
- El establecimiento del “punto de corte” ha variado en función de la disponibilidad de GH exógena.
- Existe dificultad en la obtención de respuestas normales.
- Debería considerarse la influencia de la edad y el sexo en la respuesta de la GH.
- Influencia del peso en la respuesta de la GH a determinados estímulos.
- Influencia de factores psicológicos, difíciles de controlar, en la respuesta de la GH.
- Importancia del estado tiroideo y puberal en la respuesta de GH.
- Los valores de GH varían según el método utilizado para su determinación.
- Suelen ser incómodas para el paciente.
- Algunas presentan riesgos.
- Su precio es elevado.

En una revisión realizada por Butler² se analizaron unos 6.000 trabajos publicados sobre este tema, y se concluyó que no existe una prueba considerada *gold standard* para definir clínica o bioquímicamente el déficit de GH, y que en la mayoría de los trabajos tampoco se especifican con claridad los datos con respecto a la edad, el sexo y el estadio puberal de gran número de grupos de niños considerados normales. La gran diversidad de pruebas, protocolos y sistemas analíticos, así como la heterogeneidad de los pacientes estudiados por los diferentes grupos, hacen muy difícil la definición de la sensibilidad y la especificidad para estas pruebas.

Si consideramos otros parámetros para llegar al diagnóstico del déficit de GH debemos considerar:

- Secreción espontánea de GH. Requiere un método de determinación de la GH con una elevada sensibilidad y coeficientes de variación bajos, así como disponer de suficiente número de pacientes para distribuirlos por edad, sexo, estadio puberal e índice de masa corporal.
- GH en orina. Existe una superposición considerable entre los sujetos con talla baja y los normales, por

lo que sólo diagnostica los déficit graves de GH.

– IGF-I y IGFBP3. Tienen poca sensibilidad para diagnosticar estos déficit.

– GHBp. Su determinación es útil para diagnosticar posibles defectos en el receptor de GH en algunos pacientes con talla baja.

Todo ello nos lleva a concluir que no existe en este momento una prueba idónea para valorar el déficit de GH en niños; la auxología, la talla familiar y los parámetros clínicos son los que mayor información pueden aportar al diagnóstico.

Déficit de GH en adultos

Hasta hace poco, los pacientes con hipopituitarismo recibían tratamiento sustitutivo con múltiples hormonas, pero se consideraba sin relevancia el déficit de GH por cuanto se desconocía el papel fisiológico que pudiera tener esta hormona más allá de la pubertad. Hoy día, este síndrome es una entidad bien definida desde el punto de vista clínico y se sabe, además, que muchos pacientes mejoran su calidad de vida cuando son tratados con GH³, lo que ha llevado a considerar la utilidad de diagnosticar este déficit. Sin embargo, dado el coste y la complejidad que esto comporta, cabe plantear algunas cuestiones⁴:

– ¿Qué pacientes son susceptibles de evaluación? En principio, aquellos con evidencia de enfermedad hipotálamo-hipofisaria, los que han sufrido irradiación craneal y los que fueron diagnosticados de déficit en la infancia.

– ¿Qué pacientes no sería necesario evaluar? Aque-lllos con microadenomas, excepto que existan otros déficit hormonales o una elevada sospecha clínica.

– ¿Hay que reevaluar a los adultos diagnosticados en la infancia? La respuesta es sí, por cuanto el criterio diagnóstico es diferente para niños y adultos, y ademá-s porque un 25-35% de los pacientes normalizan su respuesta de GH en posteriores evaluaciones.

La prueba idónea para diagnosticar el déficit de GH, según el Consensus, es la hipoglucemia insulínica (HI), basándose principalmente en el estudio de Hoffman et al¹, en el que se demuestra que la mayoría de los individuos normales respondían a la HI con un pico de GH superior a 5 µg/l, mientras que los pacientes con déficit lo hacían con valores inferiores a 3 µg/l. Estas cifras fueron obtenidas usando anticuerpos policlonales, por lo que deberían ajustarse en función del método utilizado.

Esta prueba, aun considerada la más idónea, está poco validada, presenta frecuentes solapamientos entre población sana y deficitaria, no existe suficiente experiencia en mayores de 60 años y no es válida en pacientes con obesidad importante o diabetes mellitus⁶. Además, está contraindicada en pacientes con alteraciones electrocardiográficas, con evidencia de enfermedad isquémica o con epilepsia.

