

Original

La determinación aislada de hormona del crecimiento es un parámetro válido de seguimiento en la acromegalia

E. BOIX, A. PICÓ, M. MAURI y R. ALFAYATE

Sección de Endocrinología y Nutrición. Laboratorio de Hormonas. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.

Objetivo. Evaluar la utilidad de la determinación aislada de hormona del crecimiento (GH) en la acromegalia sobre la base del estudio de secreción espontánea de GH.

Pacientes y método. Se ha realizado un estudio retrospectivo que incluía un total de 24 pacientes acromegálicos a los que se había realizado un estudio de la secreción espontánea de GH durante la evaluación inicial de la acromegalia. Las muestras de sangre se obtuvieron mediante una bomba de extracción continua tipo CORMED unida a un catéter no trombogénico heparinizado y con separación de alícuotas cada 20 min. El estudio se prolongó entre 10 y 24 h. Con el total de muestras obtenidas se obtuvo un *pool* para determinación de la concentración integrada de GH. Para el análisis de secreción de pulsos se utilizó el programa computarizado PULSAR.

Resultados. Sólo el 5,6% de la secreción total de GH ha sido pulsátil en los pacientes del presente estudio. Se ha objetivado una fuerte correlación entre la concentración integrada de GH y la concentración basal de GH ($r = 0,83$; $p < 0,0001$), así como el área bajo la curva sobre la línea 0 y la GH basal ($r = 0,76$;

$p = 0,0001$). Se ha evidenciado una correlación más débil pero estadísticamente significativa entre la concentración integrada de GH e IGF1 ($r = 0,42$; $p = 0,03$).

Conclusiones. En la acromegalia, la secreción de GH es predominantemente tónica. La determinación aislada de GH basal es fiel reflejo de la concentración integrada de GH, por lo que puede ser empleada en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

BASAL GROWTH HORMONE LEVEL IS A USEFUL PARAMETER FOR MONITORING ACROMEGALY

Aim. To study the usefulness of isolated growth hormone (GH) measurement in acromegaly by studying spontaneous GH secretion.

Patients and method. We retrospectively studied 24 acromegalic patients who had undergone evaluation of spontaneous GH secretion at diagnosis. Blood for GH determinations was collected for 10-24 h using a CORMED constant withdrawal pump with a nonthrombogenic heparinized catheter. The blood collection tubes were replaced every 20 min. A pooled serum sample was made from equal aliquots of each of the original 72 samples for measurement of the integrated concentration of GH. The computerized program PULSAR was used to analyze GH secretion.

Results. Only 5.6% of total GH secretion was pulsatile. A statistically significant correlation was found between the integrated concentration of GH and basal GH level ($r = 0.83$; $p < 0.0001$) and between the area under curve over line 0 and basal GH level ($r = 0.76$; $p < 0.0001$). A slighter but still significant correlation was also found between the integrated concentration of GH and insulin-like growth factor-1 ($r = 0.42$; $p = 0.03$).

Conclusions. GH secretion in acromegaly is predominantly tonic. Isolated basal GH is a good reflection of integrated GH secretion and may thus be employed in the diagnosis and follow-up of the disease.

Key words: Acromegaly. Growth hormone. Spontaneous GH secretion.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia sigue siendo una enfermedad objeto de profunda investigación ante la falta de acuerdo unánime con respecto a cuáles son los parámetros bioquímicos más adecuados para monitorizar su actividad.

Sobre la base de la pulsatilidad de la secreción de hormona del crecimiento (GH) en el individuo sano, se ha considerado la determinación basal aislada de GH como un parámetro poco adecuado para valorar el grado de hipersecreción hormonal en la acromegalia y se ha recomendado la realización de determinaciones seriadas de la hormona. Sin embargo, esto supone no sólo una mayor incomodidad para el paciente, sino también un considerable incremento en la utili-

Correspondencia: Dra. E. Boix Carreño.
Infante Don Manuel, 12, 3.º. 03203 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: ev.boixc@coma.es

Manuscrito recibido el 28-02-03; aceptado para su publicación el 14-07-03.

Palabras clave: Acromegalia. Hormona del crecimiento. Secreción espontánea de GH.

zación de recursos humanos y económicos. En el presente estudio se analiza la utilidad de la determinación aislada de GH sobre la base de la información proporcionada por el estudio de secreción espontánea de GH.

