

ORIGINALES

Baja sensibilidad del IGF-I, la IGFBP-3 y la GH urinaria en el diagnóstico de la insuficiencia de la hormona del crecimiento en niños y adolescentes varones con talla baja y velocidad de crecimiento disminuida

Laura Audí^a, M. Antonia Llopis^b, M. Luisa Granada^b, Florinda Hermoso^c, Jorge del Valle^d, M. Dolores Rodríguez-Arnao^e, Joan Belf^f, Cristina Luzuriaga^g, Elena Gallego^h y Fernando Marínⁱ, en representación del Grupo Español de Estudio de la Talla Baja*

^aDepartamento de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

^bServicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^cDepartamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

^dSección de Endocrinología. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

^eUnidad de Crecimiento y Metabolismo. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

^fServicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^gSección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

^hServicio de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

ⁱDepartamento de Investigación Médica, Lilly S.A. Madrid.

FUNDAMENTO: Se estudió la utilidad del IGF-I, la IGFBP-3 y la excreción urinaria de la hormona del crecimiento (GH) en el diagnóstico del retraso de crecimiento en niños y adolescentes varones con talla baja.

SUJETOS Y MÉTODO: Se enviaron a un laboratorio central las muestras de suero de dos pruebas farmacológicas de estímulo de la secreción de GH y dos muestras de orina de 24 h para determinar la GH sérica y urinaria, y las concentraciones séricas de IGF-I, IGFBP-3 y GHBP tanto en valores absolutos como estandarizados para sujetos de la misma edad y sexo (índice Z). Los niños con talla baja se clasificaron en dos grupos diagnósticos dependiendo de los resultados del pico de concentración de GH estimulada que se estableció arbitrariamente en 7,5 µg/l: deficitarios en hormona del crecimiento (DGH) ($n = 25$) (pico < 7,5 µg/l), y talla baja idiopática (TBI) ($n = 54$) (pico ≥ 7,5 µg/l). Además, se incluyó un grupo de 15 niños y adolescentes varones con crecimiento normal.

RESULTADOS: La velocidad de crecimiento estandarizada fue menor, y el índice de masa corporal mayor, en el grupo de DGH respecto al de TBI. Los valores estandarizados del IGF-I presentaron diferencias significativas entre los 3 grupos ($p = 0,001$). El análisis de regresión lineal múltiple, considerando la velocidad de crecimiento estandarizada como variable dependiente, reveló que el IGF-I estandarizado es el mejor factor de predicción, seguido de la respuesta máxima de la GH al estímulo con clonidina y de la excreción urinaria de GH. Las curvas ROC revelaron un nivel de corte óptimo para el diagnóstico de déficit de GH (DGH) de -2,05 para el IGF-I estandarizado (32% de sensibilidad y 90% de especificidad) y de -1,14 para la IGFBP-3 estandarizada (28% de sensibilidad y 94% de especificidad).

CONCLUSIONES: Las mediciones de IGF-I e IGFBP-3 estandarizadas para sujetos de la misma edad y sexo resultaron muy eficientes sólo en el diagnóstico del DGH grave, pero tuvieron escasa sensibilidad para diagnosticar el DGH idiopático aislado, definido según una baja respuesta de la GH a las pruebas de estímulo.

Palabras clave: IGF-I. IGFBP-3. GH. GH en orina. Talla baja. Deficiencia de GH.

Low sensitivity of IGF-I, IGFBP-3 and urinary GH in the diagnosis of growth hormone insufficiency in slowly-growing short-statured boys

BACKGROUND: The usefulness of IGF-I, IGFBP-3, and the urinary GH excretion in the diagnostic evaluation of growth retardation in boys with short stature was studied.

SUBJECTS AND METHOD: Serum samples from two GH-stimulation tests and two 24-h urine samples were sent to a Central Laboratory to measure serum and urinary GH, serum IGF-I, IGFBP-3 and GHBP, both in absolute and standardized values (Z-score). Short children were classified as growth hormone deficient (GHD) ($n = 25$), and idiopathic short statured (ISS) ($n = 54$), on the basis of the peak stimulated GH concentration of < 7.5 µg/l or ≥ 7.5 µg/l respectively. A group of 15 normally growing children and adolescents was also included.

RESULTS: Height-velocity standard deviation score (HV-SDS) was lower and body mass index higher in GHD than ISS. Standardized IGF-I differed significantly by ANOVA among the three groups ($p = 0,001$). Multiple stepwise linear regression analysis with HV-SDS as dependent variable showed IGF-I SDS as the best predictor followed by peak GH clonidine response and uGH excretion. ROC curves showed optimum cut-off level for IGF-I SDS as -2,05 (sensitivity: 32%, specificity: 90%), and -1,14 for IGFBP-3 SDS (sensitivity: 28%, specificity: 94%).

CONCLUSIONS: Standardized IGF-I and IGFBP-3 measurements were highly efficient only in diagnosis of severe GHD, but they show low sensitivity for the diagnosis of isolated idiopathic GHD as defined according to the low GH response to stimulation tests.

Key words: IGF-I. IGFBP-3. GH. Urinary GH. Short stature. Growth hormone deficiency.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 7-11

*Investigadores participantes: Amparo Rodríguez, Unidad de Crecimiento y Metabolismo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid; M. Victoria Marcos, Servicio de Pediatría, Hospital de Tarrasa, Barcelona; Francisco Rivas, Servicio de Pediatría, Hospital Central de Asturias, Oviedo; Anna Samartí, Servicio de Endocrinología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; Ramón Cafete, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Reina Sofía, Córdoba; Jaime Sánchez, Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid; Isabel Tarazona, Departamento de Investigación Médica, Lilly S.A., Madrid.