En aquellos casos en que la HI esté contraindicada, no existe acuerdo unánime respecto a cuál debe ser la prueba de elección. Algunos autores recomiendan la arginina combinada con GHRH⁷; otros propugnan la combinación de GHRH con GHRP-6⁸, considerando que el doble estímulo produce un pico elevado de GH que diferencia con claridad la enfermedad de la normalidad. Es altamente reproducible, la respuesta no se modifica en relación con la hora del día, la ingesta o el ejercicio, ni tampoco con el sexo, la edad o la existencia de sobrepeso.

A pesar de estas ventajas, son varios los estudios que consideran que la administración de glucagón intramuscular es el estímulo más adecuado, por ser el que produce una respuesta mayor de la GH. En este sentido, el Grupo Colaborativo Español⁹ ha realizado un estudio multicéntrico en el que utilizó la prueba de glucagón en 73 pacientes con enfermedad hipotálamo-hipofisaria, a los que también aplicó HI, y los comparó con 46 controles. Estableciendo un punto de corte de 3 µg/l, se definió una sensibilidad y una especificidad parecidas a las de la hipoglucemia insulínica.

Finalmente, se han utilizado otros estímulos, como la Ghrelina¹⁰ sola o combinada con otros péptidos, para estimular la secreción de GH en el adulto. La Ghrelina es un compuesto natural de la familia de los péptidos liberadores de GH; tiene 28 aminoácidos, un peso molecular de 3.314 y un grupo N-octanoil ligado a una serina que le confiere las propiedades biológicas. Aunque se descubrió en el estómago, se produce en otros muchos órganos, entre los cuales está el hipotálamo. Su administración intravenosa incrementa la liberación de GH, produciendo además ligeros aumentos de ACTH, prolactina y cortisol, sin que se haya demostrado su efecto sobre la TSH, LH y FSH. Aun-que se desconocen sus mecanismos de acción, se sabe que su acción sobre la GH es dependiente del GHRH y de la dosis, siendo la de 250 µg la que produce un mayor efecto.

Existe, por tanto, una gran variedad de pruebas que se han aplicado en el diagnóstico del déficit de GH en adultos, y cuya sensibilidad y especificidad dependen en muchos casos del tipo de pacientes y de la expe-riencia del grupo. Sin embargo, sí existe consenso en que todas ellas deben realizarse mientras el paciente recibe un tratamiento sustitutivo adecuado para los demás déficit hormonales hipofisarios.

Otro motivo de controversia hace referencia al número de pruebas necesarias en estos pacientes para llegar al diagnóstico. En un trabajo de Hartman¹¹, más del 83% de los pacientes con dos o más déficit hipofisarios concomitantes presentaban valores de GH inferiores a 2,5 µg/l tras una HI; por tanto, en este tipo de pacientes parece claro que una sola prueba sería suficiente, o incluso la valoración de IGF-I ajustada por edad y sexo, mientras que en aquellos en los que se sospeche un déficit aislado de GH o con sólo otro déficit adicional, deberían realizarse dos estímulos diferentes.

VALORACIÓN DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS

Tumores secretores de prolactina

No existe ninguna prueba dinámica para diagnosticar el prolactinoma; en general, los valores de prolactina circulante son suficientemente elevados para ser por sí solos diagnósticos de esta afección.

Tumores secretores de GH

La prueba diagnóstica es la sobrecarga oral de glucosa con 75 g, durante la cual la GH debe descender por debajo de 1 µg/l para excluir el diagnóstico de acromegalía. El hecho de que la GH aumente durante la prueba no añade valor adicional al diagnóstico. Se considera que la prueba debe realizarse con 75 g de glucosa por ser la dosis más estandarizada y por permitir, al mismo tiempo, el diagnóstico de diabetes.

Pueden observarse falsos positivos, es decir, falta de supresión de GH en pacientes con diabetes mellitus, fallo renal, enfermedad hepática, anorexia nerviosa y durante la adolescencia. Asimismo, algunos pacientes con acromegalía pueden presentar un frenado de la GH, lo que equivale a la existencia de falsos negativos. En ambas situaciones, la valoración simultánea de IGF-I puede ayudar en la interpretación de los resultados.

Las pruebas de estimulación de GH con TRH y GHRH no aportan ninguna información diagnóstica, como tampoco lo hace el estudio de la secreción espontánea de GH.

