



CAPÍTULO

15

ENDOCRINOPATÍAS

Héctor García Alcalá
Marissa Minutti Palacios

INTRODUCCIÓN

En pocas ramas de la medicina interna como en la endocrinología, el papel de los resultados de laboratorio y su correcta interpretación son tan importantes. Es tal su variedad y las situaciones que pueden afectar los resultados, que conviene estar siempre familiarizados con la fisiología normal y con todos los factores que alteran los niveles de las determinaciones.

Es conveniente saber que los resultados normales que ofrecen los laboratorios no son siempre los que distinguen a los pacientes sanos de los enfermos, no siempre un resultado anormal significa enfermedad ni uno normal la descarta.

HIPÓFISIS ANTERIOR

Hormona de crecimiento, GH (*growth hormone*)

La GH es la hormona más abundante de la hipófisis anterior. Es una proteína de 191 aminoácidos, dos puentes disulfuro y un peso molecular de 22 kDa. Sus efectos principales son: estimula la síntesis hepática del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (*insulin like-growth factor 1*, IGF 1); induce el crecimiento óseo lineal en niños y la lipólisis; incrementa la síntesis proteica; antagoniza la acción de la insulina y estimula la retención de fósforo, sodio y agua. La secreción de la GH es estimulada por la hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento (*GH-releasing hormone*, GHRH) y es inhibida por la somatostatina hipotalámica y la IGF1 (retroalimentación negativa). Otros factores como el estrés, el ayuno prolongado y la ghrelina (péptido gástrico) pueden estimular su liberación.

Hormona de crecimiento valores normales en ayuno

Niños	< 13 ng/mL
Adultos	< 10 ng/mL

Al interpretar las determinaciones de GH debe tomarse en cuenta que existen diferencias entre los ensayos debido a:

- Heterogeneidad de las moléculas de GH circulantes.
- La interferencia que produce en algunos ensayos la proteína transportadora de GH.
- La metodología de los diferentes ensayos.

La recomendación siempre será conocer las características y limitaciones del ensayo que se utiliza en el laboratorio de referencia.

Causas de incremento de la GH

- Fisiológicas
 1. Tiene su nivel más alto después de iniciado el sueño
 2. Ingestión de alimentos ricos en proteínas
 3. Hipoglucemia
 4. Ejercicio
 5. Estrés físico y psicológico
- Medicamentos
 1. Agonistas alfa adrenérgicos
 2. Antagonistas beta adrenérgicos
 3. Precursores de serotonina

4. Levodopa
5. Agonistas GABA ácido gama amino butírico (GABA)

Causas de disminución de la GH

- Fisiológicas
 1. Obesidad
 2. Ingestión de glucosa
- Medicamentos
 1. Glucocorticoides
 2. Fenotiazinas

Acromegalia y gigantismo

- Debido a la pulsatilidad de la secreción de GH, una sola determinación al azar no es útil para el diagnóstico o exclusión de acromegalia y no correlaciona con la severidad de la enfermedad.
- Niveles de GH $< 1 \mu\text{g/L}$ dentro las dos horas después de una carga de 75 g de glucosa anhidra descartan el diagnóstico de acromegalia. Con el uso de ensayos más sensibles de GH se ha propuesto $< 0,4 \mu\text{g/L}$ como el nivel óptimo para descartar la enfermedad.
- Se ha planteado a la determinación de IGF 1 como la prueba inicial en la identificación de pacientes con acromegalia. Un valor normal de IGF 1 efectivamente descarta acromegalia. Los valores normales de IGF 1 tienen amplias variaciones y pueden verse afectados por falla hepática y renal, hipotiroidismo, desnutrición, infecciones severas y diabetes descontrolada. Es muy importante, para la correcta interpretación del IGF1 que el clínico esté familiarizado con los ensayos y rangos utilizados. Los resultados deben ser interpretados de acuerdo con la edad, sexo y grado de maduración del paciente. Debido a su vida media la IGF 1 tiene menos fluctuaciones que la GH y se encuentra elevada virtualmente en todos los pacientes con acromegalia.
- Se recomienda medir prolactina ya que hasta 30% pueden presentar hiperprolactinemia.
- Existen otras alteraciones como: aumento del fósforo sérico, de la fosfatasa alcalina, del calcio urinario y de la hidroxiprolina urinaria.
- Después del tratamiento quirúrgico satisfactorio el nivel plasmático de la GH tras una carga de glucosa debe ser menor a $1 \mu\text{g/L}$ y la IGF 1 también debe normalizarse.

Déficit hipofisario de la hormona de crecimiento

Debido a que los niveles basales de GH son bajos tanto en niños sanos como en pacientes con deficiencia de GH, el diagnóstico de deficiencia de GH clásicamente se ha basado en un inadecuado incremento de la GH después de un estímulo. Las pruebas de estimulación se deben realizar por la mañana en ayuno de por lo menos 12 horas en pacientes que no tengan ninguna otra deficiencia hormonal.

En la mayoría de las publicaciones, se acepta que la incapacidad para aumentar la GH $> 10 \mu\text{g/L}$ después de cualquier prueba de estimulación es inadecuada y apoya el diagnóstico de deficiencia de GH. Se recomienda tomar en todas las pruebas de estimulación las siguientes muestras: basal, 30, 60, 90 y 120 minutos. Las pruebas más recomendadas son:

- Se puede utilizar como tamizaje la determinación de GH después de ejercicio vigoroso.
- Hipoglucemia: se administra insulina rápida en un bolo intravenoso ($0,075$ a $0,1 \text{ U/kg}$). Se debe presentar una disminución de 50% del nivel de basal de glucosa dentro de los 20 a 40 minutos después de la aplicación del bolo.

- Estimulación con levodopa (125 mg para pacientes de hasta 15 kg, 250 mg para paciente de hasta 35 kg y 500 mg para pacientes > 35 kg).
- Estimulación con infusión de arginina: 0,5 g/kg de peso (máximo 20 g).
- Estimulación con clonidina: 0,1 mg/m² por vía oral.

Debido a que por lo menos 10% de los niños no presentan un incremento adecuado de la GH después de una prueba de estimulación, es necesario realizar por lo menos dos pruebas para evaluar la reserva de GH antes de hacer el diagnóstico de deficiencia de GH. Por supuesto, si la GH aumenta > 10 µg/L en una prueba se descarta la deficiencia de GH.

Prolactina (PRL)

La PRL es una hormona polipeptídica de 198 aminoácidos sintetizada y secretada por los lactotrofos de la hipófisis anterior. La PRL se encuentra bajo control hipotalámico, predominantemente inhibitorio, por medio de la dopamina. Dentro de los principales factores estimuladores de la secreción de PRL se encuentra la hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin releasing hormone*). El valor normal de prolactina es por lo general < 25 ng/mL. Durante el estudio de pacientes por probable hiperprolactinemia, se recomienda una determinación tomada en cualquier momento del día con un nivel bajo de estrés. Una sola determinación es suficiente para el diagnóstico, en caso de duda se puede tomar otro día muestras con 15 a 20 minutos de diferencia, esto es tomando en cuenta la pulsatilidad en la secreción de la hormona.

Hiperprolactinemia. Son muchas las causas de elevación de la prolactina: fisiológicas (ejercicio, lactancia, embarazo, estrés); patológicas (daño en tallo hipofisario); hipofisarias (acromegalia, idiopática, prolactinoma, trauma); enfermedades sistémicas (insuficiencia renal, cirrosis, epilepsia, ovarios poliquísticos); farmacológicas (anestésicos, antiepilépticos, antidepresivos, antihistamínicos, antihipertensivos, inhibidores de la síntesis de dopamina, estrógenos, neurolépticos, antipsicóticos).

