

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS SOBRE LA ABSORCION DE HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANO

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Dr. Francisco Carvajal*, Caridad Sánchez** y Dr. Ricardo Güell***

Carvajal, F. et al.: *Consideraciones terapéuticas sobre la absorción de hormona de crecimiento humano.*

Se estudia la absorción de hormona de crecimiento humano (HGH) en 11 pacientes hipofisarios, con edades entre 10 y 18 años ($X \pm DE$ 14,9 \pm 2,6 años). A todos los pacientes se les administró a las 8 a.m. 4 unidades internacionales de HGH (crescormón) y se obtuvieron muestras de sangre para medir la hormona de crecimiento a los -30 y 0 minutos y a las 2,4,6,8,10,24 y 48 horas de administrado el medicamento. En esta prueba se evaluó inicialmente la vía intramuscular y un mes después la vía subcutánea. Al analizar los resultados no se encontraron diferencias significativas al comparar en cada momento del estudio los valores encontrados en las diferentes vías utilizadas ni al evaluar el incremento mayor alcanzado entre ambas vías. Además, se señala que ya a las 24 horas de administrada la HGH se encuentran valores plasmáticos similares a las cifras basales. Basados en nuestros resultados consideramos adecuado administrar la HGH diariamente, así como preferimos utilizar la vía intramuscular.

Aunque hace más de 2 décadas que se utiliza el tratamiento con hormona de crecimiento humano (HGH) en los pacientes con este déficit hormonal, la mayoría de las investigaciones en esta dirección se han orientado a seleccionar pruebas que faciliten un diagnóstico precoz y adecuado¹⁻⁵ así como a exponer los logros terapéuticos (mejoría del crecimiento, etcétera).⁶⁻⁸ Sin embargo, son escasos los estudios farmacológicos realizados con el propósito de investigar la absorción de HGH.

Es por eso nuestro interés evaluar este aspecto en un grupo de niños con deficiencias de HGH, con el fin de que nuestros resultados sirvan para mejorar el esquema terapéutico utilizado.

MATERIAL Y METODO

Se estudian 11 pacientes, 7 masculinos y 4 femeninos, con edades entre 10 y 18 años ($\bar{X} \pm DE$ 14,9 \pm 2,6 años) atendidos en el Departamento de Endocrinología Infantil del Instituto Nacional de Endocrinología con diagnóstico de baja talla hipofisaria en los cuales se ha detectado deficiencia absoluta o total de hormona de crecimiento.

El diagnóstico de deficiencia absoluta o total de HGH se basó en los siguientes requisitos: 1ro. Cuadro clínico compatible con baja talla hipofisaria, 2do. Deficiencia de HGH

* Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Departamento de Endocrinología Infantil.

** Licenciada en Farmacología.

*** Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular.

comprobada en las pruebas de clonidina y de la hipoglicemia inducida por la insulina, 3ro. Valores picos durante las pruebas anteriormente mencionadas $\leq 270 \text{ pmol/L}$ ($\leq 6 \text{ ng/mL}$).

Debido a que todos los pacientes tenían tratamiento previo con hormona de crecimiento humano, esta terapéutica fue suspendida 1 mes anterior al inicio de esta investigación.

La prueba de absorción de HGH se realizó en todos los niños evaluados de la siguiente forma: el día del estudio se pasó un trocar en la vena antecubital a las 6 a.m. A las 8 a.m. de ese día se administraron 4 unidades internacionales de HGH y se obtuvieron muestras de sangre a los -30 y 0 minutos. Para esta prueba se evaluó inicialmente la absorción de HGH por vía intramuscular y posteriormente se repitió el estudio 1 mes después, pero utilizando la vía subcutánea. Siempre el medicamento administrado fue hormona de crecimiento humano (crescormón, de los laboratorios Kabi-Suecia). En las muestras de sangre se midió la hormona de crecimiento por la técnica de doble anticuerpo de Hales y Randle,⁹ la cual fue realizada en el Laboratorio de Diabetes del Instituto Nacional de Endocrinología.