En el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad, la discusión no está en el tipo de prueba a utilizar, sino en el punto de corte que se considere para la GH. Hay que tener en cuenta que los métodos clásicos de valoración de GH por radioimmunoanálisis (RIA), con anticuerpos policlonales, han sido sustituidos por métodos que utilizan anticuerpos monoclonales, en general más sensibles y específicos y que suelen proporcionar valores más bajos de GH. Ésta es la razón de que en trabajos recientes se cuestione el valor de corte considerado normal para el frenado de la GH en el seguimiento de la acromegalía. En un estudio de Freda et al¹² en el que se valoró a 65 pacientes tras una intervención quirúrgica se halló que un 50% de los que presentaban enfermedad activa tenían valores de GH tras la glucosa muy inferiores a 1 µg/l, mientras en un 39%, considerados en remisión y con IGF-I normal, la GH no suprimía normalmente tras glucosa. Por tanto, será necesario disponer de más experiencia con los métodos actuales de GH para poder concluir si es necesario o no modificar el punto de corte.

Tumores secretores de TSH

En esta situación, la medición de la TSH basal es de poca utilidad, por cuanto en muchos casos suele estar dentro de la normalidad. La prueba de elección para diagnosticar estos tumores es la valoración de TSH tras TRH (200-500 µg), ya que en el 92% de

los pacientes no se observa estimulación de TSH y en algunos puede apreciarse una disminución de la misma con el estímulo. Con esta prueba se ha descrito una sensibilidad del 71% y una especificidad del 96%.

En la mayoría de los pacientes con TSHomas existe una elevación importante de la subunidad α, así como de la relación molar subunidad α/TSH; sin embargo, hay que tener en cuenta que pueden observarse valores altos en controles o en mujeres menopáusicas, por lo que conviene comparar los valores individuales con los de un grupo control que tenga concentraciones comparables de TSH y gonadotropinas¹³. En una serie de 25 pacientes portadores de TSHomas, con diferentes grados de hipertiroidismo, algunos tratados y otros no, se comparaba la sensibilidad y especificidad de las siguientes pruebas¹⁴:

- Falta de respuesta de TSH al TRH.
- Subunidad α elevada.
- Relación subunidad α/TSH elevada.

En los pacientes no tratados, la relación subunidad α/TSH fue la más sensible (83%) y la más específica (96%); en cambio, en los pacientes tratados fueron la elevación de la subunidad α y la falta de respuesta de TSH al TRH las más sensibles (90%), mientras que esta última alcanzó una especificidad del 100%.

La respuesta de la TSH al TRH es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de los tumores productores de TSH y la resistencia a las hormonas tiroideas, en cuyo caso se produce una excelente respuesta de TSH. En este mismo sentido, el test del octreótido (somatostatina) puede resultar de utilidad por cuanto comporta una disminución de la TSH en el caso de tumores secretores de la hormona, mientras ésta no se produce en la resistencia a las hormonas tiroideas. Además, la respuesta aguda de la TSH puede predecir la respuesta posquirúrgica al fármaco si la cirugía no resulta curativa. Sin embargo, para propósitos diagnósticos, esta prueba sólo debería realizarse en caso de que no se obtuvieran resultados concluyentes con las anteriores.

Tumores "no funcionantes"

Los llamados "tumores no funcionantes" suelen ser productores de LH o FSH intactas o de sus subunidades libres. Para su diagnóstico se utiliza la prueba de TRH (400 µg), valorando la respuesta de las dos gonadotropinas y de sus subunidades α y β. Esta prueba, no obstante, ha mostrado resultados contradictorios. Cahnsen et al¹⁵ midieron la subunidad β de la LH, y sólo la encontraron elevada en un 15% de los pacientes portadores de tumores; en cambio, en otro trabajo¹⁶ se demostró un incremento de la subunidad β de FSH y/o LH, o de ambas, tras TRH en 38 de los 40 pacientes estudiados.

En resumen, el estímulo con TRH para el diagnóstico de los tumores productores de gonadotropinas, aunque controvertido, es la única prueba disponible en la actualidad.

EXPLORACIÓN DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS

Actualmente, la TSH es considerada como el mejor marcador bioquímico de la función tiroidea. Su determinación, junto con la de T4 total o libre, ha hecho prácticamente innecesaria la aplicación de pruebas dinámicas. Sin embargo, revisaremos la posible utilidad del TRH en distintas alteraciones funcionales del tiroides.

