

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Influencia del enantato de testosterona en la liberación de hormona de crecimiento en varones con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)

Por los Dres.:

PEDRO GONZALEZ* y RICARDO GÜELL**

González, P.; R. Güell. *Influencia del enantato de testosterona en la liberación de hormona de crecimiento en varones con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)*. Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

Se estudiaron 20 niños con el diagnóstico de RCCD con edades entre 13,8 y 14,5 años con dos años previos de seguimiento en el departamento de endocrinología infantil del Instituto Nacional de Endocrinología. Se dividieron en dos grupos iguales y se trataron con enantato de testosterona: el grupo 1 con 100 mg mensual durante 6 meses, y el grupo 2 con 100 mg quincenal durante tres meses respectivamente. Se realizó prueba de sensibilidad a la insulina con determinación de GH en ayunas y como respuesta a la hipoglicemia,

- * Especialista de I grado en endocrinología. Jefe del departamento de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil Sancti Spiritus.
- ** Endocrinólogo pediatra. Investigador titular. Instituto Nacional de Endocrinología. Hospital infantil "Pedro Borrás".

antes y después del tratamiento y se compararon con los resultados de 10 niños puberales normales. Se encontró en los dos grupos con RCCD antes del tratamiento valores en ayunas y "pico" de GH ($\bar{x} \pm DS$ ng/ml) muy por debajo de los valores del grupo control ($11,4 \pm 1,4$ ayunas, $28,5 \pm 3,3$ "pico"); grupo 1 ($6,8 \pm 1,03$ ayunas, $8,6 \pm 0,97$ "pico"), grupo 2 ($5,8 \pm 0,6$ ayunas, $6,9 \pm 2,02$ "pico"). Mientras ambos grupos mejoran sus niveles en ayuna y "pico" después del tratamiento con testosterona, grupo 1 (ayunas $10,6 \pm 1,39$ "pico" $23 \pm 3,79$), grupo 2 (ayunas $10,6 \pm 1,28$ "pico" $25,1 \pm 4,56$), siendo significativas las diferencias con los niveles pretratamiento ($p < 0,001$ ayunas, ($p < 0,0001$ "pico"). Los incrementos en la liberación de GH se acompañaron en aumento de la velocidad de crecimiento lineal y de la maduración ósea y el desarrollo sexual. Los incrementos en la maduración ósea fueron superiores a los obtenidos para la talla, pero no excedieron la edad cronológica. Se concluye que en la RCCD existe una disminución en la liberación de GH que se normaliza con la administración de testosterona, por lo que no se debe hacer el diagnóstico de déficit de GH en el varón en edad puberal si previamente no se administra testosterona. Además, el uso del enantato de testosterona en dosis de 100 mg/mes/6 meses, con el fin de iniciar la pubertad y el estirón puberal, puede ser útil en aquellos niños con RCCD y gran preocupación por su talla y desarrollo sexual.

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) constituye una entidad bien definida y es la causa más frecuente de baja talla y retraso puberal.¹⁻⁴ Estudios recientes han demostrado que en algunos varones con RCCD hay bajos niveles plasmáticos de hormona de crecimiento (GH), así como pobre liberación de ésta a los estímulos habituales (*stress*, hipoglicemia inducida por insulina, arginina, etc.), mientras la administración de andrógenos durante la pubertad aumentan los niveles plasmáticos de GH y su liberación a estos estímulos.⁵⁻⁸

Esta observación sugiere que la testosterona desempeña cierta función en la liberación de GH durante la pubertad.

En el presente trabajo nos proponemos valorar en un tiempo limitado los efectos del enantato de testosterona sobre la liberación de GH en niños con RCCD, así como su influencia sobre el crecimiento lineal, la maduración ósea y el desarrollo sexual, con el propósito de adquirir nuestra propia experiencia en el uso de esta hormona.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 20 niños varones de la consulta especial de crecimiento del departamento de endocrinología infantil del Instituto Nacional de Endocrinología.

