

# Utilidad clínica de las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3

L. Audí Parera<sup>a</sup> y M.<sup>a</sup>L. Granada Ybern<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Maternoinfantil Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>b</sup>Laboratorio Hormonal. Servicio de Bioquímica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

En 1957 Salmon y Daughaday<sup>1</sup> formularon la hipótesis según la cual un factor presente en el suero y regulado por hormonas hipofisarias estimulaba la incorporación de sulfato en el cartílago *in vitro*. Este factor de sulfatación con actividad sobre el crecimiento fue posteriormente denominado actividad somatomedina y se demostró que mediaba la acción de la hormona de crecimiento (GH) sobre la placa epifisaria de los huesos largos, siendo su acción imprescindible para el crecimiento longitudinal del esqueleto<sup>2</sup>. La presencia y cantidad relativa de esta proteína de bajo peso molecular era detectada mediante su acción estimuladora de la incorporación de sulfato en el cartílago de crecimiento. Los trabajos que se llevaron a cabo en las décadas de los 70 y 80 permitieron definir que los niños con deficiencia de secreción de GH presentaban una actividad somatomedina muy baja y que ésta aumentaba cuando se administraba GH extractiva hipofisaria.

Se purificaron 2 péptidos con actividad somatomedina que fueron denominados *insulin-like growth factor I* (IGF-I) y *insulin-like growth factor II* (IGF-II) por ser reconocidos también por el receptor de la insulina y dos receptores (receptor de tipo 1 de los IGFs que reconoce y es activado por ambos, IGF-I e IGF-II, y el receptor de tipo 2 que sólo reconoce al IGF-II y a la manosa-6-fosfato)<sup>3</sup>.

Si bien durante el crecimiento normal de los mamíferos la GH regula la síntesis hepática de IGF-I y ésta constituye la principal fuente del IGF-I circulante en sangre periférica, los modelos de ratones con el gen de IGF-I anulado selectivamente a nivel hepático, han demostrado que, a pesar de los bajos niveles circulantes de IGF-I que presenta este animal, el crecimiento esquelético es normal. Estos datos parecen corroborar los experimentos publicados a partir de los años 80 según los cuales la GH actuaría directamente sobre los condrocitos de la zona de reserva del cartílago de crecimiento para estimular la síntesis de IGF-I local<sup>4</sup>. Sería la acción paracrina y autocrina del IGF-I en el cartílago de crecimiento la que estimularía los condrocitos a proliferar y entrar en la zona proliferativa. A la luz de todos estos conocimientos, la regula-

ción del crecimiento longitudinal del esqueleto implicaría, además de las acciones de muchas otras hormonas y factores de crecimiento, la acción directa de la GH circulante en sangre y la síntesis local de IGF-I. Esta es la segunda etapa en las hipótesis que explican la regulación del crecimiento esquelético a cargo del eje GH-IGFs<sup>5,6</sup>.

Además de GH e IGF-I y de sus receptores respectivos, un cuarto grupo de proteínas ejercen acciones moduladoras sobre las ejercidas respectivamente por GH y por IGF-I: sus proteínas de transporte. En el caso de la GH, la GHBP circulante en sangre periférica es la porción extracelular del receptor de GH y ejerce un efecto modulador de la vida media de la hormona. En el caso de los IGFs existe una gran familia de proteínas de transporte de los IGFs, *insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBPs), que modulan la vida media de los IGFs e incluso parecen modular la interacción de los IGFs con su receptor o incluso parecen ejercer acciones directas sobre la proliferación celular. Se han descrito 6 principales IGFBPs, numeradas de la 1 a la 6, siendo la más abundante en sangre periférica la IGFBP-3. Además de estas IGFBPs se han descrito hasta 10 proteínas estructuralmente relacionadas y que presentan menor afinidad para los IGFs<sup>7</sup>. Como en el caso del IGF-I, la principal fuente de la IGFBP-3 circulante en sangre es el hígado y su síntesis es también estimulada por la GH, de manera que sus concentraciones también disminuyen en el déficit de GH y se restablecen bajo el tratamiento substitutivo. Otra proteína de origen hepático y también regulada por la GH, llama subunidad ácido labil (ALS), interviene en la formación de un complejo ternario IGF-I/IGFBP-3/ALS que constituye el principal marcador, en sangre periférica, de la regulación de la síntesis hepática de estas proteínas.

### FISIOLOGÍA DEL EJE GH-IGF1-IGFBP-3. VALORES DE NORMALIDAD EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL DESARROLLO HUMANO

Aunque hemos comentado que la regulación del crecimiento esquelético corre a cargo tanto de factores sistémicos

micos, entre ellos la GH, los IGFs y sus proteínas de transporte y otros factores de crecimiento y hormonas, como de factores locales, la exploración bioquímica del sistema GH-IGF1-IGFBP-3 se limita *in vivo* a la determinación de las concentraciones de sus componentes en líquidos biológicos, principalmente suero y ocasionalmente orina, y sus variaciones en condiciones fisiológicas y patológicas. La descripción de las variaciones en las concentraciones séricas de ambos IGFs y de sus proteínas de transporte en función de las diferentes etapas del desarrollo humano ha permitido elaborar hipótesis sobre el papel ejercido por cada uno de los componentes del sistema sobre la regulación de la biología del crecimiento.

