

Utilidad de las pruebas dinámicas y el papel del laboratorio clínico

Usefulness of dynamic tests, and the role of the clinical laboratory

Alexa Daniela Marín Obando¹

¹Microbióloga, Especialista en Química Clínica, Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

Correspondencia: ale_obal@hotmail.com

Recibido: 01/02/2023; aceptado para publicación: 28/08/2023.

Resumen

Las pruebas dinámicas o pruebas funcionales son muy importantes en el diagnóstico de la patología endocrina. Estas pruebas están diseñadas para diferenciar entre las causas primarias y secundarias de la enfermedad, o para detectar anomalías que pueden no ser evidentes en los resultados de las mediciones de laboratorio basales de referencia (1). Existen dos tipos de pruebas: las pruebas de estimulación y las pruebas de supresión. A nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), se realizan las siguientes pruebas: test hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) u hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), test de tolerancia a la insulina (ITT), prueba de esfuerzo para estimulación de la hormona de crecimiento, test de hormona liberadora de tirotropina (TRH), prueba de inhibición de cortisol con dexametasona, prueba de inhibición por sobrecarga hídrica de renina/aldosterona, curva de tolerancia de glucosa para hormona de crecimiento, curva de tolerancia de glucosa para insulina/péptido C.

El fundamento y la utilidad de estas pruebas no es tan ampliamente conocido en el ámbito de los laboratorios clínicos; sin embargo, el laboratorio clínico juega un papel importante en la ejecución y procesamiento de las pruebas dinámicas.

Palabras clave

Pruebas dinámicas, hormona de crecimiento, cortisol, glucosa, hormona liberadora de gonadotrofinas, insulina, hormona liberadora de tirotropina, renina/aldosterona.

Abstract

Dynamic tests, or functional tests are very important in the diagnosis of endocrine pathology. These tests are designed to differentiate between the primary and secondary causes of the disease, or to detect abnormalities that may not be evident in the results of the measurements of baseline reference laboratory (1). There are two types of tests: stimulation tests, and suppression tests. At the Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), the following tests are carried out: LHRH test or gonadotropin-releasing hormone (GnRH), insulin tolerance test (ITT), stress test to stimulate growth hormone, thyrotropin-releasing hormone (TRH) test, dexamethasone cortisol suppression test, renin/aldosterone fluid overload test, growth hormone glucose tolerance curve, and insulin/C-peptide glucose tolerance curve.

The foundation and usefulness of these tests is not so widely known in the field of clinical laboratory; however, it plays an important role in the performance and process of dynamic tests.

Keywords

Dynamic tests, growth hormone, cortisol, glucose, gonadotropin-releasing hormone, insulin, thyrotropin-releasing hormone, renin/aldosterone.

Introducción

Las pruebas dinámicas están diseñadas para diferenciar entre las causas primarias y secundarias de la enfermedad, o para detectar anomalías que pueden no ser evidentes en los resultados de las mediciones de laboratorio estáticas de referencia (1). Existen dos tipos de pruebas, las de estimulación y las de supresión; en las pruebas de estimulación se aplica un estímulo específico y se mide la liberación de una hormona durante un período de tiempo determinado, se aplican cuando se sospecha de hipofunción de la glándula y permiten evaluar la reserva hormonal y funcional para formar y secretar hormonas. Hay dos tipos de pruebas de estimulación: a) las que evalúan la integridad de todo un eje y b) las que miden la respuesta de la glándula diana u hormona trófica (2). Las pruebas de supresión se realizan cuando se sospecha de hiperfunción endocrina y se utilizan para evaluar que el mecanismo de retroalimentación negativo esté intacto (2). Cada hormona tiene características especiales en cuanto a secreción, transporte, metabolismo, mecanismo de acción, vida media y eliminación, dependiendo del sistema hormonal que se esté estudiando, por ello es de suma importancia tomar en cuenta ciertos cuidados preanalíticos para que los resultados de estas pruebas dinámicas tengan un grado elevado de fiabilidad. Por ejemplo, en el caso de hormonas relacionadas con el estrés, como la hormona de crecimiento, prolactina, cortisol, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y catecolaminas es importante que se guarde ayuno, que tengan un reposo

psicofísico 20 minutos antes de la extracción de la muestra, y que se evite el consumo de tabaco. Se deben tomar en cuenta el ciclo circadiano y ciclo menstrual para definir un criterio de normalidad. Otro punto importante es la conservación de la muestra una vez extraída, ya que hay algunas hormonas que se degradan rápidamente, y por ello se tienen que mantener en frío, como la ACTH (3); es ahí donde el laboratorio clínico juega un papel importante en la ejecución de estas pruebas dinámicas, ya que se encarga de asegurarse que se cumplan con estos cuidados preanalíticos, los cuales al final van a repercutir en el resultado y el diagnóstico del paciente.

Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

Cuando comienza la pubertad, el hipotálamo secreta de forma pulsátil hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual a nivel de la hipófisis anterior estimula la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), cuyos órganos blanco son testículos y ovarios. El sistema de retroalimentación negativa está dado por estas hormonas sexuales que inhiben la producción de GnRH como se observa en la figura 1 (4).