Se escogieron los niños que tenían las siguientes condiciones: diagnóstico de RCCD, con un seguimiento por nuestro equipo de trabajo durante un período menor de 2 años previos al inicio de la investigación, edad entre 13,5 y 14,5 años y genitales prepuberales (estadio 1 de Tanner).²

Se excluyeron niños con: malformaciones somáticas o sexuales, cromatina positiva, parasitismo, malnutrición, enfermedades crónicas o a repetición, procesos sistémicos, endocrinopatías, administración de medica-

mentos y hormona, enfermedad de la madre en el embarazo, trauma obstétrico, bajo peso al nacer, prematuridad y otras alteraciones, factores capaces de influir en la talla del paciente.

Se consideró como RCCD a aquellos que tuvieran edad talla (ET) y edad ósea (EO), de dos a cuatro años inferiores a la edad cronológica y ausencia de caracteres sexuales secundarios de acuerdo con los patrones nacionales.⁹

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de 10 niños de forma aleatoria:

Grupo 1: niños con tratamiento, utilizando 100 mg de testosterona por vía im, una vez al mes durante seis meses.

Grupo 2: niños con tratamiento, utilizando 100 mg de enantato de testosterona por vía im, una vez cada 15 días durante tres meses.

A los grupos 1 y 2 se les realizó la prueba de hipoglicemia inducida por insulina, al inicio y al final del tratamiento con enantato de testosterona. Se le hicieron controles de su ritmo de crecimiento, maduración ósea¹⁰ y desarrollo sexual durante los seis meses que duró la investigación.

Prueba de liberación de GH como respuesta a hipoglicemia inducida por insulina

Los pacientes permanecieron en ayunas desde las 8:00 pm del día anterior, descansando en posición de decúbito supino con un trocar colocado en vena cubital. La hipoglicemia se indujo por la administración de 0,1 U de insulina cristalina por kg de peso corporal, por vía endovenosa y se realizaron extracciones de sangre para determinar niveles de GH y glicemia a los 20, 30 y 60 minutos.

En todas las pruebas se obtuvo una reducción de 50% o más, en los niveles de glicemia en ayunas. La glicemia se determinó por el método de hexoquinasa¹¹ y la GH por el método de doble anticuerpos de Hales y Randle, modificado en el Instituto Nacional de Endocrinología.¹² Se tomó como respuesta normal la de 10 niños sanos en edad puberal.

RESULTADOS

El cuadro I muestra valores plasmáticos de GH en ayunas y "pico" obtenidos en los grupos 1 y 2 antes y después de la administración de enantato de testosterona, así como en el grupo control. El valor "pico" se obtuvo en todos los niños a los 30 minutos después de administrada la insulina.

Todos los pacientes tratados con enantato de testosterona incrementaron sus niveles plasmáticos de GH, tanto en ayunas como en su respuesta a la hipoglicemia por insulina ($p < 0,001$, $p < 0,0001$).

Los cuadros II, III y IV muestran los efectos que sobre el crecimiento lineal, la maduración ósea y el desarrollo sexual ha tenido la administración de enantato de testosterona. En el cuadro II se observa un incremento significativo en la talla durante la administración de andrógenos en ambos grupos ($p < 0,05$), con un incremento mayor para el grupo 1 ($p < 0,05$).

CUADRO I

LIBERACION DE GH A LA HIPOGLICEMIA EN RCCD ANTES Y DESPUES DE ENANTATO DE TESTOSTERONA

Grupo (n=10) (Edad años = $\bar{x} \pm DS$)	GH ($\bar{x} \pm DS$) mg/ml plasma	
	Ayunas	"pico"
Control (14,05 \pm 0,41)	11,4 \pm 1,4	28,5 \pm 3,3
Grupo 1 (14,11 \pm 0,42)	(a) 6,8 \pm 1,03 (b) 10,6 \pm 1,39*	8,6 \pm 0,97 23 \pm 3,79**
Grupo 2 (14,12 \pm 0,41)	(a) 5,8 \pm 1,6 (b) 10,6 \pm 1,28*	6,9 \pm 2,02 25,1 \pm 4,56**

