

Pruebas diagnósticas en endocrinología

Segunda edición

Patricia Leonor Pérez Sánchez
María Elena Medrano Ortiz de Zárate
Alfredo Reza Albarrán



Editorial Alfíl

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ENDOCRINOLOGÍA

Segunda edición, 2011

Pruebas diagnósticas en endocrinología

Dra. Patricia Leonor Pérez Sánchez

Especialista en Endocrinología y Nutrición.

Maestría en Ciencias Médicas

Ex–Coordinadora Delegacional de Investigación IMSS

Ex–Presidenta del Consejo Mexicano de Endocrinología

Presidenta de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Dra. María Elena Medrano Ortiz de Zárate

Jefe del Servicio de Endocrinología Oncológica

UMAE Oncología CMN Siglo XXI, IMSS

Maestra en Investigación Clínica, UAEM

Dr. Alfredo A. Reza Albarrán

Médico Internista, Endocrinólogo y especialista en Metabolismo Mineral.

Certificado y recertificado por el Consejo Mexicano de Endocrinología.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Jefe de la Clínica de Paratiroides y Hueso

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Segunda edición, 2011



Pruebas diagnósticas en endocrinología

Segunda edición

Todos los derechos reservados por:

© 2011 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Ohio No. 27, Col. El Rosedal, Del. Coyoacán

04330 México, D. F.

Tels./Fax: 53-36-22-16, 53-36-90-72, 53-36-91-82

e-mail: endocrinologia_xmne@prodigy.net.mx

© 2011 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editafil.com

www.editafil.com

ISBN 978-607-8045-25-9

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Diseño de portada:

Carlos Castell

Dibujos:

Alejandro Rentería

Impreso por:

Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.

Calle 31 de julio de 1859 Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma

09310 México, D. F.

Noviembre de 2010

Colaboradores

Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas

Médico Internista y Endocrinólogo. Subjefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición. Investigador en Ciencias Médicas “F” por los Institutos Nacionales de Salud. Investigador nivel II por el Sistema Nacional de Investigadores. Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 17

Erick Alexánderson Rosas

Departamento de Fisiología. Médico Cirujano. Especialidad en Cardiología Nuclear. Profesor Titular “A” de T. C.

Capítulo 40

Dra. Nelly Altamirano Bustamante

Endocrinólogo Pediátrico. Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 33, 34, 35

Dra. Ma. del Rosario Arechavaleta Granell

Médico Internista y Endocrinóloga. Certificada y recertificada por el Consejo Mexicano de Endocrinología. Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Capítulo 10

Dra. Sara Arellano Montaña

Médico Internista y Endocrinóloga. Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México, SSA. Investigadora Asociada A. Profesor Titular de la Especialidad de Endocrinología, UNAM. Certificada y recertificada por el Consejo Mexicano de Endocrinología.

Capítulo 7

Dra. Consuelo Barrón Uribe

Endocrinóloga Pediatra. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS, México, D. F.

Capítulo 32

Dra. Paulina Bezaury Rivas

Especialista en Ultrasonido y Tomografía. Médico Adscrito B al Depto. de Radiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 39

Dr. Raúl Calzada León

Endocrinólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulos 33, 34, 35

Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado

Jefe del Departamento de Endocrinología Pediátrica y Profesor Titular del Curso de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición. Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica. Presidente de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica (2009 a 2011). Presidente del Consejo Mexicano de Endocrinología (de 2009 a 2011).

Capítulo 37

Dr. Yulino Castillo Núñez

Médico Internista y Endocrinólogo. Coordinador del Postgrado Nacional de Endocrinología y Nutrición, Hospital “Dr. Salvador B. Gautier”, Instituto Dominicano de Seguros Sociales. Coordinador de Medicina Interna, Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC). Profesor de Endocrinología, Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD). Santo Domingo, República Dominicana.

Capítulo 12

Dra. Ma. del Carmen Cravioto Galindo

Especialista en Medicina Interna y Biología de la Reproducción. Investigadora en Ciencias Médicas y Coordinadora de la Clínica de Salud Reproductiva, Depar-

tamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesora Adjunta del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción, UNAM. Miembro del SNI y Ex Presidente de la SMNE.

Capítulo 23

Daniel Cuevas Ramos

Médico Adscrito e investigador clínico del Departamento de Endocrinología del INCMN “Salvador Zubirán”. Posgrado en Diabetes y Maestría en Ciencias Médicas.

Capítulo 16

Dr. Miguel Escalante Pulido

Médico Endocrinólogo, certificado y recertificado por el Consejo Mexicano de Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara.

Capítulo 20

Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez

Médico Endocrinóloga. Investigadora Asociada “C”. Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 5

Dr. Eduardo García García

Médico Internista y Endocrinólogo. Coordinador de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria, INCMN “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del curso de Postgrado en Obesidad, UNAM.

Capítulo 18

Dr. José Rafael García Ortiz

Médico en Medicina Nuclear. Jefe de la Sección de Medicina Nuclear y Unidad de Imagen Molecular, en Imagenología, Hospital ABC. Profesor titular del Curso de Posgrado en Medicina Nuclear e Imagen Molecular, UNAM.

Capítulo 38

Érika García Valadez

Médico Internista con especialidad en Endocrinología. Médico Adscrito al Hospital General de México.

Capítulo 30

Dr. Juan Carlos Garnica Cuéllar

Especialista en Endocrinología. Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Miembro de la SMNE.

Capítulo 23

Dra. Rita Angélica Gómez Díaz

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 17

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Médico Internista y Endocrinólogo. Jefe del Depto. de Endocrinología y Metabolismo. Profesor Adjunto de la Especialidad en Endocrinología, UNAM. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 16

Dr. Baldomero González Virla

Médico Endocrinólogo, Subespecialidad en Biología de la Reproducción. Maestría en Ciencias Médicas, UNAM. Adscrito al Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS, México, D. F.