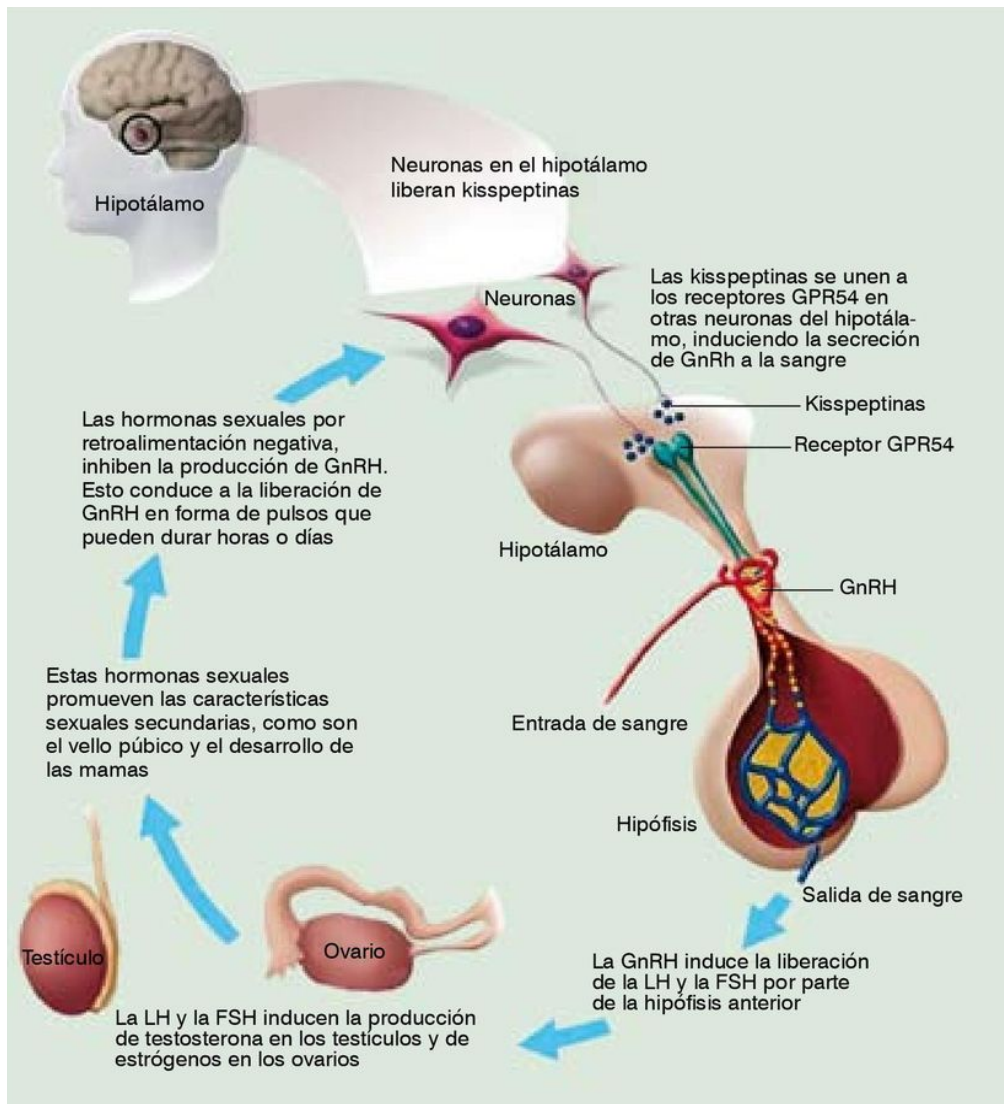


Figura 1. Función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en el desarrollo de la pubertad. Tomado de: Jaramillo, C, Campuzano, G., González, VB, y Alfaro JM.

Test LHRH u Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)

Esta prueba se utiliza para evaluar el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Se realiza en el estudio de desarrollo puberal, hipogonadismo hipofisario o hipotalámico, maduración sexual hipotalámica y control de seguimiento de terapia con análogos GnRH. Además, permite diferenciar entre el diagnóstico de retraso constitucional de crecimiento y pubertad (RCCP), y el hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) y como prueba diagnóstica de pubertad precoz (5,6).

El procedimiento consiste en inyectar gonadorelina, cuya dosis debe ser indicada por el médico; se toma una muestra basal, y luego a los 15, 30, 45 y 60 minutos. Se espera un aumento de casi 3 veces de hormona luteinizante (LH) a los 30-45 minutos y un aumento del doble de hormona folículo estimulante (FSH) a los 60 minutos (2).

El RCCP consiste en un trastorno temporal de la secreción de FSH y LH y esteroides sexuales por retraso madurativo, mientras que el HH se debe a una insuficiencia hipotalámica o hipofisiaria con secreción deficiente de gonadotropinas que puede ser funcional o permanente (5). Utilizando el test LHRH, en el RCCP se obtiene una respuesta más intensa, mientras que en el HH esta respuesta puede ser nula o menos intensa dependiendo del grado de afectación hipotalámico o hipofisario; sin embargo, debido a la variabilidad de respuestas que se pueden obtener en el HH esta prueba no siempre permite diferenciar entre los dos trastornos de pubertad retrasada (5). En el caso de la pubertad precoz, que consiste en la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños con crecimiento acelerado y adelanto de la edad ósea, el test LHRH sí es la prueba de oro para su diagnóstico. Hay dos subtipos de pubertad precoz: la pubertad precoz central (PPC), que depende de las gonadotropinas, y la pubertad precoz periférica (PPP) debida a un aumento de esteroides sexuales sin elevación de gonadotropinas. Para su diagnóstico se utilizan los siguientes algoritmos (6):

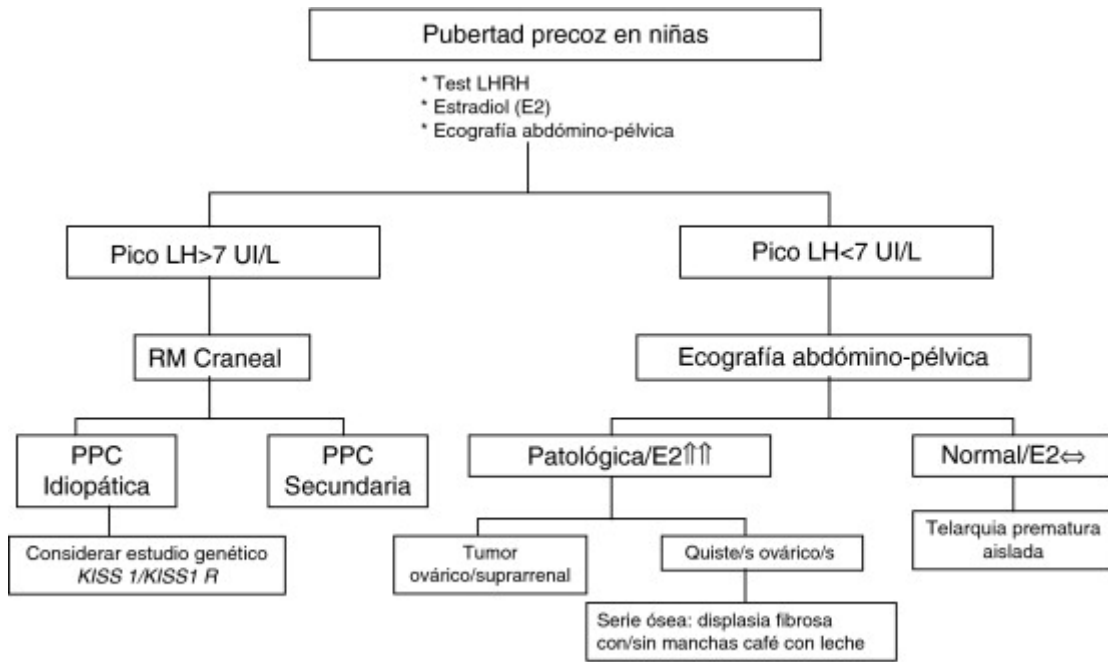
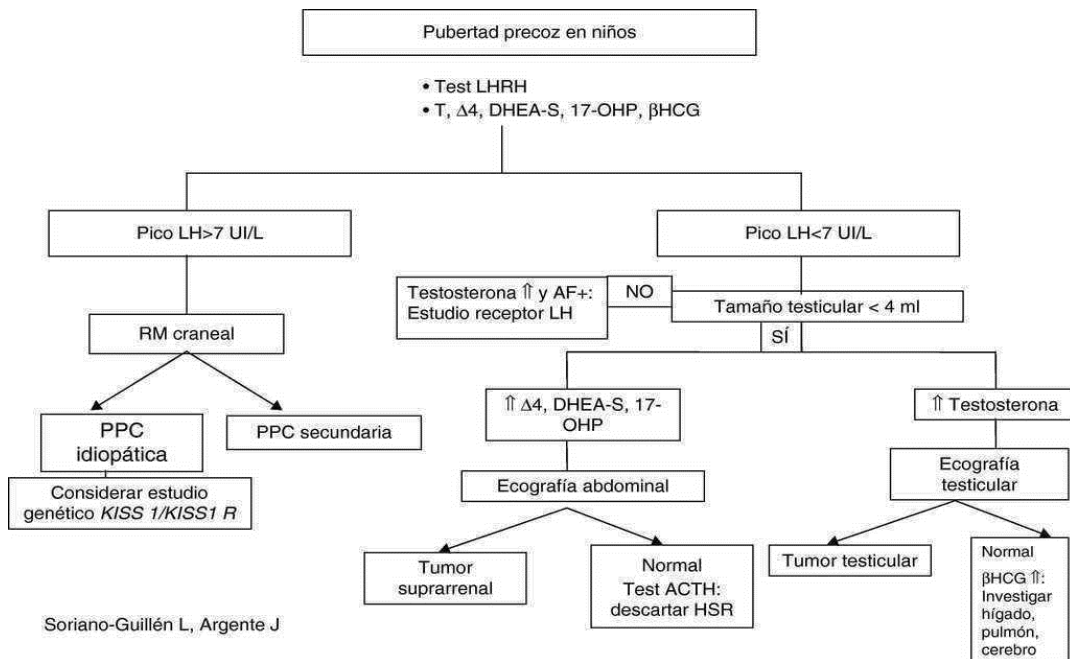


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la pubertad precoz en niñas. Tomada de: Soriano-Guillén L, Argente J.