Durante la vida fetal las concentraciones de IGFs son bajas, siendo proporcionalmente más elevadas las de IGF-II y más aún las de insulina; por ello se ha propuesto que la insulina y el IGF-II podrían tener un papel más importante sobre el crecimiento fetal que sobre el post-natal. Sin embargo, los modelos de ratones con los genes de IGF-I, IGF-II e IGF-R1 anulados, de forma individual o combinada, han demostrado que la expresión de cada uno de ellos es necesaria para obtener un crecimiento fetal normal. Las concentraciones de IGF-II no presentan variaciones muy importantes durante el desarrollo post-natal ni tampoco se modifican de forma significativa en los estados de deficiencia de GH por lo que no se le ha considerado un marcador de la acción de GH. Las variaciones en las concentraciones de IGF-I durante la vida post-natal son importantes por lo que el establecimiento de patrones de normalidad en función de los diferentes estadios del desarrollo humano ha tenido gran importancia para su utilización como marcador de la actividad del eje GH-IGF-I (Hall 1999). Las concentraciones son muy bajas en el recién nacido y aumentan progresivamente a lo largo de la infancia, siendo amplios los límites de variabilidad en la población considerada normal por su crecimiento y estado nutricional. Aquí es necesario comentar que la síntesis de IGF-I es regulada no sólo por la GH circulante sino también por los nutrientes, de manera que la desnutrición, sobre todo por deficiencia calórico-proteica provoca disminución del IGF-I circulante. El aumento más importante de IGF-I se produce durante la pubertad y es paralelo al aumento en la secreción de GH y al aumento de la velocidad de crecimiento. Se alcanzan concentraciones máximas de IGF-I al final del crecimiento, disminuyendo después los valores en el adulto joven. La evolución de las concentraciones de IGF-I en el adulto viene marcada por una disminución lenta y progresiva. La cronología de la evolución de las concentraciones de IGF-I también presenta diferencias entre los dos sexos y son debidas a las diferencias madurativas: así el aumento durante la pubertad es función de los estadios puberales y por tanto es más precoz en el sexo femenino.

La evolución durante la vida postnatal de las concentraciones de IGFBP-3 presenta patrones similares a los

del IGF-I, aunque la magnitud de las variaciones son algo menos importantes. Ello comporta que durante la pubertad el IGF-I aumenta proporcionalmente más, por lo cual la relación molar entre el IGF-I y la IGFBP-3 aumenta significativamente coincidiendo con el pico de velocidad de crecimiento<sup>9</sup>. Además, durante la pubertad no varían prácticamente ni IGF-II ni IGFBP-2 pero disminuyen progresivamente las concentraciones de IGFBP-1. Todo ello comporta un aumento teórico de la fracción libre de IGF-I.

Numerosos autores han publicado la evolución de las concentraciones séricas de IGF-I y de IGFBP-3 durante la infancia y pubertad<sup>9,10</sup>. En España se han publicado estudios a cargo de Argente et al<sup>11</sup> y de Andrade et al<sup>12</sup>. Es importante en primer lugar señalar que las técnicas de determinación en suero de las concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3 son inmunoanálisis y que en la mayoría de los casos se trata de técnicas comercializadas y por lo tanto accesibles a los laboratorios de diagnóstico bioquímico. Pero se debe tener en cuenta que existen algunas diferencias entre ellas en los valores obtenidos, debido a tres factores que son: los preparados de IGF-I y/o de IGFBP-3 utilizados para la estandarización, los anticuerpos utilizados y finalmente en el caso del IGF-I la metodología aplicada para eliminar la interferencia de las IGFbps presentes en el suero. Ello comporta que idealmente se deben interpretar los resultados de pacientes en relación con los patrones de normalidad obtenidos con la misma técnica. Otro aspecto de los patrones de normalidad es que las poblaciones estudiadas sean comparables; con respecto al IGF-I y a la IGFBP-3 podemos afirmar que no se han detectado grandes variaciones en función de diferentes áreas geográficas y que probablemente los parámetros más importantes a tener en cuenta durante el desarrollo son los indicadores nutricionales y madurativos y que por lo tanto la normalidad debe referirse a los estadios de desarrollo puberal. Igual que ocurre con los parámetros auxológicos, la mejor forma de expresión de los resultados de concentraciones séricas de IGF-I y de IGFBP-3 para su interpretación clínica es en desviaciones estándar típicas, Z-score o SDS (*standard deviation score*). Para su cálculo se debe tener en cuenta que, no siendo normal la distribución de valores en la población control, es necesario realizar los cálculos con valores logarítmicos. Así, si se tienen los valores de media y desviación estándar para el rango de edad o estadio puberal, el cálculo consiste en restar el logaritmo neperiano (ln) de la media control al logaritmo neperiano del valor del paciente en estudio y dividir este resultado por la desviación estándar [(ln paciente - ln media de controles): DE controles].