Prolactinomas. Una vez que otras causas de hiperprolactinemia han sido descartadas, la causa más común de hiperprolactinemia persistente es una prolactinoma. Un nivel de prolactina > 500 ng/mL es diagnóstico de una macroprolactinoma. Niveles > 250 ng/mL también son consistentes con el diagnóstico de prolactinoma, si embargo ciertas drogas como la metoclopramida y la risperidona pueden producir elevaciones de PRL a ese nivel. Los pacientes con elevaciones de leves a moderadas de PRL (de 20 a 100 ng/mL) presentan la mayor dificultad diagnóstica ya que muchas condiciones pueden producir elevaciones de PRL a este nivel. En estos casos se recomienda seguimiento estrecho y estudios de imagen complementarios.

Macroprolactina

En pacientes asintomáticos con elevaciones de prolactina se recomienda determinar formas diméricas (*big prolactin*) o poliméricas (*big big prolactin*) genéricamente agrupadas en el término macroprolactina. A pesar de que estas formas de prolactina son menos bioactivas pueden asociarse en 20% a galactorrea, 45% con oligo/amenorrea y 20% con adenomas hipofisarios.

Hormona adrenocorticotrópica (ACTH, adrenocorticotropic hormone)

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos producido dentro de corticotropo en la hipófisis anterior. Su secreción está controlada principalmente por factores hipotalámicos (hormona CRF *corticotropin releasing hormone*), intrahipofisarios y el nivel de glucocorticoides. La ACTH estimula la secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos de la corteza suprarrenal. La determinación basal normal de ACTH por la mañana (6 a 9 am) es de nueve a 52 pg/mL. Debido a que la ACTH es inestable a la temperatura ambiente y de que tiende a adherirse al cristal, el plasma debe ser separado

de inmediato en tubos de cristal siliconizado congelado que contengan EDTA y almacenados a -20°C . Las muestras al azar de ACTH no son suficientes para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, por lo que se recomienda interpretarlas de acuerdo con el nivel de cortisol.

Gonadotropinas

El eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en mujeres y hombres comparten muchas características. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin releasing hormone*) estimula a las células gonadotrópicas de la hipófisis anterior a secretar hormona estimulante del folículo (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*). La LH y la FSH estimulan la espermatogénesis y la producción de testosterona en los testículos y el desarrollo folicular y la producción de estrógenos en los ovarios. La testosterona y los estrógenos disminuyen, entre otras proteínas, liberación de GnRH, FSH y LH por retroalimentación negativa.

La FSH y LH son hormonas glucoproteicas formadas por una subunidad α (que es igual a la de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) y la gonadotropina coriónica (hCG, *human chorionic gonadotropin*) y una subunidad β que es específica de cada hormona y le confiere una actividad específica.

Valores normales:

Hormona estimulante del folículo

Hombres adultos (> 18 años)		1,6 a 8 IU/L
Mujeres adultas (> 18 años)		
	Fase folicular	2,5 a 10,2 IU/L
	Mitad de ciclo	3,1 a 17,7 IU/L
	Fase lútea	1,9 a 9,1 IU/L
	Menopausia	23 a 116 IU/L
Prepuberal (< 18 años)		
	Niños	0,3 a 7,4 IU/L
	Niñas	0,5 a 8,5 IU/L

Hormona luteinizante

Hombres adultos (> 18 años)		1,5 a 9,3 IU/L
Mujeres adultas (> 18 años)		
	Fase folicular	1,9 a 12,5 IU/L
	Mitad de ciclo	8,7 a 76,3 IU/L
	Fase lútea	0,5 a 16,9 IU/L
	Menopausia	5 a 52,3 IU/L

Debido a que se secretan en forma pulsátil, se recomienda tomar dos muestras con 20 minutos de separación y promediar los resultados o mezclar las muestras para incrementar la sensibilidad. Siempre deben ser interpretadas en forma simultánea con las hormonas gonadales. No se recomienda solicitar LH y FSH en pacientes con ciclos menstruales normales.

Tirotropina, hormona estimulante de tiroides (TSH, thyroid stimulating hormone)

El eje hipotálamo-hipófisis por medio de la TRH y TSH, respectivamente, controla la síntesis, producción y secreción de las hormonas tiroideas. Aunque existen diferentes pruebas para evaluar la función

tiroidea, el nivel de TSH es el indicador más sensible de la función tiroidea en pacientes con función hipofisaria normal. La TSH circula libre en la sangre con una vida media de 35 a 50 minutos. Los valores normales son 0,5 a 4,7 $\mu\text{U/mL}$. La TSH como prueba única es útil para identificar pacientes con hipo o hipertiroidismo, sin embargo no debe ser utilizada como prueba única en pacientes con enfermedad hipotalámica o hipofisaria.

HIPÓFISIS POSTERIOR

Hormona antidiurética (HAD)

La HAD, también conocida como vasopresina, es un nonapéptido que al unirse a los receptores VR2 de las células tubulares distales de riñón permite el flujo de agua libre de la luz del túbulo distal al intersticio renal teniendo esto como resultado la concentración de la orina y dilución plasmática. La secreción de vasopresina es estimulada por un incremento de la osmolaridad sérica (mediada por osmorreceptores hipotalámicos), disminución del volumen extravascular y de presión arterial (mediada por barorreceptores en carótida, aurícula y aorta) y estrés.

Valores normales:

Con osmolaridad sérica	<290 mOsm/kg; <2 pg/mL
Con osmolaridad sérica	>290 mOsm/kg; 1-13 pg/mL

Diabetes insípida (DI)

Es una enfermedad donde el paciente secreta grandes volúmenes de orina (diabetes) que es hipotónica, diluida y sin sabor (insípida). Esto en oposición con la diabetes mellitus donde la orina tiene sabor dulce. Las causas de la DI son: ausencia de vasopresina (DI central) o respuesta inadecuada a la HAD (DI neurogénica). La prueba considerada como el estándar de oro para diagnosticar DI es la llamada prueba de deshidratación. Ésta se realiza con el paciente hospitalizado a quien no se le permite ingerir nada por vía oral. Al principio de la prueba se determinan electrolitos séricos y el peso. Cada vez que orine se determina el volumen y la osmolaridad urinarias. Cuando dos determinaciones consecutivas de osmolaridad urinaria difieren por no más de 10% y el paciente ha perdido 2% de peso se determina sodio plasmático, HAD y se administran 2 μg de desmopresina IV. El volumen y osmolaridad urinarias se registran cada media hora por dos horas más. La prueba de deshidratación debe suspenderse si el paciente pierde >3% de su peso o si el sodio se eleva más de los valores normales. En los pacientes con DI central la orina se concentra mínimamente a pesar de la deshidratación, existe un marcado incremento de la osmolaridad en respuesta a la vasopresina (por lo menos de 50%) y tienen niveles de HAD indetectables. En pacientes con diabetes insípida nefrogénica no hay respuesta a la administración de vasopresina y presentan niveles de HAD muy elevados al final de la deshidratación. Un incremento de la osmolaridad urinaria a un valor normal (>600 mOsm/kg) indica que tanto la secreción como la respuesta a la ADH están intactos.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIAHD)

El SIAHD se produce cuando los niveles plasmáticos de HAD se encuentran elevados en momentos en que su secreción debería estar suprimida. Su característica más importante entonces es la hipoosmolaridad. La lista de etiologías del SIAHD es larga e incluye: tumores, enfermedades del sistema nervioso, secundario a drogas, enfermedades pulmonares, HIV. Los criterios diagnósticos son:

1. Disminución de la osmolaridad del líquido extracelular <275 mOsm/kg.
2. Concentración urinaria inapropiada para el nivel de hipoosmolaridad plasmática.

3. Euvolemia clínica.
4. Excreción de Na elevada.
5. Ausencia de otras causas de hipoosmolaridad euvolémica, como son hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y uso de diuréticos.

TIROIDES

Tirotropina, hormona estimulante de tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*)

Valores normales: 0,5 a 4,7 $\mu\text{U/mL}$.