Soriano-Guillén L, Argente J

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la pubertad precoz en niños. HSR: hiperplasia, suprarrenal congénita. Tomada de: Soriano-Guillén L, Argente J.

Dentro de los principales inconvenientes de esta prueba se encuentra la definición de punto de corte de LH para PCC debido a factores raciales, diferencias en el tamaño muestral y metodología utilizada (6). Otro problema es el solapamiento de los valores de LH en los niños prepuberales y los niños con activación de la pubertad, principalmente en estadios iniciales (5).

Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual a nivel de la hipófisis anterior estimula la síntesis y secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Esta hormona actúa sobre la zona fascicular de la glándula adrenal y favorece la síntesis de cortisol cuando los niveles de cortisol en sangre se elevan; se inhibe la secreción de ACTH por retroalimentación negativa (7). El cortisol está sometido a estímulos de centros neurales por lo que su concentración puede elevarse debido a situaciones de estrés físico, cirugías, quemaduras, hipoglicemia, hipotensión, y ejercicio (7).

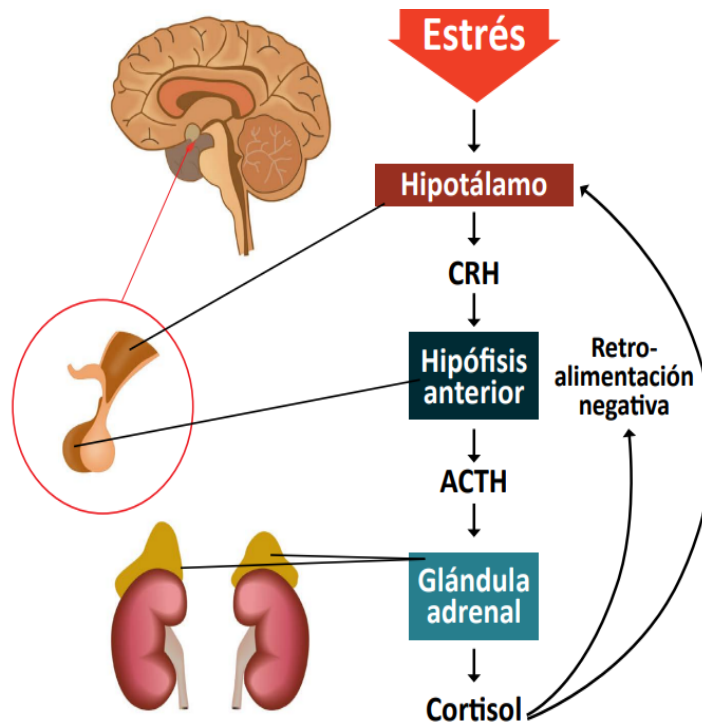


Figura 4. Eje hipotálamo adrenal y secreción de cortisol. Tomado de: Vélez A., V. Balthazar, G. Campuzano.

Test de tolerancia a la insulina (ITT)

Esta prueba se utiliza para evaluar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que al generar una hipoglicemia inducida por insulina se estimula el hipotálamo para la liberación de CRH y esto a su vez genera un aumento de ACTH, cortisol, hormona de crecimiento y prolactina, por lo cual es útil para el diagnóstico de la insuficiencia adrenal y deficiencia de la hormona de crecimiento (2). Esta prueba implica el riesgo de hipoglucemia (somnolencia, convulsiones, coma y muerte) y debe realizarse solo con la asistencia de un médico experimentado. Está contraindicada en pacientes con un trastorno convulsivo o enfermedad coronaria (1). Antes de realizarse la prueba, el paciente debe hacer un ayuno de 8 horas y además debe llevar la receta médica indicando la dosis de insulina que se le debe aplicar. El procedimiento de la prueba consiste en lo siguiente (2):

1. Se toma una muestra basal para cortisol, hormona de crecimiento y glucosa.

2. La enfermera administra la insulina.
3. Después de 30 minutos, el paciente debe estar en hipoglicemia, al menos 50% de la glucosa basal o < 40 mg/dl de glucosa; si no se alcanza este nivel se debe consultar al médico la nueva dosis de insulina a inyectar, y se debe tomar esta como el tiempo basal.
4. Después de tomar la muestra de los 30 minutos, se le pide al paciente que ingiera una merienda para elevar la glicemia.
5. Luego se siguen tomando muestras a los 60, 90 y 120 minutos para determinar la concentración de cortisol, glicemia y hormona de crecimiento.
6. Los valores que se esperan es un incremento del cortisol basal por encima de 18 ug/dl en cualquier punto de la curva y la hormona de crecimiento se debe aumentar al menos en 5 ng/ml alcanzando valores superiores a 10 ng/ml (8).

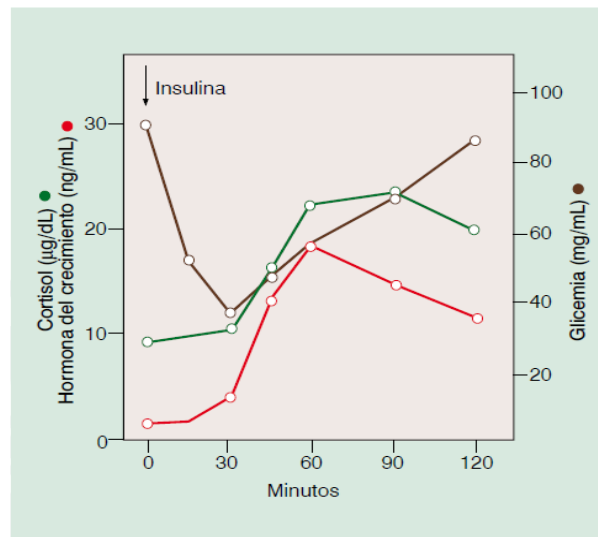


Figura 5. Prueba de tolerancia a la insulina. Respuesta esperada en una persona saludable a un estímulo inducido con 0,15 U/kg de insulina. Tomada de: Arango-Toro C, Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G.

