

Colección
Trabajos Clave

Serie

Endocrinología Pediátrica

Hormona de Crecimiento

Valor Pronóstico del IGF-1 en el Déficit de Hormona de Crecimiento

Polish Mother's Memorial Hospital - Research Institute,
Lodz, Polonia

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes

Ene 2015



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Valor Pronóstico del IGF-1 en el Déficit de Hormona de Crecimiento

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Secondary IGF-1 Deficiency as a Prognostic Factor of Growth Hormone (GH) Therapy Effectiveness in Children with Isolated, Non-Acquired GH Deficiency

de

Smyczynska J, Stawerska R, Hilczer M, Lewinski A

integrantes de

Polish Mother's Memorial Hospital - Research Institute, Lodz, Polonia

El artículo original, fue editado por

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes

Ene 2015

La deficiencia secundaria del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I parece ser un factor pronóstico más importante de la eficacia del tratamiento con GH recombinante humana que el pico de GH en las pruebas de estimulación, en los niños con deficiencia de hormona de crecimiento (GH) no adquirida, aislada.

Introducción

El diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento (GH) se realiza de rutina mediante la evaluación de su secreción con diversas pruebas de estimulación, aunque hay diversas controversias acerca de ellas. Entre las críticas a las pruebas de estimulación se encuentran los valores de corte definidos arbitrariamente para considerar al pico de GH como normal o disminuido, independientemente del tipo de ensayo utilizado para la medición de la GH, así como la poca reproducibilidad y el gran número de respuestas falsamente subnormales a la estimulación en las personas sin deficiencia de GH. Debido a estas limitaciones de las pruebas de estimulación de la GH, se propusieron métodos alternativos de diagnóstico de la deficiencia de GH como la resonancia magnética (RM) de la hipófisis o la medición de las concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). El IGF-1 es una molécula relativamente estable cuya secreción es dependiente de la GH y es el principal mediador periférico de la acción de dicha hormona. La medición de las concentraciones séricas de IGF-1 parece ser un indicador confiable, fácilmente determinable, del estado de secreción de la GH. Es más, en los últimos años, la deficiencia de GH se clasificó como una deficiencia secundaria de IGF-1, pero el significado de la medición de este último para el diagnóstico de deficiencia de GH es discutido. Entre las limitaciones de la utilización de las determinaciones de IGF-1 para el diagnóstico de deficiencia de GH se citan la influencia de la edad, la pubertad, el estado nutricional, los procesos inflamatorios y las enfermedades hepáticas sobre las concentraciones de IGF-1. En una investigación previa se evaluó la posibilidad de utilizar la medición de IGF-1 como procedimiento de pesquisa para el diagnóstico de la deficiencia de GH. Sin embargo, se observó una superposición entre las concentraciones de IGF-1 en los niños con picos de GH normales o subnormales en las pruebas de estimulación y poca correlación entre el pico de GH en las pruebas de estimulación y el puntaje de desviación estándar (PDE) de IGF-1 para la edad y el sexo. También se informó previamente, que las concentraciones subnormales de IGF-1 fueron altamente predictivas de un pico disminuido de GH en las pruebas de estimulación, aunque los niveles normales de IGF-1 no excluyeron la deficiencia de GH. No obstante, las pruebas de estimulación de GH permanecen como los instrumentos principales para el diagnóstico de deficiencia de GH y el significado de la determinación de los niveles

de IGF-1 en los algoritmos diagnósticos no se ha establecido completamente en las recomendaciones actuales. Por ello, los autores destacaron que, hasta el momento, la terapia con GH recombinante humana (GHRh) debe administrarse en los niños con talla baja, con disminución en el pico de GH en las pruebas de estimulación, tanto con deficiencia secundaria de IGF-1 o sin ella. El objetivo de este ensayo fue evaluar la relación entre la secreción de IGF-1 y la eficacia de la terapia con GHRh en niños con deficiencia de GH.