Para obtener el incremento de hormona de crecimiento se restó al valor del pico de HGH evaluado el promedio de las cifras basales.

Para el procesamiento estadístico se utilizó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney y la prueba t pareada con nivel de significancia de α 0,05.

RESULTADOS

Se estudiaron 11 pacientes. 7 masculinos y 4 femeninos, con edades entre 10 y 18 años ($\bar{X} \pm \text{DE}$ 14,9 \pm 2,6 años), 3 entre 10 y 12 años (1 masculino y 2 femeninos), 3 entre 13 y 15 años (2 masculinos y 1 femenino) y 5 entre 16 y 18 años (4 masculinos y 1 femenino).

Al evaluar los niveles de hormona de crecimiento durante la administración subcutánea de HGH (tabla 1, figura) observamos que a los -30 y 0 minutos de la prueba, existían valores de $\bar{X} \pm \text{DE}$ 114 \pm 52 y 101, 6 \pm 36 pmol/L respectivamente; posterior a la administración de la hormona, se comprobaron cifras que aumentaron progresivamente, que tenían su máxima expresión a las 6 horas; ya a las 24 y 48 horas observamos cifras muy parecidas a las basales. Además, al evaluar el incremento de HGH, observamos que éste es mayor a las 6 horas con valores promedio de 1 407,1 pmol/L ($p < 0,01$). Al estudiar los valores de hormona de crecimiento durante la administración intramuscular de HGH (tabla 2, figura) observamos que a los -30 y 0 minutos de la prueba existían valores de $\bar{X} \pm \text{DE}$ 135,4 \pm 63,7 y 114,2 \pm 59,8 pmol/L respectivamente; posterior a la administración de la hormona se comprobaron cifras que aumentaron progresivamente; tenían su máxima expresión a las 6 horas; ya a las 24 y 48 horas existían cifras muy parecidas a las basales. Además, al evaluar el incremento de la HGH durante esta vía observamos que éste es mayor a las 6 horas y se comprobaron valores promedio de 1 737,6 pmol/L ($p < 0,01$) sin embargo, no se encontró diferencia significativa ($p > 0,05$) al comparar en cada momento del estudio los valores encontrados en las diferentes vías utilizadas (intramuscular y subcutánea) ni al evaluar el incremento mayor alcanzado entre ambas vías ($p > 0,02$) (tablas 1 y 2; figura).

Tabla 1. Niveles de hormona de crecimiento* durante la administración subcutánea de hormona de crecimiento humano

Pacientes	Minutos		Horas						
	-30	0	2	4	6	8	10	24	48
1	135	112,5	180	247,5	585	585	427,5	112,5	112,5
2	112,5	112,5	180	135	112,5	135	112,5	90	57,5
3	67,5	67,5	247,5	1 035	1 800	1 800	1 215	90	67,5
4	90	90	135	180	270	135	90	225	112,5
5	90	45	76,5	900	900	900	1 350	112,5	90
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	184,5	180	630	900	1 215	1 215	1 120	256,5	58,5
8	207	112,5	900	2 610	3 375	2 205	990	216	117,5
9	-	91	3 450	3 632	1 852	590	409	91	91
10	54	120	1 510	4 950	3 160	550	730	130	92
11	86	85	770	145	1 880	1 500	930	24,9	29,5
\bar{X}	114	101,6	876,7	1 473,4	1 514,9	961,5	742,4	134,8	83,8
DE	52	36,1	1 001,3	1 687,1	1 122,6	701	460	73,4	28

* pmol/L.

Tabla 2. Niveles de hormona de crecimiento* durante la administración intramuscular de hormona de crecimiento humano.