Diagnóstico de hipertiroidismo

En esta situación, la estimulación con TRH quedó prácticamente en desuso cuando los métodos clásicos de determinación de TSH fueron sustituidos por métodos más sensibles, también llamados de segunda y tercera generación. Este hecho implicó pasar de una sensibilidad de 0,7 mU/l a una de 0,002 mU/l, con lo que los sujetos hipertiroideos se diferencian claramente de los controles por el valor de su TSH basal, sin que la realización de la prueba de TRH aporte más información que la TSH basal.

Diagnóstico diferencial de hipotiroidismo secundario y terciario

Se basa en que la respuesta de la TSH al TRH se encuentra retardada en el hipotiroidismo de causa hipotálámica, mientras que esta respuesta es nula si la causa es hipofisaria. Sin embargo, se han descrito numerosas excepciones a este patrón, de forma que, en muchos casos, la prueba carece de utilidad para diferenciar el origen del hipotiroidismo. En este sentido, la determinación de T4 libre y T3 puede contribuir al diagnóstico, dado que sus valores son más bajos en el hipotiroidismo de causa hipofisaria.

Diagnóstico de hipotiroidismo

En esta situación, el estímulo con TRH no presenta ninguna utilidad por las siguientes razones:

- Un 26-66% de las personas con TSH de 5-10 mU/l presentan una respuesta normal al TRH.
- Un 26% de las personas con TSH basal de 2-4,5 mU/l presentan una respuesta exagerada al TRH.
- Aproximadamente un 50% de los sujetos que presentan una respuesta exagerada de TSH tras TRH no progresan a hipotiroidismo después de 15 años de seguimiento. Estos datos confirman que la respuesta de TSH al TRH no aporta información adicional en cuanto al posible desarrollo de un hipotiroidismo clínico.

Seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

Durante muchos años, el seguimiento de los pacientes sometidos a tiroidectomía total o parcial por carcinoma de tiroides se realizaba mediante rastreo corporal total (RCT) con ^{131}I y medición de Tg tras suspender el tratamiento sustitutivo con L-T4, con el

fin de producir un incremento de la TSH endógena que estimulara los posibles restos de tejido tiroidal. Esta situación comportaba un estado de hipotiroidismo que, aunque transitorio, resultaba altamente incómodo para el paciente.

Al final de los años noventa¹⁷ se comenzó a utilizar la de TSH recombinante (TSHr) con el fin de producir similares incrementos de la Tg a los obtenidos mediante supresión del tratamiento. La prueba consiste en la administración de 0,9 mg de TSHr i.m. durante 2 días consecutivos con una determinación de Tg antes y durante los 5 días siguientes a la administración. En estas circunstancias, una elevación de la Tg es indicativa de recurrencia de cáncer, con una proporción menor de falsos negativos que la obtenida mediante RCT.

Trabajos recientes indican que, en pacientes con concentraciones indetectables de Tg tras la administración de TSHr (< 2 ng/ml), la prueba sería suficientemente informativa¹⁸ y no requerirían el rastreo con ^{131}I . Sin embargo, existen discrepancias en el punto de corte que debe considerarse para los valores de Tg, que algunos clínicos sitúan en un valor superior a 5 ng/ml, mientras para otros es de 2 ng/ml.

Diagnóstico del carcinoma medular

El carcinoma medular de tiroides puede producirse de forma esporádica (70-80% de los casos) o familiar. La forma familiar forma parte de un síndrome caracterizado por tumores tiroideos multifocales o bilaterales, con hiperplasia difusa de células C o parafoliculares. Representa el 4-10% de todos los cánceres de tiroides, siendo en un 70% de los casos un carcinoma único, mientras en el 30% restante forma parte de una neoplasia endocrina múltiple (MEN 2).

Todos los carcinomas medulares cursan con valores elevados de calcitonina (CT), aunque esta elevación no siempre se manifiesta en situación basal, lo que hace recomendable la utilización de un estímulo, ya sea con calcio, pentagastrina o ambos combinados; se considera que la inyección intravenosa de 2,5 mg/kg de calcio seguida por juntamente con 0,5 µg/kg de pentagastrina produce la máxima estimulación de la calcitonina.