PACIENTES Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio retrospectivo de una población total de 24 pacientes acromegálicos diagnosticados en el Hospital General Universitario de Alicante entre los años 1987 y 2000 y a quienes se había realizado un estudio de secreción espontánea de GH durante la evaluación de la acromegalia.

El diagnóstico de acromegalia se estableció ante la presencia de signos y síntomas compatibles y falta de supresión de las concentraciones de GH por debajo de 2 ng/ml tras una sobrecarga oral de glucosa.

Una vez confirmado el diagnóstico se realizó un estudio de secreción espontánea de GH. Las muestras de sangre se obtuvieron mediante una bomba de extracción continua tipo CORMED (modelo ML 6-5, Cormed Inc., Medina, New York), unida a un catéter no trombogénico (Cormed) heparinizado y con separación de alícuotas cada 20 min. Tras la separación del plasma, las muestras fueron congeladas a -70°C hasta su ulterior procesamiento para las determinaciones hormonales. Con el total de muestras obtenidas durante el estudio (30-72) se obtuvo un *pool* para determinar la concentración integrada de GH. El estudio se prolongó entre 10 y 24 h. En 11 pacientes tuvo que ser interrumpido antes de completarse las 24 h debido a la obstrucción del catéter, pero en ningún caso duró menos de 10 h. En todos los casos el estudio se inició a las 21:00 h, de forma que todos los pacientes fueron al menos evaluados durante el período nocturno. Los pacientes fueron acomodados en una habitación tranquila, con condiciones óptimas para el sueño. No se restringió ni su actividad física ni su ingesta alimentaria y las luces se mantuvieron apagadas desde las 23:00 h hasta las 7:00 h.

Para el análisis de secreción de pulsos se utilizó el programa computarizado PULSAR. Se calculó la concentración integrada de GH, el área bajo la curva sobre la línea 0 (AUC0), el área bajo la curva sobre la línea de base (AUCB) y el cociente AUCB/AUC0. Como parámetros de pulsatilidad se evaluaron la frecuencia de los pulsos de secreción, su altura, su amplitud y su duración. Se comparó la GH basal obtenida en una determinación aislada con la concentración integrada de GH.

Las concentraciones de GH séricas fueron determinadas mediante un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) utilizando un equipo comercial Tandem-R hGH (Hybritech Europe, S.A., Liège, Bélgica). El coeficiente de variación intraensayo fue del 6,6% y la sensibilidad del método fue menor de 0,2 ng/ml.

Dado el extenso período de tiempo evaluado en el presente estudio, las técnicas de determinación hormonal utilizadas por nuestro laboratorio para cuantificar el *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) han variado. Por este motivo se ha utilizado la desviación estándar de IGF-1 con respecto a los valores normales para cada método empleado, y no las concentraciones absolutas.

Para el análisis estadístico de los resultados se ha utilizado el programa SPSS 8.0 y se han empleado pruebas estadísticas no paramétricas. Las variables se expresan como la mediana de la población y los percentiles 25 y 75. Para la correlación entre variables se ha utilizado el test Rho de Spearman. Se ha

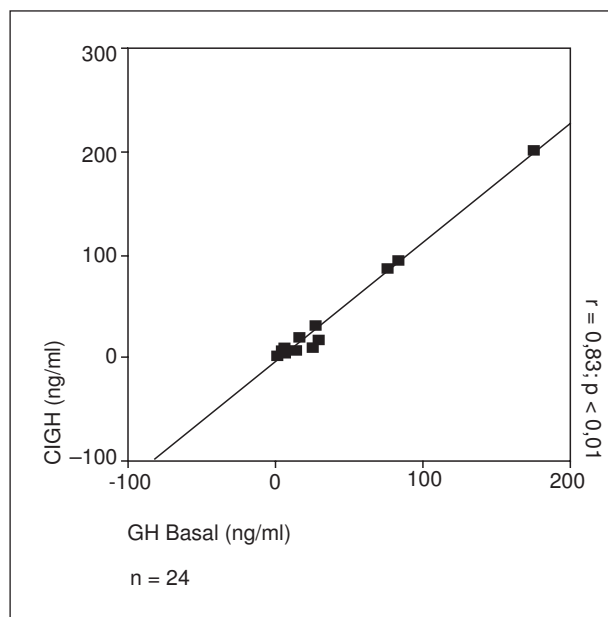


Fig. 1. Correlación entre concentración de GH basal y concentración integrada de GH.