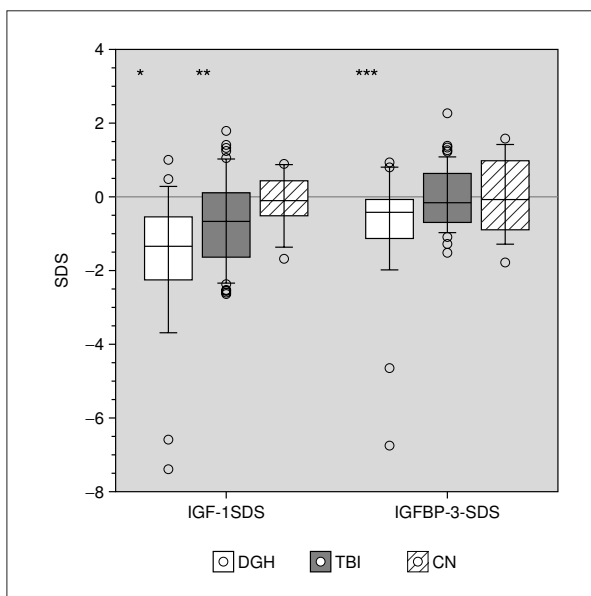
#### UTILIDAD CLÍNICA DE LAS DETERMINACIONES BASALES DE IGF-I Y DE IGFBP-3 DURANTE EL CRECIMIENTO HUMANO

Las determinaciones de actividad somatomedina en el suero humano habían demostrado una excelente correla-

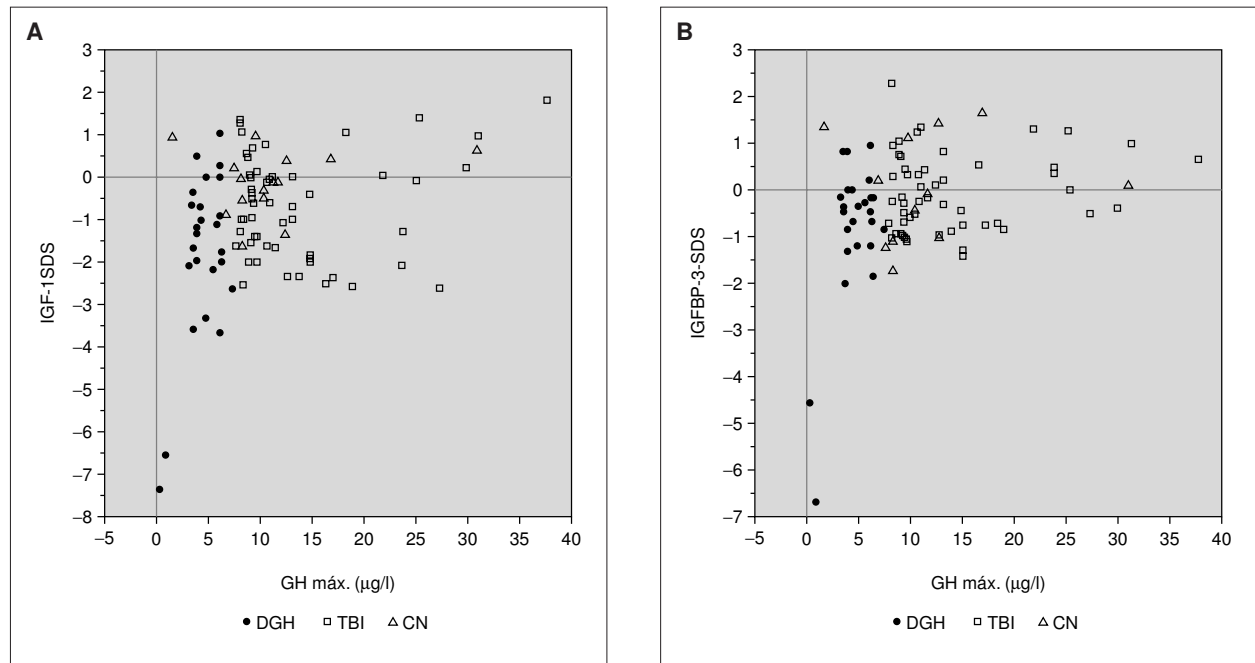
ción entre la deficiencia de secreción de GH aislada o asociada a otros déficits hipofisarios y unos resultados muy bajos o indosificables. También el resultado era muy bajo en los escasos pacientes con síndrome de resistencia a la GH (síndrome de Laron). La instauración de radioinmunoensayos para somatomedina-C (posteriormente denominada IGF-I) permitieron una rápida difusión de estas determinaciones, la progresiva optimización de los ensayos (mejorando especificidad, sensibilidad y eliminación de interferencias por la presencia de elevadas concentraciones de IGFBPs en suero) y el establecimiento como hemos indicado anteriormente de la evolución de las concentraciones en la población sana, en función de los diferentes estadios madurativos. También se fue demostrando que el IGF-I estaba significativamente disminuido en el déficit grave o clásico de GH, aislado o múltiple hipofisario, sobre todo cuando la clínica es de instauración en la primera infancia y las pruebas de estimulación de la secreción de GH dan resultados de GH en el límite de detección o en todo caso inferior a 5 ng/ml. Sin embargo, el estudio de pacientes con auxología sugestiva de deficiencia de GH pero con resultados de las pruebas de estimulación de la secreción de GH variables, desde entre 5 y 10 ng/ml hasta superiores a 10 ng/ml, estimuló a buscar en las concentraciones de IGF-I un buen marcador del estado de secreción y de acción de la GH. El interés era apoyar un posible diagnóstico de déficits "parciales", o en todo caso no tan graves, de secreción de GH, del síndrome de GH con bioactividad disminuida o de resistencia a la GH. Además, la demostración de la variabilidad de los resultados de dosificación de GH en función del inmunoensayo utilizado, cuando el patrón de normalidad de la respuesta a los tests de estimulación de secreción de GH parecía deber ser ajustado a un rango muy limitado de valores, estimuló aún más a la utilización de las concentraciones séricas de IGF-I como marcador del estado de secreción y acción de la GH. En numerosos estudios los resultados obtenidos han sido variables, dependiendo de los criterios de selección de pacientes y del análisis realizado<sup>13-16</sup>. Esta etapa coincidió con la difusión de las técnicas de radioinmunoensayo para la determinación de IGFBP-3, de forma que ante las dificultades halladas en la interpretación de los resultados de GH, sea en las pruebas de estimulación aguda de la secreción o en los estudios de secreción espontánea, así como en la propia interpretación de los resultados de IGF-I, en parte por su regulación por la nutrición y en parte probablemente también por las dificultades en interpretar los resultados en función del estadio madurativo, se emitió la hipótesis de que probablemente la IGFBP-3 podría constituir un parámetro de actividad de la GH más sensible y fiable que el propio IGF-I. En efecto, ya hemos indicado que la IGFBP-3 sérica presenta una evolución similar a la del IGF-I durante el desarrollo, aunque la magnitud de las variaciones es inferior y de que su síntesis hepática es regulada por la GH. A pesar del entusiasmo de