Esta prueba presenta problemas no sólo por su incomodidad, sino por la dificultad de interpretación de sus resultados. Al no ser sencilla su aplicación, es difícil obtener valores normales, que varían en función del sexo y según el método de determinación de la calcitonina. Con los nuevos métodos IRMA, el valor basal de CT en individuos normales está por debajo de 10 pg/ml, y en la mayoría de ellos no se produce respuesta al estímulo. Sin embargo, se han descrito respuestas anómalas de CT en la población normal, debido quizás a la presencia de hipocalcemia o a un cierto grado de hiperplasia de las células C del tiroides.

El descubrimiento, en el año 1993, de la implicación del protooncogén RET en el MEN 2 ha hecho del diagnóstico molecular la prueba de referencia en esta

enfermedad, por cuanto no sólo identifica a los portadores de mutaciones, sino que se ha conseguido establecer una relación importante entre el genotipo y el fenotipo en estos pacientes.

Las mutaciones más frecuentes se encuentran en la región del gen que codifica para el dominio extracelular del receptor, y afectan mayoritariamente a cisteínas que son sustituidas por otro aminoácido.

En los pacientes estudiados se ha podido determinar que las mutaciones del codón 634 están asociadas principalmente a MEN 2A, con la presencia de feocromocitomas. Las mutaciones en otros codones de la región extracelular se asocian a MEN 2A o a cáncer medular de tiroides familiar. Por otra parte, las mutaciones en el codón 918 están asociadas en el 100% de los casos con MEN 2B.

Aunque la penetración del carcinoma medular en los portadores de distintas mutaciones es de prácticamente del 100%, existe una mutación, Val804Met, considerada "leve" o poco agresiva, por cuanto los individuos heterocigotos no presentan, en general, elevaciones de la calcitonina tras pentagastrina¹⁹.

En resumen, se puede afirmar que para el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides en su forma familiar o en el contexto de MEN 2, el estudio molecular del protooncogén *RET* constituye la prueba más fidedigna para confirmar o descartar el diagnóstico y detectar a los miembros de la familia portadores. En este contexto, la prueba de estimulación con pentagastrina/calcio quedaría restringida para su aplicación en aquellas familias en las que no se encontró la mutación, en el seguimiento de los portadores de la mutación Val804Met, en los que la elevación anómala de la respuesta de la calcitonina pondría de manifiesto la expresión de la enfermedad, y en el seguimiento de los pacientes tiroidectomizados.

EXPLORACIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Insuficiencia suprarrenal secundaria

La insuficiencia suprarrenal secundaria parcial o de reciente instauración constituye probablemente un auténtico dilema diagnóstico. Esta enfermedad puede permanecer asintomática en condiciones normales y manifestarse sólo en alguna situación de estrés traumático, infeccioso, quirúrgico, etc. En esta situación, la mejor prueba es la HI, que permite predecir la posible respuesta al estrés quirúrgico²⁰. Sin embargo, en la bibliografía existen controversias respecto a la interpretación de esta prueba, no sólo en cuanto a las cifras de cortisol consideradas normales, sino también respecto a si la interpretación debe hacerse con cifras absolutas o mediante incrementos respecto al valor basal.

Además, existen numerosos trabajos que demuestran que la respuesta del cortisol a la HI está en buena correlación con las concentraciones basales de la hormona. Alfayate et all²¹ realizaron la prueba en 320 pa-

cientes, administrándoles 0,1 U/kg de insulina y determinando la glucemia, el cortisol y la ACTH, y consideraron positiva la respuesta cuando el pico de cortisol era superior a 20 µg/dl.

Encontraron que, entre los pacientes que presentaban un cortisol basal < 6 µg/dl (13%), ninguno respondía a la HI; aquellos en que el cortisol basal era superior a 18 µg/dl (30%) todos respondían a la HI; finalmente, entre los pacientes con concentraciones de cortisol de 6-18 µg/dl (43%), un 39% respondía mientras un 16% no lo hacía. Los autores concluyen que la HI sólo sería necesaria en este 43% de los pacientes con supuestos déficit del eje suprarrenal.