Correspondencia: Dra. L. Audí.

Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil.

P.º Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona.

Correo electrónico: laudi@cs.vhebron.es

Recibido el 25-7-2000; aceptado para su publicación el 16-11-2000

El diagnóstico de la deficiencia aislada idiopática de hormona de crecimiento (GH) en niños con talla baja, ya sea en su forma clásica o en la denominada disfunción neurosecretora, continúa constituyendo un desafío¹ por varias razones. Así, se ha demostrado que tanto la respuesta de la GH a diversas pruebas de estimulación aguda como los perfiles de secreción espontánea de GH realizados en días diferentes, presentan una gran variabilidad, tanto en niños normales como en niños con retraso del crecimiento². Por otro lado, las concentraciones séricas de GH también presentan grandes variaciones dependiendo del inmunoanálisis utilizado para su cuantificación³, por lo que se está intentando consensuar en la actualidad un ensayo común para la determinación de la GH biológicamente activa en el ser humano^{4,5}. Más recientemente, se han incorporado a los protocolos diagnósticos de los niños con retraso del crecimiento varios marcadores bioquímicos indicativos de una acción «biológicamente adecuada» de la GH. Entre ellos, el primer y más utilizado ha sido el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I), aunque su dependencia de la edad y del estado nutricional dificulta la interpretación de los resultados. La proteína transportadora de los IGF tipo 3 (IGFBP-3) es la proteína transportadora de IGF más abundante, está regulada por la GH y también se ha propuesto como otro marcador específico para el diagnóstico de insuficiencia de secreción de GH⁶, aunque estudios recientes han demostrado resultados contradictorios⁷⁻¹⁰. Por último, se ha comprobado que la proteína transportadora de la hormona del crecimiento (GHBP) de baja capacidad y gran afinidad es un buen marcador de las concentraciones de receptores endógenos de GH en estados hereditarios o adquiridos de resistencia a esta hormona¹¹, y se ha sugerido que la

presencia de una forma leve de insensibilidad a la GH podría explicar el retraso de crecimiento en una pequeña proporción de niños diagnosticados de talla baja idiopática.¹²

El presente estudio se diseñó para analizar el rendimiento bioquímico y la utilidad diagnóstica del IGF-I, la IGFBP-3 y la excreción urinaria de GH (uGH) en el diagnóstico de la «suficiencia» de GH, definida por las respuestas de esta hormona a dos pruebas de estimulación aguda, en una población muy homogénea de niños y adolescentes varones españoles con talla baja. Además, se cuantificó la GHBP para detectar posibles estados de resistencia parcial a la GH.

Sujetos y método

Sujetos

Se evaluaron 79 varones con una edad cronológica (EC) entre 2,7 y 17,3 años que presentaban talla baja y una velocidad de crecimiento disminuida. La talla era igual o inferior al tercer percentil para la EC, y la velocidad de crecimiento (VC) medida en los 12 meses anteriores, se encontraba por debajo del percentil 25 para la EC.^{13,14} El peso se encontraba en el intervalo de ± 2 DE para la edad estatural (EE). Cincuenta niños eran prepúberales (estadio I de Tanner), y 29 se encontraban en estadios iniciales del desarrollo puberal (estadios II y III de Tanner). La evaluación incluyó una historia clínica y una exploración física completas. Se excluyeron los pacientes con síndromes genéticos, displasias esqueléticas, enfermedades intercurrentes agudas o crónicas, antecedentes de radiación craneospinal o sometidos a algún tratamiento farmacológico crónico que pudiese afectar su crecimiento. Se descartó la existencia de enteropatía por gluten mediante la determinación de anticuerpos antigliadina y antiendomisio y se confirmó analíticamente la presencia de eutiroïdismo. Adicionalmente, se evaluó un grupo de 15 varones de talla y crecimiento normales (CN), de EC entre 2,4 y 13,4 años, 12 prepúberales y 3 en estadios precoces de desarrollo puberal (Tanner II y III). Estos niños fueron seleccionados en las consultas externas de pediatría de todos los hospitales participantes después de descartar problemas psicológicos o físicos. Su talla estaba por encima del percentil 10 para la talla media de sus padres y la VC superaba el percentil 25 para la EC. La edad ósea (EO) no difería más de 2 años de la EC y el peso corporal también se encontraba entre ± 2 DE para la EE.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2). Los índices de desviaciones estándar (*standard deviation score*) (SDS) del IMC se calcularon en función de los valores de niños españoles de la misma edad y sexo.¹⁵ La edad ósea se evaluó por un único observador (FH) según el método TW2-RUS.¹⁶

Protocolo del estudio

Participaron en el estudio las unidades de endocrinología pediátrica de nueve hospitales españoles. El protocolo fue aprobado por el comité ético de cada hospital participante y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los niños, tanto normales como de talla baja.