las primeras publicaciones, la acumulación de resultados ha demostrado que si bien es también un indicador, es menos sensible y específico que el IGF-I.

Nuestra experiencia sobre la sensibilidad y especificidad de IGF-I y de IGFBP-3 para el diagnóstico de la insuficiencia de secreción de GH en niños con velocidad de crecimiento disminuida fue publicada en el año 2001<sup>17</sup>. Se trató de un estudio multicéntrico realizado en España cuyo valor metodológico vino condicionado por cuatro aspectos principales: 1) la definición de los grupos de niños a estudiar, niños y adolescentes varones con talla baja y velocidad de crecimiento disminuida y un grupo de niños control; 2) la realización de todas las determinaciones hormonales en un solo laboratorio central; 3) la definición de los criterios de clasificación de los pacientes en función de la respuesta de GH a los tests de estimulación; 4) la expresión de los resultados de IGF-I y de IGFBP-3 en SDS. Los resultados obtenidos demostraron que sólo se observaron diferencias significativas para IGF-I y para IGFBP-3 entre los niños clasificados como deficitarios de GH (picos de GH inferiores a 7,5 ng/ml) y los niños con talla baja idiopática (GH >> 7,5 ng/ml) cuando los resultados se expresaron en SDS (fig. 1); ade-



**Figura 1.** Concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 expresadas en SDS en los 3 grupos analizados. Representación en diagrama de cajas de los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 y 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, deficiencia 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. Publicado por Audi et al<sup>17</sup>.



**Figura 2.** Representación de las respuestas máximas de la GH (GH max) 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. Publicado por Audí et al<sup>17</sup>.

