

Recomendaciones para la valoración de la reserva adenohipofisaria

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Hormonas¹

Documento B Fase 3 Versión 3

Preparado por E. Berlanga y M.A. Navarro

Introducción

La hipófisis es una glándula de secreción interna que está formada por dos lóbulos, uno posterior o neurohipófisis, donde se almacenan la oxitocina y la vasopresina y otro anterior o adenohipófisis que sintetiza seis hormonas: somatotropina, prolactina, tirotropina, proopiomelanocortina (de cuya molécula procede la corticotropina), folitropina y lutropina. Esta parte de la glándula es la vía intermedia de tres ejes hormonales, hipotalámico-hipófiso-suprarrenal, hipotalámico-hipófiso-tiroideo e hipotalámico-hipófiso-gonadal que son de vital importancia en el sistema endocrino y que se autorregulan mediante un mecanismo de retroacción.

El hipotálamo controla la secreción de la hipófisis anterior bajo la acción de los llamados factores u hormonas reguladores que se vehiculan mediante un sistema de circulación portal y que actúan sobre las hormonas hipofisarias, bien estimulando o bien inhibiendo su secreción. Los hasta ahora conocidos son: de somatotropina, la somatoliberina que estimula la secreción y la somatostatina que la inhibe; de prolactina, el factor liberador de prolactina que estimula la secreción y el factor inhibidor de prolactina que la inhibe, este factor aún no ha sido hallado pero se identifica con la dopamina; la tiroliberina que estimula la secreción de tirotropina; la corticoliberina estimulante de la formación de proopiomelanocortina y la luliberina que estimula a folitropina y lutropina.

Las lesiones hipofisarias originan alteraciones endocrinológicas por exceso o por defecto hormonal. Así, los casos de hiperproducción hormonal ocasionan cuadros de: gigantismo (niños) o acromegalia (adultos) cuando la afectación es causada por la somatotropina; amenorrea, infertilidad o galactorrea cuando es la prolactina; pubertad precoz y síndrome del ovario poliquístico en el caso de la folitropina y lutropina; hipertiroidismo secundario en la tirotropina y enfermedad de Cushing o síndrome de Nelson en la corticotropina. Las deficiencias hormonales originan: enanismo (somatotropina); infertilidad (prolactina); pubertad retrasada, amenorrea, infertilidad o impotencia (folitropina y lutropina); hipotiroidismo secundario (tirotropina) e insuficiencia suprarrenal (corticotropina).

Las causas que producen estas disfunciones son variadas siendo las más relevantes los tumores hipofisarios secretores, las hiperplasias e hipertrofias, las inflamaciones e infiltraciones, el síndrome de la silla turca vacía, los tumores hipofisarios no funcionantes, las malformaciones congénitas, los traumatismos, etc. Se entiende por reserva adenohipofisaria a la capacidad que tiene la hipófisis anterior de secretar hormonas, bien espontáneamente o tras diferentes estímulos, en las disfunciones que afectan a la misma.

El objetivo de este documento es indicar la pauta a seguir y los protocolos bioquímicos a utilizar en la evaluación de la reserva adenohipofisaria, así como en la acromegalia, la hiperprolactinemia y los tumores clínicamente no funcionales.

Pruebas bioquímicas

Prueba de la estimulación hormonal múltiple

Aparte de la cuantificación basal de las hormonas, hay varias pruebas funcionales que se emplean en la evaluación de eje hipotalámico-adenohipofisario. De todas ellas, la que tradicionalmente se ha usado para valorar la reserva hipofisaria ha sido la estimulación hormonal múltiple que es la suma de la estimulación con protirelina para tirotropina y prolactina, gonadorelina para folitropina y lutropina y la hipoglucemia insulínica para somatotropina y cortisol.

Todas ellas pueden realizarse conjuntamente o bien consecutivamente, en un mismo día o en dos días sucesivos. En estos dos últimos casos se provoca en primer lugar la hipoglucemia insulínica y posteriormente se realiza la estimulación con protirelina y gonadorelina. La metodología que habitualmente se sigue es:

1. *Hipoglucemia insulínica.* Tras 30 minutos de reposo se administrarán endovenosamente de 0,05 a 0,15 u.Int. de insulina rápida por kg de masa corporal y se procederá a realizar extracciones de sangre en los minutos 0, 30, 45, 60 y 90 con especímenes para glucosa, cortisol y somatotropina en plasma o suero.

2. *Prueba de estimulación con protirelina.* Tras 30 minutos de reposo se administrarán por vía endovenosa 400 µg de protirelina, los tiempos de extracción de sangre son en los minutos 0, 30 y 60. Se valorarán prolactina y tirotropina.

3. *Prueba de estimulación con gonadorelina.* Se administrarán endovenosamente 100 µg de gonadorelina y se medirán las concentraciones de folitropina y lutropina, los tiempos de extracción de sangre son en los minutos 0, 30 y 60.

