# Pruebas dinámicas en endocrinología

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica



## Conflictos de interés

- He recibido honorarios por conferencias, advisory board y/o investigación clínica de:
  - Astra Zeneca
  - Novartis Pharma Logistics Inc
  - Novartis Oncology
  - Novo Nordisk
  - Merck Sharp & Dohme
  - Roche
  - Glaxo SmithKline
  - Sanofi Aventis
  - Boehringer
  - Organon
  - Abbott Nutrición



## Agenda

- Cuándo están indicados y cómo se interpretan:
  - Pruebas de supresión
  - Pruebas de estimulación

## Introducción

- Tipos de pruebas:
  - Estimulatorias
  - De supresión
- Como premisa general en endocrinología:
  - Si se sospecha una deficiencia, se debe estimular y demostrar falta de respuesta
  - Si se sospecha un exceso, se debe tratar de suprimir y demostrar autonomía

EndoDrChen.com

## PRUEBAS DE SUPRESIÓN

EndoDrChen.com

## Síndromes de exceso de producción hormonal

- Hipertiroidismo
  - El mecanismo contrarregulatorio fisiológico hace la supresión
  - 99% de los casos siendo hipertiroidismo primario, van a tener TSH <0.1 mUI/ml
- Exceso de hormona de crecimiento
- Exceso de glucocorticoides

EndoDrChen.com

## Acromegalia / gigantismo

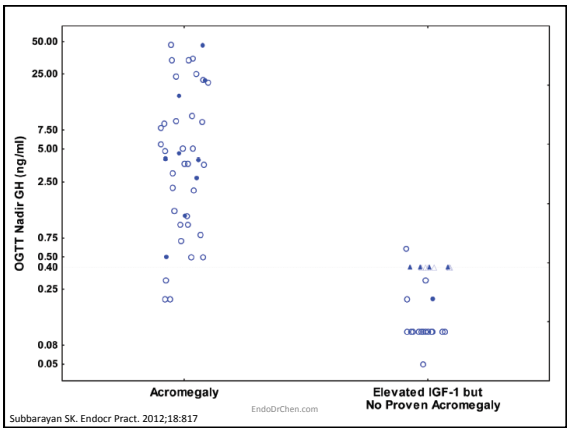
- Caracterizado por exceso de hormona de crecimiento
- El hígado produce IGF-1 a partir del estímulo de GH
- Limitantes en medición de GH
  - Pulsatilidad
  - Variación
- Niveles de IGF-1 son más constantes

EndoDrChen.com

## Acromegalia

- Si nivel de IGF-1 está alto, debe demostrarse autonomía de producción de GH
- Estímulo para suprimir GH es hiperglicemia
- Prueba de elección:
  - Curva tolerancia a glucosa 75 g
  - Medir GH basal y luego cada 30 minutos
  - Respuesta normal debe suprimir a menos de 1 ng/ml e incluso 0.4 ng/ml en ensayos más sensibles
  - Falsos positivos y falsos negativos

EndoDrChen.com

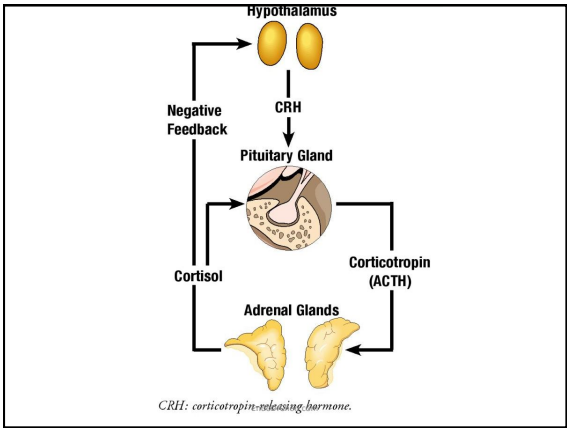



Subbarayan SK. Endocr Pract. 2012;18:817

## Pruebas en acromegalia

| Patología | Estímulo | Prueba | Respuesta normal o esperable |
|---|---|---|---|
| Acromegalia | Hiperglicemia | Curva de tolerancia glucosa 75 g | Supresión GH a menos de 1 ó 0.4 ng/ml según el inmunoensayo |