En la figura 5 se puede observar el gráfico de la respuesta normal al estímulo inducido por la insulina; al aplicar la dosis de insulina, la glucosa (línea negra), empieza a disminuir, obteniéndose el pico más bajo aproximadamente a los 30 minutos, debido a esto, el cortisol (línea verde) y la hormona de crecimiento (línea roja) comienzan a aumentar su concentración, llegando a un pico máximo aproximadamente a los 60 minutos; luego de esto, como la glicemia se empieza a normalizar, el cortisol y la hormona de crecimiento empiezan a disminuir y llegar a concentraciones normales.

Como se dijo anteriormente, este test es útil para el diagnóstico de insuficiencia adrenal. La insuficiencia adrenal es una patología en la cual las glándulas suprarrenales dejan de producir glucocorticoides y mineralocorticoides o disminuyen sus niveles, debido a un defecto en las glándulas suprarrenales o a algún desorden en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (8). La insuficiencia adrenal se divide en primaria (Enfermedad de Addison), cuando el defecto se localiza en las glándulas suprarrenales, por lo cual se genera una baja producción de cortisol y una concentración alta de ACTH; y la insuficiencia adrenal secundaria cuando el defecto se localiza a nivel del hipotálamo o hipófisis con bajos niveles de CRH, ACTH y cortisol dependiendo del lugar donde se encuentre el daño, como se observa en la figura 6 (8).

La otra patología para la cual el test ITT es útil es la deficiencia de hormona de crecimiento; es considerado el estándar de oro para el diagnóstico cuando se logra una concentración de glucosa menor a 40 mg/dl y una concentración de hormona de crecimiento menor a 5,1 µg/l, según distintos autores se obtiene una sensibilidad de 96 % y una especificidad de 92 % para el diagnóstico (9).

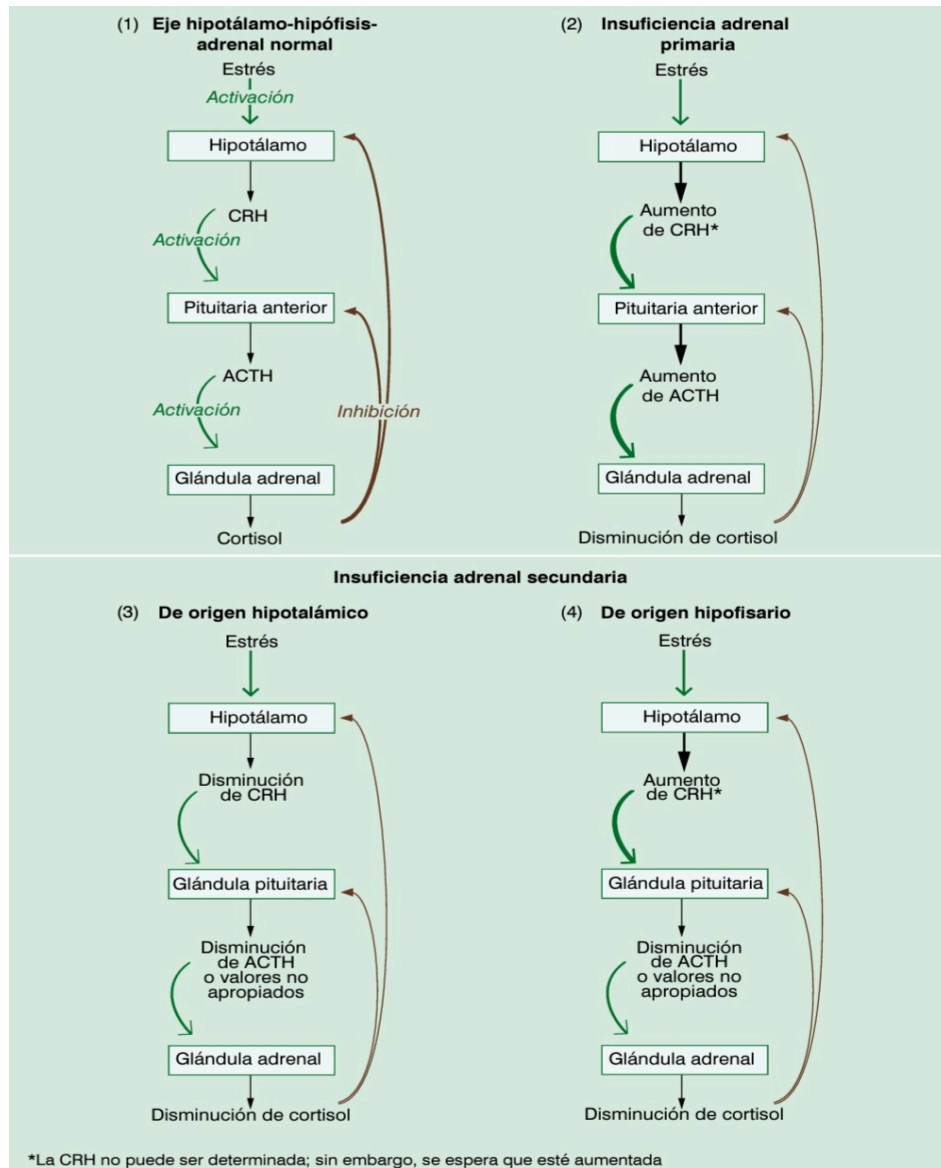


Figura 6. Esquema del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y sus alteraciones en la insuficiencia adrenal: (1) Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal normal; (2) insuficiencia adrenal primaria; (3) insuficiencia adrenal secundaria de origen hipotalámico; (4) insuficiencia adrenal secundaria de origen hipofisario. Tomada de: Arango-Toro C, Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G.

Prueba de inhibición de cortisol con dexametasona

El cortisol se regula por un mecanismo de retroalimentación negativa, en la cual el cortisol sanguíneo llega a hipotálamo e hipófisis regulando de forma negativa la secreción de CRH y ACTH, respectivamente (10). La integridad de este mecanismo de retroalimentación ha sido probada administrando un potente glucocorticoide como la dexametasona. La dexametasona se elige para las pruebas de supresión porque no reacciona significativamente de forma cruzada en los inmunoensayos de cortisol (2). Esta prueba se utiliza para la detección del síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing consiste en un estado crónico de hipercortisolismo; se clasifica en dos grupos dependiendo del exceso o no de ACTH: el síndrome de Cushing ACTH dependiente; es lo que se conoce como enfermedad de Cushing, en la cual se produce un aumento de ACTH secretada por la hipófisis con hiperplasia adrenocortical bilateral secundaria, también puede ser por producción de ACTH ectópico, o iatrogénico. Por otro lado, está el síndrome de Cushing ACTH independiente, que puede ser de origen suprarrenal por un adenoma o carcinoma suprarrenal, o iatrogénico por administración prolongada de corticosteroides (11).

Existen varias pruebas de tamizaje y confirmación de síndrome de Cushing; sin embargo, antes de realizarlas, el médico debe descartar otras situaciones en las que el cortisol se puede encontrar aumentado como por ejemplo en: estrés físico o mental, abuso de drogas o alcohol, depresión crónica, embarazo, hipertiroidismo, o diabetes mellitus complicada (11).