En todos los niños con talla baja se realizaron dos pruebas farmacológicas de estimulación de la secreción de GH en días distintos, entre las 8:00 y 9:00 h y después de una noche en ayunas. Las pruebas de estimulación consistieron en la administración de clonidina (150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de superficie corporal por vía oral y extracciones de sangre a los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 min) y la prueba de hipoglucemia insulínica (HI) (0,1 U/kg de peso corporal i.v. y extracciones de sangre a los tiempos -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120

TABLA 1

Datos auxológicos (promedio [DE]) agrupados según las concentraciones máximas de la GH < o \geq 7,5 $\mu\text{g/l}$ (DGH o TBI, respectivamente) tras dos pruebas de estimulación

	DGH (n = 25)	TBI (n = 54)	CN (n = 15)
Edad cronológica (EC) (años)	11,2 (3,7)	10,6 (3,5)	9,0 (2,9)
Edad ósea (EO) (años)	9,4 (4,0)	9,0 (3,4)	8,8 (3,5)
EO-EC (años)	-1,88 (1,0) ^a	-1,41 (1,1)	-0,44 (0,7)
Talla (SDS)	-2,64 (0,63)	-2,59 (0,60)	-1,18 (0,36) ^b
Talla diana (SDS)	-1,38 (0,71)	-1,52 (0,86)	-0,89 (0,70) ^c
Velocidad de crecimiento (SDS)	-2,82 (1,41) ^b	-1,60 (2,3) ^b	0,02 (1,37)
Peso (SDS)	-1,32 (0,76) ^b	-1,67 (0,50) ^d	-0,73 (0,48)
IMC (SDS)	-0,28 (0,93)	-0,95 (0,69) ^b	-0,26 (0,77)

DGH: déficit de hormona del crecimiento; TBI: talla baja idiopática; CN: crecimiento normal; SDS: *standard deviations score*; IMC: índice de masa corporal; ^ap = 0,005 frente a CN; ^bp < 0,0001 frente a otros grupos; ^cp < 0,05 frente a TBI; ^dp < 0,001 frente a otros grupos.

TABLA 2

Resultados hormonales en el grupo prepupal (promedio [DE])

	DGH (n = 15)	TBI (n = 35)	CN (n = 12)
Pico de GH (clon) ($\mu\text{g/l}$)	3,9 (1,9) ^a	12,7 (7,4)	11,4 (7,1)
Pico de GH (HI) ($\mu\text{g/l}$)	3,2 (2,1) ^b	7,0 (2,7)	NR
IGF-I ($\mu\text{g/l}$)	102,4 (68,8)	129,2 (41,3)	124,4 (40,7)
IGFBP-3 (mg/l)	2,03 (0,81) ^c	2,48 (0,50)	2,20 (0,60)
GHBP (%)	19,49 (6,27)	18,43 (4,15)	18,32 (4,79)
uGH (ng/24 h)	3,20 (2,43)	3,88 (2,40)	3,20 (1,32)
Testosterona (ng/dl)	8,0 (7,1)	8,8 (10,1)	7,5 (5,8)

DGH: déficit de hormona del crecimiento; TBI: talla baja idiopática; CN: crecimiento normal; clon: clonidina; HI: hipoglucemia insulínica; uGH: hormona de crecimiento urinaria; NR: no realizado; ^ap < 0,0001 frente a otros grupos; ^bp < 0,001 frente a TBI; ^cp < 0,05 frente a TBI.

min). En el grupo de talla y crecimiento normales sólo se realizó una prueba de estimulación (clonidina por vía oral). Por otro lado, se tomaron dos muestras de orina de 24 h recogidas en dos días diferentes que se conservaron a 4 °C durante la recolección. Se anotó el volumen total y se añadieron 30 μl de albúmina sérica bovina (BSA) al 30% a aliquotas de 5 ml de cada muestra antes de la congelación a -80 °C.

Las aliquotas congeladas de todas las muestras de suero y de orina se enviaron al laboratorio central donde se efectuaron las siguientes determinaciones: concentración sérica de GH en todas las muestras de las pruebas de estimulación, e IGF-I, IGFBP-3, GHBP y testosterona (T) en las muestras basales de cada prueba de estimulación (dos determinaciones en cada niño con talla baja y una en cada niño de crecimiento normal). Se calculó la excreción de GH en las dos muestras de orina.

Los niños y adolescentes de talla baja fueron clasificados en función de la respuesta de la GH a las pruebas de estimulación de acuerdo con los valores obtenidos en el laboratorio central en: a) deficitarios en GH (DGH), cuando las concentraciones plasmáticas máximas de GH eran inferiores a 7,5 $\mu\text{g/l}$ en las dos pruebas de estimulación, y b) talla baja idiopática (TBI), cuando se obtuvo una respuesta de GH igual o superior a 7,5 $\mu\text{g/l}$ en, al menos, una de las dos pruebas. Entre los pacientes con DGH, dos presentaban déficit hipofisario múltiple (DHM) y los otros 23 un DGH idiopático aislado.

Análisis hormonales

La GH sérica se cuantificó mediante un análisis inmunoradiométrico en fase sólida (Tandem-R HGH, Hybritech, Lieja, Bélgica) que emplea un estándar calibrado frente al patrón HS2243E. Dicho análisis tiene una sensibilidad de 0,2 $\mu\text{g/l}$, con coeficientes de variación (CV) interanálisis del 8 y 6% a concentraciones de GH de 6,2 y 15,7 $\mu\text{g/l}$, respectivamente. Se cuantificó el IGF-I en suero empleando un RIA con bloqueo de las IGFBP (^{125}I -IGF-I KIT, BioMérieux, Marcy L'Etiole, Francia), mientras que la IGFBP-3 se cuantificó con un radioinmunoanálisis (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, EE.UU.). Los CV interanálisis oscilaron entre el 5,3 y el 6,3%

para el IGF-I, y entre el 5,7 y el 6,5% para la IGFBP-3. La T sérica se cuantificó mediante un radioinmunoanálisis (Spectria, Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia), y la GH en orina se midió mediante un análisis inmunoradiométrico con un CV interinferior o igual al 8,1% (^{125}I -hGH U COATRIA, BioMérieux, Marcy L'Etiole, Francia).