Capítulo 4

Dr. Gabriel González Ávila

Especialista en Medicina Interna Oncológica. Maestro en Ciencias Médicas, UNAM-IMSS. Profesor asociado A. Director de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 14

Dra. Alcira González Webb

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Departamento de Biología en la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 23

Dra. Irma Hernández García

Médico Endocrinólogo. Investigadora Asociada “B”. Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 28

Dr. Sergio Hernández Jiménez

Médico Internista, Endocrinólogo y especialista en Diabetes. Certificado y recertificado por el Consejo Mexicano de Endocrinología. Adscrito al Depto. de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 31

Dr. Alex Francisco Hernández Martínez

Médico Internista y Endocrinólogo. Adscrito al Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 9

Dr. Fernando Larrea Gallo

Médico Cirujano, egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Postgrado en Biología de la Reproducción Humana en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Jefe del Depto. de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 3. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y Profesor Titular del Curso de Subespecialización en Biología de la Reproducción Humana, División de Estudios de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Capítulo 3

Dr. Israel Lerman Garber

Médico Internista y Endocrinólogo. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D. F.

Capítulo 15

Dra. Nayeli Martínez Cruz

Capítulo 28

Dra. María Elena Medrano Ortiz de Zárate

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición. Jefe del Servicio de Endocrinología Oncológica y Maestra en Investigación Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 14

Dra. Victoria Mendoza Zubieta

Médico Internista y Endocrinólogo. Maestría en Ciencias Médicas. Profesor Adjunto de la especialidad en Endocrinología, UNAM. Investigador asociado “B”. Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 25

Dra. Marta Menjívar Iraheta

Profesor Titular C. Coordinadora del Postgrado en Bioquímica Clínica, Facultad de Química, UNAM.

Capítulo 1

Dr. Moisés Mercado Atri

Médico Internista y Endocrinólogo. Profesor Titular de la Especialidad de Endocrinología, UNAM. Investigador Titular. Jefe del Servicio de Endocrinología y de la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 4

Dra. Elisa Nishimura Meguro

Médico Endocrinóloga. Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Profesor Titular de la Especialidad en Endocrinología Pediátrica, UNAM.

Capítulo 36

Juan Manuel Ochoa López

Capítulo 40

Dr. Carlos Ortega González

Médico Internista y Endocrinólogo. Expresidente del Consejo Mexicano de Endocrinología. Médico especialista “C” Adscrito al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, SSA. Profesor Asociado de los cursos de especialidad en Ginecología y Obstetricia y de subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana y de Medicina Materno-fetal en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, SSA.

Capítulo 21

Dra. Julia Rábago Arredondo

Residente de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 9

Dra. Claudia Ramírez Rentería

Médico Endocrinóloga. Maestría en Ciencias Médicas, UNAM. Adscrita al Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

Dra. Alejandra Ramos Guifarro

Capítulo 16

Dr. Ricardo Reynoso Mendoza

Médico Internista, Endocrinólogo. Alumno del curso para médicos especialistas en Obesidad, Clínica de Obesidad y Trastornos de la Alimentación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 18

Dr. Alfredo A. Reza Albarrán

Médico Internista, Endocrinólogo y especialista en Metabolismo Mineral. Certificado y recertificado por el Consejo Mexicano de Endocrinología. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Jefe de la Clínica de Paratiroides y Hueso, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulos 12, 24, 26 y 29

Dra. Aleida Rivera Hernández

Médico Endocrinóloga, adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 36

Dr. Raúl Rivera Moscoso

Egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Endocrinólogo e Internista egresado del INCMN “Salvador Zubirán”. Adscrito a la Clínica de Tiroides del INCMN “Salvador Zubirán”. Jefe del Depto. de Educación Médica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 13

Dra. Sandra Rodríguez Carranza

Médico Internista y Endocrinóloga, adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMN “Salvador Zubirán”.

Capítulo 27

Claudia Lorena Ruiz Padilla

Endocrinóloga Adscrita al Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco.

Capítulo 19

Dra. María de la Luz Ruiz Reyes

Endocrinólogo Pediátrico. Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 33, 34, 35

Dr. Valentín Sánchez Pedraza

Médico Endocrinólogo. Adscrito al Servicio de Endocrinología del Hospital General de México, SSA. Profesor Adjunto de la Especialidad de Endocrinología, UNAM. Certificado y recertificado por el Consejo Mexicano de Endocrinología

Capítulo 7

Dr. Antonio Segovia Palomo

Residente del cuarto año del Curso de Especialización en Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Capítulo 30

Dr. Ernesto Sosa Eroza

Médico Endocrinólogo. Maestría en Ciencias Médicas, UNAM. Adscrito al Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

Dr. Oded Stempa Blumenfeld

Médico Endocrinólogo, Hospital ABC, México, D. F.

Capítulo 15

Dra. Rosario Tapia Serrano

Directora Médica del Instituto de Medicina Reproductiva y Andrología.

Capítulo 22

Dra. María Teresa Tusié Luna

Investigador Titular “C” y Jefe de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Academia Nacional de Medicina. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II.

Capítulo 2

Dr. Jorge Anselmo Valdivia López

Médico Endocrinólogo, adscrito al Hospital de Especialidades “Miguel Hidalgo”, Aguascalientes, Aguascalientes.