más, los resultados eran más significativos para el IGF-I que para la IGFBP-3. La distribución de valores individuales de IGF-I-SDS y de IGFBP-3-SDS en función del pico máximo de GH demostró que sólo 2 niños con déficit hipofisario múltiple y respuesta de GH inferior a 1 ng/ml presentaron IGF-I-SDS e IGFBP-3-SDS por debajo de  $-4$  SDS y claramente distintos del resto de niños con o sin déficit aislado idiopático de GH, en los que IGF-I-SDS e IGFBP-3-SDS se distribuían de forma dispersa dentro del intervalo normal o entre  $-2$  y  $-4$  SDS, independientemente de que tuvieran un pico de GH superior o inferior a 7,5 ng/ml (fig. 2). Las curvas ROC revelaron un nivel de corte óptimo para el diagnóstico de déficit de GH de  $-2,05$  SDS para el IGF-I (32% de sensibilidad y 90% de especificidad) y de  $-1,14$  SDS para la IGFBP-3 (28% de sensibilidad y 94% de especificidad). El análisis de regresión lineal múltiple, considerando la VC estandarizada como variable dependiente reveló que el IGF-I estandarizado era el mejor factor de predicción seguido de la respuesta máxima de GH al estímulo con clonidina. Nuestras conclusiones al estudio fueron que 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 déficit más grave, mientras que tuvieron poca sensibilidad para diagnosticar el déficit idiopático aislado, definido según una baja respuesta de la GH a las pruebas de estímulo. Cianfarini et al<sup>18</sup> llegaron a la conclusión de que la determinación de la velocidad de crecimiento junto con la de IGF-I SDS y un solo test de esti-

mulación de secreción de GH permiten en más del 50% de pacientes con retraso de crecimiento llegar al diagnóstico de deficiencia de GH, pudiéndose por lo tanto obviar la realización de un segundo test.

Un estudio recientemente publicado por Boquete et al<sup>19</sup> confirma la necesidad de utilizar valores de corte para IGF-I SDS y para IGFBP-3 SDS apropiados para el diagnóstico de GHD frente a TBI en niños y de que la determinación de IGF-I es más útil, no contribuyendo IGFBP-3 significativamente al diagnóstico de GHD.

Diversos autores han intentado mejorar la sensibilidad diagnóstica añadiendo la determinación de otras proteínas también reguladas por la GH y que intervienen en el transporte plasmático del IGF-I. Así primero la IGFBP-2 y después la ALS, pero los resultados no han demostrado que la sensibilidad diagnóstica de la deficiencia de GH o la del pronóstico de respuesta al tratamiento con GH mejoraran<sup>20-24</sup>. También se ha propugnado la determinación de la fracción plasmática libre de IGF-I, es decir la no ligada a las IGFBPs, como marcador de la fracción con capacidad de acción biológica. Se ha demostrado que su determinación es sobre útil en situaciones en las que pueda disminuir el IGF-I total pero en cambio aumentar alguna/s IGFBP/s como sería el caso de los estados de desnutrición en los que disminuye el IGF-I total y además aumenta significativamente la IGFBP-1<sup>25</sup>. Recientemente se ha propuesto un nuevo ensayo que mediría en suero la cantidad de IGF-I bioactivo: células transfectadas con el gen del receptor tipo 1 de los

IGFs (IGF-1R) responden a los IGFs libres presentes en el suero activándose su quinasa (KIRA = *IGF-I kinase receptor activation assay*)<sup>26</sup>. Además de medir la fracción realmente bioactiva este ensayo sería más sensible que los inmunoensayos.

Una situación extraordinaria que cursa con IGF-I indosificable es el único caso publicado de delección parcial del gen del IGF-I<sup>27</sup>. Se ha intentado relacionar algunos polimorfismos en el gen del IGF-I con la talla y/o con la DMO, incluso con el retraso intrauterino de crecimiento (RCIU), pero las asociaciones no presentan una significación clara. Se ha comenzado la descripción de mutaciones en el gen del IGF-I que pueden provocar anomalías estructurales en el IGF-I, bioactividad disminuida pero inmunoreactividad normal por lo que las concentraciones sanguíneas pueden ser normales e incluso elevadas.

Sigue sin haberse demostrado a través de qué mecanismos el crecimiento esquelético puede ser normal o incluso acelerado en los niños que presentan el llamado síndrome de "crecimiento sin GH", que combina un déficit hipofisario múltiple tras la extirpación, en general de un craneofaringioma, y unas concentraciones muy disminuidas de IGF-I y de IGFBP-3.

Situaciones, en pacientes pediátricos, en los que aumenten las concentraciones de IGF-I de forma patológica son escasas por ser muy poco frecuente el aumento de secreción de GH por adenoma hipofisario que provocaría un gigantismo. Una situación a tener en cuenta es la de los niños obesos que pueden presentar concentraciones de IGF-I superiores a las de su edad, en cuyo caso concuerdan más con su edad ósea que suele estar avanzada. Los síndromes de resistencia al IGF-I por mutaciones en el gen del receptor tipo 1 de los IGFs han sido demostrados en humanos y cursan con RCIU, IGF-I elevado y retraso de crecimiento postnatal<sup>28</sup>. Los pacientes con delecciones del cromosoma 15 (15q-) presentan pérdida del gen del receptor tipo 1 de los IGFs con la consiguiente clínica de retraso de crecimiento y las trisomías 15q cursan con un síndrome de hipercrecimiento.