Pacientes y métodos

El análisis comprendió a 300 niños (227 varones y 73 mujeres) con deficiencia de GH no adquirida, aislada, que completaron la terapia con GHRh y alcanzaron la talla final (TF). Para este estudio se consideró talla baja a la estatura inferior al percentil 3 para la edad y el sexo según los datos de referencia nacionales para los niños polacos. Otros criterios auxológicos evaluados fueron la velocidad de estatura (VE) inferior a -1 desviación estándar (DE) para la edad y el sexo, según los datos de referencia, y la edad ósea retrasada evaluada según los estándares de Greulich y Pyle. El diagnóstico de deficiencia de GH se basó en un pico de GH inferior a 10 µg/l en 2 pruebas de estimulación con clonidina y con glucagón o insulina. Los casos con picos de GH en las pruebas de estimulación inferiores a 5 µg/l se consideraron como deficiencia grave de GH, mientras que aquellos con valores entre 5 y 10 µg/l se calificaron como con deficiencia parcial de GH. En todos los pacientes se determinaron las concentraciones de IGF-1 antes del tratamiento con GHRh y se calculó el puntaje de DE (PDE) de IGF-1 para la edad y el sexo. Se confirmó la deficiencia de IGF-1 ante PDE de IGF-1 disminuidos (-1). Al comienzo de la terapia con GHRh se determinó el grado de estadio puberal según las escalas de Tanner (164 casos en estadio prepupal y 136 en estadio puberal). Se determinaron las concentraciones de GH y los niveles séricos de IGF-1 por ensayo inmunométrico con quimioluminiscencia enzimática. En todos los niños se realizaron RM de la hipófisis con gadolinio, antes de la terapia con GHRh. Se excluyeron del análisis a los pacientes con anomalías congénitas, excepto hipoplasia hipofisaria anterior aislada.

La edad de los participantes al comienzo del tratamiento con GHRh fue de 12.2 ± 2.9 años. La media de la dosis de GHRh fue de 0.19 ± 0.06 mg/kg/sem. La terapia con GHRh se administró hasta el cierre de las epífisis óseas o si la veloci-

dad de crecimiento disminuyó en 2 cm/año. La duración del tratamiento con GHRh fue de 5 ± 2.7 años, por lo cual la edad de los pacientes cuando se alcanzó la TF fue de 17.2 ± 1.3 años.

El criterio principal de valoración de la eficacia de la terapia con GHRh fue el logro de una TF superior al percentil 10 para la edad y el sexo, según los datos de referencia para una edad de 18 años. Antes del tratamiento con GHRh se evaluaron los siguientes criterios auxológicos: edad cronológica de los participantes, PDE de la talla y relación edad ósea/edad cronológica. Para la valoración de la eficacia del tratamiento de GHRh se consideraron la edad en la cual se alcanzó la TF, la duración de la terapia, el PDE de la TF y la variación en el PDE de la talla (PDET), indicador de la mejoría en el PDE de la TF con respecto a la inicial.

Se comparó la eficacia de la terapia de la GHRh en varones y mujeres y según el grado de desarrollo puberal al comienzo de la terapia, en los pacientes con deficiencia de GH grave y parcial y en aquellos con deficiencia secundaria de IGF-1 y con secreción normal de éste. También, se compararon los datos hormonales y auxológicos de los niños, separados por sexo, que alcanzaron una TF superior al percentil 10 a la edad de 18 años, en comparación con aquellos cuya TF fue inferior al percentil 10, así como la variación del PDET por debajo de la mediana para el grupo total o por encima de ésta.

El análisis estadístico comprendió la prueba de la *U* de Mann-Whitney para muestras independientes y la prueba de Wilcoxon para las muestras dependientes. Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson.

Resultados

No se encontró una correlación entre el pico de GH en las pruebas de estimulación y el PDE del IGF-1 antes del comienzo de la terapia con GHRh ($r = 0.004$, $p = 0.95$). Al inicio del tratamiento con GHRh, la edad de las mujeres fue significativamente superior a la de los varones y la duración de la terapia fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en el PDE de la TF, mientras que la variación del PDET fue significativamente superior en los varones, en comparación con las mujeres. El tratamiento con GHRh fue significativamente más eficaz en los niños que entraron a la pubertad antes de la terapia que en los prepuberales, a pesar de la edad al inicio significativamente superior, la menor duración del tratamiento y el PDE de la talla inicial similar. La eficacia de la terapia con GHRh fue levemente superior en los participantes con deficiencia de GH grave que en aquellos con deficiencia parcial, aunque la diferencia no fue significativa. Tanto la secreción de GH como de IGF-1 fue significativamente inferior en los casos de deficiencia de GH.