Dada la poca efectividad de esta prueba y los riesgos que comporta su aplicación, se ha intentado sustituir por otra más inocua y sencilla de realizar, como es el estímulo con ACTH. Su aplicación en la insuficiencia suprarrenal secundaria se basa en que una insuficiente producción de ACTH crónica puede causar una atrofia de la glándula suprarrenal, que se pondría de manifiesto con una respuesta disminuida de cortisol tras la ACTH²². Sin embargo, esta prueba se considera todavía poco validada, no está consensuada la dosis de ACTH y, en ocasiones, se producen respuestas discordantes con las obtenidas con la HI.

Hiperplasia suprarrenal congénita

El diagnóstico bioquímico procede de la medición de la 17OHP basalmente o tras la administración de 0,25 mg de ACTH. Sin embargo, el análisis molecular del gen *CYP21* no sólo confirma el diagnóstico en muchas ocasiones, sino que permite conocer las diferentes mutaciones, pudiendo correlacionarlas con el fenotipo²³.

Aunque la relación genotipo-fenotipo no es del 100%, son raros los casos en que el estudio molecular predice una pérdida salina y la presentación clínica es virilizante simple o no clásica, o viceversa; las discrepancias se producen entre las formas difíciles de clasificar clínicamente por el espectro continuo que produce la HSC.

Por tanto, los beneficios del diagnóstico genético no sólo son útiles en las familias con enfermedades de pérdida salina, para detectar portadores, realizar un diagnóstico prenatal o instaurar un tratamiento intrauterino, sino también en las formas no clásicas, ya que posibilita la detección temprana de los individuos portadores, lo que permite establecer una terapia y evitar los efectos de la virilización, así como normalizar su desarrollo puberal y de crecimiento.

En conclusión, podemos considerar que las pruebas dinámicas siguen siendo de utilidad en el diagnóstico endocrinológico, si bien los nuevos métodos de laboratorio, la aplicación de técnicas de biología molecular y la implementación de nuevas y más sensibles técnicas de imagen han disminuido su uso en la clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal-Ríos P, Caixàs A, Cabezas R, Cajas P, García-Patterson A, et al. Análisis crítico de la utilidad y coste del megatest en el manejo de los tumores hipofisarios. *Endocrinología* 1994; 41:75-80.
2. Butler J. Biochemical tests of growth hormone status in short children. *Ann Clin Biochem* 2001;38:1-23.
3. Torres E, Leal-Cerro A, Casanueva FF. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en pacientes adultos. *Endocrinol Nutr* 2002;49:313-5.
4. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency: summary statement of Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
5. Hoffman DO, O'Sullivan A, Baxter RC, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343: 1064-8.
6. Diéguez C, Casanueva FF. Influence of metabolic substrates and obesity in growth hormone secretion. *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:55-9.
7. Aimaretti G, Cornelli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1615-8.
8. Popovic V, Leal A, Micic D, Kopeschaar HPF, Torres E, Páramo C, et al. GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide-6 in adults with GH deficiency. *Lancet* 2000; 356:1137-42.
9. Gómez JM, Espadero RM, Escobar-Jiménez F, Hawkins F, Picó A, Herrera-Pombo JL, et al. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:329-34.
10. Peino R, Baldelli R, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Kojima M, et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000;143:R11-4.
11. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KK, Clemons DR, Chipman JJ, on behalf of The HypCCS advisory board and the U.S. HypoCCS Study group. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
12. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measurements of growth hormones secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3808-16.
13. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-38.
14. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:476-86.
15. Chanson P, Pantel J, Young J, Couzinnet B, Bidart J-M, Schaison G. Free luteinizing-hormone beta-subunit in normal subjects and in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1397-402.
16. Somjen D, Tordjman K, Kohen F, Baz M, Razon N, et al. Combined bFSH and bLH response to TRH in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1997;46:555-62.
17. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid administration for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-96.
18. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1490-8.
19. Baudin LF, Chieferi E, Arturi F, Bardet S, Caillou B, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1674-80.
20. Erturk E, Craig A, Jaffe A, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2350-4.
21. Alfayate R, Mauri M, de Torre M, Pardo C, Picó A. Prueba de la hipoglucemia insulínica en la exploración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. *Med Clin (Barc)* 2002;18:441-5.
22. Halperin I, Martínez de Osaba MJ. Valoración de la función hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en la insuficiencia suprarrenal. *Endocrinol Nutr* 1999;46:261-4.
23. Oriola J. Diagnóstico molecular de los déficit de 21-hidroxilasa y su correlación con el fenotipo. *Endocrinología* 1999; 46:168-72.