

Editorial

Problemática en el diagnóstico bioquímico del déficit de secreción de hormona del crecimiento

M. MAURI y R. ALFAYATE

Laboratorio de Hormonas. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El concepto de déficit de hormona del crecimiento (GH) sigue siendo un tema controvertido. Prueba de ello es la variabilidad en su prevalencia, que oscila entre 287/millón en Estados Unidos y 20/millón en el Reino Unido. Asimismo, existen datos en la bibliografía de que gran número de niños, hasta un 60%, diagnosticados en la infancia y tratados con GH, muestran una secreción normal cuando son reevaluados en la edad adulta.

La valoración de la reserva de GH está dificultada por numerosas razones. En primer lugar, porque la secreción de GH está regulada por mecanismos neuroendocrinos complejos que se traducen en un patrón de secreción episódico. En segundo lugar, porque está influida por distintas variables, como la ingesta, el ejercicio, el sueño y el estrés, así como por factores como la edad, el sexo, el estadio puberal y el índice de masa corporal. Finalmente, la heterogeneidad molecular y la falta de consenso en los métodos de medida aumentan la complejidad del tema. Como consecuencia existen más de 6.000 artículos en la bibliografía sobre el diagnóstico bioquímico del déficit de GH (DGH)¹⁻⁴.

El criterio más aceptado en la actualidad es que es necesaria una valoración clínica rigurosa del paciente, previa a la evaluación bioquímica. El patrón de crecimiento del niño, la historia clínica y la exploración física siguen siendo las bases para la valoración de la talla baja. Si esta información sugiere que el niño puede presentar un DGH, la determinación de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y de su principal proteína transportadora (IGFBP-3) deben ser las pruebas iniciales. Cuando el DGH es congénito y completo, el

diagnóstico es relativamente fácil de confirmar, puesto que el niño presenta retraso de crecimiento grave, edad ósea retrasada y concentraciones muy bajas de IGF-I y de IGFBP-3. En casos menos obvios, si la historia clínica y los datos auxológicos no excluyen *a priori* un DGH como causa de la talla baja, la determinación de IGF-I y de IGFBP-3 debe ir seguida de pruebas de estímulo y de RM hipotálamo-hipofisaria⁵. Debido al patrón de secreción episódico, una determinación aislada de GH carece de valor en la sospecha del DGH. Existe consenso en que son necesarias 2 pruebas de estímulo para el diagnóstico.

Sin embargo, la utilidad de las pruebas de estímulo en el diagnóstico del DGH en niños con talla baja está cuestionada. La mayoría son molestas para el paciente, no exentas de riesgos y poseen serias limitaciones como después comentaremos. En algunos países, como Australia, se han abandonado estas pruebas y los criterios auxológicos son los que deciden los pacientes que requieren tratamiento¹.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA DEL DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Pruebas de estímulo

Si bien se han utilizado algunas pruebas de estímulo fisiológicas (sueño y ejercicio), las pruebas más frecuentemente usadas en la actualidad son farmacológicas. Se han descrito más de 34, aunque las más practicadas son la hipoglucemia insulínica, y el estímulo con clonidina, arginina y glucagón. Sus principales limitaciones son:

– Puntos de corte arbitrarios, para definir la “respuesta normal”. La concentración que establece DGH ha variado en los últimos 40 años de 10 mU/l, en 1968, a 15 mU/l, en 1974, y a 20 mU/l, en 1995. Estos cambios han estado más relacionados con la disponibilidad de GH que con los cambios en los métodos de medida de su concentración, de los que hablaremos más adelante.

Correspondencia: Dra. M. Mauri.
 Pintor M. Baeza, 48, pta. 5.
 03550 Sant Joan. Alicante. España.
 Correo electrónico: mauri-mon@gva.es

Manuscrito recibido el 4-08-2004; aceptado para su publicación el 13-09-2004.

– Variabilidad de la respuesta según el estímulo utilizado, la edad, el sexo, el estadio puberal, la obesidad, la hora del día y el entorno psicosocial.

– Existen pocos datos sobre la respuesta a estas pruebas en niños con velocidad de crecimiento normal.

– En edades peripuberales se ha demostrado que la administración previa de estradiol en niñas y de testosterona en niños mejora la respuesta a las pruebas de estímulo. Sin embargo, no hay consenso sobre su uso^{5,6}.

– Se ha observado una reproducibilidad baja en la respuesta de GH, tanto a pruebas farmacológicas como fisiológicas.

– Variabilidad según el método utilizado para medir la concentración de GH.

Secreción espontánea

Aunque es el único método que proporciona información sobre la verdadera secreción fisiológica de la hormona y fue muy utilizado en la década de los ochenta, en que estuvo vigente el concepto de “disfunción neurosecretora” como indicación de tratamiento, problemas relacionados con el coste económico elevado (requiere ingreso hospitalario y múltiples determinaciones), dificultades para establecer un dintel de normalidad y su limitada reproducibilidad han hecho que su uso, en la actualidad, esté reservado a casos muy especiales.

GH en orina

La buena correlación entre la concentración integrada de GH, obtenida en el estudio de secreción espontánea, y la excreción de GH en orina despertó su interés durante varios años. Sin embargo, el solapamiento de valores en niños con talla baja con otros normales y su pobre reproducibilidad hizo que también se abandonara su uso en clínica asistencial.