La actividad de la GHBP se determinó mediante un método de filtración en gel con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). No fue necesario corregir los resultados teniendo en cuenta la GH endógena, pues la concentración de ésta fue inferior a 7 $\mu\text{g/l}$ en todas las muestras analizadas. Los CV interanálisis fueron del 8,4 y el 9,8% con niveles del 40,9 y el 19,2% de actividad de la GHBP.¹⁷

Análisis estadístico

Los datos de IGF-I y de IGFBP-3 se expresaron como SDS para varones de la misma edad (índice Z), comparados con datos normativos proporcionados por Blum et al.¹⁸ y el Nichols Institute Diagnostics, respectivamente. Cuando se disponía de determinaciones por duplicado realizadas en muestras de días diferentes, se consideró el promedio de ambas determinaciones. Se comprobó la normalidad de la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Si los datos no presentaban una distribución gaussiana, se transformaron con el fin de obtener la mejor aproximación a una distribución normal. Se aplicó un análisis de la variancia de una vía para determinar las posibles diferencias entre los tres grupos (DGH, TBI y CN), seguida de la prueba de Tukey para ajustar con respecto a comparaciones múltiples. Se analizó la utilidad diagnóstica de las mediciones del IGF-I y la IGFBP-3 en función de su sensibilidad, especificidad, eficacia, valor predictivo positivo (VPP) y niveles de corte óptimos. La sensibilidad se definió como el porcentaje de pacientes DGH con un valor inferior a -2 SDS. La especificidad se definió como el porcentaje de niños con TBI y con CN con un valor superior a -2 SDS. La eficacia se definió como la suma de los pacientes con DGH con un valor inferior a -2 SDS más la de niños con TBI y CN con un valor superior a -2 SDS dividido por el número total de niños. El valor predictivo de una prueba positiva se definió como la

probabilidad de que un niño con un valor inferior a -2 SDS presentase DGH. Se analizaron las curvas ROC (*receiver operator characteristics*) para elegir los niveles óptimos de corte de los valores estandarizados de IGF-I e IGFBP-3 para maximizar su eficiencia diagnóstica. Por último, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para comprobar la influencia del pico de GH, del IGF-I y de la IGFBP-3 (tanto en valores absolutos como estandarizados), de la uGH, y de la GHBP como variables independientes sobre la velocidad de crecimiento estandarizada. Todos los datos se expresaron como promedio (DE). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Datos auxológicos

En la **tabla 1** se exponen los datos auxológicos de los tres grupos de niños. No existían diferencias en la edad cronológica (EC) ni en la edad ósea (EO) entre los grupos, si bien los pacientes con DGH presentaban un retraso significativo de la EO con respecto a la EC en comparación con el grupo de CN. Un hallazgo destacable es que aunque los valores de la talla y de la talla diana expresados en SDS no difirieron entre los dos grupos de talla baja, la VC estandarizada era menor en los pacientes DGH que en los sujetos con TBI. El peso en SDS era significativamente mayor en los niños con DGH, mientras que el IMC estandarizado era significativamente menor en el grupo con TBI.

Resultados hormonales

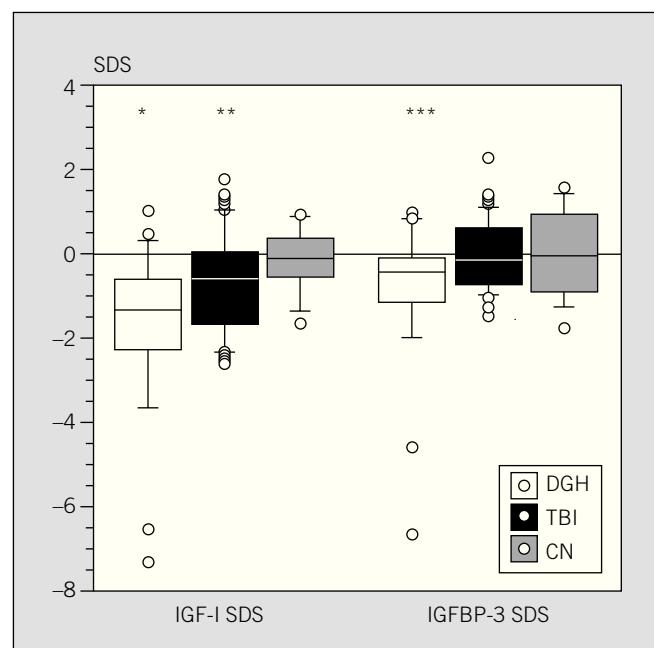
En las **tablas 2 y 3** se exponen los resultados hormonales expresados en valores absolutos. La respuesta de la GH a la prueba de la clonidina fue menor en el grupo DGH, tanto en los niños prepuberales como en los que iniciaban su pubertad. Sin embargo, la respuesta de la GH a la HI fue significativamente inferior en el grupo DGH con respecto al de TBI sólo en los niños prepuberales.

La concentración de IGFBP-3 fue inferior en los niños con DGH en comparación con los de TBI, pero no con respecto a los niños con CN. El resto de los parámetros estudiados en valores absolutos (IGF-I, uGH, GHBP y T) no difirió entre los tres grupos diagnósticos (**tablas 2 y 3**).

Los valores de IGF-I expresados en SDS difirieron significativamente en los tres grupos ($p = 0,001$) (**fig. 1**). Esto obedeció a una disminución significativa de la concentración de IGF-I estandarizada en los niños con DGH (promedio [DE]: -1,75 [1,98] SDS) en comparación con los de TBI (-0,68 [1,21] SDS) y CN (-0,13 [0,76] SDS). Los valores estandarizados de IGFBP-3 también se caracterizaron por una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con talla baja (DGH: -0,84 [1,64] SDS frente a TBI: -0,03 [0,83] SDS; $p = 0,01$), pero no con el grupo CN (**fig. 1**).