Principales características:

- Primera prueba que debe solicitarse para el diagnóstico de enfermedad tiroidea (en pacientes con función hipofisaria normal).
- Disponible en la mayoría de los laboratorios de análisis clínicos.
- Los ensayos actuales son muy sensibles: permiten diagnosticar la enfermedad tiroidea y vigilar la respuesta al tratamiento.
- Su principal utilidad se encuentra en la evaluación de enfermedad tiroidea primaria (hipo o hipertiroidismo)
- Cuando se estudia un paciente por primera vez se debe interpretar junto con los niveles de tiroxina libre.

Causas de resultados anormales (véase **cuadro 15-1**):

- TSH elevada: hipotiroidismo primario, clínico o subclínico. Ésta es la causa más común. Se puede encontrar elevada en hipertiroidismo secundario y en los síndromes de resistencia a hormona tiroidea (muy raros).
- TSH normal o baja: puede verse en hipotiroidismo secundario o terciario.
- TSH baja: se presenta en pacientes con hipertiroidismo primario.

Otros factores que elevan la TSH:

- Dosis insuficiente de hormona tiroidea.
- Recuperación de enfermedad no tiroidea.
- Enfermedad de Addison.
- Uso de litio o amiodarona.

Factores que disminuyen la TSH:

- Exceso de hormona tiroidea.
- Enfermedad no tiroidea grave.

Cuadro 15-1. Interpretación de TSH y tiroxina libre

TSH	Tiroxina libre	Diagnóstico
Elevada	Baja	Hipotiroidismo primario
Elevada	Elevada	Hipertiroidismo secundario
Baja	Elevada	Hipertiroidismo primario
Normal-baja	Baja	Hipotiroidismo secundario

- Insuficiencia hipofisaria.
- Síndrome de Cushing.

T4 (tiroxina) y T3 (triyodotironina) totales

Valores normales:

Tiroxina total:	4,5 a 12 µg/dL
Triyodotironina total:	70 a 200 ng/dL

- En general, reflejan el estado funcional de la tiroides.
- Alteraciones en la concentración (elevación o deficiencia) de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (TBG, *thyroid binding proteins*) comúnmente observadas en el embarazo o durante el tratamiento con estrógenos pueden alterar el nivel de la T4 y T3 estando el paciente eutiroideo.
- Enfermedades no tiroideas graves también pueden alterar el nivel de las hormonas totales.
- Para una correcta interpretación se debe tomar en cuenta los resultados de la captación de T3.

Tiroxina libre (FT4)

Valores normales: 0,8 a 2,8 ng/dL.

- La FT4 refleja de una forma más confiable la función tiroidea.
- Se encuentra ampliamente disponible en los laboratorios de análisis clínicos.

Captación de T3 (CT3)

Valores normales: 25% a 35%.

Principales características:

- Esta prueba mide el número de sitios no ocupados por la T4 en la TBG, o sea es una medida indirecta del nivel de TBG.
- La CT3 no mide el nivel de triyodotironina en suero.

T3 reversa (RT3)

Valores normales: 0,11 a 0,32 ng/mL.

Principales características:

- Se origina de la monodesyodación del anillo interno de la T4 en tejidos periféricos, también es secretada por la tiroides, pero en cantidades insignificantes.
- No tiene actividad metabólica.

Causas de resultados anormales:

- Elevación: TBG alta, pacientes con hipertiroidismo familiar disalbuminémica. También se encuentra elevada en el cordón umbilical en recién nacidos. Enfermedades no tiroideas agudas y crónicas, privación calórica.
- Disminución: Hipotiroidismo no tratado.

Tiroglobulina (Tg)

La tiroglobulina (Tg) es una proteína sintetizada exclusivamente por las células foliculares tiroideas. De ahí su importancia como marcador de función tiroidea y de seguimiento en pacientes con cáncer tiroideo. Los valores de la Tg tienden a ser un poco mayores en mujeres que en hombres, en el período neonatal y durante el tercer trimestre de embarazo. El traumatismo directo a la glándula tiroidea, como el que se presenta durante una biopsia con aguja fina, cirugía o después de la administración terapéutica de I^{131} , pueden producir elevaciones transitorias de la Tg. La Tg es indetectable en el suero de pacientes después de una ablación de la tiroides y en personas normales que reciben dosis supresivas de tiroxina (de ahí su utilidad para el diagnóstico de tirotoxicosis ficticia). Su determinación tiene un valor principal en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides.

Valores normales: 3 a 42 ng/mL.

Anticuerpos antitiroideos

Los anticuerpos más comúnmente determinados en la práctica clínica están dirigidos contra la Tg o las proteínas microsomales representadas por la peroxidasa tiroidea (TPO, *thyroid peroxidase*). Los anticuerpos TPO se detectan en 95% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y en 85% de los pacientes con enfermedad de Graves; los anticuerpos Tg son positivos en 60% y 30% de los pacientes con tiroiditis y enfermedad de Graves respectivamente.

Valores normales:

Anticuerpos tiroglobulina	< 4,0 IU/mL
Anticuerpos microsomales	< 2,0 IU/mL

Los resultados pueden ser positivos hasta 10% de la población adulta. La frecuencia de resultados positivos es mayor en mujeres de edad avanzada. La presencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes en apariencia sanos se piensa que representa enfermedad tiroidea subclínica más que una reacción falsa positiva.

Los anticuerpos anti Tg son comúnmente identificados en pacientes con carcinoma diferenciado tiroideo derivado de células foliculares. Estos anticuerpos pueden interferir con las determinaciones de Tg que es marcador bioquímico principal de seguimiento en estos pacientes. La persistencia de anticuerpos anti Tg, en especial si se están elevando progresivamente, pueden indicar: persistencia, recurrencia o progresión del cáncer tiroideo. En contraste, la disminución de los anti Tg puede indicar reducción de la masa del tumor o ausencia de la enfermedad.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Diagnóstico de diabetes

Glucosa plasmática

Descripción. Siempre debe definirse si la prueba fue tomada al azar o en ayuno. Ayuno se define como la no ingestión de alimento, excepto agua, por lo menos ocho horas previas.

Ventajas:

- Fácil de realizar.
- Disponible en todos los laboratorios.
- Relativamente bien estandarizada.

- Barata.
- Fácil de interpretar.

Valores normales:

- En ayuno: 70 a 99 mg/dL.
- Dos horas después de una carga de 75 g de glucosa anhidra (durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa): < 140 mg/dL.

1. *Criterios diagnósticos para diabetes en adultos (no aplicar estos criterios durante el embarazo)*

Valores anormales:

- Una determinación al azar o casual: ≥ 200 mg/dL (no requiere confirmación).
- En ayuno ≥ 126 mg/dL (requiere confirmación a menos que sea una hiperglucemia inequívoca).
- Dos horas después de una carga de 75 g de glucosa anhidra: ≥ 200 mg/dL (requiere confirmación a menos que sea una hiperglucemia inequívoca).
- Hemoglobina glicada. (HbA1c): $\geq 6,5\%$ (requiere ser determinada por un método certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP).

2. *Criterios para el diagnóstico de alteraciones de la tolerancia a la glucosa (prediabetes)*

Glucosa alterada en ayunas:

En ayunas	> 100 mg/dL y < 126 mg/dL
-----------	---------------------------

Intolerancia a la glucosa:

Dos horas después de la carga de 75 g de glucosa anhidra	> 140 mg/dL y < 200 mg/dL
--	---------------------------

Las determinaciones de glucosa plasmática se deben realizar en pacientes sin enfermedad concomitante, después de suspender medicamentos que alteren la tolerancia a la glucosa y en pacientes ambulatorios.