PROBLEMAS DE LOS MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE GH

A lo largo de los últimos 20 años han existido muchos cambios en los métodos de determinación de la concentración de GH en suero. Los radioinmunoanálisis policlonales iniciales fueron seguidos de métodos inmunoradiométricos con anticuerpos monoclonales. Más recientemente éstos se han sustituido por inmunoanálisis no isotópicos automatizados que los han hecho asequibles al laboratorio general. Si bien ha habido importantes avances en la sensibilidad, la precisión y el tiempo de respuesta del laboratorio, sigue habiendo falta de consenso en los calibradores empleados, así como una gran variedad en los anticuerpos utilizados que reconocen distintas formas moleculares de GH. A pesar de que se recomienda el uso de la pre-

paración de referencia 88/624, obtenida por ADN recombinante, la mayoría de inmunoanálisis comercializados están calibrados frente al estándar de origen hipofisario 80/505. Los actuales inmunoanálisis pueden dar concentraciones de GH 2 o 3 veces más bajas que los antiguos radioinmunoanálisis, mientras que los valores de corte no han sufrido una variación paralela⁷⁻⁹.

Un dato significativo es que los programas de control de calidad externo más utilizados en España, promovidos por sociedades científicas, no incluyen la GH. Los laboratorios deben emplear controles comerciales o adherirse a programas internacionales.

Como prueba de todo lo expuesto, citaremos que el coeficiente de variación entre los distintos inmunoanálisis para los que está valorado (n = 20) uno de los controles comerciales más utilizados en los laboratorios clínicos (Lyphochek Immunoassay Plus Control, Bio-Rad Lab.) está alrededor del 25%, para una media de GH de 19,6 mU/l, próxima al punto de corte más utilizado.

Por todo ello, los resultados obtenidos en distintos laboratorios no son intercambiables.

CONCENTRACIONES DE IGF-I Y DE IGFBP-3

La medida de las concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3 posee ventajas frente a la de GH, como es su estabilidad a lo largo del día. Sin embargo, los valores de IGF-I se ven muy influidos por el estado nutricional.

También aquí nos encontramos con variabilidad de resultados según el método de medida. El principal factor es el método utilizado para separar las proteínas transportadoras. En el caso de la precipitación con ácido-etanol, el más utilizado en los laboratorios clínicos, la cantidad de proteínas residuales en el sobrenadante puede ser variable, y puede influir en la unión al anticuerpo del inmunoanálisis.

Otro problema que limita estas determinaciones es la escasez de valores de referencia, por edad y sexo, adaptados al método utilizado y a la población estudiada¹⁰.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL DGH EN EL PACIENTE ADULTO

El diagnóstico bioquímico del DGH en el paciente adulto es, si cabe, más controvertido que en el niño. Las pruebas diagnósticas poseen las mismas limitaciones comentadas anteriormente y, en este caso, las manifestaciones clínicas son más sutiles e inespecíficas. Adicionalmente, la mayor experiencia en las pruebas de estímulo proviene de la edad pediátrica y es necesaria su interpretación en el contexto del paciente adulto^{11,12}.

CONCLUSIONES

Con el paso de los años, el diagnóstico bioquímico del DGH sigue siendo un tema controvertido¹³. Los avances tecnológicos no han contribuido a su esclarecimiento. Hay que tener en cuenta que:

– Los estados transitorios de déficit de GH son un hecho bien documentado.

– La secreción de GH no es un fenómeno de “todo o nada”: no hay un límite preciso que determine la suficiencia o la insuficiencia sino una graduación continua entre el déficit total y la secreción normal.

– No existe, en la actualidad, ninguna prueba bioquímica ni clínica definitiva para el diagnóstico del déficit de GH, tampoco una prueba de referencia o *gold standard*.

– Se deben integrar los datos clínicos, auxológicos radiológicos y bioquímicos para establecer el diagnóstico de déficit de GH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Butler J. Biochemical tests of growth hormone status in short children. *Ann Clin Biochem* 2001;38:1-2.
2. Butler J. Role of biochemical tests in assessing need for growth hormone therapy in children with short stature: Royal College of Pathologists Clinical Audit Project. Disponible en: <http://www.leeds.ac.uk/acb/annals>
3. Ayling R. More guidance on growth hormone deficiency. *J Clin Pathol* 2004;57:123-5.
4. Evans C, Gregory JW, on behalf of the all Wales Clinical Biochemistry Audit Group. The investigation of short stature: a survey of practice in Wales and suggested practical guidelines. *J Clin Pathol* 2004;57:126-30.
5. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of GH deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
6. Muller G, Keller A, Reich A, Hoepffner W, Kratzsch J, Buckler JM, et al. Priming with testosterone enhances stimulated growth hormone secretion in boys with delayed puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:77-83.
7. 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(Suppl):63-70.
8. Wood P. Growth hormone: its measurement and the need for assay harmonization. *Ann Clin Biochem* 2001;38:471-82.
9. Chaler E, Belgorosky A, Maceiras M, Mendioroz M, Rivarola MA. Between-assay differences in serum growth hormone (GH) measurements: Importance in the diagnosis of GH deficiency in childhood. *Clin Chem* 2001;47:1735-8.
10. Consensus statement. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from joint consensus conference of The Growth Hormone Research Society and The Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3099-102.
11. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency: summary statement of the GH Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379.
12. Torres E, Leal-Cerro A, Casanueva FF. Diagnóstico del déficit de la hormona del crecimiento en pacientes adultos. *Endocrinol Nutr* 2002;49:313-5.
13. Picó AM, Mauri M, Cámara R. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento. *Med Clin (Barc)* 1992;98:32-5.