EndoDrChen.com




## Síndrome de Cushing

- Clasificación:
  - ACTH dependiente 85%
    - Adenoma hipofisiario 80%
    - Secreción ectópica ACTH 5%
  - ACTH independiente
    - Adenoma adrenal 15%

EndoDrChen.com

## Síndrome de Cushing

## Síndrome de Cushing: tamizaje

- Objetivo es demostrar hipercortisolismo y pérdida de ritmo circadiano
- Varias pruebas
  - Cortisoluria 24 horas
  - Cortisol sérico post dexametasona 1 mg a las 11 PM
  - Cortisol salival a medianoche

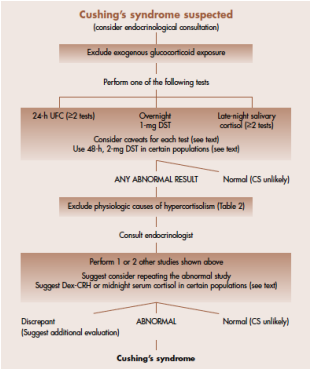
EndoDrChen.com

## Guías Endocrine Society

- Pruebas de primera línea:
  - Cortisoluria 24 horas
  - Cortisol salival a medianoche
  - Test supresión 1 mg dexametasona
  - Test supresión dexametasona 0.5 mg cada 6 horas por 48 horas
- No recomendado: cortisol sérico al azar, ACTH, 17 cetoesteroides, test loperamida,

EndoDrChen.com

The Diganosis of Cushing's Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2008.




The Diganosis of Cushing's Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2008.

## Test de supresion 1 mg dexametasona

- Dexametasona 1 mg VO a las 11 PM y tomar cortisol sérico a las 8 AM del día siguiente
- Fundamento: bajo condiciones normales, dar esteroides potentes por vía exógena debe suprimir la producción endógena
- Dexametasona porque es un esteroide que no interfiere con el inmunoensayo de cortisol
- Precauciones:
  - Peso no mayor a 100 kg
  - Uso de inductores enzimáticos
- Interpretación: debe suprimir a <1.8 ug/dl

EndoDrChen.com

*Drugs that accelerate dexamethasone metabolism by induction of CYP 3A4*

- Phenobarbital
- Phenytoin
- Carbamazepine
- Primidone
- Rifampin
- Rifapentine
- Ethosuximide
- Pioglitazone

*Drugs that impair dexamethasone metabolism by inhibition of CYP 3A4*

- Aprepitant/fosaprepitant
- Itraconazole
- Ritonavir
- Fluoxetine
- Diltiazem
- Cimetidine

*Drugs that increase CBG and may falsely elevate cortisol results*

- Estrogens
- Mitotane

*Drugs that increase UFC results*

- Carbamazepine (increase)
- Fenofibrate (increase if measured by HPLC)
- Some synthetic glucocorticoids (immunoassays)
- Drugs that inhibit 11β-HSD2 (licorice, carbenoxolone)

EndoDrChen.com

## Cortisol salival a medianoche

- Precaución:
  - Alteración en ritmo circadiano como trabajadores nocturnos
  - Enfermedad aguda
  - Tabaquistas
  - Contaminación por geles o cremas con esteroides
  - Cambio en zonas horarias
  - stress

EndoDrChen.com
The Diganosis of Cushing's Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2008.