3. *Diabetes gestacional (DMG)*

Criterios para diagnóstico: Se han propuesto dos estrategias para identificar pacientes con DMG: la primera consiste en realizar de las semana 24 a la 28 de gestación directamente una prueba de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa y determinaciones basales, una y dos horas (estrategia de un paso) y la otra consiste en realizar primero una prueba de tamizaje con 50 g de glucosa anhidra y posteriormente una prueba de tolerancia a la glucosa con 100 g de glucosa anhidra y determinación de glucosa basal una, dos y tres horas (estrategia de dos pasos).

Los criterios para diagnóstico de diabetes gestacional son:

Estrategia de un paso

Se diagnostica DMG si cualquiera de los valores de glucosa son iguales o mayores que:

Ayuno:	92 mg/dL
Una hora post carga:	180 mg/dL
Dos horas post carga:	153 mg/dL

Estrategia de dos pasos

Se realiza una prueba con 50 g de glucosa anhidra en cualquier momento del día (ayuno no requerido), se determina glucosa una hora después de la carga de glucosa. Si la determinación de glucosa plasmática es ≥ 140 mg/dL se procede a realizar la prueba con 100 g de glucosa anhidra.

Se diagnostica DMG si por lo menos dos de las determinaciones son iguales o mayores que (también aquí se proponen dos criterios):

	Carpenter/Coustan	NDDG *
Ayuno	95 mg/dL	105 mg/dL
Una hora post carga	180 mg/dL	190 mg/dL
Dos horas post carga	155 mg/dL	165 mg/dL
Tres horas post carga	140 mg/dL	145 mg/dL

* NDDG = National Diabetes Data Group

Se recomienda realizar pruebas de búsqueda de diabetes en todas mujeres embarazadas con factores de riesgo de diabetes utilizando los criterios estándar de pacientes adultos sin embarazo. Pacientes diagnosticadas como diabéticas en el primer trimestre deben ser clasificadas como diabéticas tipo 2.

4. Metas de control

Dos métodos son reconocidos para evaluar el control glucémico de pacientes diabéticos: el auto-monitoreo y la hemoglobina glicada (HbA1c).

Automonitoreo

El automonitoreo permite al paciente evaluar su respuesta a la terapia y confirmar cuales metas de control glucémico han sido cumplidas. Integrar los resultados del automonitoreo al manejo del paciente diabético puede ser una herramienta útil para guiar también la terapia nutricional y la actividad física.

Metas de control con automonitoreo (adultos)

Glucemia capilar preprandial	80 a 130 mg/dL
Glucemia capilar posprandial (una a dos horas después del inicio del alimento)	< 180 mg/dL

Metas de control con automonitoreo (niños y adolescentes)

Antes de los alimentos:	90 a 130 mg /dL
Al acostarse y durante la noche	90 a 150 mg/dL

Metas de control con automonitoreo en mujeres embarazadas

Ayuno	<90 mg/dL
Una hora posprandial	< 130-140 mg/dL
Dos horas posprandial	< 120 mg/dL

Hemoglobina glicada (HbA1c)

La HbA1c refleja el promedio de la glucosa durante las últimas ocho a 12 semanas y tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes. Debe ser determinada rutinariamente en todos los pacientes con diabetes como parte de su evaluación inicial y de su seguimiento. La frecuencia de la determinación de HbA1c varía de acuerdo con las condiciones clínicas de los pacientes; se recomienda cada tres meses (incluso con menos frecuencia) en aquéllos que han alcanzado la meta de control o más frecuentemente en pacientes inestables o en tratamiento intensivo. La determinación de HbA1c está sujeto a ciertas limitaciones como condiciones que afecten el recambio de glóbulos rojos, anemia y las variantes de la hemoglobina. En general, la fórmula para calcular el promedio estimado de glucosa (eAG, *estimated Average Glucose*) utilizando la HbA1c es: $28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7$.

Interpretación

Valores normales (en paciente sin factores que afecten la determinación de HbA1c): HbA1c <5,7%.

Diagnóstico de diabetes y prediabetes:

HbA1c >6,5	→	Diabetes (requiere confirmación)
HbA1c 5,7 a 6,4%	→	Prediabetes

Meta de control glucémico en adultos (sin embarazo):

La meta para la mayoría de los adultos (sin embarazo) es HbA1c <7%.

La meta puede ser más exigente (HbA1c <6,5) en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes, bajo tratamiento sólo con cambios en el estilo de vida y metformina, con una excelente expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular.

La meta puede ser menos exigente (HbA1c <8%) puede ser apropiada para pacientes con historia de hipoglucemia severa, expectativa de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas.

Metas de control en niños y adolescentes	HbA1c <7,5%
--	-------------

Meta en mujeres embarazadas: HbA1c de 6 a 6,5% siendo HbA1c <6% el nivel óptimo. La determinación de HbA1c debe ser considerada como secundaria ya que el control glucémico durante el embarazo de basa sobre todo en el automonitoreo.

Fructosamina

La fructosamina es formada por la glucosilación no enzimática de las proteínas séricas (en primer lugar por albúmina). Debido a que la albúmina tiene una vida media menor que la de la hemoglobina (de 14 a 21 días) de determinación de la fructosamina refleja el control glucémico de las dos a tres semanas previas. Por lo anterior se considera una prueba útil para el seguimiento de pacientes embarazadas y como prueba alternativa a la HbA1c para el control glucémico. La disminución en el nivel de albúmina (por enfermedad hepática o síndrome nefrótico) disminuye el valor de fructosamina.

Valores normales (cuando la albúmina sérica es de 5 g/dL): 200 a 285 umol/L.

Insulina

Los niveles normales de insulina inmunorreactiva son de cinco a 20 $\mu\text{U/mL}$. Durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa pueden llegar de 50 a 130 $\mu\text{U/mL}$ una hora después de la carga de glucosa. La determinación de insulina rara vez es de utilidad clínica en el contexto del control y seguimiento del paciente diabético. Se ha utilizado ante todo en estudios de investigación para determinar la sensibilidad a la insulina por ejemplo calculando el HOMA-IR (*Homeostasis Model of Insulin Resistance*, $\text{mmol/L} \times \mu\text{U/mL}$). Su valor se calcula así: glucosa en ayunas (mmol/L) \times insulina en ayunas ($\mu\text{U/mL}$)/22,5.

Otra utilidad de la determinación de insulina es para identificar pacientes con sospecha clínica de un insulinoma. Se considera como una respuesta anormal un nivel de insulina $\geq 6 \mu\text{U/mL}$ en presencia de glucosa $< 45 \text{ mg/dL}$. Se debe hacer una prueba de ayuno de 72 horas para confirmar el diagnóstico.

Péptido C

Péptido de 31 aminoácidos que es liberado durante la ruptura de la insulina a partir de la proinsulina, no tiene actividad biológica conocida. El péptido C es secretado de la célula beta en cantidades equimolares con la insulina; su principal vía de eliminación es renal, no hepática, y tiene una vida media tres o cuatro veces mayor que la de la insulina. Es el principal marcador de reserva insulínica del páncreas.

Valores normales: 0,9 a 4,3 ng/mL (0,30 a 1,42 nmol/L).

Quantose

Recién han sido identificados biomarcadores que correlacionan fuertemente con métodos que determinan la sensibilidad del cuerpo a la insulina como el clamp euglicémico. En forma individual se ha descrito que el α -hidroxibutirato, el oleato y la insulina se correlacionan negativamente con la utilización de glucosa mediada por insulina y que el L-linoleoil-glicerofosfolina se correlaciona positivamente. Estas cuatro determinaciones son conocidas como Quantose y por medio de la combinación de sus valores se calcula si el paciente tiene resistencia a la insulina, lo cual se traduce en un riesgo elevado de diabetes. Los resultados se reportan como Quantose IR Score con un valor entre 1 y 120. Un valor superior o igual a 63 corresponde a resistencia a la insulina y riesgo elevado de diabetes.