Capítulo 8

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

Médico Endocrinóloga, Subespecialidad en Biología de la Reproducción. Adscrita al Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 3

Dra. Alma Vergara López

Médico Internista y Endocrinóloga. Recertificada por el Consejo Mexicano de Endocrinología. Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. Profesora Adjunta en el curso de especialización en Endocrinología en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Capítulo 11

Dra. Maricela Vidrio Velázquez

Endocrinóloga del HGR No. 110 del IMSS, Guadalajara, Jalisco. Maestra en Ciencias, Orientación en Medicina, por la U de G.

Capítulo 19

Contenido

Prefacio a la primera edición	XVII
Prefacio	XIX
1. Métodos para cuantificaciones hormonales	1
<i>Marta Menjívar Iraheta</i>	
2. Pruebas diagnósticas en endocrinología	13
<i>María Teresa Tusié Luna</i>	
3. Hiperprolactinemia	31
<i>Guadalupe Vargas Ortega, Fernando Larrea Gallo</i>	
4. Pruebas diagnósticas en endocrinología: acromegalia	43
<i>Moisés Mercado Atri, Baldomero González Virla</i>	
5. Diagnóstico en el síndrome de Cushing	53
<i>Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez</i>	
6. Secreción inadecuada de tirotropina	65
<i>Claudia Ramírez Rentería, Ernesto Sosa Eroza</i>	
7. Hipopituitarismo	73
<i>Sara Arellano Montaña, Valentín Sánchez Pedraza</i>	
8. Vasopresina y diabetes insípida	81
<i>Jorge Anselmo Valdivia López</i>	
9. Pruebas de función tiroidea	89
<i>Alex Francisco Hernández Martínez, Julia Rábago Arredondo</i>	

10. Pruebas diagnósticas para hipertiroidismo	99
<i>Ma. del Rosario Arechavaleta Granell</i>	
11. Pruebas diagnósticas para hipotiroidismo	113
<i>Alma Vergara López</i>	
12. Abordaje diagnóstico de las tiroiditis	127
<i>Yulino Castillo Núñez, Alfredo A. Reza Albarrán</i>	
13. Citología tiroidea por aspiración	145
<i>Raúl Rivera Moscoso</i>	
14. Cáncer de tiroides	155
<i>María Elena Medrano Ortiz de Zárate, Gabriel González Ávila</i>	
15. Pruebas diagnósticas en el paciente con diabetes	165
<i>Israel Lerman Garber, Oded Stempa Blumenfeld</i>	
16. Estudio del paciente con hipoglucemia. Pruebas diagnósticas	179
<i>Francisco Javier Gómez Pérez, Alejandra Ramos Guifarro, Daniel Cuevas Ramos</i>	
17. Pruebas diagnósticas para el estudio de las dislipidemias	189
<i>Carlos Alberto Aguilar Salinas, Rita Angélica Gómez Díaz</i>	
18. Pruebas diagnósticas en el paciente obeso	209
<i>Eduardo García García, Ricardo Reynoso Mendoza</i>	
19. Pruebas diagnósticas: médula suprarrenal, feocromocitoma y paraganglioma	225
<i>Maricela Vidrio Velázquez, Claudia Lorena Ruiz Padilla</i>	
20. Trastornos de la corteza suprarrenal. Alteraciones en la concentración de aldosterona	233
<i>Miguel Escalante Pulido</i>	
21. Pruebas diagnósticas en el síndrome de ovarios poliquísticos	247
<i>Carlos Ortega González</i>	
22. Infertilidad masculina. Pruebas diagnósticas	253
<i>Rosario Tapia Serrano</i>	
23. Evaluación de la infertilidad femenina	265
<i>Juan Carlos Garnica Cuéllar, Alcira González Webb, Ma. del Carmen Cravioto Galindo</i>	
24. Osteoporosis: abordaje diagnóstico	273
<i>Alfredo A. Reza Albarrán</i>	
25. Hiperparatiroidismo primario	281
<i>Victoria Mendoza Zubieta</i>	

26. Estudio diagnóstico de la urolitiasis	293
<i>Alfredo A. Reza Albarrán</i>	
27. Oncología endocrinológica: tumores ectópicos	297
<i>Sandra Rodríguez Carranza</i>	
28. Abordaje diagnóstico de la hipercalcemia asociada a malignidad	311
<i>Irma Hernández García, Nayeli Martínez Cruz</i>	
29. Osteomalacia oncogénica	319
<i>Alfredo A. Reza Albarrán</i>	
30. Pruebas diagnósticas en cáncer de próstata	323
<i>Antonio Segovia Palomo, Érica García Valadez</i>	
31. Hipoglucemia por enfermedad oncológica	339
<i>Sergio Hernández Jiménez</i>	
32. Hiperplasia suprarrenal congénita	345
<i>Consuelo Barrón Uribe</i>	
33. Estudios de laboratorio no hormonales en el paciente con talla baja	355
<i>Raúl Calzada León, María de la Luz Ruiz Reyes, Nelly Altamirano Bustamante</i>	
34. Estudios de laboratorio hormonales en el paciente con talla baja	375
<i>Raúl Calzada León, Nelly Altamirano Bustamante, María de la Luz Ruiz Reyes</i>	
35. Edad ósea	411
<i>Raúl Calzada León, María de la Luz Ruiz Reyes, Nelly Altamirano Bustamante</i>	
36. Pubertad	423
<i>Elisa Nishimura Meguro, Aleida Rivera Hernández</i>	
37. Hipoglucemia en niños	437
<i>Héctor Manuel Cárdenas Tirado</i>	
38. Medicina nuclear en enfermedades endocrinas	447
<i>José Rafael García Ortiz</i>	
39. Estudios de imagen en endocrinología	481
<i>Paulina Bezaury Rivas</i>	
40. Aplicaciones de la tomografía por emisión de positrones y de la tomografía computarizada en endocrinología	511
<i>Erick Alexánderson Rosas, Juan Manuel Ochoa López</i>	
Índice alfabético	533

Prefacio a la primera edición

La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología ha avalado y editado obras de diferentes integrantes de nuestra Sociedad, que han sido de utilidad a nuestros socios y a personas que han necesitado de su información. Las obras *Historia de la Endocrinología* y *Decisiones en Endocrinología (Análisis de Casos Clínicos)* fueron las últimas editadas por la anterior mesa directiva.