Antes del tratamiento con GHRh, se documentó deficiencia secundaria de IGF-1 en 173 de 300 participantes (57.7%) y en los restantes 127 (42.3%), los niveles fueron normales. En los participantes con deficiencia secundaria de IGF-1, los PDE de la TF y la variación del PDET fueron significativamente superiores, en comparación con el grupo con secreción normal de IGF-1, a pesar de la menor duración del tratamiento y de un pico de GH levemente aumentado en las pruebas de estimulación. La eficacia del tratamiento con GHRh fue independiente de la deficiencia inicial en la talla, que fue muy similar en ambos grupos. Una relación similar entre la deficiencia secundaria de IGF-1 y la eficacia de la terapia con GHRh se encontró en el subgrupo de niños con deficiencia de GH grave y en el de deficiencia de GH parcial.

No hubo una correlación entre el pico de GH en las pruebas de estimulación y la eficacia de la terapia con GHRh, evaluada según el PDE de la TF ($r = -0.06$, $p = 0.27$) y la variación en el PDET ($r = -0.06$, $p = 0.33$). Se observaron correlaciones nega-

tivas significativas entre el PDE de IGF-1 antes del tratamiento y el PDE de la TF ($r = -0.22$, $p < 0.001$), así como entre el PDE del IGF-1 y la variación del PDET ($r = -0.22$, $p < 0.001$).

Los participantes que alcanzaron una TF superior al percentil 10 a los 18 años y por sexo, tuvieron una secreción de IGF-1 significativamente inferior antes del tratamiento que aquellos cuya TF fue inferior al percentil 10; la diferencia en el pico de GH entre ambos grupos no fue significativa.

La media de la ganancia de estatura, expresada como variación en el PDET, para el grupo total fue de 1.50 y la mediana, de 1.47. Los pacientes con una variación en el PDET igual o superior a 1.47 tuvieron PDE del IGF-1 significativamente inferiores antes del tratamiento que aquellos con una variación en el PDET inferior a 1.47, a pesar de picos de GH muy similares en las pruebas de estimulación. Los niños que lograron un mejor aumento de estatura, tuvieron una edad significativamente superior al comienzo de la terapia con GHRh y una duración más breve de la terapia, pero no de modo significativo.

Discusión y conclusión

Comentan los autores, que los resultados de la presente investigación confirmaron las observaciones preliminares de un estudio anterior, acerca de la eficacia superior de la terapia con GHRh en los niños puberales al inicio del tratamiento. Estos hallazgos difieren de los de otros investigadores, que señalaron una mayor eficacia en los niños de menor edad y en estadio prepuberal al comienzo del tratamiento.

Otros resultados destacables de este ensayo fueron la demostración de la mayor eficacia de la terapia con GHRh en los pacientes con deficiencia grave de GH con respecto a aquellos con deficiencia parcial. No se documentaron diferencias en la secreción de GH en las pruebas de estimulación entre los casos con buena o mala respuesta al tratamiento. En los niños con deficiencia grave de GH, no sólo hubo alteraciones en el pico de GH, sino también en la secreción de IGF-1, con niveles significativamente inferiores en comparación con el grupo con deficiencia de GH parcial. Es más, la terapia con GHRh fue más eficaz en los niños con deficiencia de IGF-1 que en aquellos con niveles normales de IGF-1, a pesar de una secreción similar de GH. En el caso de pacientes con deficiencia de GH parcial, el tratamiento con GHRh fue más eficaz en aquellos con deficiencia secundaria concomitante de IGF-1 que en los que presentaron niveles normales antes de la terapia.

En conclusión, en los niños con deficiencia de GH no adquirida, aislada, la deficiencia secundaria de IGF-1 parece ser un factor pronóstico más importante de la eficacia del tratamiento con GHRh que el pico de GH en las pruebas de estimulación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145471