SUPRARRENALES

Corteza suprarrenal

Las tres capas de la corteza suprarrenal secretan tres clases distintas de corticosteroides regulados cada uno en su producción por mecanismos diferentes. El cortisol es el principal glucocorticoide suprarrenal; es producido en la zona fascicular, la dihidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAS) son los principales andrógenos suprarrenales y son producidos en la zona reticular. La producción de estos corticosteroides se encuentra controlada por la secreción hipofisaria de ACTH que a su vez es controlada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El cortisol controla la producción de ACTH y CRH mediante la realimentación negativa. La aldosterona es el principal mineralocorticoide suprarrenal; se produce en la zona glomerulosa y está regulado por el sistema renina-angiotensina.

Glucocorticoides

Cortisol sérico

Los niveles de cortisol varían de acuerdo con el método utilizado y a la hora del día debido a la secreción circadiana de esta hormona.

Valores normales:

Cortisol 8 am	5-25 µg/dL
Cortisol 4 pm	2-14 µg/dL

Debido a que el cortisol se encuentra unido a la globulina fijadora de corticoesteroides (CBG, *corticosteroid binding globulin* o transcortina) las alteraciones en los niveles de esta proteína pueden afectar la determinación del cortisol sérico total. Ejemplo de esto es el incremento en la CBG que se observa con el uso de anticonceptivos y la disminución en pacientes con insuficiencia renal crónica o desnutrición.

Cortisol en saliva

La determinación de cortisol en saliva no se afecta por los cambios en la concentración de CBG ya que representa sobre todo al cortisol libre. Las determinaciones de cortisol en saliva se realizan durante la medianoche en forma ambulatoria. Su principal utilidad se encuentra en el diagnóstico de síndrome de Cushing.

Valores normales

Cortisol en saliva (tomado entre 11 pm y 12 am)	< 4 nmol/L (< 145 ng/dL)
---	--------------------------

Cortisol en orina de 24 horas

La determinación de cortisol libre en orina de 24 horas es un excelente método para el diagnóstico de síndrome de Cushing. En forma normal < 1% del cortisol secretado es excretado sin cambio en la orina; sin embargo, en trastornos de exceso de cortisol, la capacidad fijadora de la CBG es excedida incrementándose el nivel plasmático de cortisol libre y como consecuencia, el urinario. Este método no es útil para la evaluación de la insuficiencia suprarrenal debido a que en individuos normales se pueden encontrar niveles bajos de cortisol en orina de 24 horas. Es importante asegurarse que la recolección de la muestra sea completa y se determine en forma simultánea el volumen y la creatinina urinaria. Se debe recomendar al paciente que evite tomar líquidos en exceso así como el uso de cualquier preparación que contenga glucocorticoides, incluyendo cremas.

Valores normales:

Cortisol urinario	5 a 50 µg/24 h (14 a 135 nmol/24 h)
-------------------	-------------------------------------

Pruebas de supresión con dexametasona

Prueba con dosis baja de dexametasona (1 mg). Esta prueba es recomendada para identificar pacientes con síndrome de Cushing sin importar el origen. La dexametasona es un potente glucocorticoide que en forma normal suprime la secreción de ACTH por la hipófisis con la consecuente disminución del

cortisol plasmático y urinario. En paciente con Cushing, este mecanismo está alterado y la producción de cortisol no es suprimida. La dexametasona no interfiere con las determinaciones de cortisol. En esta prueba se administra por vía oral 1 mg de dexametasona a las 11 pm como dosis única; a las 8 am del día siguiente se determina cortisol plasmático. La respuesta normal es un nivel de cortisol plasmático a la mañana siguiente $< 1,8 \mu\text{g/dL}$.

Prueba con 2 mg/ día. En esta prueba se administran 0,5 mg de dexametasona cada seis horas durante 48 horas. Inicia a las 9 am del día 1 terminando a las 3 am del día 3. Seis horas después de la última dosis (9 am), el valor normal es cortisol plasmático $< 1,8 \mu\text{g/dL}$.

Prueba de estimulación con ACTH. Esta prueba se utiliza para evaluar insuficiencia suprarrenal primaria. Se utiliza una ACTH sintética llamada cosyntropin. La prueba se puede realizar en cualquier momento del día y no requiere de ayuno. Se debe tomar una muestra basal y posteriormente se administra 250 μg de cosyntropin IM ó IV tomando muestras adicionales 30 y 60 minutos después de la inyección. Debido a que en esta prueba se alcanzan niveles de ACTH mayores que 10000 pg/mL se estimula la máxima capacidad de la suprarrenal. Una respuesta de cortisol $< 18 \mu\text{g/dL}$ indica insuficiencia suprarrenal.

Prueba de hipoglucemia inducida por insulina

El estímulo de neuroglucopenia (glucosa plasmática $< 40 \text{ mg/dL}$) evoca la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. En esta prueba el paciente debe llegar por la mañana con ayuno a partir de la media noche. Se debe canalizar al paciente por vena periférica con solución fisiológica con el objetivo de tener una vía para la toma de muestras y para administrar glucosa. Se administra insulina rápida en bolo en una dosis suficiente para producir hipoglucemia (glucosa plasmática $< 40 \text{ mg/dL}$). La dosis recomendada de insulina rápida es de 0,1 a 0,15 U/kg. Se debe determinar glucosa plasmática cada 15 minutos y cortisol a los 0, 30, 45, 60 y 75 minutos. La respuesta normal de cortisol plasmático es un incremento a 18 a 20 $\mu\text{g/dL}$. Se debe administrar glucosa IV de inmediato en caso de que el paciente presente manifestaciones de neuroglucopenia. Si el paciente no presenta manifestaciones graves de hipoglucemia, al terminar la prueba se le debe ofrecer alimento o glucosa oral.

MINERALOCORTICOIDES

Aldosterona

La aldosterona es producida en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, regula el volumen extracelular promoviendo en el riñón la reabsorción de sodio y la excreción de potasio.

Valores normales

Aldosterona	1-21 ng/dL (27,7-582,5 pmol/L)
-------------	--------------------------------

Hiperaldosteronismo primario

En pacientes con sospecha de hiperaldosteronismo primario la prueba más recomendada para identificación de casos sospechosos es la determinación simultánea de la concentración aldosterona plasmática (PAC) y la actividad de renina plasmática (PRA), así como la relación PAC/PRA. La determinación de PAC y PRA es por la mañana (entre 8 y 10 am), ésta se puede realizar mientras el paciente continúa tomando tratamiento antihipertensivo. Debido a que la hipokalemia disminuye los niveles de la PAC, es indispensable restablecer los niveles de potasio antes de realizar la prueba. La espironolactona y la eplerenona deben ser suspendidos seis semanas antes de la prueba. Se debe sospechar hiperaldosteronismo primario en pacientes con PRA suprimida ($< 1 \text{ ng/mL/h}$) y la PAC elevada ($\geq 15 \text{ ng/dL}$).

Otra prueba utilizada con amplitud es la relación PAC/PRA, se considera sospechoso de hiperaldosteronismo a aquellos pacientes con una relación > 20 (PAC en ng/dL/PRA en ng/mL/h) y un nivel de PAC ≥ 15 ng/dL. El diagnóstico de hiperaldosteronismo se confirma por la imposibilidad para suprimir los niveles de aldosterona a pesar de una carga alta de sodio. Existen dos pruebas carga de sodio: oral e intravenosa. En la prueba oral se administran 2 g de sodio tres veces al día por tres días o, por vía intravenosa, 500 mL de solución salina cada hora por cuatro horas. En personas sanas los niveles de aldosterona se deben suprimir a menos de 5 ng/dL, pero en pacientes con hiperaldosteronismo permanece elevado (≥ 10 ng/dL).

Andrógenos

La actividad biológica de los andrógenos suprarrenales (androstenediona, DHEA –abreviatura de dihidroepiandrosterona– y DHEA sulfato) es mínima y su función principal es como precursores de hormonas androgénicas activas (testosterona y dihidrotestosterona). En las mujeres, representan un componente importante de los andrógenos circulantes después de la menopausia; su contribución es mucho menor en los hombres. La determinación de andrógenos suprarrenales puede ser útil en el diagnóstico de algunas enfermedades suprarrenales, en particular el carcinoma suprarrenal y algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita.