Este libro es el resultado final del esfuerzo y trabajo realizado por miembros de nuestra Sociedad y de algunos invitados que trabajan en instituciones educativas y/o hospitalarias, expertos en sus temas; tiene como objetivo proporcionar una herramienta al especialista en Endocrinología para el mejor diagnóstico y, como consecuencia, un tratamiento oportuno.

Son típicas de nuestra especialidad las características clínicas de algunos padecimientos, las cuales son evidentes y se podría pensar en intentar un tratamiento de primera intención; sin embargo, no es tan simple, ya que la corroboración de la localización de una enfermedad, o alguna pequeña diferencia en los niveles bioquímicos, pueden modificar el abordaje terapéutico, el pronóstico y la evolución.

En medicina el tratar enfermedades es un arte y, sobre todo, una gran responsabilidad, por lo que es necesario contar con todos los elementos disponibles; consideramos que esta obra representa un apoyo importante.

Este libro se caracteriza por lo siguiente:

Está escrito por distinguidos profesionales expertos en el tema asignado, que transmiten sus conocimientos con las experiencias de nuestra población.

Está ordenado por capítulos en relación a los diferentes sistemas glandulares y/o padecimientos, lo que facilita su consulta.

Este libro está actualizado, sin embargo, con el avance de la ciencia en cuanto a recursos tecnológicos y a difusión de la información; el conocimiento se modifica en forma rápida y constante con el tiempo, por lo que habrá que considerar en un futuro no lejano realizar una continuación del mismo.

Agradecemos a todos los colaboradores de esta obra, y esperamos que sea de beneficio en la práctica diaria de todos los que nos dedicamos a la Endocrinología.

Dra. Patricia L. Pérez Sánchez
Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Dra. Ma. Elena Medrano Ortiz de Zárate
Dr. Alfredo Reza Albarrán

Prefacio

El diagnóstico es la capacidad de discernir. En medicina el diagnóstico clínico es fundamental; sin embargo, el apoyo de laboratorio y de gabinete es necesario, ya que pequeñas diferencias en el nivel de un parámetro modifican la evolución y el pronóstico de determinados padecimientos; como ejemplos representativos tenemos a la diabetes mellitus, entidad en la que las cifras de diagnóstico y control se están modificando a lo largo de los años. Otro caso es el hipotiroidismo subclínico, en el cual en décadas anteriores no se consideraba la existencia de esta entidad. Hay parámetros muy importantes en nuestra especialidad en los que los valores mínimos de diferencia son necesarios para instalar o modificar tratamientos.

La primera edición de esta obra se realizó en el año 2007 con la intención de apoyar al endocrinólogo en su práctica clínica, y los editores consideramos la necesidad en ese año de que nuestra especialidad, al igual que muchas otras, evoluciona con los avances de la investigación. Contemplamos también una futura edición en un plazo no muy largo, el cual se ha cumplido, y la actual Mesa Directiva de nuestra Sociedad nos solicitó una segunda edición. Es importante mencionar que los libros editados en ese tiempo se agotaron y los comentarios han sido favorables, ya que ha sido de utilidad en el ejercicio de la práctica privada e institucional, igual que para los médicos especialistas en formación.

Se consideró a los mismos autores, que son destacados miembros de nuestra Sociedad y profesores invitados expertos en la materia, pertenecientes a renombradas instituciones hospitalarias y/o educativas. Se agregó un capítulo nuevo sobre Aplicaciones del PET/CT en endocrinología. A criterio y experiencia de los autores, actualizaron sus capítulos en 80% de los casos; el resto consideraron

que no había grandes modificaciones con respecto a lo publicado en la primera edición.

Reiteramos el agradecimiento por su esfuerzo a los colaboradores de esta obra, así como a la actual Mesa Directiva y al personal administrativo que participó con nosotros en la realización de este libro, que esperamos que sea de utilidad y haya una tercera edición cuando se considere necesario.

Mesa Directiva 2007

Dra. Patricia Leonor Pérez Sánchez

Ex Presidenta

Dra. María Elena Medrano Ortiz de Zárate.

Ex Secretaria

Dr. Alfredo Reza Albarrán

Ex Tesorero

Métodos para cuantificaciones hormonales

Marta Menjívar Iraheta

Las hormonas gobiernan la mayoría de las funciones fisiológicas de los seres humanos, tales como la sexualidad, la reproducción, la función tiroidea, la densidad ósea, el colesterol y algunos aspectos importantes de la función cerebral. La correcta medición de las concentraciones hormonales mediante pruebas de laboratorio es fundamental para la evaluación del control y el balance hormonal en diversas situaciones, dado que su interpretación permite definir el estado de salud o la enfermedad existente. Así, la selección del método para la cuantificación de hormonas adquiere un interés primordial en los servicios de endocrinología.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Uno de los avances tecnológicos más importantes que dieron por resultado una explosión del conocimiento en el área de la endocrinología fue el desarrollo del radioinmunoanálisis (RIA), que suplió los laboriosos y poco exactos bioensayos *in vivo*. Fueron Solomon Berson y Rosalin S. Yalow quienes realizaron en 1959 el primer inmunoanálisis, que se denominó RIA por incluir un marcador radiactivo.¹ El diseño de la técnica se basó en dos puntos importantes:

1. La presencia de anticuerpos antiinsulina en pacientes tratados con insulina animal.
2. La disponibilidad de radioisótopos como el yodo radiactivo (¹³¹I).