Pacientes	Minutos		Horas						
	-30	0	2	4	6	8	10	24	48
1	157,5	135	540	2 025	1 440	382,5	27,5	135	112,5
2	90	45	135	135	112,5	112,5	112,5	90	67,5
3	45	67,5	675	337,5	2 250	1 620	1 035	90	90
4	112,5	67,5	90	180	382,5	922,5	292,5	112,5	112,5
5	225	135	450	1 800	1 800	778,5	315	90	67,5
6	45	67,5	427,5	2 205	2 385	1 102,5	517,5	67,5	67,5
7	181,6	136	586	1 076	3 632	585	545	363	-
8	157,5	247,5	1 035	2 520	2 295	2 160	765	261	180
9	225	-	1 755	2 925	2 115	1 170	585	135	-
10	91	91	454	1 215	1 575	1 260	720	136	91
11	160	150	990	1 930	2 500	1 480	730	160	140
\bar{X}	135,4	114,2	648,8	1 486,2	1 862,4	1 052,9	549,5	149	103,1
DE	63,7	59,8	469,9	966,1	986,3	385,5	259,4	87,9	38

* pmol/L.

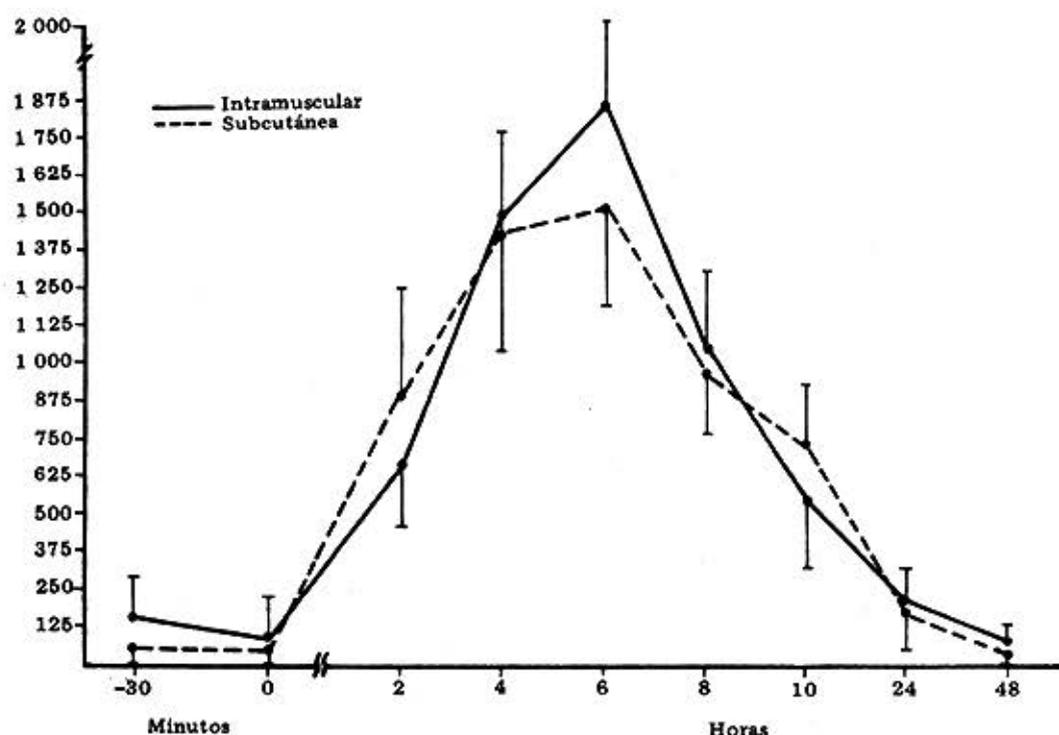


Figura. Niveles de hormonas de crecimiento según las diferentes vías evaluadas (intramuscular y subcutánea).