Valores normales

DHEA	
Hombres	180 a 1 250 ng/dL
Mujeres	130 a 980 ng/dL
Embarazo	135 a 810 ng/dL

DHEAS		
Edad	Mujeres	Hombres
18 a 29 años	44 a 332 μ g/dL	89 a 457 μ g/dL
30 a 39 años	31 a 228 μ g/dL	65 a 334 μ g/dL
40 a 49 años	18 a 244 μ g/dL	48 a 244 μ g/dL
50 a 59 años	15 a 200 μ g/dL	35 a 179 μ g/dL
> 60 años	15 a 157 μ g/dL	25 a 131 μ g/dL

Androstenediona:

Mujeres adultas	80 a 240 ng/dL
Hombres adultos	65 a 210 ng/dL

MÉDULA SUPRARRENAL

Catecolaminas

El término catecolamina se refiere a aquellas sustancias que contienen catecol (ortodihidroxibenzeno) y una cadena lateral con un grupo amino. La epinefrina es sintetizada y almacenada en la

médula suprarrenal y liberada de ahí a la circulación. La norepinefrina no es sintetizada y almacenada en la médula sino en los nervios simpáticos periféricos. El metabolismo de las catecolamina ocurre por medio de dos vías enzimáticas. La Catecol-*O*-metiltransferasa convierte epinefrina en metanefrina y a la norepinefrina en normetanefrina. Metanefrina y normetanefrina son oxidadas por la monoaminooxidasa a ácido vanilmandélico por desaminación oxidativa. El interés principal de las determinaciones es para evaluar pacientes con sospecha de feocromocitoma y paragangliomas.

Valores normales

Plasma	
Norepinefrina	150-400 pg/mL
Epinefrina	25-100 pg/mL
Metanefrina	<57 pg/mL
Normetanefrina	< 148 pg/mL
Metanefrinas totales	<205 pg/mL

Orina de 24 horas	
Metanefrina	<400 µg/24 h
Normetanefrina	<900 µg/24 h
Metanefrinas totales	< 1000 µg/24 h

PARATIROIDES

La regulación precisa del metabolismo en el cuerpo es crítica. El calcio es el principal componente mineral del esqueleto y juega un papel principal en la transmisión neuronal, contracción muscular y en la coagulación de la sangre. Es también un importante mensajero intracelular que regula numerosos procesos a través del cuerpo. De total del calcio circulante, 50 a 60% se encuentra unido a proteínas plasmáticas o formando complejos con aniones; el resto, denominado calcio ionizado es el que controla las acciones fisiológicas. El cuerpo regula el calcio sérico controlando su entrada por el intestino, su salida por el riñón y su almacenamiento en el hueso. Este proceso es regulado por la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y la 1, 25 dihidroxi vitamina D. La PTH se encuentra bajo el control del nivel de calcio y fósforo y regula la absorción de calcio en el hueso y riñón y estimula la producción renal de 1,25 dihidroxi vitamina D, lo cual incrementa la absorción de calcio y fósforo en el intestino.

Diagnóstico de las alteraciones bioquímicas y hormonales

Calcio

	Calcio total	Calcio ionizado (iCa)
Valores normales:	8,8-10,4 mg/dL	4,4-5,4 mg/dL
Hipercalcemia:	> 10,5 mg/dL	> 5,6 mg/dL
Hipocalcemia:	<8 mg/dL	< 4 mg/dL

Corrección por albúmina y pH

- Por cada 1 g/dL de albúmina por debajo de 4 g/dL, se suma 0,8 al calcio sérico total.

$$\text{Calcio total ajustado (mg/dL)} = \text{Calcio total medido (mg/dL)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmina medida (g/dL)}]$$

- Por cada 0,1 que disminuya el pH, se suma 0,2 al calcio ionizado.

$$i\text{Ca corregido (a pH 7,4)} = i\text{Ca medido} \times [1 - 0,53 \times (7,40 - \text{pH medido})]$$

Recomendaciones para la muestra de calcio sérico

- Ayuno mínimo de 8 horas, se recomienda tomar la muestra entre 8 y 10 am, cuando la muestra no es urgente.
- Mínima oclusión venosa.
- El mejor anticoagulante para una muestra de calcio sérico es la heparina (tubos balanceados).
- La muestra debe evaluarse en los primeros 15 minutos a temperatura ambiente, de lo contrario debe refrigerarse y a 4 °C debe evaluarse en las primeras 4 horas.
- Los resultados deben ser ajustados a pH 7,4.

Calcio en orina de 24 horas y relación calcio creatinina Ca/Cr. Se utiliza en el diagnóstico diferencial de hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), y de hipocalcemia con PTH normal o baja (anormalidad en el CaSR) o hipoparatiroidismo.

Vitamina D

El método para evaluar los niveles séricos de vitamina D debe ser capaz de evaluar los metabolitos clínicamente relevantes de la vitamina D: 25-(OH)2 D y 25D3 (calcifediol) y 1,25-(OH)2D (calcitriol).

Cuadro 15-2. Diagnóstico diferencial de hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hipocalcemia e hipoparatiroidismo

	Calcio en orina (Normal 100-300 mg/día)	Ca/Cr
HHF	< 100 mg/día	<0,01
Hiperparatiroidismo primario	> 400 mg/día	> 0,01
Hipocalcemia con PTH normal o baja		Disminuido
Hipoparatiroidismo		Aumentado

Cuadro 15-3. Fósforo

Valores normales	Hiperfosfatemia	Hipofosfatemia	Fósforo urinario
3,4 -4,5 mg/dL	> 4,5 mg/dL	Leve > 2,5 mg/dL Grave > 1 mg/dL	< 1 100 mg/24 h

Cuadro 15-4. Valores normales de vitamina D (25 hidrox vitamina D)

Niveles normales	Insuficiencia vitamina D	Deficiencia franca
32-100 ng/mL	<30-20 ng/mL	< 10ng/mL

Cuadro 15-5. Cuándo medir calcidiol o calcitriol

25-(OH)2D (calcidiol)	1,25-(OH)2D (calcitriol)
<ul style="list-style-type: none"> Sospecha de deficiencia de vitamina D nutricional, malabsortiva, síndrome nefrótico Raquitismo Enfermedad hepática Osteoporosis Intoxicación por vitamina D Monitoreo de tratamiento con vitamina D Población en riesgo: embarazadas, niños, adultos mayores 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad renal crónica Enfermedades granulomatosas Hipoparatiroidismo Hipercalcemia no dependiente de PTH Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1 y 2

El método más preciso, específico, costo efectivo es la cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas (HPCL/MS).

PTH sérica

Recomendaciones para tomar la muestra:

- Ayuno de 12 horas.
- No se recomiende la ingesta de multivitamínicos que contengan biotina o vitamina B7.
- Para interpretar los resultados debe hacerse en conjunto con valores de calcio, fósforo, historia clínica.

Cuadro 15-6. Valores normales: PTH intacta (iPTH) 12-65 pg/mL (iPTH)

Hallazgos químicos y hormonales en patologías del metabolismo de calcio					
Ca	PTH	Patología	PO4	25-(OH)2D	1,25-(OH)2D
Alto	Alta	Hiperparatiroidismo 1o y 3o	Bajo	Bajo/normal	Alta
	Alta/nl	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Bajo	Normal	Normal
	Baja	Malignidad	Var	Var	Var
		Exceso de vitamina D	Alta	Alta	Var
		Tiazidas, síndrome calcio-alcálico	Bajo	nl	nl
		Recambio óseo: Paget, hiperparatiroidismo, intoxicación vitamina A	Alto	Var	Var
		Seudohipoparatiroidismo	Alto	nl	Bajo
		Deficiencia de vitamina D	Bajo	Bajo	Bajo/nl
		Enfermedad renal crónica (hiperparatiroidismo 2o)	Alto	Var	Bajo
		Hipoparatiroidismo	Alto	nl	Bajo

PTHrP

La proteína relacionada a la PTH es producida por las células tumorales. Su valoración orienta al diagnóstico de hipercalcemia humoral maligna, ya que está aumentada en esta patología hasta en 50-70% de los casos. Se acompaña de hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciuria, hiperfosfaturia y fosfatasa alcalina elevada. Los niveles de PTH suelen ser bajos < 30 pg/mL.