## Poblaciones especiales

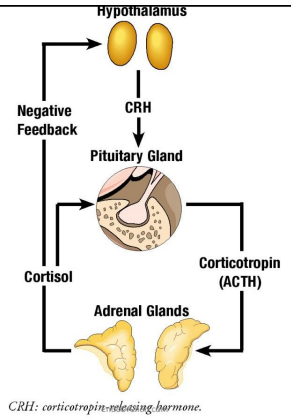
- Embarazo: Cortisoluria 24 horas y evitar el cortisol sérico post dexametasona
- Epilepsia: evitar el uso de cortisol sérico post dexametasona
  - Medir cortisoluria o en saliva
- Cushing cíclico: cortisoluria o cortisol saliva a medianoche en lugar de post dexametasona
- IRC: usar 1 mg post dexametasona en lugar de cortisoluria

EndoDrChen.com
The Diganosis of Cushing's Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2008.

## Síndrome de Cushing: confirmación

- Si no se tiene, se debe realizar al menos una cortisoluria 24 horas
- Cortisoluria 24 horas
  - Secreción cíclica
  - Niveles >300 ug/24 horas o 3x límite superior de lo normal es casi patognomónico
  - Cuidados con la recolección
  - Medir creatininuria

EndoDrChen.com




## Síndrome de Cushing: localización

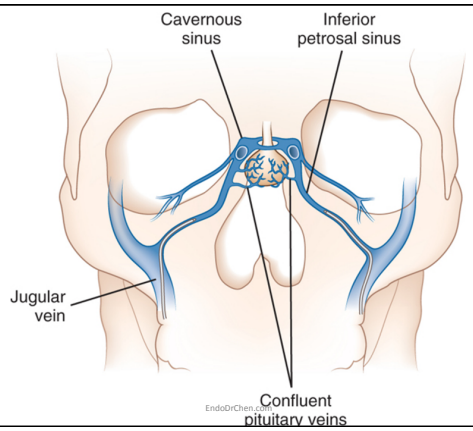
- Fundamento: adenomas hipofisiarios tienen un setpoint más alto para el cortisol, por lo que dar dosis altas de esteroides logra suprimir la producción endógena
- Varias pruebas:
  - ACTH
  - Cortisol post dexametasona 8 mg VO 11 PM
  - Cateterismo seno petroso

EndoDrChen.com

## Síndrome de Cushing: localización

- Una vez localizado bioquímicamente, se hace estudios de imágenes
- Por qué hacerlo de esta forma?
  - Incidentalomas hipofisiarios 5% población general
  - Lesiones adrenales pueden ser secundarios al estímulo por el ACTH

EndoDrChen.com




## Test de Liddle

- Día 1: cortisoluria 24 horas basal
- Día 2: cortisoluria 24 horas basal
- Día 3: dexametasona 0.5 mg cada 6 horas vía oral, cortisoluria 24 horas
- Día 4: dexametasona 0.5 mg cada 6 horas vía oral, cortisoluria 24 horas
- Día 5: dexametasona 2 mg cada 6 horas vía oral, cortisoluria 24 horas
- Día 6: dexametasona 2 mg cada 6 horas vía oral, cortisoluria 24 horas

EndoDrChen.com

## Pruebas en síndrome de Cushing

| Patología | Estímulo | Prueba | Respuesta normal o esperable |
|---|---|---|---|
| Cushing | - | Cortisoluria 24 horas | Niveles normales (<90 ug/24 horas) |
| Cushing | Pérdida de ritmo circadiano | Ritmo circadiano de cortisol | Niveles a medianoche bajos |
| Cushing | Pérdida de ritmo circadiano | Cortisol salival a medianoche | Dentro de rangos de referencia por laboratorio |
| Cushing | Supresión por esteroides exógenos | Test supresión 1 mg de dexametasona | Suprime a <1.8 ug/dl |
| Cushing | - | Nivel de ACTH | Variable según etiología: <10 adrenal |
| Cushing | Supresión por dosis altas de esteroides exógenos | Cortisol post dexametasona 8 mg | Si suprime más del 50% del nivel basal indica origen hipofisiario |