considerado la existencia de asociación estadística con niveles de significación superiores al 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Para el grupo completo de pacientes estudiados, la concentración integrada de GH fue de 6,4 ng/ml ($p_{25} = 5$; $p_{75} = 17,5$), la concentración basal de GH de 6,7 ng/ml ($p_{25} = 4,6$; $p_{75} = 22,2$) y las desviaciones estándar de IGF-1 de 2,9 ($p_{25} = 2,3$; $p_{75} = 4,9$). El área bajo la curva sobre la línea 0 (AUC0) fue de 365,1 ng/ml ($p_{25} = 161,5$; $p_{75} = 1095,5$) y el área bajo la curva sobre la línea de base (AUCB) fue de 3,1 ng/ml ($p_{25} = 0,1$; $p_{75} = 26,3$). Se obtuvo un cociente AUCB/AUC0 de $5,6 \times 10^{-3}$ ($p_{25} = 0,00$; $p_{75} = 5,5 \times 10^{-2}$), lo que evidencia que la secreción de GH fue predominantemente tónica (fig. 4).

Se registró una mediana de 0 pulsos de secreción ($p_{25} = 0$; $p_{75} = 1$) en 15,5 h ($p_{25} = 10$; $p_{75} = 22,5$), con un rango que osciló entre 0 y 12. Sólo 8 de los 24 pacientes estudiados (33,3%) tuvieron al menos un pulso de secreción. El intervalo entre los pulsos de secreción fue de 7,6 h ($p_{25} = 2,5$; $p_{75} = 10,5$). La altura (desde la línea 0) de los pulsos de secreción fue de 21 ng/ml ($p_{25} = 10,4$; $p_{75} = 93,6$) y su amplitud (desde la línea de base) de 10,2 ng/ml ($p_{25} = 4,6$; $p_{75} = 20,1$). La duración mediana de los pulsos fue de 1,2 h ($p_{25} = 0,4$; $p_{75} = 1,9$).

Se objetivó una fuerte correlación entre la concentración basal de GH y la CIGH ($r = 0,83$; $p = 0,000$) (fig. 1), así como entre la GH basal y el AUC0 ($r = 0,76$; $p = 0,000$) (fig. 2), pero no entre GH basal o

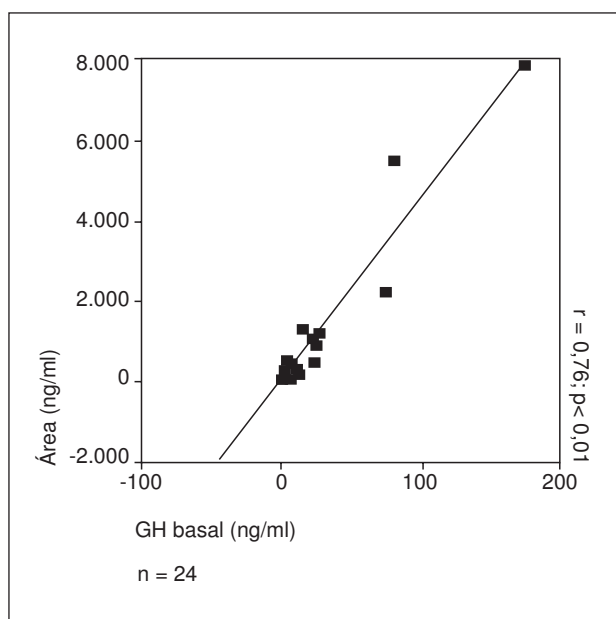


Fig. 2. Correlación entre concentración de GH basal y área bajo la curva sobre línea 0.

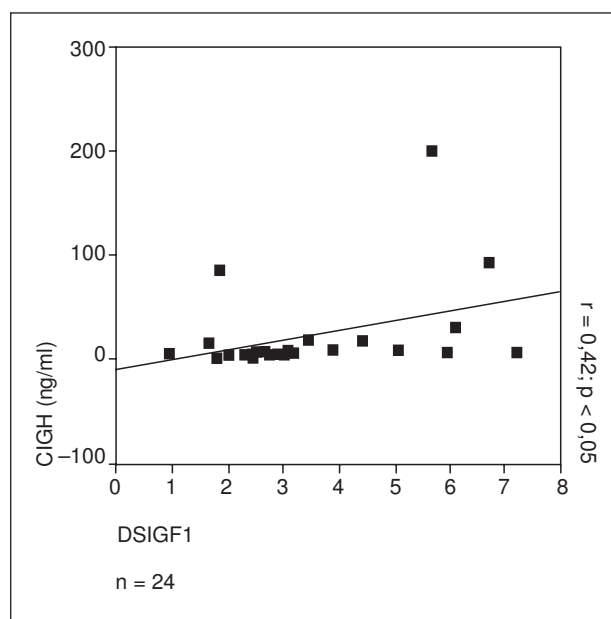


Fig. 3. Correlación entre concentración integrada de GH y desviaciones estándar de IGF-1.