En resumen, a pesar de los numerosos trabajos realizados analizando la sensibilidad y especificidad diagnósticas del IGF-I y/o de la IGFBP-3 para el diagnóstico de la deficiencia de GH, el análisis de un paciente individual sigue requiriendo el estudio de secreción de GH y la determinación de IGF-I por lo menos. La expresión del resultado de IGF-I en SDS mejora la interpretación del resultado, pero ante valores normales si la clínica es muy sugestiva, no se puede descartar algún tipo de insuficiencia de secreción de GH, de la presencia de una GH con actividad biológica disminuida o de una resistencia parcial a la GH. Ante estas situaciones, y ya desde las épocas de determinaciones de actividad somatomedina, se sugirió la utilidad de estudiar la respuesta del IGF-I y de la IGFBP-3 a la administración de GH.

## TESTS DE GENERACIÓN DE IGF-I E IGFBP-3 EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ETIOLOGÍAS DEL RETRASO DE CRECIMIENTO

En el niño con deficiencia de secreción de GH la administración de varias dosis de GH consigue un aumento significativo de la concentración sérica de IGF-I y con menor significación de IGFBP-3. Ello es útil sobre todo para explorar los niños con determinaciones de GH en respuesta a los tests agudos farmacológicos o en estudios de secreción espontánea de interpretación difícil y que no indiquen un claro déficit a pesar de datos auxológicos sugestivos. Así la respuesta es positiva en las deficiencias llamadas "parciales" o en los síndromes de GH anómala o con bioactividad disminuida, y en cambio nula o disminuida en los síndromes de resistencia a la GH. Los protocolos de administración de GH y los criterios diagnósticos aplicados han sido varios<sup>29</sup>. Un estudio reciente<sup>30</sup> de comparación entre dosis baja y alta de GH (0,025 mg/kg/día y 0,05 mg/kg/día durante 7 días) en controles, déficits clásicos de GH (GHD), resistencias a la GH caracterizados molecularmente (GHI) y niños con talla baja idiopática (TBI) ha demostrado una buena correlación tanto para IGF-I como para IGFBP-3 entre las 2 dosis y que la dosis baja es predictiva de la respuesta a la dosis alta, excepto en el grupo de TBI en el que existe mayor dispersión de resultados, concluyéndose que el grupo de TBI es heterogéneo y contiene probablemente algunos casos con resistencia parcial a la GH, subsidiarios de un estudio molecular. Los mismos autores<sup>31</sup> habían demostrado que la medición de IGFBP-3 SDS en el test con dosis alta de GH presentaba una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92% para diagnosticar la resistencia a la GH (GHI en pacientes con diagnóstico molecular demostrado). Sin embargo, la reproducibilidad del test ha sido cuestionada en niños con talla baja en los que se ha descartado la deficiencia de clásica de GH así como alguna anomalía en el gen del receptor de GH (GHR) en los que, teóricamente, se esperaba una respuesta positiva al test: aproximadamente el 50% de niños presentan discordancias entre los resultados del primer y segundo test y la respuesta de IGF-I es más concordante<sup>32</sup>.

## UTILIDAD CLÍNICA DE LAS DETERMINACIONES DE IGF-I Y DE IGFBP-3 EN EL SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La determinación de IGF-I y de IGFBP-3 bajo tratamiento substitutivo con GH podría constituirse en un marcador bioquímico de la adecuación del tratamiento<sup>33-35</sup>. En numerosos trabajos y en la práctica clínica habitual se demuestra que algunos niños tratados con las dosis recomendadas presentan concentraciones de IGF-I, sobre todo si se expresan en SDS con respecto a su estadio madurativo, por encima de la normalidad. Deberíamos cuestionarnos si ello puede tener efectos negativos a

largo plazo, aunque no se haya demostrado un aumento de incidencia de neoplasias en los estudios de seguimiento de pacientes tratados con GH. Una encuesta realizada por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE)<sup>36</sup> reveló que el 65 % de los pediatras endocrinólogos miden regularmente las concentraciones de IGF-I en los niños tratados con GH y un 17 % afirma ajustar la dosis según los resultados, aunque no existen datos detallados sobre este hecho. Un estudio transversal de determinaciones de IGF-I SDS y de IGFBP-3 SDS en niños bajo tratamiento con GH, en los que varía ampliamente tanto la dosis de GH como el diagnóstico muestra que, si bien en la mayoría de ellos las concentraciones alcanzadas son normales, habría hasta un 26 % de ellos en los que se podría o aumentar o reducir la dosis de GH para ajustar los parámetros de control a la normalidad<sup>37</sup>. El trabajo de Tillmann et al<sup>38</sup> había demostrado que, en niños con deficiencia de GH, el IGF-I SDS aumentaba en correlación con la dosis de GH (0,5 UI/kg/semana) expresada por superficie corporal y alcanzaba niveles máximos ya a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, manteniéndose después. En los niños sin déficit clásico de GH (dosis de GH = 0,7 UI/kg/semana), el IGF-I SDS aumentaba a lo largo del primer año y sólo entonces alcanzaba los niveles máximos. El aumento de IGFBP-3 SDS era paralelo y correlacionado pero menos importante, por lo cual la relación molar IGF-I/IGFBP-3 aumentaba más que el IGF-I. Es interesante observar que, con la dosis administrada a los niños con déficit clásico, la relación molar IGF-I/IGFBP-3 alcanza a las 6 semanas un valor promedio de 0 SDS, es decir similar al de la población control, mientras que la media alcanzada por el grupo sin déficit clásico que recibe una dosis superior y no alcanza valores máximos hasta los 12 meses llega a una media superior a la de la población control. En resumen, parece evidente que el mejor parámetro bioquímico de control del tratamiento con GH sería la relación molar IGF-I/IGFBP-3. Sin embargo, un estudio reciente de Carvalho et al<sup>39</sup> no han podido hallar, en un grupo de niños con déficit de GH aislado o hipofisario múltiple, diferencias significativas en las concentraciones de IGF-I SDS e IGFBP-3 SDS alcanzadas a lo largo del tratamiento y hasta su final en función de la consecución o no de algún parámetro acromegaloide.