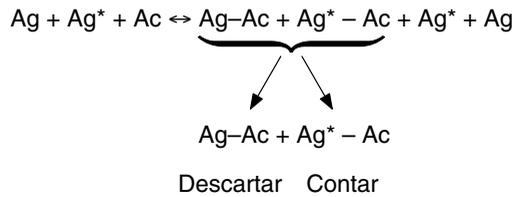


Figura 1-1. Esquema general del radioinmunoanálisis. Ag*: antígeno marcado.

Así, para determinar por primera vez la concentración de insulina en sangre, los residuos de tirosina de insulina se marcaron con ^{131}I , la cual compitió con la insulina no marcada presente en la muestra por una cantidad limitada de anticuerpo purificado a partir de la muestra de los pacientes tratados con insulina animal. Finalmente, mediante la separación de las fracciones libre y unida, se realizó el conteo de la radiactividad y el cálculo del resultado (figura 1-1). La decisión de Berson y Yalow de no patentar su tecnología permitió el rápido desarrollo de inmunoensayos para cientos de compuestos tanto de interés clínico como de investigación, especialmente en el área de endocrinología.

La primera variante del inmunoanálisis radiactivo la realizaron Miles y Hales en 1968;² ellos desarrollaron la técnica radioinmunométrica o IRMA (*immuno-radiometric assay*) para insulina humana; en ésta se marcaba radiactivamente el anticuerpo en lugar del antígeno. Este procedimiento incrementó la sensibilidad ya ofrecida por el RIA.

Luego, en las décadas de 1960 y 1970 se trabajó fundamentalmente en el desarrollo y mejoramiento de las técnicas de marcaje, métodos de separación y producción de anticuerpos. En 1975 Kohler y Milstein³ describieron la fusión de células de mieloma capaces de producir anticuerpos con linfocitos B del bazo de un ratón inmunizado con un antígeno, dando lugar al desarrollo de los anticuerpos monoclonales. Este avance contribuyó enormemente al desarrollo de inmunoanálisis más sensibles y específicos.

A pesar de la incuestionable ventaja del RIA, desde sus inicios se realizaron muchos esfuerzos dirigidos al empleo de inmunoensayos no radioisotópicos. Basados en los principios del RIA, Engval y Perlmann,⁴ al igual que Weemen y Schuurs,⁵ introdujeron en 1971 el uso de enzimas como otra categoría de inmunoanálisis, acuñando el término ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Este avance dio como resultado una metodología equiparable al RIA en sensibilidad y especificidad, que además se incorporó fácilmente a los sistemas automatizados.

Otro de los esfuerzos en el desarrollo de inmunoanálisis no radiactivos implicó el uso de sustancias quimioluminiscentes. En 1976 Shoeder y col.⁶ desarrollaron el primer inmunoanálisis empleando isoluminol. Desde entonces se han desarro-

llado numerosos compuestos luminiscentes, y actualmente la mayoría de los equipos automatizados para inmunoensayos emplean quimioluminiscencia porque ofrece un fácil manejo y sobre todo alta sensibilidad.

Los inmunoanálisis fluorométricos que emplean compuestos fluorescentes convencionales fueron explorados en las décadas de 1960 y 1970 sin lograr la sensibilidad ya ofrecida por los ligandos radiactivos. Fue hasta la década de 1980 cuando se resolvieron los problemas producidos por las interferencias de otros compuestos fluorescentes presentes en las muestras biológicas, llegándose por las investigaciones de Siitari y col. (1983),⁷ Hemmila y col. (1984),⁸ entre otros, al desarrollo del fluoroinmunoanálisis de resolución temporal (TR-FIA), el cual utiliza quelatos de lantánidos como marcas fluorescentes de vida media larga. Esta metodología ha sido patentada como DELFIA (*dissociation enhancement lanthanide fluoroimmunoassay*) y tiene actualmente muchas aplicaciones en endocrinología.^{9,10}

TIPOS DE INMUNOANÁLISIS

Los inmunoanálisis se clasifican tomando en cuenta las siguientes características básicas:

- a. Diseño y disponibilidad de reactivos.
- b. Tipo de marca.
- c. Métodos de separación.
- d. Equipos.

Diseño y disponibilidad de reactivos

En cuanto al diseño y disponibilidad de reactivos, los inmunoensayos se clasifican en competitivos y no competitivos. Los análisis competitivos se basan en la competencia entre dos antígenos, uno marcado y otro denominado frío, que corresponde al metabolito que se quiere medir, por una cantidad limitada de anticuerpo. A este tipo de análisis también se les denomina de reactivo limitado; un ejemplo de ellos es el RIA. Por otro lado, en los análisis no competitivos sólo intervienen en la reacción el antígeno frío y uno o más anticuerpos (uno de ellos marcado) presentes en concentración no limitada, por lo que se denomina ensayo de reactivo en exceso, y adquieren la terminación de métricos, p. ej. radioinmunométrico o IRMA.

Tipo de marca

Desde sus inicios, los inmunoanálisis han utilizado compuestos capaces de emitir o producir una señal susceptible de ser medida y a la cual se la denomina marca.

Entre los diferentes tipos de marcas están las radiactivas, las enzimáticas, las quimioluminiscentes y las fluorescentes.

