

**DETERMINACIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINO-SÍMIL1
EN NIÑOS TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO: ESTUDIO
COMPARATIVO UTILIZANDO DOS INMUNOENSAYOS
COMERCIALES**

Alvarez, María Julia - Páez Núñez, Alejandra - Schvab, Gisel - Muñoz, Liliana- Miras,
Mirta

Centro Privado de Endocrinología Infanto- Juvenil CRECER

Conflicto de interés: los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Correspondencia: María Julia Alvarez- Centro Privado de Endocrinología Infanto
Juvenil Crecer- Balcarce 454 P.B. B. Nueva Córdoba. Córdoba Capital. Teléfono:
4256213.

mail: julialvarez_@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Durante el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHR), el incremento del factor de crecimiento insulino-símil 1 (IGF-1) puede predecir la respuesta al mismo. El ajuste de dosis en función de sus niveles aumenta los beneficios del reemplazo y minimiza los efectos adversos asociados con la falta o exceso de hormona de crecimiento (GH). Sin embargo, su determinación se ve influenciada por diversos aspectos, existiendo discrepancias en los resultados obtenidos con los distintos inmunoensayos. En pediatría, para independizarnos de estas variables los valores absolutos se transforman en *score* de desvío estándar (SDS). **Objetivos:** - Comparar valores absolutos de IGF-1 en niños bajo tratamiento con GHR obtenidos por un método quimioluminiscente (ICMA) y otro inmunoradiométrico (IRMA). - Comparar valores de IGF-1 por ICMA e IRMA expresados en SDS según estadio de Tanner. **Materiales y métodos:** En 62 muestras de niños bajo tratamiento con GHR se determinó IGF-1 por ICMA e IRMA. Los SDS fueron calculados con la población de referencia de los fabricantes. Análisis estadístico: Test-t y Wilcoxon; correlación de Pearson y Spearman; concordancia de Bland y Altman y regresión de Passing Bablok. $p < 0,05$ significativo. **Resultados:** Existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores absolutos de IGF-1, aunque clínicamente irrelevante. Los valores de SDS IGF-1 obtenidos por ICMA fueron más altos pero constante en todo el rango estudiado pudiendo aplicarse un factor de conversión. **Discusión y conclusión:** Los valores absolutos de IGF-1 por ICMA e IRMA fueron comparables y las metodologías intercambiables, no así los SDS IGF-1, debido posiblemente a influencias de la etnia, tamaño muestral y factores analíticos. Es conveniente utilizar en pediatría una misma metodología, aunque se disponga de valores de referencia propios para el cálculo de SDS IGF-1, y considerar que existe variabilidad en la sensibilidad de respuesta de IGF-1 según la condición clínica del paciente.

Palabras claves: Factor de crecimiento insulino-símil 1, hormona de crecimiento, hormona de crecimiento recombinante, déficit de hormona de crecimiento, comparación metodológica, *score* de desvío estándar.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico bioquímico de los trastornos del crecimiento se realiza mediante la medición en suero de las principales hormonas del eje somatotropo: la hormona de crecimiento o somatotropina (GH), el factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1) y algunas de sus proteínas transportadoras, como la proteína 3 transportadora del IGF-1 (IGFBP-3) o la subunidad ácido-lábil (ALS) (1).

En plasma, más del 90% del IGF-1 circula unido a un complejo ternario de 150 kDa, junto a IGFBP-3 y a la ALS, lo cual prolonga su vida media (2). Se sintetiza principalmente en hígado y en múltiples tejidos bajo la acción de GH, actuando de un modo autocrino-paracrino. Su principal acción biológica es estimular el crecimiento; además potencia la acción de la insulina y regula la proliferación celular (1,3,4).

IGF-1 es el principal mediador de las acciones de GH. Se ha demostrado una correlación positiva entre la secreción integrada de GH durante las 24 horas y las concentraciones séricas de IGF-1 tanto en niños (prepuberales y puberales) y en adultos sanos, como en algunas patologías tales como deficiencia de GH (GHD) o acromegalia antes y durante el tratamiento (5).