El seguimiento de las concentraciones basales de IGF-I y de IGFBP-3 tras la suspensión del tratamiento con GH al finalizar el crecimiento también nos parece deberá tener utilidad como marcador bioquímico del estado de secreción endógena de GH tras la suspensión. Es previsible que, dado que las concentraciones de IGF-I, menos de IGFBP-3, están en el extremo alto o por encima del rango normal para el estadio madurativo que corresponde al final del crecimiento cuando se suspende el tratamiento con GH, en todos estos adultos jóvenes disminuyan estas concentraciones a lo largo del primer año. Será

interesante determinar qué correlación puede establecerse entre la evolución de estas concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3, en cuanto a su disminución y posible estabilización, y la reserva de secreción endógena de GH que pueda deducirse de la reevaluación de la secreción de GH. Los pacientes con déficit grave de GH de diagnóstico durante la infancia muestran en edades adultas y sin tratamiento substitutivo concentraciones de IGF-I SDS y de IGFBP-3 SDS significativamente inferiores a las de los pacientes adultos con déficit de GH adquirido en edades adultas<sup>40</sup>. La reevaluación de 167 pacientes diagnosticados durante la infancia de GHD y tratados con GH hasta la talla final<sup>41</sup> mediante un test de estimulación de GH y las determinaciones de IGF-I SDS y de IGFBP-3 SDS demostró que el 79,6 % presentaban una respuesta de GHE-SO > 3 ng/ml y el 80,2 % presentaban IGF-I/IESO > -2 SDS. La combinación de los dos parámetros llevó el diagnóstico de deficiencia de GH al 71,9 %, un 12 % fue catalogado como no deficiente, un 8,4 % como deficiente sólo en base al IGF-I y un 7,8 % como deficiente sólo en base a la secreción de GH. En los pacientes con discordancias entre la GH y el IGF-I, la adición del resultado de IGFBP-3 SDS no permite afirmar el diagnóstico de GHD.

En resumen, a pesar de la variabilidad de las concentraciones de IGF-I, que son función de determinantes biológicos (estadio madurativo y metabólico) y tecnológicos (ensayo), el IGF-I es uno de los péptidos hormonales más estables y su medición aporta la mejor información bioquímica indirecta para la valoración del estado de suficiencia de GH y para el control de la respuesta al tratamiento substitutivo<sup>42</sup>.

El reto actual de conseguir la caracterización de todo el espectro de anomalías moleculares en los genes del eje GH-IGFs-IGFBPs y que pueden ser causa de retraso de crecimiento permitirá analizar la repercusión de cada una de estas anomalías sobre los parámetros marcadores en suero de la actividad del eje.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957;49:825-36.
2. Daughaday WH, Laron Z, Pertzalan A, Heins JN. Defective sulfation factor generation: a possible etiological link in dwarfism? *Trans Assoc Am Physicians* 1969;82:129-40.
3. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989;10:68-91.
4. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation* 1985;29:195-8.
5. Daughaday WH. Sulfation factor revisited: the one-two punch of insulin-like growth factor-I action on cartilage. *J Lab Clin Med* 1997;129:398-9.
6. Yakar S, Wu Y, Setser J, Rosen CJ. The role of circulating IGF-I. Lessons from human and animal models. *Endocrine* 2002;19:239-48.

7. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like factor binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999;20:761-87.
8. Hall K, Hilding A, Thoren M. Determinants of circulating insulin-like growth factor I. *J Endocrinol Invest* 1999;22(Suppl 5):48-57.
9. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Müller J, Skakkebaek NE. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2534-42.
10. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, Müller J, Hall K, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:744-52.
11. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervas F, Stene M, Hernández M. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1522-8.
12. Andrade Olivé MA, García-Mayor RV, González Lestón D, Rodríguez Sousa T, Segura Domínguez A, Alvarez-Novoa R, Antelo Cortizas J. Serum insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 and IGF-I levels during childhood and adolescence. A cross-sectional study. *Pediatr Res* 1995;38:149-55.
13. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm & IGF Res* 2001;11:137-65.
14. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
15. Mauras N, Walton P, Nicar M, Welch S, Rogol AD. Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay. *Pediatr Res* 2000;48:614-8.
16. Busssières L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children. *Clin Endocrinol* 2000;52:735-9.
17. Audí L, Llopis MA, Granada ML, Hermoso F, del Valle J, Rodríguez-Arnao MD, Bel J, Luzuriaga C, Gallego E, Marín F, a representación del Grupo Español de Estudio de Talla Baja. Baja sensibilidad del IGF-I, la IGFBP-3 y la GH urinaria en el diagnóstico de la insuficiencia de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes varones con talla baja y velocidad de crecimiento disminuida. *Med Clin (Barc)* 2001;116:7-11.
18. Cianfarini S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scire G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: Do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol* 2002;57:161-7.
19. Boquete HR, Sobrado PG, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suarez MG, Ruibal GF, Miras M. Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4702-8.
20. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res* 2000;54:60-8.
21. van Doorn J, Ringeling AM, Rikken B, van Buul-Offers SC. Plasma levels of insulin-like binding protein-2 in prepubertal short children and its diagnostic value in the evaluation of growth hormone deficiency. *Horm Res* 2001;55:147-54.
22. Nimura A, Katsumata N, Horikawa R, Tanae A, Tanaka T. Acid-labile subunit (ALS) measurements in children. *Endocr J* 2000;47(Suppl):S111-S114.
23. Barrios V, Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, Hernández M. Diagnostic interest of acid-labile subunit measurement in relationship to other components of the IGF system in pediatric patients with growth or eating disorders. *Eur J Endocrinol* 2001;144:245-50.
24. Boisclair YR, Rhoads RP, Ueki I, Wang J, Ooi GT. The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: an important but forgotten component of the circulating IGF system. *J Endocrinol* 2001;170:63-70.
25. Daughaday WH. Free insulin-like growth factor (IGF) in disorders of IGF binding protein 3 complex formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3-5.
26. Chen JW, Ledet T, Orskov H, Jessen N, Lund S, Whittaker J, De Meyts P, Larsen MB, Christiansen JS, Frystyk J. A highly sensitive and specific assay for determination of IGF-I bioactivity in human serum. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:(E1) 149-55.
27. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New Engl J Med* 1996;335:1363-7.
28. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfäffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausk SD. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *New Engl J Med* 2003;349:2211-22.
29. Savage MO, Burren CP, Blair JC, Woods KA, Metherell L, Clark AJ, Camacho-Hubner C. Growth hormone insensitivity: pathophysiology, diagnosis, clinical variation and future perspectives. *Horm Res* 2001;55(Suppl 2):32-5.
30. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res* 2003;60:237-46.
31. Buckway CK, Selva KA, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding protein-3 generation as a measure of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4754-65.
32. Jorge AA, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Poor reproducibility of IGF-I and IGF binding protein-3 generation test in children with short stature and normal coding region of the GH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:469-72.
33. Wettureau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 6):1371-6.
34. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Relevance of IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-2 measurements during GH treatment of GH-deficient and non-GH-deficient children and adolescents. *Horm Res* 2001;55:115-24.
35. Lee KW, Cohen P. Individualizing growth hormone dosing in children. *Horm Res* 2001;56(Suppl 1):29-34.
36. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMuinck-Keizer Schrama S. Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* 2002;58:233-41.
37. Das U, Whatmore AJ, Khosravi J, Wales JK, Butler G, Kibirige MS, Diamandi A, Jones J, Patel L, Hall CM, Price DA, Clayton PE. IGF-I and IGF-binding protein-3 measurements on filter

- paper blood spots in children and adolescents on GH treatment: use in monitoring and as markers of growth performance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:179-85.
38. Tillmann V, Patel L, Gill MS, Whatmore AJ, Price DA, Kibirige MS, Wales JK, Clayton PE. Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. *Clin Endocrinol* 2000;53:329-36.
39. Carvalho LR, de Faria ME, Osorio MG, Estefan V, Jorge AA, Arnold IJ, Mendonça BB. Acromegalic features in growth hormone (GH)-deficient patients after long-term GH therapy. *Clin Endocrinol* 2003;59:788-92.
40. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chipman J, Blum WF, Shalet SM. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3368-72.
41. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, Shalet SM. Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood. *Clin Endocrinol* 2002;56:503-7.
42. Clemmons DR. Commercial assays available for insulin-like growth factor I and their use in diagnosing growth hormone deficiency. *Horm Res* 2001;55(Suppl 2):73-9.