CIGH y AUCB, datos también en concordancia con un patrón tónico de secreción de GH. Además, se demostró una marcada correlación entre la altura de los pulsos de secreción con la GH basal ($r = 0,97$; $p = 0,000$) y con la CIGH ($r = 0,97$; $p = 0,000$), así como entre la amplitud de los pulsos de secreción y la GH basal ($r = 0,92$; $p = 0,001$) y la CIGH ($r = 0,85$; $p = 0,007$). Por el contrario, no hubo correlación significativa entre GH basal o CIGH y la duración de los pulsos de secreción.

Se objetivó una correlación estadísticamente significativa entre la CIGH y las desviaciones estándar de IGF-1 ($r = 0,42$; $p = 0,03$) (fig. 3), así como entre el área bajo la curva sobre la línea 0 y las desviaciones estándar de IGF-1 ($r = 0,48$; $p = 0,01$).

Por el contrario, no se encontró una correlación significativa entre la concentración de GH basal y las desviaciones estándar de IGF-1 ($r = 0,36$; $p = 0,06$), aunque sí se evidenció una tendencia hacia concentraciones más elevadas de GH basal con mayores desviaciones estándar de IGF-1.

DISCUSIÓN

En sujetos sanos se estima que aproximadamente el 75% de la secreción de GH se produce en forma de pulsos y el 25% de forma tónica. En los pacientes del presente estudio, sólo el 5,6% de la secreción total de GH ha sido pulsátil. Pese a que no se ha evaluado un grupo control, es evidente que en nuestra población de pacientes acromegálicos la secreción de GH ha sido predominantemente tónica. Esta disminución del cociente secreción pulsátil/secreción no pulsátil en la

acromegalia ha sido descrita por otros autores con anterioridad¹⁻⁴.

Esta secreción tónica preferente de GH durante la acromegalia justifica la excelente correlación encontrada en el presente estudio entre la concentración de GH basal y la concentración integrada de GH ($r = 0,83$) y el área bajo la curva sobre la línea 0 ($r = 0,89$).

Esta misma correlación ha sido encontrada por otros autores^{1,5,6} y permite utilizar la determinación aislada de GH basal como indicadora del estado secretor de GH en la acromegalia. Aun así, determinados autores recomiendan la medición de GH en un *pool* de al menos 9 muestras obtenidas durante 3 h por la mañana para estimar el estado secretor de GH durante la evaluación de la acromegalia. En nuestra opinión, basada en los resultados descritos, la determinación puntual de GH permite valorar adecuadamente el estado de hipersecreción hormonal en la acromegalia, pudiendo obviarse la realización de determinaciones seriadas de la hormona, que no sólo no aporta información relevante, sino que, por el contrario, dificulta y encarece el estudio bioquímico de la acromegalia. Aunque los resultados del presente estudio se han obtenido durante la evaluación diagnóstica inicial de la acromegalia, consideramos que las conclusiones son aplicables también para el seguimiento de la enfermedad activa, lo que supone una considerable simplificación del mismo.

La determinación aislada de IGF-1 también podría ser un buen parámetro de evaluación en el diagnóstico y seguimiento de la acromegalia. El IGF-1 circulante es una proteína cuya síntesis, preferentemente hepática, depende de la GH. Circula en sangre formando parte de un complejo ternario bastante estable y no