EndoDrChen.com

## Pruebas en síndrome de Cushing

| Prueba | Sensibilidad | Especificidad |
|---|---|---|
| Cortisoluria 24 horas | 95-100% | 98% |
| Supresión 1 mg dexametasona | 98% | 70-80% |
| Supresión 0.5 mg cada 6 horas dexametasona x 48 horas | 56-69% | 74-100% |
| ACTH | ? | ? |
| Supresión 8 mg dexametasona | 71% | 100% |
| Supresión 2 mg cada 6 horas de dexametasona x 48 horas | 70% | 100% |
| Cateterismo seno petroso | 95% | 100% |

EndoDrChen.com

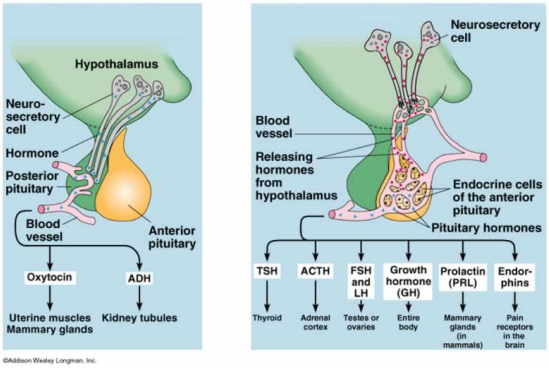
## TEST DE ESTIMULACIÓN

EndoDrChen.com

## Cuándo realizarlas

- Indicación principal es cuando se sospecha que hay patología hipofisiaria
  - Adenomas
  - Post quirúrigco
  - Hipopituitarismo

EndoDrChen.com




EndoDrChen.com

## Test estimulación

- Para deficiencias hormonales:
  - Cortisol
  - Hormonas sexuales
  - Tiroides
  - Hormona de crecimiento

EndoDrChen.com

## Deficiencia de cortisol

- Primaria
  - Usualmente acompañado de ACTH y actividad renina plasmática elevados
- Secundaria/terciaria
  - ACTH bajo
  - Cortisol bajo
- Interpretación de niveles séricos de cortisol. Cuál es el nivel “normal”?

EndoDrChen.com

## Limitantes de medir cortisol sérico

- Variabilidad en la secreción
- Condición clínica del paciente
  - Pacientes agudos
  - Shock séptico

EndoDrChen.com

## Deficiencia de cortisol

- Test de estimulación
  - ACTH 1 ug intravenoso
  - Hipoglicemia
    - Debe llevar a glicemia menor a 45 mg/dl
    - Pico cortisol sérico debe ser al menos 18 ug/dl
    - Convulsiones
    - Cardiopatía isquémica

EndoDrChen.com

## Pruebas en insuficiencia suprarrenal

| Patología | Estímulo | Prueba | Respuesta normal o esperable |
|---|---|---|---|
| Insuficiencia suprarrenal | ACTH | ACTH 1 ug | Nivel sérico mayor a 18 ug/dl |
| Insuficiencia suprarrenal | Hipoglicemia | Test tolerancia a insulina | Glicemia debe llegar a <45 mg/dl, respuesta del cortisol debe aumentar a >18 ug/dl |

EndoDrChen.com

## Deficiencia de GH

- GH post esfuerzo
  - Muy difícil de interpretar
  - Ya no se realiza hoy en día
- Post hipoglicemia
  - Hipoglicemia menor a 45 mg/dl
  - Pico GH debe ser al menos 8 ug/L
- Post glucagon 1 mg
  - Pico debe ser mayor a 5 ug/L