Valores normales: < 2 pmol/L.

También puede elevarse en el embarazo, lactancia, recién nacido, lupus eritematoso sistémico, linfadenopatía asociada a VIH, y algunos tumores benignos de ovario, riñón y neuroendócrinos

Testículo

Los testículos están formados por conductos seminíferos, células de Leydig y de Sertoli. Las células de Leydig son responsables de la producción de testosterona bajo el estímulo de la LH y las células de Sertoli son responsables de la espermatogénesis por el estímulo de la FSH y la testosterona. La secreción de testosterona alcanza sus niveles más altos por la mañana

La determinación de testosterona total es por lo general la prueba más importante en evaluación de función gonadal especialmente en pacientes con hipogonadismo debido a que un valor bajo por lo general indica la presencia de hipogonadismo.

Hormonas esteroideas masculinas

La testosterona es el principal hormona producida por el testículo junto con 5α-dihidrotestosterona (DHT), androsterona, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona, progesterona y pregnenolona. La testosterona actúa de forma paracrina y autocrina en los testículo. Es la hormona responsable del desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios masculinos. La testosterona circula a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y albúmina. La unida a SHBG no es biodisponible, mientras que la unida a albúmina, al ser una unión débil, se puede disociar a testosterona libre activa. Toda testosterona no unida a la SHBG se considera como biodisponible En el adulto sólo 2% circula en forma libre, 30% unida a SHBG y 68% unida a albúmina. La edad también aumenta los niveles de SHBG, por cada año de edad aumenta 1%. Otras enfermedades pueden aumentar el grado de SHBG: hipertiroidismo, enfermedades hepáticas, deficiencia de andrógenos severa, exceso de estrógenos (aumento de aromatización testicular), sida, fármacos anticonvulsivantes. El **cuadro 15-7** define los criterios de hipogonadismo.

Los niveles de testosterona varían entre horas. Se recomienda medirlos por la mañana (antes de las 11 am, entre 8 y 9 am por el pico de secreción que es entre 4 y 8 am) en ayuno, y hacer evaluaciones repetidas en los siguientes casos:

Cuadro 15-7. Punto de corte para definir hipogonadismo

Testosterona total: 12.1 nmol/L	Testosterona libre: 243 pmol/L
<ul style="list-style-type: none">• 8-12 nmol/L: limite inferior con síntomas sugieren hipogonadismos, repetir muestra.• <300 ng/dL (The Endocrine Society)• <200 ng/dL (AACE)• <230 ng/dL (ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA)	<ul style="list-style-type: none">• 5-9 pg/mL (The Endocrine Society, por método de equilibrio de diálisis)
<ul style="list-style-type: none">• Edad 40-79 años: <8 nmol/L	<ul style="list-style-type: none">• Edad 40-79 años: <220 pmol/L

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, ISA: International Society of Andrology, ISSAM: International Society in the Study of Ageing Male, EAU: European Association of Urology, EAA: European Academy of Andrology, ASA: American Society of Andrology.

- Niveles de testosterona total cerca del límite bajo normal (8-12 nmol/L), y se deberá medir testosterona libre, para diferenciar entre testosterona unida a SHBG y libre.
- En sospecha de aumento en los niveles de SHBG por otras causas medir testosterona libre y niveles de SHBG.

Valores normales:

<i>Testosterona biodisponible</i>	
Mujeres 20-50 años bajo tratamiento estrogénico	0,8-4 ng/dL (0,03-0,14 nmol/L)
Mujeres 20-50 años sin tratamiento estrogénico	0,8-10 ng/dL (0,03-0,35 nmol/L)
Hombres 20 a 29 años	83-257 ng/dL (2,88-8,92 nmol/L)
Hombres 30 a 39 años	72-235 ng/dL (2,5-8,15 nmol/L)
Hombres 40 a 49 años	61-213 ng/dL (2,12-7,39 nmol/L)
Hombres 50 a 59 años	50-190 ng/dL (1,74-6,59 nmol/L)
Hombres 60-69 años	40-168 ng/dL (1,39-5,83 nmol/L)

<i>Testosterona libre</i>	
Hombres	9-30 ng/dL (0,31-1,04 nmol/L)
Mujeres	0,3-1,9 ng/dL (0,01-0,07 nmol/L)

<i>Testosterona total</i>	
Hombres	300-900 ng/dL (10,4-31,2 nmol/L)
Mujeres	8-60 ng/dL (0,3-2,1 nmol/L)

Gonadotropinas

Se evalúan para hacer el diagnóstico diferencial entre hipogonadismo primario y secundario.

LH. debido a su secreción pulsátil, se recomienda realizar varias mediciones (tres de preferencia) cada 20 a 30 minutos. Se evalúa por medio de inmunoensayos no radioactivos. LA FSH es más estable al evaluarse, por su vida media más larga, y brinda más información debido a que conforme evoluciona el hipogonadismo, los niveles de FSH se elevan más que los de LH (FSH/LH ratio).

- Para el diagnóstico de hipogonadismo primario: aumento 1,5 veces el límite superior de LH y FSH.
- LH y FSH bajas o normal sugieren hipogonadismos secundario.

Otras pruebas para diagnóstico diferencial de hipogonadismos

1. Prueba de estimulación con GnRH

Pone de manifiesto la capacidad funcional hipofisaria para secretar LH y FSH. Se administran por vía intravenosa 100 mg de GnRH, y se espera que los niveles de LH se eleven de tres a seis veces su valor en un periodo de 30 a 45 minutos, y FSH aumenta sus niveles entre 20% y 50%. En los casos de deficiencia testicular los niveles de gonadotropinas se aumentan mucho más

que los valores pico esperados. En el caso de hipogonadismo secundario tienen una respuesta normal o reducida.

2. Prueba de estimulación con clomifeno

Es un test estimulador del eje hipotálamo hipófisis. Se administran 100 mg por vía oral de clomifeno durante cinco a siete días. El clomifeno es un fármaco capaz de producir liberación de gonadotropinas al interrumpir la retroalimentación negativa del eje. Un aumento del doble de LH y 20-50% de FSH es una respuesta normal, indicando un eje hipotálamo-hipófisis funcional.

3. Prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana, hCG

La hCG tiene la capacidad de estimular la secreción de testosterona en los testículos por medio del receptor de LH en las células de Leydig. La hCG tiene una vida media más prolongada que la LH. La prueba evalúa la función de las células de Leydig. Se administra una dosis de 5000 UI de hCG intramuscular. Los niveles de testosterona deben medirse antes de administrar la hCG y 72 horas después.

4. Prolactina e imagen de silla turca

En los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico y sospecha de un adenoma hipofisario e hiperprolactinemia, se sugiere evaluar niveles de prolactina en sangre y realizar una imagen (resonancia magnética) de la silla turca.

Evaluación de fertilidad

Análisis seminal

Es el test de elección para evaluar la fertilidad masculina. El semen debe recolectarse por masturbación después de dos a cinco días de abstinencia, y evaluado en la primera hora de obtener la muestra (máximo dos horas). La muestra puede obtenerse en el hogar o en el laboratorio, pero debe cumplirse los criterios de horario para su evaluación. El semen debe recogerse en un frasco de 50-100 mL, de polipropileno. Se recomienda hacer dos análisis por lo menos en un intervalo de tres meses. Una muestra normal de semen es de 1,5 a 6 mL.