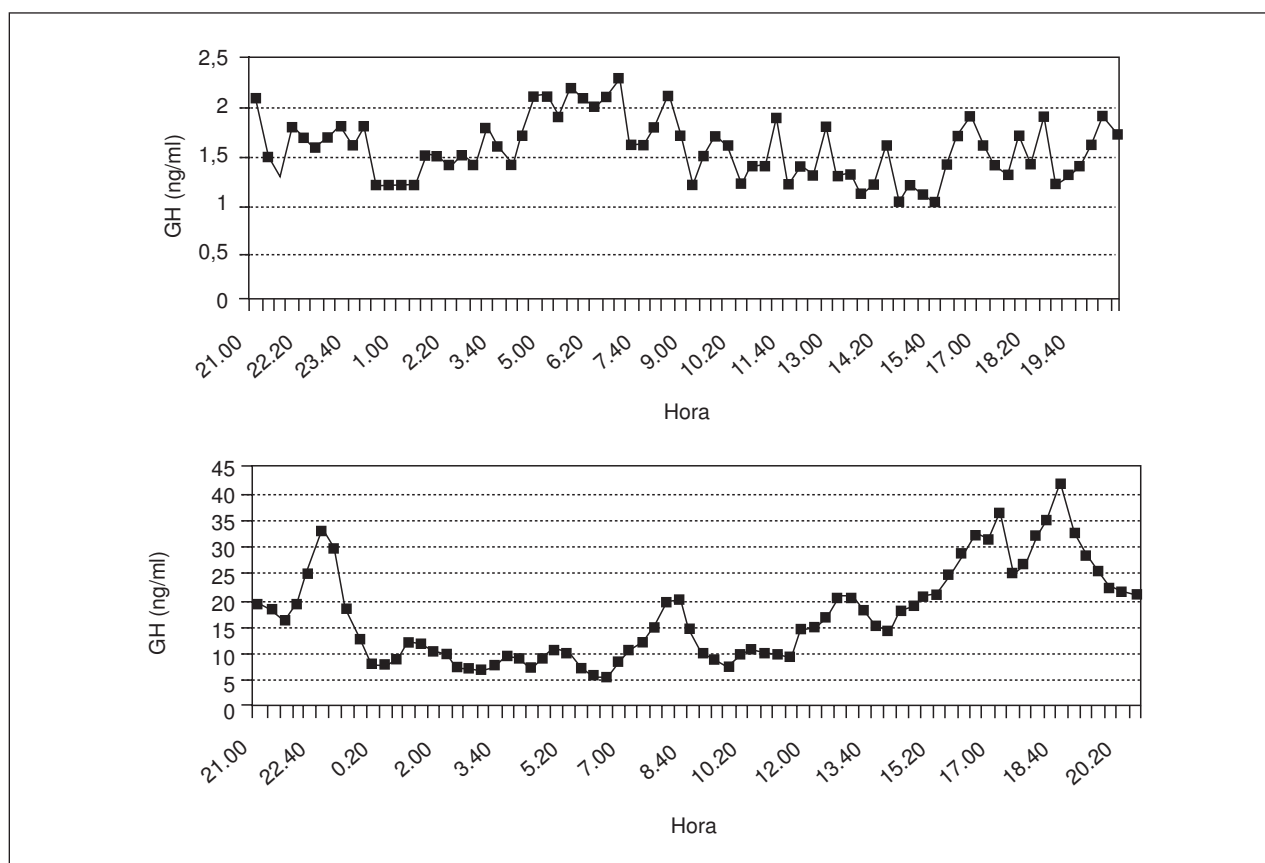


Fig. 4. Estudio de secreción espontánea de GH en 2 pacientes.

presenta las fluctuaciones secretoras de la GH, por lo que durante los últimos años se ha aceptado la medición puntual de la concentración sérica de esta proteína como un fiel reflejo del estado secretor de GH. En este sentido, se ha demostrado la existencia de una correlación positiva entre IGF-1 y la concentración integrada de GH^{5,7}, y algunos autores han publicado que la concentración de IGF-1 se correlaciona con la gravedad clínica de la enfermedad^{8,9}.

En el presente estudio se ha evidenciado una correlación positiva entre las concentraciones de IGF-1 y el valor integrado de GH y el área bajo la curva sobre la línea 0, lo cual de alguna forma valida la utilización de este parámetro en el diagnóstico y seguimiento de la acromegalia, máxime cuando coincide con la opinión de otros autores y forma parte en este momento de los criterios de control de la enfermedad establecidos en el consenso Criteria for cure of acromegaly: A consensus Statement¹⁰.

Sin embargo, pese a la indudable utilidad del IGF-1 en la monitorización de los pacientes acromegálicos, continúa siendo una estimación indirecta de la actividad de la enfermedad y su idoneidad se encuentra limitada por varias razones.