Sólo los dos niños con DHM y una respuesta máxima de la GH inferior a 1 $\mu\text{g/l}$

Fig. 1. Concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 expresadas en SDS (standard deviation score) en los 3 grupos analizados. Representación en diagrama de cajas de los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 de los valores inferiores y superiores (las cajas delimitan los percentiles 25 y 75, la línea central el percentil 50 y los límites de las líneas verticales los percentiles 10 y 90; los valores por fuera de los percentiles 10 y 90 se representan individualmente con un punto). DGH: déficit de hormona de crecimiento; TBI: talla baja idiopática; CN: crecimiento normal. * $p < 0,001$ frente a CN y $p < 0,01$ frente a TBI; ** $p < 0,05$ frente a CN; * $p < 0,001$ frente a TBI.**



presentaron concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 muy por debajo de -4 SDS, mientras que los niños con respuestas de la GH iguales o superiores a 3,5 $\mu\text{g/l}$ presentaron concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 irregularmente dispersas dentro del intervalo normal o inferiores a -2 SDS (**fig. 2**).

Análisis de regresión lineal múltiple

Tomando la VC estandarizada como variable dependiente y todos los parámetros hormonales como variables independientes, el análisis de regresión lineal múltiple presenta un coeficiente de correlación r^2 de 0,28, siendo el IGF-I expresado en SDS el factor que mejor predice la VC estandarizada ($p = 0,002$), seguido de la respuesta máxima de la GH a la clonidina ($p = 0,01$) y la uGH ($p = 0,02$).

Variación intraindividual interdía en el IGF-I, la IGFBP-3, la GHBP y la uGH

La variación interdía de las mediciones repetidas, evaluada como el coeficiente de correlación intraclasa, se caracterizó por

una excelente concordancia de las cuantificaciones de IGF-I ($r = 0,904$), seguidas de la GHBP ($r = 0,731$), la IGFBP-3 ($r = 0,589$) y la uGH ($r = 0,587$).

Valor diagnóstico del IGF-I y la IGFBP-3

Se evaluó la utilidad de las determinaciones estandarizadas de IGF-I e IGFBP-3 en el diagnóstico de DGH considerando a los pacientes con DGH en comparación con los niños con TBI y CN (**tabla 4**). Las curvas ROC demostraron que el nivel de corte óptimo para el IGF-I expresado en SDS era de -2,05 (32% de sensibilidad, 90% de especificidad, 74% de eficiencia y 47% de VPP), mientras que el de la IGFBP-3 expresada en SDS era de -1,14 (28% de sensibilidad, 94% de especificidad, 75% de eficiencia y 58% de VPP).

Si se analizan en conjunto los resultados estandarizados del IGF-I y la IGFBP-3, sólo 2 de 25 sujetos en el grupo con DGH tenían ambas concentraciones al menos 2,0 SDS por debajo de la media (12% de sensibilidad) (**fig. 2**). Ningún niño del grupo TBI tenía ambos paráme-

TABLA 3

Resultados hormonales en el grupo en estadios II y III de Tanner de desarrollo (promedio [DE])

	DGH (n = 10)	TBI (n = 19)
Pico de GH (clon) ($\mu\text{g/l}$)	3,8 (1,3) ^a	13,6 (6,7)
Pico de GH (HI) ($\mu\text{g/l}$)	4,7 (1,4)	8,4 (6,3)
IGF-I ($\mu\text{g/l}$)	230,2 (107,1)	220,2 (103,1)
IGFBP-3 (mg/l)	2,95 (0,51)	2,91 (0,58)
GHBP (%)	21,25 (7,61)	19,02 (5,14)
uGH (ng/24 h)	7,59 (5,15)	6,09 (3,00)
Testosterona (ng/ml)	187,2 (100,7)	145,1 (113,0)

DGH: déficit de hormona del crecimiento; TBI: talla baja idiopática; clon: clonidina; HI: hipoglucemias insulínica; uGH: hormona de crecimiento urinaria; ^a $p < 0,0001$ frente a otros grupos.