- Movilidad de >50% de los espermatozoides y una cuenta de espermatozoides de más de 20 millones/mL indican una muestra fértil.
- Morfología de los espermatozoides: <15% de morfología normal está asociada a disminución en la fertilidad.
- Fructuosa: debe evaluarse en una muestra con azoospermia (ausencia de espermatozoides en el semen). La fructuosa es secretada por las vesículas seminales, y la ausencia de fructuosa en el semen indica obstrucción completa del conducto eyaculador o ausencia congénita de conductos deferentes o de los conductos eyaculadores. Valor normal: >13 mM por eyaculación.

Estrógenos

Son hormonas esteroideas de 18 carbonos: estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3). El estrógeno más potente es el estradiol y es el producto principal del ovario. La estrona es producto de conversión periférica de androstenediona. La estrona se produce en el hígado por la conversión de estradiol vía 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Los niveles de estradiol aumentan durante la fase folicular del ciclo menstrual. En la sangre el estradiol circula unido a proteínas, 60% a la albúmina, 38% a SHBG y 2% circula libre, que es la forma activa capaz de actuar en las células diana. En la fase folicular temprana los

Cuadro 15-8. Valores normales de estradiol de acuerdo con la edad

Tanner	Edad promedio	Valores de referencia
I (> 14 días y prepubertal)	7,1	Undetectable-20 pg/mL
II	10,5	Undetectable-24 pg/mL
III	11,6	Undetectable-60 pg/mL
IV	12,3	15-85 pg/mL
V	14,5	15-350 pg/mL
Premenopausia	> 15	15-350 pg/mL
Posmenopausia	> 50	< 10 pg/mL

niveles de estradiol no alcanzan más de 50 pg/mL, y alcanza valores de 250 pg/mL en el pico de crecimiento folicular. El estradiol tiene un efecto de realimentación negativa a FSH.

Si se miden estrógenos totales se mide estradiol y estrona en conjunto. Por métodos de espectrometría se pueden fraccionar para medir los dos tipos de estrógeno. El estradiol brinda información más específica para evaluar infertilidad femenina, menopausia y oligo-amenorrea, ya que es producida específicamente en el ovario.

Progesterona

Hormona esteroidea de 21 carbonos, y es la principal hormona esteroidea del cuerpo lúteo. En la fase folicular los niveles son <2 ng/mL y alcanza sus niveles máximos en la mitad de la fase lútea con niveles >5 ng/mL. Esta hormona circula unida a albúmina 80%; 18%, unida a globulina fijadora de corticosteroides; sólo 0,5% circula unida a SHBG; el resto circula libre. A concentraciones altas la progesterona inhibe la secreción FSH y LH por realimentación negativa. Para evaluar ovulación se recomienda medir progesterona en el día 21 de un ciclo regular. Los cuadros 15-9 y 15-10 describen las fluctuaciones de valores de diversas hormonas con la edad y en relación con el ciclo menstrual.

Cuadro 15-9. Valores normales de LH y FSH por edad

LH	FSH
<ul style="list-style-type: none"> 0-14 días: no establecido 15 días-3 años: 0,3-2,5 IU/L 4-6 años: < 1,9 IU/L 7-8 años: < 3,0 IU/L 9-10 años: < 4,0 IU/L 11 años: < 6,5 IU/L 12 años: 0,4-9,9 IU/L 13 años: 0,3-5,4 IU/L 14 años: 0,5-31,2 IU/L 15 años: 0,5-20,7 IU/L 16 años: 0,4-29,4 IU/L 17 años: 1,6-12,4 IU/L ≥ 18 años: <ul style="list-style-type: none"> Premenopausia Folicular: 2,1-10,9 IU/L Mitad del ciclo: 20,0-100,0 IU/L Lútea: 1,2-12,9 IU/L Posmenopausia: 10,0-60,0 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> 1-7 días: < 3,4 IU/L 8-14 días: < 1,0 IU/L 15 días-6 años: < 3,3 IU/L 7-8 años: < 11,1 IU/L 9-10 años: 0,4-6,9 IU/L 11 años: 0,4-9,0 IU/L 12 años: 1,0-17,2 IU/L 13 años: 1,8-9,9 IU/L 14-16 años: 0,9-12,4 IU/L 17 años: 1,2-9,6 IU/L ≥ 18 años: <ul style="list-style-type: none"> Premenopausia Folicular: 3,9-8,8 IU/L Mitad del ciclo: 4,5-22,5 IU/L Lútea: 1,8-5,1 IU/L Posmenopausia: 1,6,7-113,6 IU/L

Cuadro 15-10. Valores hormonales normales durante el ciclo menstrual

	Fase folicular	Ovulación	Lútea
FSH	4 U/L	11 U/L	3 U/L
LH	2 U/L	42 U/L	3 U/L
Estradiol	255 pmol/L	832 pmol/L	450 pmol/L
Progesterona	0,5 nmol/L	1 nmol/L	25 nmol/L

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Physicians. MKSAP16 Medical Knowledge Self Assessment Program. Endocrinology and Metabolism. United States: American College of Physician; 2012.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2016; 39 (Suppl 1): S13-S22
- American Diabetes Association. Glycemic Targets. Diabetes Care. 2016; 39 (Suppl 1): S39-S246
- American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care. 2016; 39 (Suppl 1): S94-S98
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun; 95 (6): 2536-59.
- Boink AB, Buckley BM, Christiansen TF, Covington AK, Maas AH, Müller-Plathe O, et al. Recommendation on sampling, transport, and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma, and serum. IFC Scientific Division, Working Group on Ion-Selective Electrodes (WGSE). J Int Fed Clin Chem 1992; 4 (4): 147-52.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016, 101 (2): 364-389.
- Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ 2008; 336 (7656): 1298-302.
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C. Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology. 2014.
- Ehrmann D. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223-36.
- Endocrine Society. ESAP 2015 Endocrine Society's Endocrine Self Assessment Program Questions, Answers, Discussions. United States: Endocrine Society; 2015.
- Fitzgerald PA. Adrenal Medulla and Paraganglia. In Gardner DG, Shoback ed. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. United States: McGraw-Hill; 2011. p. 345-393.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009; 374 (9684): 145-58.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. Endocrine Society Chevy Chase, MD; 2011; 96 (7): 1911-30.
- Javorsky BR, Aron DC, FindLing JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In Gardner DG, Shoback ed. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. United States: McGraw-Hill; 2011. p. 65-114.
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014, 99 (11): 3933-3951.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Endocrine Society Chevy Chase, MD; 2013 Dec 20 [cited 2016 Feb 1]; 98(12): 4565-92.
- Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular Disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM ed. Williams Textbook of Endocrinology. United States: Elsevier Saunders; 2011. p. 689-7788 .
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VR, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011; 96 (2): 273-288.

- Melmed S, Kleinberg D, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM ed. Williams Textbook of Endocrinology. United States: Elsevier Saunders; 2011. p. 175-228.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93 (5): 1526-1540.
- Petack SM, Nankin HR, Spark RF American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients- 2002 update. Endocr Pract. 2002 Nov-Dec; 8 (6): 440-56.
- Robinson AG. The posterior pituitary (Neurohypophysis). In Gardner DG, Shoback ed. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. United States: McGraw-Hill; 2011. p. 115-128.
- Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D. Metabolic Bone Disease. In Gardner DG, Shoback ed. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. United States: McGraw-Hill; 2011. p. 227-284.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008; 359 (4): 391-403.
- Tripathy D, Cobb JE, Gall W, Adam KP, George T, Schwenke DC, et al. A Novel Insulin Resistance Index to Monitor Changes in Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance: the ACT NOW Study. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 100: 1855-1862.
- Young WF. Endocrine hypertension. In Gardner DG, Shoback ed. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. United States: McGraw-Hill; 2011. p. 329-343.