Dentro de las pruebas de elección para tamizaje se encuentra el test de supresión con 1 mg de dexametasona. Este es el test que se realiza en la CCSS. Consiste en administrar al paciente 1mg de dexametasona vía oral entre las 10-11 pm del día anterior a la prueba, y luego a las 8 am del día siguiente en ayunas, se toma una muestra de sangre para

determinar los niveles de cortisol. En un paciente sin ninguna patología se genera una supresión a 2 ug/dl o menos, mientras que en un síndrome de Cushing se obtienen concentraciones de cortisol de 10 ug/dl o más (2). Esta prueba tiene una especificidad del 98 %, pero una sensibilidad de 70-80 %, ya que se ve afectada por falsos positivos y negativos. Dentro de los falsos positivos se encuentran: los inductores hepáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina), niveles altos de globulina transportadora de cortisol (CBG), embarazo, estrógenos, hipertiroidismo; y dentro de los falsos negativos están: hepatopatía crónica, o insuficiencia renal crónica; a pesar de ello, esta prueba es la más útil por su facilidad y porque al combinar con la cortisoluria de 24 horas se puede descartar el síndrome de Cushing si ambas resultan negativas. Si resultaran positivas y hay alta sospecha de síndrome de Cushing, se hacen pruebas confirmatorias con cortisoluria de 24 horas, test de supresión con CRH/dexametasona y test de supresión con dexametasona en dosis bajas (11).

Eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo-prolactina

En el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, el hipotálamo sintetiza la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la cual a su vez estimula la liberación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) de la hipófisis anterior; la TSH favorece la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas: triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4), las cuales actúan como retrocontrol negativo a nivel de la hipófisis e hipotálamo, para inhibir la secreción de TRH y TSH (12) (figura 7).

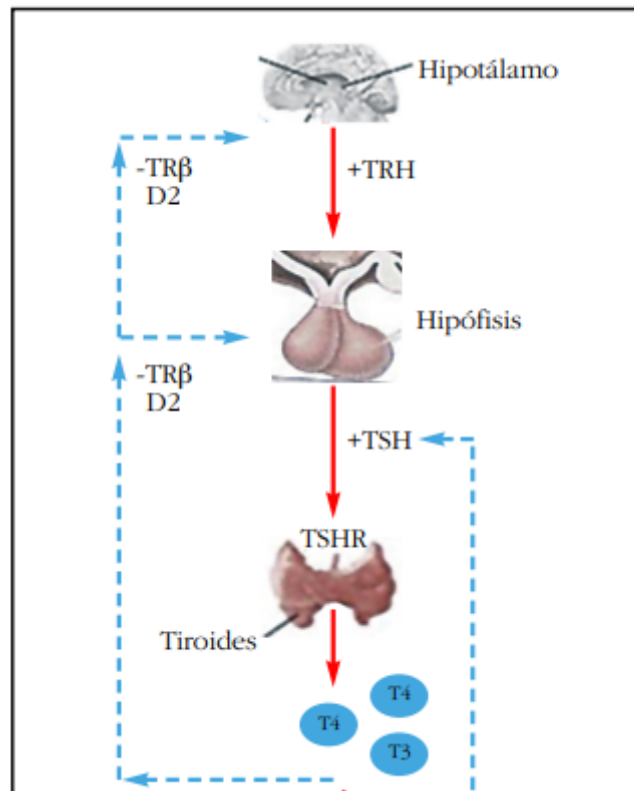


Figura 7. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Tomado de: Carranza, F., S. Iglesias, G. Díaz-Guerra, B. Álvarez, M. Domínguez.

Test de hormona liberadora de tirotropina (TRH)

Se utiliza para evaluar la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La prueba es útil para pacientes con concentraciones de TSH, triyodotironina libre (FT3) y tiroxina libre (FT4) con valores bajos discordantes, sospechosos de hipotiroidismo central y resistencia periférica a hormonas tiroideas y seguimiento de tumores hipofisarios (2).

El procedimiento de la prueba es el siguiente (2):

1. Se toma una muestra basal para TSH
2. Se administra la protirelina, la cual debe prescribirse en una receta médica.
3. Luego de esto, se toma una muestra a los 20 y 40 minutos para determinar las concentraciones de TSH.

Lo normal es que los valores de TSH se incrementen rápidamente entre 5 a 30 uUI/ml, con un pico entre los 20 y 40 minutos; sin embargo, en pacientes mayores de 40 años o con tratamientos como L-Dopa, bromocriptina, anticonceptivos orales, ácido acetil salicílico y cyproheptadina, así como pacientes con falla renal, la respuesta puede verse disminuida (1).

El hipotiroidismo consiste en una disminución en la producción hormonal de la glándula tiroides; éste se clasifica en hipotiroidismo primario, secundario y terciario (13). En el hipotiroidismo primario, la afectación es a nivel de la glándula tiroides, por lo que la concentración de TSH es elevada y las concentraciones séricas de FT4 y FT3 son bajas. En el hipotiroidismo secundario hay una alteración en la secreción de TSH por parte de la hipófisis. En el hipotiroidismo terciario se produce una cantidad insuficiente de TRH a nivel del hipotálamo (13). Con el test de TRH, los pacientes con hipotiroidismo primario, obtienen concentraciones de TSH mayores a 30 uUI/ml, en hipotiroidismo secundario, los valores de TSH son menores a 5 uUI/ml, y en el hipotiroidismo terciario el aumento es lento después de los 60 minutos (1).

Cuando se tiene una TSH normal o alta con FT3 y FT4 altas, se podría estar ante un síndrome de resistencia generalizada o hipofisiaria a hormonas tiroideas, o tumores hipofisarios secretores de TSH. El test de TRH, es una de las pruebas que permite distinguir estas dos patologías: en el síndrome de resistencia, la TSH no se suprime por completo con dosis fisiológicas (14); se observa una respuesta normal de TSH, mientras que en los adenomas hipofisarios secretores de TSH la respuesta suele ser plana (1).

En el caso de la prolactina, la síntesis y secreción está dada por las células lactotropas; estas células presentan heterogeneidad en su funcionabilidad. Las células más externas del lóbulo anterior responden mejor a la TRH, mientras que las más cercanas al lóbulo intermedio responden mejor a la dopamina (15). Basado en esto es que el test de TRH se

utiliza como parte de las pruebas para el distinguir entre hiperprolactinoma tumoral y funcional. En este caso se realiza el mismo procedimiento que se explicó anteriormente, solo que en lugar de determinar la concentración de TSH se determina la concentración de prolactina (16). En condiciones normales, en los hombres el aumento es de 0,6-4,7 veces sobre el valor basal, y en las mujeres, ese incremento es entre 2,5-10 veces el valor basal (6). Para distinguir las hiperprolactinemias tumorales de las funcionales en las tumorales no debería haber un incremento en la concentración de prolactina, mientras que en las funcionales sí (16); sin embargo, se deben tomar en cuenta algunos factores que pueden provocar aumento en los valores como el embarazo, lactancia, uso de psicotrópicos, estrógenos, antagonistas dopaminérgicos como antidepresivos tricíclicos, cocaína, e inhibidores de bombas de protones, y otras causas secundarias como hipotiroidismo e insuficiencia renal crónica (11).

Eje renina-angiotensina-aldosterona

Cuando la presión arterial disminuye a nivel de riñón se da la liberación de la renina, la cual escinde el angiotensinógeno que circula en el torrente sanguíneo, y se forman dos fragmentos: uno de ellos es la angiotensina I, que consiste en el sustrato de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual genera un péptido vasopresor de mayor efecto biológico, que es la angiotensina II; ésta provoca la vasoconstricción de las arteriolas aumentando la presión arterial; además, a nivel de la glándula suprarrenal provoca la liberación de aldosterona, y a nivel de la hipófisis produce la liberación de vasopresina u hormona antidiurética. Estas dos últimas provocan retención de sodio y agua, lo cual lleva a un aumento del volumen plasmático y de la presión arterial (17).