Se ha demostrado que la correlación entre GH e IGF-1 es lineal hasta concentraciones de GH de apro-

ximadamente 15-20 ng/ml. Incrementos de GH por encima de estas cifras no modifican las concentraciones de IGF-1, que ya están máximamente estimuladas^{1,5,6}. Pero, además, se ha evidenciado que la concentración de IGF-1 depende no sólo de la cantidad de GH secretada, sino también de su patrón de secreción. Así, para una misma concentración de GH secretada, las concentraciones de IGF-1 serán más altas si el patrón de secreción es predominantemente tónico que si es pulsátil¹. Además, las concentraciones de IGF1 están influidas por otra serie de factores independientes de la GH, como la edad, los esteroides sexuales, el estado nutricional y las concentraciones plasmáticas de sus proteínas transportadoras (IGFBP)¹¹⁻¹⁴. Probablemente, estos factores adicionales sean los responsables de las discrepancias que se observan en ocasiones en los pacientes acromegálicos entre concentraciones de GH e IGF1¹⁵⁻¹⁷.

De hecho, en el presente estudio, la correlación de IGF-1 con la capacidad secretora tumoral estudiada mediante la concentración integrada de GH ($r = 0,42$) ha sido sustancialmente menor a la de la GH basal. Si además se tiene en cuenta que concentraciones de GH inferiores a 2 ng/ml no asocian un aumento de morbilidad respecto a la población normal, independientemente de las concentraciones de IGF-1^{18,19},

es prudente no sobrevalorar al IGF-1 como parámetro de seguimiento en la acromegalia.

Por tanto, teniendo en cuenta que la concentración de GH plasmática es el único parámetro con valor pronóstico establecido en la acromegalia, y al menos hasta que aparezcan resultados sobre la utilidad pronóstica de las concentraciones de IGF-1, consideramos necesaria la medición tanto de IGF-1 como de GH en la monitorización de la enfermedad. A la vista de los presentes resultados sería suficiente una determinación aislada de GH, puesto que la medición sería no reporta mayor información y sí un mayor consumo de recursos humanos y materiales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho KY, Weissberger AJ. Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol* 1994;41:75-83.
2. Ho PJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Barkan AL. Persistence of rapid growth hormone (GH) pulsatility after successful removal of GH-producing pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1403-10.
3. Tsai JS, Zorrilla LL, Jacob KK, Rosenberg S, Marcus DL. Nocturnal monitoring of growth hormone, insulin, C-peptide, and glucose in patients with acromegaly. *Am J Med Sci* 1996;311:281-5.
4. Hartman ML, Pincus SM, Johnson ML, Matthews DH, Faunt LM, Vance ML, et al. Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release. *J Clin Invest* 1994;94:1277-88.
5. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in acromegaly using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-1 and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol* 1995;42:417-23.
6. Van der Lely AJ, Harris AG, Lamberts SW. The sensitivity of growth hormone secretion to medical treatment in acromegalic patients: influence of age and sex. *Clin Endocrinol* 1992;37:181-5.
7. Russell-Jones DL, Weissberger AJ. The role of growth hormone in the regulation of body composition in the adult. *Growth Regul* 1996;6:247-52.
8. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 1979;301:1138-42.
9. Wass JA, Clemmons DR, Underwood LE, Barrow I, Besser GM, Van Wyk JJ. Changes in circulating somatomedin-C levels in bromocriptine-treated acromegaly. *Clin Endocrinol* 1982;17:369-77.
10. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
11. Parkinson C, Ryder DJ, Trainer PJ. The relationship between serum GH and serum IGF1 in acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5240-4.
12. Clemmons DR, Underwood LE. Somatomedin-C/insulin like growth factor I in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;15:629-53.
13. Hall K, Lundin G, Pova G. Serum levels of the low molecular weight form of insulin-like growth factor binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency, acromegaly and anorexia nervosa. *Acta Endocrinol* 1988;118:321-6.
14. Gama R, Labib M, Teale JD, Marks V. Acromegaly with a misleading insulin-like growth factor 1. *Ann Clin Biochem* 1989;26:102-3.
15. Rieu M. Evaluation of insulin-like growth factor (somatomedin) levels in acromegaly. *Horm Res* 1986;24:112-5.
16. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3537-42.
17. Roelfsema F, Frolich M, Van Dulken H. Somatomedin-C levels in treated and untreated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:137-44.
18. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *QJM* 1993;86:293-9.
19. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41:95-102.

Fe de errores

En el artículo "Hiperglucemia grave con coma hiperosmolar y acidosis láctica inducida por L-asparaginasa y prednisona" publicado en *Endocrinol Nutr* 2003;50(8):348-50, los autores A. Arranz, V.M. Andía y A. López-Guzmán pertenecen a la unidad de Endocrinología del Hospital de Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. España.