EndoDrChen.com

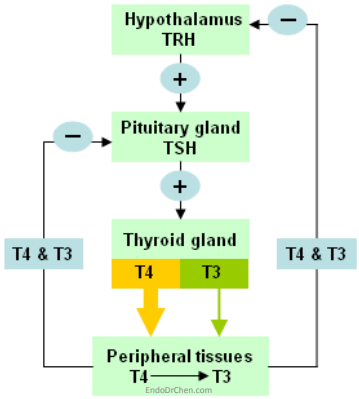
## Deficiencia de TSH

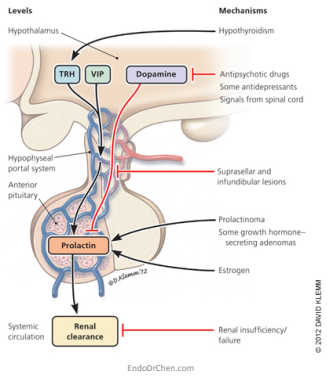
- Forma de detección: niveles de T3 y T4 bajos con TSH inapropiadamente normal o bajo
- Diferentes causas de TSH bajo
- Protocolo
  - Administra 600 ug TRH
  - Debe al menos triplicar su nivel basal
  - Interpretación:
    - Respuesta adecuada: problema hipotalámico
    - Respuesta inadecuada: problema hipofisiario

EndoDrChen.com

| Decrease serum TSH concentration and/or its response to TRH | |
|---|---|
| Thyroid hormones (T4 and T3) | Replacement therapy, antigoitrogenic and anticancer agents |
| Thyroid hormone analogs (D-T4,263 3,3′,5-Triac,264 etiroxate-HCl,265 3,5-dimethyl-3-isopropyl-L-thyronine266 ) | Cholesterol-lowering and weight reducing agents |
| Dopaminergic agents (agonists) | |
| Dopamine a | Antihypotensive agent |
| L-Dopaa (dopamine precursor) | Diagnostic and anti-Parkinsonian agent |
| 2-Brom-α-ergocryptine a | Antilactation and pituitary tumor suppressive agent |
| Fusaric acid (inhibitor of dopamine ß-hydroxylase267 ) | ------ |
| Pyridoxine (coenzyme of dopamine synthesis268 ) | Vitamin and antiheuropathic agent |
| Other dopaminergic agents (perbidil,269 apomorphine,269 lisuride270 ) | Treatment of cerebrovascular diseases and migraine |
| Dopamine antagonist (pimozide) a | Neuroleptic agent |
| α-Noradrenergic blockers (phentolamine,271 thioridazine272 ) | Neuroleptic agents |

EndoDrChen.com




## Otros usos de estimulación con TRH

- Respuesta de prolactina
  - Aumento de 4 a 6x valores basales
- Respuesta de GH
  - Aumento de al menos 50% de valores basales

EndoDrChen.com

## Deficiencia de gonadotropinas

- Estimulación con LHRH
  - Se administra 500 ug LHRH
  - Respuesta normal
    - LH 3x valor basal
    - FSH 2x valor basal

EndoDrChen.com

## ITT + TRH + LHRH

| Patología | Estímulo | Prueba | Respuesta normal o esperable |
|---|---|---|---|
| Insuficiencia suprarrenal | Hipoglicemia | Test tolerancia a insulina | Glicemia debe llegar a <45 mg/dl, respuesta del cortisol debe aumentar a >18 ug/dl |
| Déficit de GH | Hipoglicemia | Test tolerancia a insulina | GH debe aumentar a >8 ó 10 ug/dl |
| Déficit de TSH | TRH | Estimulación con TRH | Aumento al menos 3x valor basal |
| Déficit de PRL | TRH | Estimulación con TRH | Aumento de 4-6x valores basales |
| Déficit de LH y FSH | LHRH | Estimulación con TRH | LH 3x valor basal y FSH 2x valor basal |

EndoDrChen.com

## Conclusiones

- Indicaciones precisas para cada prueba
- Tener conceptos claros de la secuencia de cómo hacerlo, especialmente en síndrome de Cushing
- Confirmar los síndromes de deficiencia con test de estimulación
- Confirmar los síndromes de hipersecresión con test de supresión

EndoDrChen.com

## Preguntas…

**chenku2409@gmail.com**
**EndoDrChen.com**

EndoDrChen.com