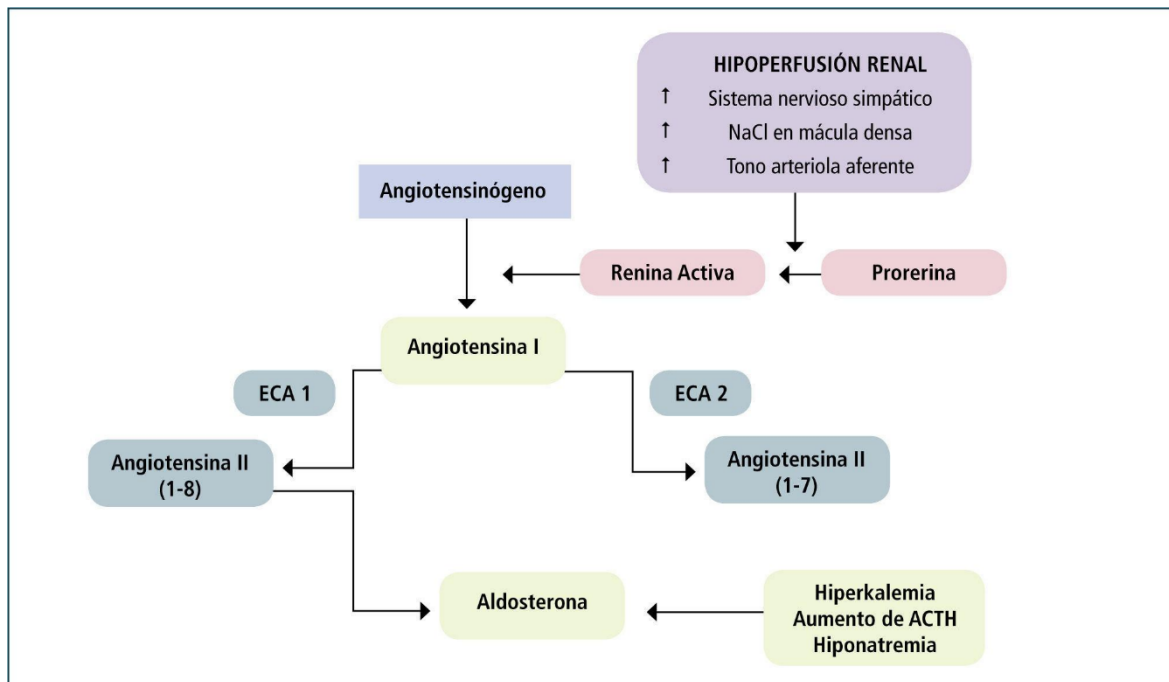


Figura 8. Componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Tomado de:

Benavente, D., C. Chue, C. Ferro.

Prueba de inhibición por sobrecarga hídrica de renina/aldosterona

La principal utilidad de esta prueba es el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn, y la evaluación de la secreción autónoma de aldosterona. El hiperaldosteronismo primario (HAP) consiste en un aumento de la secreción de aldosterona, independientemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual se manifiesta con hipertensión e hipopotasemia (18). El HAP es una de las causas comunes de hipertensión arterial (HTA) con una prevalencia entre un 5%-20% de la población de hipertensos. Su diagnóstico es de suma importancia porque los pacientes con HAP tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares e infarto agudo al miocardio (IAM) que los pacientes con hipertensión esencial. Para el diagnóstico se realizan pruebas de tamizaje como la medición de potasio y la relación de aldosterona plasmática (AP) y actividad de renina plasmática (ARP), por lo tanto si se tienen niveles de ARP < 1 ng/ml*h con una

relación AP/ARP > 25, se realiza la prueba confirmatoria de supresión de aldosterona; en este caso la prueba de inhibición por sobrecarga hídrica (19).

El procedimiento consiste en tomar una muestra basal para renina y aldosterona, luego se coloca la bomba de infusión salina durante 2 a 4 horas; una vez que se termina de pasar la bomba de infusión se toma una muestra para la determinación de renina y aldosterona. Esta prueba debe realizarse bajo supervisión médica, ya que requiere un monitoreo constante de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. La persistencia de los niveles de aldosterona superiores a 5 ng/dl confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, se deben tomar en cuenta drogas como diuréticos y bloqueadores del receptor de angiotensina, ya que pueden dar falsos negativos, y el propranolol que puede producir falsos positivos (19).

Eje hipotálamo-hipofisario-somatotropo

Las células somatotropas de la hipófisis secretan la hormona de crecimiento tras estímulo de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento del hipotálamo, que responde a situaciones de ejercicio, inanición, hipoglicemia y traumatismos. La hormona de crecimiento favorece la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina 1 o somatomedina 1, la cual a su vez actúa como retrocontrol negativo, junto con la somatostatina en la secreción de la hormona de crecimiento (20).

Prueba de esfuerzo para la estimulación de la hormona de crecimiento

Esta prueba se utiliza para la evaluación de pacientes con déficit de hormona de crecimiento. Este déficit puede ser total o parcial, y se debe a un fallo a nivel de la glándula pituitaria (21). En el caso de los niños puede ser congénito o adquirido, y las principales características son talla baja, desaceleración del crecimiento, o déficit de otras hormonas hipotálamo hipofisarias (22). En el caso de los adultos, la deficiencia de hormona de crecimiento representa un mayor riesgo cardiovascular, ya que presenta

hiperlipidemia, aumento de grasa corporal, aterogénesis prematura, disminución de la actividad fibrinolítica, resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos (23).

La estimulación de esta hormona conlleva una estimulación hipotalámica de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), y de un efecto inhibitorio de la somatostatina (6). Para la confirmación de deficiencia de hormona de crecimiento se requieren dos pruebas de estímulo, debido a que ninguna de las pruebas que existen (ver Tabla 1) es altamente reproducible, ni generan un estímulo potente de secreción de hormona de crecimiento, ni tienen un perfil de seguridad confiable (21). La prueba de ejercicio consiste en realizar un reposo previo de 30 minutos para evitar interferencias por estrés, se toma una muestra basal y luego de esto se realiza un ejercicio intenso por aproximadamente 20 a 30 minutos, y después se toma una muestra para la determinación de la hormona de crecimiento (2). Según la literatura, en niños se produce una respuesta normal si alcanzan picos de más de 10 ng/ml; entre 5-10 ng/ml, se considera una deficiencia parcial, y concentraciones inferiores a 5 ng/ml indican deficiencia total. Esta prueba puede afectarse por el tratamiento con glucocorticoides en altas concentraciones que generan falsos positivos (6). En el caso de los adultos, la prueba de preferencia es la ITT anteriormente descrita.

Tabla 1. Pruebas de estimulación de hormona de crecimiento.