Los compuestos radiactivos se aplicaron en los primeros inmunoensayos o sistemas de primera generación. Inicialmente se empleó el ^{131}I , que emite radiación gamma con una vida media corta de ocho días, por lo que se cambió por el uso del ^{125}I , cuya vida media es de 60 días. Otro compuesto radiactivo ampliamente utilizado es el tritio (^3H), que emite radiación beta y tiene una vida media de 12.5 años. Comúnmente las marcas yodadas han sido empleadas para la cuantificación de la mayor parte de moléculas, principalmente aquellas de estructura proteica. Por otro lado, tanto en el servicio clínico como en la investigación el tritio ha sido utilizado casi exclusivamente para la cuantificación de moléculas de estructura esteroideal, como vitamina D, esteroides gonadales y adrenales, y anti-conceptivos. La cuantificación de diversos metabolitos por RIA ofrece mediciones con gran sensibilidad, dado que las emisiones radiactivas se detectan con eficacia. Sin embargo, el manejo de radioisótopos requiere licencias de manejo de materiales radiactivos, disposición especializada para los desechos, así como personal capacitado y certificado por la autoridad responsable.

Los inmunoensayos con marcas enzimáticas o enzimoimmunoanálisis (EIA) constituyen los sistemas de segunda generación. Entre las ventajas fundamentales del empleo de enzimas en los EIA están evitar los compuestos radiactivos y en cierta medida ser más sensibles que el RIA. La señal derivada de la marca enzimática depende de su actividad catalítica y por lo tanto de su capacidad de generar la aparición de un producto o la desaparición de un sustrato. Las enzimas más utilizadas son: peroxidasa, fosfatasa alcalina, glucosa 6–fosfato deshidrogenasa y beta–galactosidasa. Los EIA más utilizados son los que utilizan dos primeros anticuerpos en ensayos tipo sandwich o ELISA. La desventaja del empleo de enzimas como marcadores estriba en el corto tiempo de anaquel y las diferencias entre los lotes de las enzimas, así como en el limitado margen de lectura de la señal en términos de densidad óptica.

Los sistemas de tercera generación de inmunoanálisis se basan en el empleo de marcas quimioluminiscentes o fluorescentes. Los quimioimmunoanálisis (QIA) utilizan marcas quimioluminiscentes que involucran moléculas orgánicas que emiten luz como resultado de una reacción de oxidación; el compuesto más usado en los QIA es el luminol. Por otro lado, respecto de los fluoroinmunoanálisis (FIA), en las marcas fluorescentes también existe emisión de luz, pero ésta ocurre a consecuencia de la absorción previa de luz que produce excitación de los electrones desde sus estados basales. Por el amplio rango de emisión, así como porque ambas marcas son excitadas en la celda de lectura dando una señal de 100%, tanto la quimioluminiscencia como la fluorescencia ofrecen un alto rango de sensibilidad, el cual supera en algunos casos en dos o más órdenes de magnitud el alcanzado por el RIA y el EIA.¹¹

Métodos de separación

Con base en los sistemas de separación de las fracciones unida o libre de los componentes de los inmunoanálisis, éstos se clasifican en homogéneos y heterogéneos. Los ensayos homogéneos son aquellos que no requieren una separación física de elementos para tener la señal específica del metabolito por medir; para ello se requiere que la marca manifieste un cambio en la forma unida distinguible de la forma libre. El primer enzimoimmunoanálisis homogéneo, conocido como EMIT (*enzyme multiplied immunoassay*), fue desarrollado para la morfina por Rubinstein y col. en 1972,¹² y desde entonces esta metodología se utiliza para la determinación del abuso de drogas y el monitoreo de fármacos.

Los inmunoanálisis heterogéneos son los más comunes, porque mediante sistemas de separación de las fracciones unida y libre se eliminan interferencias y aumentan la especificidad y sensibilidad de las cuantificaciones. Entre los métodos de separación están la adsorción a soportes sólidos, el uso de dos primeros anticuerpos en formato sandwich, el empleo de segundos anticuerpos que faciliten la precipitación por centrifugación o que permitan la adsorción a un soporte sólido, el empleo de partículas magnéticas y el sistema biotina–avidina, entre otros.

Equipos

El desarrollo de equipos especializados ha contribuido enormemente al avance tecnológico de los inmunoensayos. Hoy en día existen numerosos instrumentos para inmunoanálisis, algunos de ellos exclusivamente dedicados a una metodología en particular de la cual toman su nombre, como los fluorómetros ARCUS para DELFIA. Se han construido contadores de radiactividad multipozo, espectrofotómetros de *zipper*, luminómetros altamente sensibles, así como instrumentos capaces de medir una señal fluorescente específica en tiempos de nanosegundos. La innovación tecnológica en este campo ha contribuido enormemente a elevar los límites de detección y a diseñar sistemas incorporados a autoanalizadores multicanal. El cuadro 1–1 muestra los equipos utilizados para realizar las mediciones de acuerdo con la señal propia de cada marca y metodología seleccionada.

Con objeto de incrementar la sensibilidad de los inmunoensayos se han desarrollado también metodologías con reacciones acopladas; p. ej., como reacción indicadora o señal de los enzimoimmunoanálisis se han usado compuestos quimioluminiscentes. Para la fosfatasa alcalina se han utilizado como sustrato compuestos derivados del dioxetano, que producen intermediarios fenólicos que emiten luz a 470 nm y cuyo límite de sensibilidad es de zeptomoles (10^{-21} mol) aun en sistemas automáticos.¹³ Estos métodos acoplados son más sensibles que los clásicos métodos enzimáticos o los fluorométricos.