Los criterios para la valoración de esta prueba de estimulación hormonal múltiple están sujetos a discusión siendo

¹Composición de la Comisión L. Audí, E. Berlanga, R. Casamitjana, M. Granada, G. Juste, M. Mauri, M.A. Navarro (presidente), J. Rodríguez Espinosa, C. Rojo.

	Nombre recomendado por la IUBMB	Abreviatura usual
Hormonas hipofisarias	Vasopresina Somatotropina Prolactina Tirotropina Proopiomelancorticona Corticotropina Foliotropina Lutropina	ADH GH PRL TSH POMC ACTH FSH LH
Hormonas hipotalámicas	Somatoliberina Factor Inhibidor de la prolactina Tiroliberina Corticoliberina Luliberina	GhRH PIF TRH CRH GnRH
Fármacos	Sermorelina Protirelina Gonadorelina Tetracosáctido	GhRH TRH GnRH ACTH
Otros Factor de crecimiento	Insulinoide I	IGF-I

*Las siguientes organizaciones: IUBMB, IUPAC, IFCC y Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular no recomiendan el uso de abreviaturas

los más consensuados aquellos que aceptan: para la *hipoglucemia insulínica* un incremento de la concentración de cortisol superior a 165-200 nmol/L y de somatotropina por encima de 7 a 10 µg/L. La prueba se considera válida siempre que se consiga uno de los tres criterios siguientes: una concentración de glucosa igual o inferior a 2,2 mmol/L, concentración de glucosa inferior al 50% de la basal o signos y síntomas clínicos de neuroglucopenia; en la *estimulación con protirelina* elevaciones de prolactina superiores a 3 veces el valor basal y de tirotropina entre 5,9 y 18,3 µU/L sobre el basal; tras la *administración de gonadorelina* la lutropina debe aumentar por lo menos 3 veces y la foliotropina 2 veces los valores basales.

La prueba hasta aquí descrita se ha utilizado con asiduidad en los laboratorios para valorar la reserva adenohipofisaria. No obstante, recientes publicaciones (1, 2) señalan con respecto a la respuesta del cortisol que:

a) En un 10% de pacientes coinciden concentraciones basales inferiores a 100 nmol/L con respuestas anormalmente bajas a la hipoglucemia.

b) En otro 20% se observan concentraciones basales superiores a 550 nmol/L con respuesta siempre normal.

Como consecuencia pueden evitarse un 30 % de pruebas de hipoglucemia insulínica basándose sólo en las concentraciones basales de cortisol, además este porcentaje puede incluso subir al 55 % si se descartan los pacientes tratados previamente con glucocorticoides.

Por otra parte, las pruebas de protirelina y gonadorelina sólo tienen un valor decisivo en un 5 % de los casos estudiados (1, 6). Por ello, ante la posibilidad de efectos secundarios graves en la hipoglucemia insulínica y la escasa aportación, por los falsos negativos, de las pruebas de protirelina y gonadorelina, se ha puesto en entredicho la utilidad clínica de esta prueba de reserva hipofisaria y se han propuesto estrategias alternativas a su uso que actualmente parecen ser más adecuadas.

Procedimiento recomendado para la evaluación de la reserva adenohipofisaria

La secuencia de exploraciones a seguir en la valoración de la reserva hipofisaria debe ser la siguiente:

a) En primer lugar, se deben determinar entre las 8 y las 9 de la mañana las concentraciones basales séricas o plasmáticas de cortisol, tiroxina, triyodotironina, tirotropina, testosterona y/o estradiol, foliotropina, lutropina y prolactina.

b) En segundo lugar, en caso de pacientes no acromegálicos y cuando no exista contraindicación formal (edad superior a 55 años, enfermedad isquémica, epilepsia, hipotiroidismo no tratado) se llevará a cabo la prueba de hipoglucemia insulínica tal como se ha descrito.

c) En la acromegalia no tratada, en aquellos casos en que la hipoglucemia está contraindicada y en enfermos sometidos a radioterapia se realizará una prueba de estimulación con tetracosáctido cuando la concentración basal de cortisol esté entre 100 y 400 nmol/L, si el paciente no ha recibido tratamiento con corticoides y entre 200 y 550 nmol/L si ha sido previamente tratado. La prueba consiste en administrar 0,25 mg de tetracosáctido endovenoso, con extracciones de sangre en los minutos 0, 30 y 60 y con especímenes para determinar cortisol en suero o plasma.

d) Las pruebas con protirelina y gonadorelina no deben usarse de forma rutinaria.

Requiere especial atención el diagnóstico y seguimiento de las siguientes patologías hipofisarias:

1. *Acromegalia*. Las causas más frecuentes son de origen tumoral (adenomas mixtos o somatotropos, tumores hipotalámicos tales como hamartomas, gliomas, ganglioneuromas o coristomas y tumores ectópicos).