DISCUSION

Hasta la actualidad es ampliamente aceptada la efectividad del tratamiento con HGH en los niños con baja talla hipofisaria. Sin embargo, no existe un criterio único terapéutico, ya que se utilizan diferentes esquemas de tratamiento, clásicamente se plantea 12 unidades internacionales (IU) a la semana (4 IU 3 veces a la semana por vía intramuscular), otros autores¹⁰ prefieren ciclos de varios meses de tratamiento, intercalados con períodos sin éste. También *Guyda et al.*¹¹ en 1980, demostraron la efectividad de dosis pequeñas. Recientemente *Kastrup y Christiansen*^{12,13} al evaluar estos aspectos consideran que estos regímenes terapéuticos representan el intento de utilizar las ventajas de concentraciones limitadas de hormona de crecimiento aunque no necesariamente simbolizan las dosis óptimas a alcanzar.

Consideramos que para evaluar las dosis necesarias a administrar de HGH se debe conocer el nivel de producción diaria de estas hormonas.

Es aceptado que en un niño con $1 m^2$ de superficie corporal se produzca aproximadamente 0,5 mg (1 unidad internacional) o 15 mcg/kg de peso/día de HGH; al partir de este criterio, lo lógico sería orientar la administración diaria de hormona de crecimiento y no la forma como está establecido por los diferentes esquemas terapéuticos.

Nuestros resultados apoyan lo antes señalado, ya que a las 24 horas de administrada la HGH existen valores plasmáticos muy similares a las cifras basales. *Kastrup y Christiansen*^{12,13} al evaluar la absorción y administración de hormona de crecimiento humano en 15 pacientes hipofisarios llegan a la misma conclusión y recomiendan utilizar inyecciones de 1 ó 2 unidades internacionales/m² de superficie corporal administrada en la noche y por vía subcutánea.

Otro aspecto importante poco evaluado es la vía de administración de la HGH. *Cortes*,¹⁴ en 1980, al estudiar niveles plasmáticos de HGH en conejos después de la administración subcutánea de HGH encuentra una respuesta favorable en aquellos animales en que se utilizó gelatina como medio de retraso de la solución en vez del grupo en que se evaluó la solución amortiguadora de glicina y además, señala que la preparación con el medio de gelatina promovía mejor crecimiento en ratas hipofisectomizadas. *Kastrup y Christiansen*, en 1983,¹² al evaluar las vías intramuscular y subcutánea de administración de HGH encuentran iguales resultados por lo que, como hemos señalado anteriormente, enfatizan en la utilidad de la vía subcutánea, aunque señalan la posibilidad de riesgo de desarrollar anticuerpos anti HGH.

Por otro lado, *Underwood et al.*¹⁵ comprobaron la aparición de cambios lipotróficos y títulos elevados de anticuerpos anti HGH en 2 pacientes tratados con inyecciones subcutáneas de esta hormona.

En nuestro estudio no encontramos cambios importantes al evaluar la diferencia encontrada entre las vías intramuscular y subcutánea, por lo que no podemos recomendar que una vía sea mejor que la otra, sin embargo sobre la base de lo encontrado por otros autores en relación con la presencia de cambios lipotróficos y de anticuerpos anti HGH al utilizar la vía subcutánea opinamos que hasta que se demuestre lo contrario la vía intramuscular es la adecuada.

SUMMARY

Carvajal, F. et al.: Therapeutic considerations on human growth hormone absorption.

Human growth hormone absorption (HGH) is studied in 11 hypophyseal patients, their age ranging from 10 to 18 years ($X \pm SD$ 14,9 \pm 2,6 years). All patients are administered 4 international units of HGH (crescormón) at 8.00 AM blood samples were taken to measure growth hormone at -30 and 0 minutes and at 2, 4, 6, 8, 10, 24 and 48 hours following drug administration. This test initially evaluated the intramuscular route and one month later the subcutaneous route. In analyzing the results no significant differences are found in the comparison of the values found in the different routes used at each time of the study, neither in the evaluation of the larger increase reached between the two routes. In addition, it is noted that 24 hours following HGH administration, plasma values similar to baseline figures are found. Based on our results we consider appropriate to administer HGH on a daily basis, preferably by the intramuscular route.

RÉSUMÉ

Carvajal, F. et al.: Considérations thérapeutiques à propos de l'absorption d'hormone de croissance humaine.