Estímulo	Procedimiento y dosis	Muestras	Observaciones
Insulina regular	0.1-0.15 UI/kg de peso (reducir a 0.05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria). Por vía intravenosa	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos	Valorable si la glucemia disminuye un 50% respecto a la basal o aparece clínica de hipoglucemia. Contraindicada si existen antecedentes de convulsiones o crisis de hipoglucemia.
Clonidina (2-[2,6-diclorfenil]-amino-2-imidazoline)	<10 años: 0,075 mg/m ² >10 años: 0.15 mg/m ² Por vía subcutánea o por vía oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 minutos	Produce somnolencia e hipotensión. En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, inyectar naloxona (0.01 mg/kg peso).
L-Dopa (L-3,4-Dihidroxifenilalanina)	<15 kg de peso: 125 mg <35 kg de peso: 250 mg >35 kg de peso: 500 mg Por vía oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Puede producir náuseas, vómitos, vértigos, cefalea. Presenta alta incidencia de falsos negativos
Propanol + ejercicio	1. Propanolol: 0.5 mg/kg de peso (máximo 40 mg) oral 2. Reposo 3. A la 1 y ½ horas, realizar 20-30 minutos de ejercicio intenso regular (bicicleta ergométrica o subirbajar escaleras)	-30, 0, 90, 110 minutos	Contraindicado en pacientes asmáticos
Arginina HCl (Clorhidrato de Arginina)	0.5 g/kg de peso (máximo 30 g), por vía intravenosa: 10% arginina HCl en NaCl 0'9% a ritmo constante durante 30 minutos	-30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión
Arginina HCl + Insulina	Se hace test de Arginina HCl y 60 minutos después de administra insulina	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150 minutos	Puede provocar náuseas
Glucagón	0.1 mg/kg de peso (máximo 1 mg) por vía intramuscular o subcutánea	-30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Puede combinarse con propanolol (0.75 mg/kg de peso por vía oral a las 2 horas del glucagón)
Ornitina HCl (Clorhidrato de ornitina)	12 g/m ² por vía subcutánea u Ornitina HCl 6.25% en 0.9% de NaCl a ritmo constante por vía intravenosa durante 30 minutos	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos	Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos
GHRH	1 µg/kg de peso en un bolus por vía intravenosa	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos	Puede producir rubor facial transitorio y sensación de sabor metálico.

Tomada de: Pompo, M., L. Castro.

Curva de tolerancia de glucosa para hormona de crecimiento

Esta prueba permite demostrar la secreción autónoma de hormona de crecimiento. Su principal uso es para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con acromegalia. La acromegalia es una secreción excesiva de hormona de crecimiento, que en el 98 % de los casos se debe a tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento (11). Para

la prueba se requiere que el paciente se presente con un ayuno de 8 horas y el procedimiento consiste en obtener una muestra basal y medir por micro método la glicemia, si esta se encuentra superior a 130 mg/dl, se debe suspender la prueba, sino se administra una carga de 75 g de dextrosa al 40%; luego de esto se obtienen muestras a los 30, 60, 90 y 120 minutos para determinar la concentración de la hormona de crecimiento (18). En pacientes normales se espera una supresión del 50 % de la hormona de crecimiento basal, mientras que en personas con acromegalia no hay supresión e incluso puede haber un aumento por una respuesta paradójica. Al momento de la interpretación de resultados se debe tomar en cuenta el sexo, la edad o el índice de masa corporal y hacer una cuidadosa historia clínica para detectar diversas enfermedades, como diabetes mal controlada, consumo de opiáceos, enfermedad hepática o renal y anorexia nerviosa que pueden producir resultados falsos positivos. Además, se recomienda considerar los resultados en conjunto con la IGF1. Si se obtienen valores de hormona de crecimiento inferiores a 0,25 µg/l, obtenidos en algún punto de la curva, con valores de IGF1 dentro del intervalo de referencia establecido por edad y sexo es extremadamente improbable el diagnóstico de acromegalia (24).

Evaluación de la función pancreática

Curva de tolerancia de glucosa para insulina/péptido C

Esta prueba se utiliza para evaluar la resistencia a la insulina, la cual consiste en la disminución de la acción biológica de esta hormona en el organismo, por lo que la glucosa no se regula adecuadamente y el páncreas en compensación sigue secretando insulina, generando un estado de hiperinsulinemia (25). Similar a la prueba anterior, el paciente debe presentarse con un ayuno de 8 horas y el procedimiento consiste en obtener una muestra basal y medir por micrométodo la glicemia, si esta se encuentra superior a 130 mg/dl se debe suspender la prueba, sino se administra una carga de 75 g de dextrosa al 40

%; luego de esto se obtienen muestras a los 30, 60, 90 y 120 minutos (26). En pacientes con valores normales se espera un aumento de la insulina de 6 a 8 veces el valor basal, mientras que si no hay aumento se considera un valor alterado, y en los casos de resistencia a la insulina esta se encuentra mayor a 215 pmol/l (26). Cabe resaltar que los valores de referencia varían según el laboratorio y la metodología utilizada.

Prueba de ayuno de 72 horas

Esta prueba se utiliza para el diagnóstico de insulinomas y constituye el estándar de oro para el diagnóstico funcional de hipoglicemia. La hipoglicemia endógena (no asociada a diabetes mellitus) es una patología poco frecuente con manifestaciones clínicas variables e inespecíficas, por lo cual su diagnóstico es complejo. La triada de Whipple es considerada como un elemento de alta sospecha diagnóstica y consiste en: síntomas de hipoglicemia, glicemia venosa disminuida ($< 55\text{mg/dl}$), y desaparición de síntomas tras la normalización de la glicemia. En una persona sana que presente esta triada, y se ha descartado el uso de fármacos hipoglicemiantes como: insulina, sulfonilureas, quinolonas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y factores de crecimiento insulínicos se debe de realizar la prueba de ayuno de 72 horas que consiste en (28):

1. Registrar la hora de inicio de ayuno y suspender aporte de alimento; solamente puede consumir líquidos sin azúcar ni cafeína.
2. Instalar una vía venosa para hidratación con solución salina.
3. Toma de muestras basales: glicemia, insulina, péptido C, cortisol.
4. Medición de glicemia capilar cada 2 horas las primeras 6 horas, luego cada 3 horas por 6 horas y luego cada 6 horas.
5. Si la glicemia capilar resulta $< 60\text{mg/dl}$ se debe realizar una glicemia venosa.

6. Si la glicemia venosa es <55 mg/dl, medir además: insulina, péptido C, cetonemia capilar, anticuerpos antiinsulina e hipoglucemiantes, aplicar glucagón 1 mg vía intravenosa midiendo la glicemia venosa a los 10, 20 y 30 minutos y finalizar el ayuno.
7. Si el paciente logra completar el ayuno, medir: insulina, péptido C, cetonemia capilar, anticuerpos antiinsulina e hipoglucemiantes, aplicar glucagón 1 mg vía intravenosa midiendo la glicemia venosa a los 10, 20 y 30 minutos y finalizar el ayuno.
1. Para establecer el diagnóstico, se realiza la interpretación de los resultados según la siguiente imagen:

Diagnóstico	Síntomas	Glicemia (mg/dL)	Insulina (uUI/mL)	Péptido C (nmol/L)	Cetonemia capilar	Aumento glicemia post glucagón	AAI	HGO
Normal	No	> 55	<3	< 0,2	(+)	> 25	(-)	(-)
Insulinoma HPNI HPB	Sí	< 55	>3	> 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)
Insulina	Sí	< 55	>>3	< 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)
HGO	Sí	< 55	>3	> 0,2	(-)	> 25	(-)	(+)
Autoinmune	Sí	< 55	>>3	>> 0,2	(-)	> 25	(+)	(-)
IGF II	Sí	< 55	<3	< 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)

Figura 9. Análisis test ayuno de 72 horas. HPNI (hipoglicemia pancreatogénica no insulinoma), HPB (hipoglicemia post bypass), HGO (hipoglicemiantes orales), AAI (anticuerpos antiinsulina), IGFII (factor de crecimiento tipo insulina II) . Tomada de:

Pineda, P.