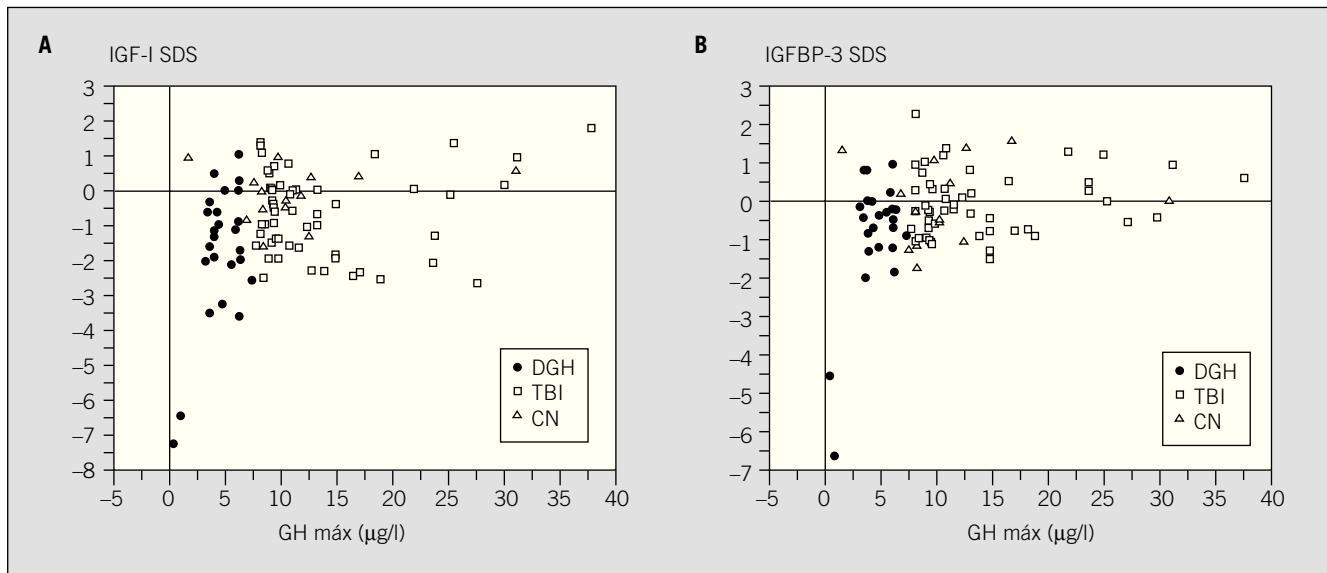


Fig. 2. Representación de las respuestas máximas de la GH (GH máx) frente a las concentraciones de IGF-I (A) e IGFBP-3 (B) estandarizadas en los tres grupos analizados. DGH: deficiencia de hormona de crecimiento; TBI: talla baja idiopática; CN: crecimiento normal.

etros por debajo de 2,0 SDS de la media (100% de especificidad). Empleando un criterio menos estricto para el análisis conjunto de ambas variables (nivel de corte de -1,75 SDS), la sensibilidad de las dos determinaciones mejoró ligeramente (16%), en tanto que la especificidad no se modificó (100%).

La estandarización de los valores del IGF-I y la IGFBP-3 considerando la edad ósea en lugar de la edad cronológica, mejoró la especificidad y el VPP del IGF-I (**tabla 4**).

Niños con bajas concentraciones de GHBP

En el grupo de niños con TBI, un solo sujeto presentó una actividad media de la GHBP sérica determinada en 2 días distintos por debajo del límite de corte del 10%¹⁸ (9,2%), mientras que otros dos niños tuvieron una baja actividad media de la GHBP sérica en el límite bajo de la normalidad (10,5 y 11,4%). Estos 3 niños presentaban una VC estandarizada inferior a 2 SDS por debajo de la me-

dia. Además, dos niños clasificados como DGH presentaban una disminución de la actividad media de la GHBP (11,3 y 11,7%).

Discusión

El diagnóstico del DGH continúa basándose en gran medida en la falta de respuesta de la GH a las pruebas de estimulación. Sin embargo, pese a los esfuerzos realizados para definir lo que debe ser considerado una «respuesta normal», el punto de corte del pico de concentración de GH que define el estado de insuficiencia de GH se sigue estableciendo de modo arbitrario. Las principales dificultades para obtener valores de referencia derivan de que las respuestas de la GH son diferentes dependiendo de los distintos estímulos, que están influidas por la edad y el sexo, y que las cuantificaciones de GH realizadas con diferentes inmunoanálisis presentan diferencias cuantitativas. Los estudios en los que se ha evaluado la concentración sérica máxima

estimulada de GH en grandes series presentan limitaciones metodológicas, pues han sido retrospectivos¹⁹⁻²¹, no han hecho hincapié en los datos clínicos^{8,20,22}, han incluido poblaciones de ambos sexos^{8,19-23}, o han analizado los resultados de muestras heterogéneas de niños procedentes de distintos hospitales, en quienes se había analizado la reserva de GH mediante muy diversas pruebas de estimulación, y en quienes las determinaciones hormonales, en particular la GH sérica, no se habían realizado en un solo laboratorio^{20,21,24,25}, empleándose varios inmunoanálisis diferentes¹⁹⁻²¹. En otros estudios, las pruebas de estimulación y los análisis de la GH estaban correctamente estandarizados, pero el número de niños incluidos era reducido²⁶.

En nuestro estudio, evaluamos exclusivamente a varones prepuberales o en estadios iniciales de su desarrollo puberal, todos los centros participantes realizaron las mismas pruebas de estimulación de GH y todas las determinaciones hormonales se centralizaron en un solo laboratorio con el mismo inmunoanálisis a fin de reducir al máximo las fuentes de variación. En estas condiciones, la respuesta máxima de la GH a las dos pruebas de estimulación, evaluada con respecto al promedio de los valores estandarizados de dos determinaciones del IGF-I y la IGFBP-3, distinguió un subgrupo de dos niños con concentraciones máximas de GH inferiores a 1 μg/l, en quienes tanto las concentraciones de IGF-I como de IGFBP-3 eran extremadamente bajas. Ambos niños presentaban un déficit hipofisario múltiple. Ninguno de los niños con talla baja incluidos en nuestro estudio presentó respuestas de la GH entre 1

TABLA 4

Valor diagnóstico en el déficit de GH (DGH) del IGF-I y la IGFBP-3 expresadas en SDS

	Prueba	Edad cronológica		Edad ósea	
		≤ -2	≤ -1,75	≤ -2	≤ -1,75
Sensibilidad (%)	IGF-I	32	48	22	26
	IGFBP-3	8	12	8	14
Especificidad (%)	IGF-I	88	82	95	95
	IGFBP-3	100	100	100	100
Eficiencia (%)	IGF-I	74	73	76	77
	IGFBP-3	77	78	77	77
VPP (%)	IGF-I	54	50	63	66
	IGFBP-3	100	100	100	100

Se han considerado los valores diagnósticos de corte inferiores a -2,0 y -1,75 SDS por debajo del promedio, teniendo en cuenta tanto la edad cronológica como la edad ósea; VPP: valor predictivo positivo; SDS: standard deviation score.