L'absorption d'hormone de croissance humaine (HGH) est étudiée chez 11 malades hypophysaires, âgés entre 10 et 18 ans ($X \pm DE$ 14,9 \pm 2,6 ans). A 8 heures du matin, tous les malades ont reçu 4 unités internationales d'HGH (crescormon); des prélèvements de sang ont été faits en vue de faire le dosage d'hormone de croissance à -30 et 0 minutes et la 2e, 4e, 6e, 8e, 10e, 24e et 48e heures après l'ad-

ministración del medicamento. Dans cette épreuve on a évalué initialement la voie intramusculaire et un mois après la voie sous-cutanée. L'analyse des résultats n'a pas montré de différences significatives lors de comparer à chaque moment de l'étude les valeurs rencontrées dans les différentes voies utilisées, ni lors d'évaluer l'accroissement le plus marqué atteint entre les deux voies. Il est en plus signalé qu'à la 24e heure de l'administration de l'HGH il est observé des valeurs plasmatiques similaires aux chiffres de base. A partir de ces résultats on considère adéquat l'administration de l'HGH tous les jours, de même que l'utilisation de la voie intramusculaire.

BIBLIOGRAFIA

1. Gil-Ad, I.; R. Topper; Z. Laron: Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet* II: 278, 1979.
2. Buckler, J.: Exercise as a screening test for growth hormone release. *Acta Endocrinol* 69: 219, 1979.
3. Eddy, R. et al.: Human growth hormone release. Comparison of provocative test procedures. *Am J Med* 56: 179, 1974.
4. Carvajal, F.; J. González; R. Güell: Evaluación de las pruebas de ejercicio, clonidina e hipoglucemia inducida por la insulina en niños con deficiencia de hormona de crecimiento. *Rev Cubana Pediatr* (en prensa).
5. Carvajal, F.: Hormona de crecimiento humana. Algunos aspectos fisiológicos y patológicos de interés. Seminario de Nutrición Experimental ISCB "Victoria de Girón", 1985.
6. Carvajal, F.; J. González; R. Güell: Tratamiento de la baja talla hipofisaria con hormona de crecimiento humana. *Rev Cubana Pediatr* (en prensa).
7. Lenko, H.; S. Leisti; J. Perheentupa: The efficacy of growth hormone in different types of growth failure. *Eur J Pediatr* 138: 241, 1982.
8. Tanner, J. et al.: Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children. *Arch Dis Child* 46: 765, 1971.
9. Hales, C. N.; O. J. Randle: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem J* 88: 137, 1963.
10. Laron, Z.; A. Pertzalan; Z. Josefsberg: A retrospective view on intermittent growth hormone therapy in Ranke, M. B.; Bierich J. R., Growth Hormone Deficiency. Edit Urban Schwarzenberg, 1983. P. 145.
11. Guyda, H. et al.: Medical Research Council of Canada. Therapeutic trial of human growth hormone. First 5 year of therapy. *CMA J* 112: 1301, 1975.
12. Kastrup, K. W.; J. S. Christiansen: Absorption and administration of human growth hormone in Ranke, M. B.; Bierich, J. R. Growth Hormone Deficiency. Edit Urban-Schwarzenberg, 1983. P. 87.
13. Kastrup, K. W. et al.: Increased growth rate following transfer to daily administration from three weekly injections of HGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinol* 104: 148, 1983.
14. Cores, P. M. et al.: Dose regimens of human growth hormone: effects of continuous and of a gelatin vehicle on growth in rats and rate of absorption in rabbits. *J Endocrinol* 87: 303, 1980.
15. Underwood, L. E.; S. J. Voina; J. J. Van Wyk: Restoration of growth by human growth hormone (Roos) in hypopituitary dwarfs immunized by other human growth hormone preparations: clinical and immunological studies. *J Clin Endocrinol Metabol* 38: 288, 1974.

Recibido: 1ro. de abril de 1986. Aprobado: 11 de mayo de 1986.

Dr. Francisco Carvajal. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y C, Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.