La prueba comúnmente usada en el diagnóstico de la acromegalia es la tolerancia oral a la glucosa después de administrar 417 ó 555 mmol de glucosa en adultos (9,72 g por kg de masa corporal en niños) con extracciones de sangre en los

tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 para la determinación de somatotropina y glucosa en suero o plasma. En sujetos no acromegálicos los valores de somatotropina deben ser inferiores a 2 $\mu\text{g/L}$ (4), mientras que en aquellos que padecen la enfermedad no se produce este descenso. Se considera que esta prueba es positiva en un 90-95 % de pacientes. Otras dos pruebas de menor utilidad son las estimulaciones con protirelina y con sermorelina. Otra prueba que actualmente se viene empleando en el diagnóstico y, sobre todo, en el cribado y seguimiento de la acromegalia es la determinación del factor de crecimiento insulinoide I (3) por su sencillez (una sola extracción) y el problema de falsos negativos que presentan las pruebas funcionales. Se acepta que una normalización de los valores de factor de crecimiento insulinoide I (3) indican remisión de la enfermedad.

2. *Hiperprolactinemias*. Se han utilizado diversas pruebas funcionales para su caracterización, tales como ausencia de respuesta a la protirelina, falta de inhibición a la levodopa, ausencia de respuesta al sulpiride o la clorpromacina, etc. Hoy el diagnóstico se basa en la determinación sérica basal de prolactina (4). Si la concentración es superior a 200-250 $\mu\text{g/L}$ (los valores en u.int. dependerán del estándar biológico con el que es evaluada la prolactina) el diagnóstico es de prolactinoma y debe sólo confirmarse mediante tomografía axial computadorizada o resonancia magnética nuclear, si la concentración es inferior se tienen que evaluar posibles causas fisiológicas (embarazo, estrés) y/o funcionales (fármacos, hipotiroidismo primario, fallo renal o hepático, lesión de la pared torácica) y tratarlas si es necesario. Si no pueden detectarse causas funcionales o, una vez tratadas, no responden al tratamiento hay que sospechar enfermedad hipofisaria y deben emplearse otras técnicas de diagnóstico, como las ya citadas, para su catalogación como otras enfermedades hipotalámico-hipofisarias, tumores hipofisarios o causa idiopática.

3. *Tumores clínicamente no funcionales*. Por último hay que tener en cuenta los adenomas no funcionales (5), llamados así porque la característica molecular de la hormona secretada no produce ningún síndrome clínico reconocido. Este tipo de tumores afectan a las hormonas glicoproteicas (gonadotropas y tirotrópica) cuyas moléculas constan de dos subunidades, α y β , de las cuales la primera es común a todas

ellas mientras que la segunda es específica de cada una de ellas. Los adenomas no funcionales pueden secretar grandes cantidades de subunidad α que pueden ser medidas en el laboratorio.

Los adenomas tirotrópicos se caracterizan sobre todo por: concentraciones séricas elevadas de subunidad α ; ausencia de respuesta a la protirelina; pérdida del ritmo secretorio de tirotrópica y razón molar α -tirotrópica/tirotrópica superior a 1.

Los macroadenomas gonadotrópicos se diagnostican de distinta manera según se trate de hombres o mujeres. Así, en hombres que no tengan historia de hipogonadismo primario, se consideran de utilidad diagnóstica los valores basales elevados de folitropina, lutropina, testosterona y subunidad α por un lado, y las respuestas supranormales de folitropina, lutropina y subunidad β de lutropina, al estímulo con protirelina por otro. En mujeres, estos adenomas presentan concentraciones basales elevadas de folitropina pero no de lutropina, aumento de la subunidad α en relación a folitropina y lutropina y respuestas al estímulo con protirelina también supranormales para folitropina, lutropina y subunidad β de lutropina. Por todo lo expuesto se considera de gran interés la determinación de subunidad α en los laboratorios clínicos.

Correspondencia:

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comisión de Hormonas
C/Llançà 53 bajos 08015 Barcelona

Bibliografía

1. Pavord SR, Girach A, Price DE, Absalom SR, Falconer-Smith J, Howlett TA. A retrospective audit of combined pituitary function test, using the insulin stress test, TRH and GnRH in a district laboratory. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 135-9.
2. Vidal-Ríos P, Caixàs A, Cabezas R, Cajas P, García-Patterson A, Rodríguez Espinosa J et al. Análisis crítico de la utilidad y coste del megatest en el manejo de los tumores hipofisarios. *Endocrinología* 1994; 41: 755-80.
3. Clemmons DR, Underwood LE. Somatomedin-C/Insulin-like growth factor-I in acromegaly. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 629-51.
4. Abboud CF, Laws ER. Diagnosis of pituitary tumors. *Endocrin Metab Clin* 1988; 17: 241-80.
5. Snyder PJ. Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrin Metab Clin* 1993; 22: 163-75.
6. Burke CW. The pituitary megatest: outdated? *Clin Endocrinol* 1992; 36: 133-4.