y 3 µg/l. Por encima de una concentración máxima de GH de 3,5 µg/l, la proporción de concentraciones anormales de IGF-I e IGFBP-3 no presentó relación con la concentración de GH. Smith et al⁸ demostraron una buena eficacia diagnóstica del IGF-I y sus proteínas de transporte en la evaluación del DGH grave (definido por una GH máxima inferior a 1 µg/l) en comparación con la TBI (GH máxima superior a 10 µg/l). Este nivel de corte habría identificado a los dos niños con déficit hipofisario múltiple en nuestro estudio, con una sensibilidad del 100% para unos valores estandarizados de IGF-I e IGFBP-3 iguales o inferiores a -2 SDS. Sin embargo, con este punto de corte, la especificidad y el VPP del IGF-I habrían descendido al 88 y al 12,5%, respectivamente. Estos resultados coinciden con los de Hasegawa et al⁹, quienes observaron una sensibilidad del 92% de la IGFBP-3 baja (< percentil 5) en el DGH grave (definido por una respuesta máxima de la GH < 5 µg/l), que descendió hasta el 39% en el DGH parcial (respuesta máxima de la GH entre 5 y 10 µg/l). No obstante, el principal reto de las determinaciones hormonales no es diagnosticar los casos graves de DGH, que son fácilmente diagnosticables en cualquier caso, sino identificar a los niños que potencialmente se beneficiarán del tratamiento con GH. El punto de corte del pico de respuesta de la GH tras dos pruebas de estímulo que hemos seleccionado (7,5 µg/l), distribuyó a los niños con talla baja en dos grupos (DGH y TBI) que se caracterizaban por presentar unos valores similares de su EO, talla y talla diana estandarizadas; sin embargo, la VC estandarizada era significativamente más baja en el grupo de DGH. Estos resultados confirman hallazgos previos de Rose et al²⁷, quienes demostraron que la respuesta a las pruebas de estimulación de GH, pese a la falta de criterios rigurosos para definir la normalidad, permite cribar mejor a los niños con distintas velocidades de crecimiento que la propia medición de la secreción espontánea de GH. Ello es importante si tenemos en cuenta que la disminución de la velocidad de crecimiento se correlaciona directamente con la respuesta al tratamiento con GH²⁸.

En nuestro estudio, el análisis de regresión lineal múltiple reveló que, aunque el coeficiente de determinación es bajo, el factor que mejor predecía la VC estandarizada era el valor estandarizado del IGF-I (IGF-I SDS), seguido de la respuesta máxima de la GH a la clonidina. Además, los valores del IGF-I en SDS se caracterizaron por una mejor correlación intraindividual interdía que otros parámetros que reflejan la secreción o la acción de la GH, como la uGH o la IGFBP-3. Por tanto,

creemos que la medición del IGF-I expresado en SDS constituye la primera opción cuando es necesaria la evaluación bioquímica de la acción de la GH. Consideramos muy trascendente el hecho de expresar los valores en SDS para poder controlar el efecto de la edad y el sexo (índice Z) sobre estos parámetros, tal y como han sugerido otros autores^{20,21,25,29}. Para ello es necesario disponer de valores de normalidad, en función de los grupos de edad y de sexo, para la técnica de cuantificación utilizada; pero no siempre es posible, sobre todo en pediatría, disponer de la población adecuada a este fin, por lo que, como es el caso de nuestro estudio, es recomendable escoger técnicas para las que existan valores de normalidad en población similar a la propia recogidos en la bibliografía. La determinación de la excrección de GH en orina no presentó ninguna utilidad diagnóstica en esta serie.

Tomando como criterio diagnóstico -2 SDS, la sensibilidad del IGF-I en nuestro estudio fue baja (32%), lo que coincide con los resultados de otros autores^{10,25,30}. Aplicando este mismo criterio de corte, la IGFBP-3 expresada en SDS se caracterizó por una especificidad del 100%, pero por una muy baja sensibilidad (13%), pues sólo los dos niños con DGH grave (respuesta máxima de la GH inferior a 1 µg/l) presentaban una concentración de IGFBP-3 por debajo del límite de referencia. Estos resultados son semejantes a los notificados por Cianfarani et al³⁰ y por Tilmann et al²⁶, que señalan una sensibilidad de la IGFBP-3 expresada en SDS del 20 y del 22%, respectivamente. En un estudio retrospectivo reciente²¹, también se ha observado que el IGF-I es más útil que la IGFBP-3 en el diagnóstico del DGH en la infancia. La mayor sensibilidad del IGF-I y la IGFBP-3 observada en este estudio podría atribuirse a la mayor proporción de pacientes con DHM (17 de 63), en comparación con nuestra serie.

La influencia del estado de nutrición del individuo sobre las concentraciones de IGF-I puede limitar su utilidad como indicador de la acción de la GH en la evaluación de los trastornos del crecimiento³¹. Por ello establecimos como criterio de inclusión en el estudio que el IMC se encontrara dentro de ± 2 SDS para la EC, no apreciándose una correlación significativa entre los valores estandarizados del IGF-I y del IMC. Por el contrario, la actividad de la GHBP presentó una alta correlación con el IMC, lo que concuerda con la clara dependencia nutricional de esta proteína transportadora^{32,33}.