En el insulinoma el diagnóstico se confirma con el tumor pancreático por imágenes. En la hipoglicemia pancreatogénica no insulinoma no hay lesión anatómica evidente; la

hipoglicemia post *bypass* gástrico, es predominantemente postprandial, y en la hipoglicemia autoinmune hay presencia de autoanticuerpos antiinsulina (28).

Conclusiones

- Las pruebas dinámicas están diseñadas para diferenciar entre las causas primarias y secundarias de la enfermedad, o para detectar anomalías que pueden no ser evidentes en los resultados de las mediciones de laboratorio estáticas de referencia (1).
- Cada hormona tiene características especiales en cuanto a secreción, transporte, metabolismo, mecanismo de acción, vida media y eliminación, dependiendo del sistema hormonal que se esté estudiando; por ello es de suma importancia tomar en cuenta ciertos cuidados preanalíticos para que los resultados de estas pruebas dinámicas tengan un grado elevado de fiabilidad (3).
- El uso de estas pruebas funcionales ha disminuido, pero la secreción pulsátil y el carácter cíclico de las hormonas, hace necesario su realización para el diagnóstico de ciertas patologías endocrinas (29).
- Actualmente las principales pruebas dinámicas que se solicitan a nivel de laboratorio de la CCSS son: la ITT, prueba de inhibición con dexametasona y las curvas de tolerancia para hormona de crecimiento e insulina.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflictos de interés

Referencias

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (ed). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. London: WB Saunders; 2012.
2. Coordinación Nacional de Laboratorios Clínicos. Lineamientos para la realización de pruebas dinámicas en el estudio de las funciones hormonales en

- hospitales nacionales de la CCSS. San José, Costa Rica: Caja Costarricense del Seguro Social; 2014.
3. Galofré JF, Payeras F, de la Higuera M, Salvador J. Pruebas funcionales endocrinológicas. En: Prieto JM, Yuste JR (eds). *La clínica y el laboratorio*. 23ª ed., Barcelona: Elsevier; 2019. p. 373-383.
 4. Jaramillo C, Campuzano G, González VB, Alfaro JM. Pruebas dinámicas en endocrinología pediátrica: pubertad precoz central. *Med. Lab.* 2009; 15(7-8):311-27. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/424>.
 5. Labarta JI, López M, de Arriba A, Ferrer M. Determinaciones bioquímicas basales y tras estímulo de utilidad en el diagnóstico de patología puberal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017; 8(2): 35-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/Doi.10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Oct.434>.
 6. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(5): 336.e1-336.e13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.11.003>.
 7. Vélez A, Balthazar V, Campuzano G. Evaluación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal tratados con esteroides. *Med. Lab.* [Internet]. 2013; 19 (3-4): 111-125. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/218>.
 8. Arango-Toro C, Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Med. Lab.* 2009; 15(5-6): 211-232. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/421>.
 9. Montaña C, Maya G. Deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto. *Medicina & Laboratorio*. 2020; 19(07-08): 337-352. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93986>.
 10. Guerrero J. Para entender la acción del cortisol en la inflamación aguda: una mirada desde la glándula suprarrenal y la célula blanco. *Rev Med Chil.* 2017; 145(2):230-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000200011>.
 11. Chen-Ku CH. Guías para el diagnóstico y tratamiento de acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing. *Acta Méd. Costarric.* 2004; 46 (Supl 1): 25-36. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000500006.
 12. Carranza F, Iglesias S, Díaz-Guerra G, Álvarez B, Domínguez M. Hormonas tiroideas, TSH, cáncer de tiroides y hueso en mujeres pre y postmenopáusicas. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.* 2017; 9(2), 89-101. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200006>.
 13. Pombo JL. Hipotiroidismo. *Medicina-Programa de Formación Médica Acreditado.* 2008; 10 (14): 922-929. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)73180-1](http://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)73180-1).
 14. Mayayo E, Ferrández A, Labarta JL. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr.* 2002; 56 (Supl 41): 42-52. Disponible en: <https://analesdepediatria.org/es-interpretacion-las-pruebas-tiroideas-articulo-13021048>.
 15. Martín J. Fisiología de la prolactina. *Digital SCIC.* 2010. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/78144>.

16. Hernández LR, Santana PS, Hung LS. Pruebas dinámicas de liberación de prolactina en la hiperprolactinemia: Una evaluación crítica de las características. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2005; 52(3): 58-67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=3109>.
17. Benavente D, Chue C, Ferro C. Principales componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona: historia, modulación farmacológica e impacto clínico. *Rev. Méd. Clin. Condes.* 2010; 21(4): 516-529. Disponible en: DOI: 10.1016/S0716-8640(10)70567-8.
18. Núñez D, García A, Montenegro J, Santotoribio J. Principales pruebas funcionales en el laboratorio de hormonas. *Manual de apuntes de medicina de laboratorio.* Asociación Española de Biopatología Médica, 2022: 26-36.
19. Fardella CE, Mosso LM, Carvajal CA. Hiperaldosteronismo primario. *Rev Med Chil.* 2008; 136(7): 905-914. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872008000700014>.
20. Jameson L, Melmed S. Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. En: Jameson L, (ed) *Harrison's Endocrinology.* 3ra edición. New York: McGraw Hill; 2013. 16-50
21. Pompo M, Castro L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010;1 (suppl): 41-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2010.Nov.11>.
22. Coll D, Cabrera I, Sellén E, Rodríguez Y. Déficit de hormona de crecimiento como baja talla. *AMC.* 2021; 25(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552021000400013&Ing=es.
23. Lanes R. Alteraciones metabólicas inducidas por la deficiencia de hormona de crecimiento: Beneficios de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2003; 1(3): 2-8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102003000300002&Ing=es.
24. Berlanga E. Diagnóstico bioquímico del exceso de secreción de prolactina. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(10):607-11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1575-0922\(06\)71157-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1575-0922(06)71157-3).
25. Arancibia C, Galgani J, Valderas JP, Morales M, Santos JL, Pollak F. Evaluación de la insulinemia post carga oral de glucosa como método diagnóstico de resistencia a la insulina. *Rev Med Chil.* 2014; 142(9):1106-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000900003>.
26. Quesada F. *Manual de procedimientos de pruebas de estimulación.* Laboratorio de hormonas, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012.
27. Hernández Yero JA, Tuero Iglesias A, Vargas González D. Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Rev Cubana Endocrinol.* 2011; 22(2): 69-77. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002&Ing=es.
28. Pineda P. Hipoglicemia endógena. Estudio y manejo. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2013; 24(5): 839-844. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-hipoglicemia-endogena-estudio-manejo>