Cuadro 1–1. Técnicas y equipos empleados en los inmunoanálisis

Técnicas	Marca	Señal	Unidades	Equipo	Nombre comercial
Radiactiva	¹²⁵ I	Emisión radiactiva	CPM	Contador gamma	RIA
Espectrofotométrica	³ H			Contador beta	RIA
	Fosfatasa alcalina	UV-visible	DO	Espectrofotómetro	ELISA
Luminiscente	Peroxidasa				
	Isoluminol	Luminiscencia	CPS	Luminómetro	QIA
Fluorescente	Dioxetano				
	Europio	Fluorescencia	CPS	Fluorómetro	DELFLIA
	Samario, terbio				

CPM: cuentas por minuto; DO: densidad óptica; CPS: cuentas por segundo.

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y REACCIÓN CRUZADA

Los tres componentes esenciales en los inmunoensayos son la sensibilidad, la especificidad y la reacción cruzada. Por ser la sensibilidad la mínima dosis detectable diferente de cero, depende del tipo de marca usada y de la disponibilidad de reactivos. Entre los métodos disponibles en el mercado, los inmunoanálisis más sensibles son los heterogéneos de tercera generación. El aumento en los límites de sensibilidad ha sido importante para ciertas patologías endocrinas; p. ej., no es posible realizar un diagnóstico de hipotiroidismo mediante el empleo de métodos de primera generación para cuantificar TSH cuya sensibilidad sea de 0.05 mU/L, y en este caso deberán usarse ensayos de tercera generación con sensibilidad de 0.01 mU/L, o de cuarta generación, que ofrecen sensibilidad de 0.0001 mU/L.¹⁴ De igual forma, gracias a los métodos de tercera generación es posible realizar de manera adecuada el diagnóstico diferencial entre retraso en la pubertad o hipogonadismo hipogonadotrópico.¹⁵

Dado que los inmunoensayos se basan en la reacción antígeno-anticuerpo, el reconocimiento específico del anticuerpo por el antígeno o especificidad es una característica fundamental para lograr determinaciones confiables y útiles. Debe evitarse la posibilidad de reconocimiento erróneo del anticuerpo por antígenos de estructuras semejantes y, en casos en que no se pueda eliminar la reacción cruzada, como para algunos esteroides, esto deberá documentarse.

Una manera sencilla de integrar las características y componentes de los inmunoensayos se ilustra en las figuras 1–2 y 1–3. Como puede observarse en la figura 1–2, en los sistemas heterogéneos competitivos la diferencia la establece básicamente el tipo de marca utilizada, de la cual toma su nombre cada método. En cada

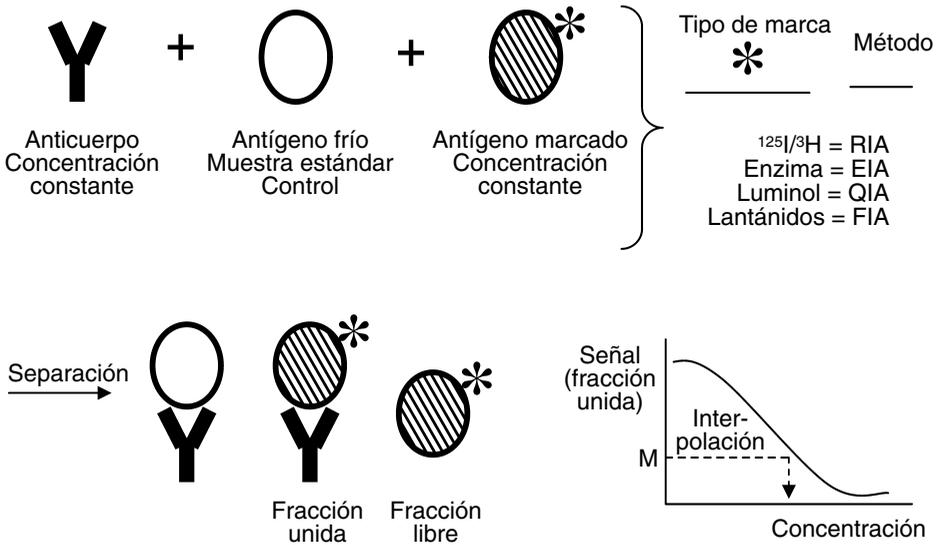


Figura 1-2. Tipos de inmunoensayos competitivos.

caso se detecta una señal dependiente del tipo de marca, lo cual permite construir una curva estándar en la que se interpola la concentración de la muestra desconocida (M). Las curvas estándar de los inmunoanálisis competitivos se grafican con

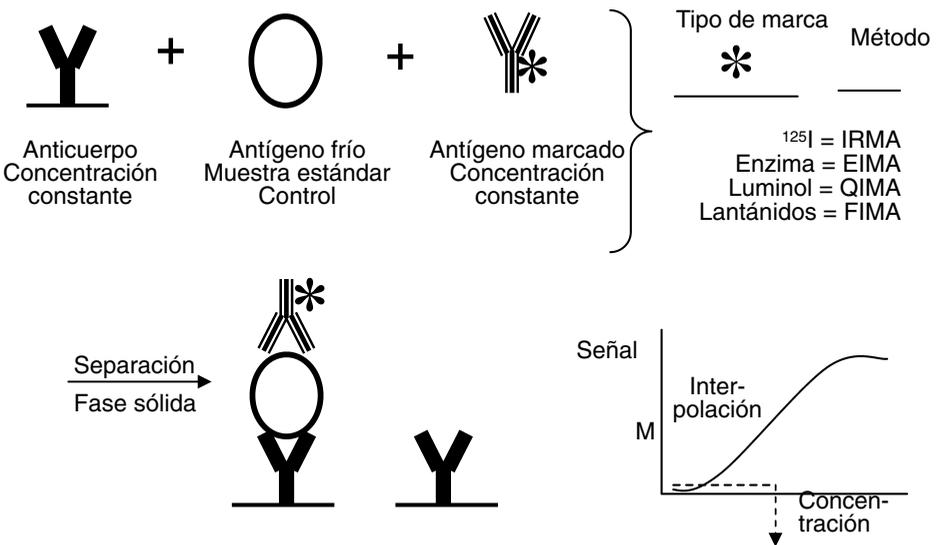


Figura 1-3. Tipos de inmunoensayos no competitivos.

base en la señal de la marca en términos de CPM, DO o CPS, la cual es inversamente proporcional a la concentración del metabolito evaluado.