(a) antes de testosterona* p < 0,001

(b) después de testosterona** p < 0,0001

CUADRO II

INCREMENTO EN TALLA (CM/SEMESTRE)

Grupo (n=10)	ΔT_1 $\bar{x} \pm DS$	ΔT_2 $\bar{x} \pm DS$
Grupo 1	1,5 \pm 1,9	4,12 \pm 1,0*
Grupo 2	1,6 \pm 1,5	3,3 \pm 1,0*

ΔT_1 incremento 2 años anteriores

ΔT_2 incremento 6 meses tratamiento

* p < 0,05

El cuadro III muestra los incrementos de la maduración ósea significativamente mayor que los que encontramos para la talla, pero sin exceder la edad cronológica (p < 0,01).

En el cuadro IV se observa cómo todos los niños con un desarrollo sexual prepuberal (estado 1, Tanner) alcanzan los estados 2 y 3, durante la investigación.

CUADRO III

INCREMENTO DE LA EDAD OSEA (Δ EO) EN RELACION CON LA EDAD TALLA (Δ ET) DURANTE EL TRATAMIENTO (EXPRESADO EN AÑOS)

Grupo (n = 10)	EO $\bar{x} \pm DS$	ET $\bar{x} \pm DS$
Grupo 1	1,72 \pm 0,75	0,78 \pm 0,18**
Grupo 2	1,76 \pm 0,85	0,61 \pm 0,20**

** P < 0,01

CUADRO IV

MODIFICACIONES DEL DESARROLLO SEXUAL A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

Grupos (n = 10)	Estadio desarrollo sexual (Tanner)				
	1	2	3	4	5
Grupo 1 (a)	10				
(b)	—	7	3		
Grupo 2 (a)	10				
(b)	—	6	4		

(a) pretratamiento.

(b) postratamiento.

COMENTARIOS

Nuestro resultado muestra que en los varones con RCCD, la administración de enantato de testosterona mejora los niveles de liberación de GH, tanto en la hipoglicemia insulínica como en el estado basal. Resultados similares encontraron otros autores.⁵⁻⁷

Trabajos de *Finkelstein y colaboradores*¹³ apoyan estas observaciones al estudiar la liberación de GH durante el día y en los períodos de sueño en las distintas etapas de la vida y encontrar cambios relacionados con la edad puberal que pueden ser mediados por los andrógenos. El mecanismo por el que los andrógenos mejoran la liberación de GH no ha sido aclarado aún y se han sugerido diferentes explicaciones, tales como: acción directa sobre la hipófisis,¹⁴ o a través del hipotálamo,¹⁵ o mediante su interconversión en estrógenos,⁶ que constituyen un poderoso estímulo para la liberación de GH; sin embargo, la utilización de metil-testosterona y andrógeno que no se interconvierte en estrógeno, favorece de manera inequívoca la liberación de GH.⁷ Por lo que la administración de testosterona es útil en el diagnóstico de los déficit de GH en la edad puberal.

En nuestros pacientes la mejoría en los niveles de GH se acompañaron de un evidente incremento de la velocidad de crecimiento lineal durante el tratamiento con andrógenos, lo que apoya el criterio de que

la testosterona actúa en el "estirón puberal" con una doble función: mejorando los niveles de liberación de GH y actuando sinérgicamente con estos altos niveles para mantener una función anabólica adecuada.⁷

La mejoría en la talla fue asociada con incremento en la maduración ósea e inicio del desarrollo sexual. Los incrementos en la maduración ósea fueron superiores a los encontrados en la talla durante el período observado, pero no alcanzó la correspondiente a la edad cronológica. El desarrollo sexual se presentó en forma similar a lo que ocurre en la pubertad normal. Con la dosis de 100 mg/mes/6 meses de enantato de testosterona se obtuvieron resultados más fisiológicos al promover mejores incrementos en la talla. Sin embargo, es necesario la valoración a largo plazo de estos pacientes con el fin de medir los efectos del tratamiento sobre la talla final y la función testicular.