Pese a las grandes discrepancias entre los criterios clínicos y bioquímicos aplicados para la definición del DGH y la heterogeneidad en la proporción de distintos subgrupos de pacientes en los diversos

estudios, nuestros resultados y los revisados en la bibliografía permiten concluir que el IGF-I y la IGFBP-3 son poco útiles como marcadores para el diagnóstico bioquímico del DGH aislado. Esta conclusión también parece aplicable en el DGH orgánico adquirido en niños y adolescentes tratados por presentar neoplasias malignas^{34,35}. Ante esta situación, el diagnóstico bioquímico de la suficiencia de GH debería examinar otros aspectos de la actividad biológica de esta hormona y no fomentar la adición de nuevas determinaciones de IGFBP.

En resumen, en una población española homogénea de varones prepúberales y en estadios precoces del desarrollo puberal, las determinaciones del IGF-I y la IGFBP-3 expresadas en SDS fueron muy eficientes exclusivamente en el diagnóstico del DGH grave asociado a otras deficiencias adenohipofisarias. Dichas determinaciones se caracterizaron por una escasa sensibilidad en el diagnóstico del DGH idiopático aislado, definido con arreglo a una baja respuesta de la GH a las pruebas de estimulación. La estandarización de los valores del IGF-I con respecto a la edad ósea, en lugar de la cronológica, mejora discretamente la eficiencia diagnóstica de este parámetro.

Agradecimiento

Financiado con una Beca del Departamento de Investigación Médica, Lilly S.A., Madrid.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shalev SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19: 203-223.
- Rosenfeld RG, Albertsson-Wiklund K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1532-1540.
- Granada ML, Sanmartí A, Lucas A, Salinas I, Carrascosa A, Foz M et al. Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. *Acta Paediatr Scand* 1990; 370: 63-70.
- Strasburger CJ, Wu Z, Plaum CD, Dressendorfer RA. Immunofunctional assay of human growth hormone (hGH) in serum: a possible consensus for quantitative hGH measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2613-2620.
- Ranke MB, Orskov H, Bristow AF, Seth J, Baumann G. Consensus on how to measure growth hormone in serum. *Horm Res* 1999; 51 (Supl 1): 27-29.
- Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierlich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1292-1298.
- Phillip M, Chalew SA, Kowarski A, Stene MA. Plasma IGFBP-3 and its relationship with quantitative growth hormone secretion in short children. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 427-432.
- Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3 and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1294-1299.

9. Hasegawa Y, Hasewaga T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y et al. Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 27-32.
10. Nuñez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1927-1932.
11. Baumann G, Shaw MA, Amburn K. Circulating growth hormone binding proteins. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 67-81.
12. Goggard AD, Covello R, Louh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995; 333: 1093-1098.
13. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages for puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-179.
14. Tanner JM. Physical growth and development. En: Farfan JO, Arneil GC, editores. Textbook of pediatrics. Londres: Churchill Livingstone, 1973.
15. Hernández JM, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz J, Sánchez E et al. Curvas y tablas de crecimiento. Madrid: Garsí, 1988.
16. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). (2.^a ed.). Londres: London Academic Press Ltd., 1983.
17. Llopis MA, Granada ML, Audí L, Sanmartí A, Bel J, Sánchez-Planell L et al. Analytical performance and clinical usefulness of two binding assays for growth hormone binding protein (GHBp) measurement: high performance liquid chromatography (HPLC)-gel filtration and dextran-coated charcoal adsorption. *Clin Chim Acta* 1997; 267: 167-181.
18. Blum WF, Cotterill AM, Postel-Vinay MC, Ranke MB, Savage MO, Wilton P. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. *Acta Paediatr* 1994; 83: (Supl):117-124.
19. Juul A, Skakkebaek EN. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 1997; 130: 197-204.
20. Mitchell H, Dattani MT, Nanaduri V, Hindmarsh PC, Preece MA, Brook CGD. Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child* 1999; 80: 443-447.
21. Rikken B, Van Doorn J, Ringeling A, Van den Brande JL, Massa G, Wit JM. Plasma levels of insulin-like growth factor (IGF-I), IGF-II and IGF-binding protein-3 in the evaluation of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* 1998; 50: 166-176.
22. Rochiccioli P, Enjaume C, Tauber MY, Pienkowski C. Statistical study of 5.473 results of nine pharmacological stimulation tests: a proposed weighting index. *Acta Paediatr* 1993; 82: 245-248.
23. Dattani MT, Pringle PJ, Hindmarsh PC, Brook CGD. What is a normal stimulated growth hormone concentration? *J Endocrinol* 1992; 133: 447-450.
24. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Luche S, Cappa M et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3323-3327.
25. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales J et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 531-535.
26. Donaldson DL, Pan F, Hollowell JG, Stevenson JL, Gifford RA, Moore WV. Reliability of stimulated and spontaneous growth hormone (GH) levels for identifying the child with low GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 647-652.
27. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Casorla FG, Cutler GB. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1988; 319: 201-207.
28. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 418-420.
29. Oerter KE, Sobel AM, Rose SR, Cristiano A, Malley JD, Cutler GB et al. Combining insulin-like growth factor-I and mean spontaneous nighttime growth hormone levels for the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1413-1420.
30. Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argiro G, Vaccaro F et al. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? *Clin Endocrinol* 1995; 43: 43-47.
31. Thissen J-P, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15: 80-101.
32. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Yodium M et al. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism* 1992; 41: 106-112.
33. Postel-Vinay MC, Saab C, Gourmelen M. Nutritional status and growth hormone-binding protein. *Horm Res* 1995; 44: 177-181.
34. Cicognani A, Cacciari E, Pession A, Pasini A, De Iasio R, Gennari M et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) concentrations compared to stimulated growth hormone (GH) in the evaluation of children treated for malignancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 629-638.
35. Weinzimer SA, Homan SA, Ferry RJ, Moshang T. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 339-345.