La figura 1–3 muestra las características y componentes de los inmunoensayos heterogéneos no competitivos. Como en el caso de los ensayos competitivos, todos los métodos comparten un diseño básico y se diferencian esencialmente con base en la marca empleada, de la cual toman su nombre. Así, se generan los ensayos radioinmunométrico (IRMA), enzimoimmunométrico (EIMA), quimioimmunométrico (QIMA) y fluoroinmunométrico (FIMA). Todos estos métodos se plantean como análisis tipo sándwich en sistemas heterogéneos no competitivos. En cada caso, según la señal emitida, se genera una curva estándar cuya respuesta en términos de CPM, DO o CPS es directamente proporcional a la concentración del analito evaluado. En la curva estándar generada se realiza el proceso de interpolación de la señal de la muestra desconocida (M) para determinar su concentración.

Es importante considerar que el incremento en la sensibilidad y especificidad que ofrecen los métodos de segunda y tercera generación obliga a cada laboratorio a establecer valores de referencia propios de cada metodología.

TIPOS DE MUESTRAS

Existen tres tipos de muestras para cuantificaciones hormonales: la orina, la sangre y la saliva.

Orina. La medición hormonal en orina constituye el medio más antiguo de evaluación endocrina. La determinación de hormonas en orina se realiza mediante la colección de muestra de 24 h. La concentración en esta muestra es superior a la detectada en suero o saliva; sin embargo, no es posible evaluar los ritmos de liberación que ocurren a lo largo del día, razón por la cual las mediciones en orina no son muy solicitadas con fines diagnósticos.

Sangre. La muestra que más se utiliza para cuantificaciones hormonales es el suero o plasma obtenidos a partir de sangre total. Los métodos modernos utilizan cantidades mínimas de muestra, permitiendo determinar diferentes hormonas con una sola toma. Las mediciones de hormonas en suero son indicativas de las concentraciones circulantes en momentos específicos del día, lo cual se debe tomar en cuenta al momento de interpretar los resultados.

Saliva. Las mediciones en saliva fueron las últimas en desarrollarse y se ha trabajado mucho en ellas, con la expectativa de desarrollar sistemas de medición caseros. Hoy en día es posible medir de esta forma la progesterona, los estrógenos, la testosterona, la dehidroepiandrosterona y el cortisol. Se debe tomar en cuenta que sólo se mide la concentración de la fracción libre de estas hormonas en un momento específico del día.

Además de las muestras mencionadas, se ha planteado la utilidad de cuantificar hormonas en los tejidos; por ejemplo, la determinación de la concentración de esteroides sexuales en tejido adiposo de glándula mamaria se ha validado para aplicarla en estudios de detección, prevención y manejo terapéutico del cáncer mamario.¹⁶

PERSPECTIVAS

El futuro de los inmunoensayos estará en la aplicación de nuevos tipos de marcas que incrementen aún más la sensibilidad de los ensayos actuales. El empleo de marcaje con DNA en sistemas de inmuno-PCR, considerado como de cuarta generación, ofrece ya para algunos metabolitos, como el antígeno tumoral MG7, una sensibilidad de 10^{-22} mol, superior en cinco órdenes de magnitud a la sensibilidad de las mediciones por ELISA.¹⁷

Otro de los desarrollos recientes que aún tienen limitada aplicación pero una gran perspectiva es el análisis multiplex, el cual, además de incrementar la sensibilidad a niveles atómico (10^{-18} mol) o yoctomolar (10^{-24} mol), permite medir simultáneamente más de un metabolito. El sistema multiplex incluye diversidad de microesferas (coloreadas), marcas fluorescentes, en ensayos heterogéneos tipo sandwich adosados a citómetro de flujo. Los ensayos multiplex ya están disponibles para la evaluación de citocinas y alérgenos en el sistema comercial Luminex FlowMetrix®; sin embargo, aún no se tienen aplicaciones para el área endocrinológica.¹⁸

Entre los avances aplicados a los métodos establecidos para cuantificaciones hormonales, sea de manera independiente o en autoanalizadores, está la incorporación de partículas magnéticas a reacciones inmunitarias, que conforma sistemas, los cuales se denominan electroquimioluminiscencia (ECL).¹⁹ Estos métodos aumentan la sensibilidad a niveles de fentogramos y acortan los tiempos de incubación; sin embargo, tienen la limitación de todas las mediciones inmunitarias, que son los fenómenos de zona o efecto *hook*, donde muy bajas o altas concentraciones de antígeno imposibilitan la medición específica del analito. Otro sistema de medición que se ha trabajado en años recientes es la espectrometría de masas.²⁰ Este método ofrece una enorme sensibilidad y reconocimiento de las estructuras moleculares. Sin embargo, ante estas grandes ventajas existen igualmente limitaciones, en especial la necesidad de muestras altamente purificadas, como es el caso de la medición de hormonas tiroideas, en la que se debe separar la hormona unida a proteína y posteriormente eliminar por completo las proteínas presentes en la muestra, lo cual hace que el método sea muy costoso y laborioso, y por tanto impráctico para el laboratorio de servicio clínico, limitando así su aplicación en la investigación.