Por otra parte, de nuestros resultados se infiere que en el RCCD existe déficit en la liberación de GH que mejora con la administración de testosterona, por lo que no se debe hacer el diagnóstico de déficit aislado de GH a un varón en la edad puberal, si previamente a la prueba no se administra testosterona al paciente en cuestión. Además, consideramos que el uso de enantato de testosterona en dosis de 100 mg/mes/6 meses, con el fin de iniciar la pubertad y el "estirón" puberal, puede ser útil en aquellos niños con RCCD y gran preocupación por el desarrollo físico y sexual.

SUMMARY

González, P.; R. Güell. *Influence of testosterone enanthate on growth hormone releasing in male children with constitutional retarder growth and development (CRGD)*. Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

Twenty male children with diagnosis of CRGD, were studied. Their age range between 13.8 and 14.5 years. Previously they were followed up at the Department of Infantile Endocrinology, National Institute of Endocrinology. They were clustered into two equal groups and were treated with testosterone enanthate: group 1 with 100 mg/monthly during 6 months; group 2 with 100 mg/semi-monthly during 3 months. Before and after treatment insulin sensitivity test with fasting GH determination, as response to hypoglycemia was performed, and results were compared with results of 10 puberal normal children. Before treatment, in both groups with CRGD were found maximal and fasting GH values ($\bar{x} \pm DS$ ng/ml) too much lower than values of control group (fasting: 11.4 ± 1.4 , maximal: 28.5 ± 3.3); group 1 (fasting: 6.8 ± 1.03 , maximal: 8.6 ± 0.97), group 2 (fasting: 5.8 ± 0.6 , maximal: 6.9 ± 2.02). Meanwhile, after treatment with testosterone both groups improve their maximal and fasting levels, group 1 (fasting: 10.6 ± 1.39 , maximal: 23 ± 3.79), group 2 (fasting: 10.6 ± 1.28 , maximal: 25.1 ± 4.56), being significant the differences with pretreatment levels (fasting: $p < 0.001$, maximal: $p < 0.0001$). Increments in GH releasing were associated with increased linear growth, bone maturity and sexual development rates. Increments in bone maturity were higher than those of size, but they did not exceed chronologic age. It is concluded that in the CRGD there is a decreased GH releasing which is normalized with testosterone administration, so GH deficit in puberal boy must not be diagnosed if testosterone is not previously administered. In addition, use of testosterone enanthate, 100 mg/monthly/6 months in order to initiate puberty and puberal "elongating", may be useful in those boys with CRGE, and worried by their size and sexual development.

RÉSUMÉ

González, P.; R. Güell. *Influence de l'énanthate de testostérone sur la libération d'hormone de croissance chez des garçons atteints de retard constitutionnel de la croissance et du développement (RCCD)*. Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

Les auteurs ont étudié 20 enfants avec le diagnostic de RCCD, âgés entre 13,8 et 14,5 ans, qui avaient été suivis pendant deux années dans le département d'endocrinologie infantile de l'Institut National d'Endocrinologie. Les patients ont été distribués en deux groupes similaires et ils ont été traités avec de l'énanthate de testostérone: le groupe 1 avec 100 mg par mois au cours de six mois, et le groupe 2 avec 100 mg tous les quinze jours pendant trois mois. Les malades ont été soumis à l'épreuve de sensibilité à l'insuline avec dosage de la GH à jeun et comme réponse à l'hypoglycémie, avant et après le traitement; les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 10 enfants pubères normaux. Dans le deux groupes atteints de RCCD on a trouvé, avant le traitement, des valeurs à jeun et "pic" de GH ($\bar{x} \pm DS$ ng/ml) très inférieures par rapport aux valeurs du groupe de contrôle ($11,4 \pm 1,4$ à jeun; $28,5 \pm 3,3$ "pic"); groupe 1 ($6,8 \pm 1,03$ à jeun; $8,6 \pm 0,97$ "pic"); groupe 2 ($5,8 \pm 0,6$ à jeun; $6,9 \pm 2,02$ "pic"). Or, les deux groupes ont amélioré leurs niveaux à jeun et "pic" après le traitement par testostérone: groupe 1 ($10,6 \pm 1,39$ à jeun; $23 \pm 3,79$ "pic"), groupe 2 ($10,6 \pm 1,28$ à jeun; $25,1 \pm 4,56$ "pic"), les différences avec les niveaux pré-traitement étant significatives ($p < 0,001$ à jeun et $p < 0,0001$ "pic"). Les accroissements dans la libération de GH ont été accompagnés d'une augmentation de la vitesse de croissance linéaire et de la maturation osseuse et du développement sexuel. Les accroissements dans la maturation osseuse ont été supérieurs aux obtenus pour la taille, mais ils n'ont pas dépassé l'âge chronologique. Les auteurs concluent que dans le RCCD il existe une diminution dans la libération de GH, mais qu'elle devient normale avec l'administration de testostérone, donc on ne doit pas poser le diagnostic de déficit de GH chez le garçon en âge pubertaire si l'on n'administre pas au préalable de la testostérone. En outre, l'emploi de l'énanthate de testostérone en doses de 100 mg/mois/6 mois, en vue de déclencher la puberté et la "poussée" pubertaire, peut être utile chez les enfants avec RCCD qui sont très préoccupés pour leur taille et leur développement sexuel.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilkins, L.: The diagnosis and treatment of endocrino disorders in childhood and adolescence. 3ra. ed., Ed. Charles C. Thomas, Springfield Ill, 1965.
2. Güell, R.: Temas de endocrinología infantil. La Habana, Instituto Cubano del Libro, Ed. Organismos, 1974.
3. Rimoin, D. L.; W. A. Horton: Short Stature. Part II. J Pediat 92: 697, 1978.
4. Bierich, J.: Esteroides anabolizantes y crecimiento. Rev Clin Esp 120: 515, 1971.
5. Zachmann, M.; A. Prader: Anabolic and androgenic effect of testosterone in sexually immature boys and its dependency on growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 30: 85, 1970.
6. Illig, R.; A. Prader: Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 20: 615, 1970.
7. Martin, L. G. et al.: Effect of androgen on growth hormone secretion and growth in boys with short stature. Acta Endocrinol 91: 201, 1979.
8. Martin, L. G. et al.: Growth hormone secretion enhanced by androgens. J Clin Endocrinol Metab 28: 425, 1968.
9. Jordán, J.: Desarrollo humano en Cuba. La Habana, Edición Científico-Técnica, 1979.
10. Greulich, W. W.; S. I. Spyle: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2da. ed. Stanford Univ Press, 1959.
11. Schmidt, F.: Método automatizado del autoanalizador Technicon MT-II Klin. WSCHR 38: 1244, 1961.

12. *González del Arbol, T.*: Radioinmunoensayo de la hormona de crecimiento. Trabajo de diploma INEM, 1976.
13. *Finkestein, J. W. et al.*: Age related change in the Twenty Four-Hours spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 665, 1972.
14. *Deller, J. J. et al.*: Growth hormone- studies in growth retardation. Therapeutic response to administration of androgen. *Calif Med* 104: 359, 1966.
15. *Abrams, R. L. et al.*: Hypothalamic regulation of growth hormone secretion. *J Clin Invest* 43: 1243, 1964.

Recibido: 25 de junio de 1983.

Aprobado: 25 de agosto de 1983.

Dr. *Pedro González*

Departamento de endocrinología infantil.

Hospital Infantil Sancti Spiritus.