Estos hallazgos constituyen la justificación científica para el uso de IGF-1 en suero como marcador de la secreción espontánea de GH. Se ha propuesto su determinación para el diagnóstico y seguimiento de los distintos desórdenes del crecimiento, y como predictor de respuesta al tratamiento en niños con GHD y talla baja idiopática (ISS) (2, 5).

Durante el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHR), el incremento de IGF-1 puede predecir la respuesta al mismo. El ajuste de dosis en función de los valores de IGF-1 aumenta los beneficios del reemplazo y minimiza los efectos adversos asociados con la falta o exceso de GH (6,7). Sin embargo, existe gran variabilidad en la sensibilidad de respuesta de IGF-1 a la acción de GH en los distintos grupos de pacientes frente a dicho tratamiento (6,8), por lo que es muy importante el monitoreo regular de sus niveles séricos en la terapia de reemplazo con GHR, para asegurar que éstos permanezcan dentro del rango normal para edad y sexo, y así evaluar el cumplimiento y la seguridad del tratamiento a largo plazo con dosis de GHR consideradas suprafisiológicas (9).

La concentración sérica de IGF-1 está influenciada por diversos factores: edad, sexo, estadio puberal y nutricional del paciente, variabilidad biológica interindividual e intraindividual (entre un 10% y un 36% en individuos sanos en un período de 2 a 3 semanas) y algunos factores de riesgo y/o condiciones crónicas, como las asociadas a problemas inflamatorios, nutricionales u otras endocrinopatías (1,9).

Cuando se realizan mediciones de magnitudes que presentan una gran variación de valores en función de la edad y el sexo (medidas antropométricas como talla y peso, o bioquímicas como IGF-1), los resultados obtenidos en un individuo en concreto se deben comparar con los valores obtenidos en una población de referencia que han sido calculados a partir de diferentes estadísticos como la media, la mediana y los percentiles o bien, mediante el cálculo de *score* de desvío estándar (SDS: acrónimo del inglés *Standard Deviation Score*) o puntuación Z (1). En pediatría, para independizarnos de aquellas variables que afectan los niveles de IGF-1, es necesario transformar los valores absolutos en SDS según edad y estadio de Tanner (1,10). Tradicionalmente, las líneas de corte que se utilizan tanto para el diagnóstico de DGH

como para el seguimiento del paciente durante el tratamiento corresponden a ± 2 SDS. Sin embargo, Boquete y col. encontraron en pacientes con DGH la mejor línea de corte (con alta sensibilidad y especificidad), en -1,65 SDS (10).

La determinación de IGF-1 presenta además dificultades metodológicas que pueden disminuir su utilidad clínica. En la actualidad existen grandes discrepancias en los resultados obtenidos con los distintos inmunoensayos dependiendo de su diseño (competitivos o no competitivos), formato (manual o automatizado), tipo de anticuerpo utilizado (monoclonal o policlonal), marca utilizada para su detección (radiactiva, enzimática o quimioluminiscente), método de separación de sus proteínas transportadoras y estándar internacional de referencia con el cual se encuentran calibrados (2,11).

Hace unos años la empresa Siemens discontinuó por tiempo indeterminado la venta de insumos para la determinación de IGF-1 por quimioluminiscencia (ICMA), motivo por el cual nuestro laboratorio adoptó un método manual inmunoradiométrico (IRMA), disponible en el mercado.

Los objetivos de este trabajo fueron:

- Comparar valores absolutos de IGF-1 en niños bajo tratamiento con GHr obtenidos por el método automatizado ICMA utilizado en la rutina y un método manual IRMA, a incorporar en nuestro laboratorio.
- Comparar valores de IGF-1 obtenidos por ICMA e IRMA expresados en SDS según estadio de Tanner, con datos proporcionados por los fabricantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se analizaron 62 muestras de suero de pacientes bajo tratamiento con GHr (27 niñas y 35 niños) con un rango de edad cronológica de 4,3 a 18 años y diagnóstico de GHD o ISS, que ingresaron en forma consecutiva entre el año 2011 y 2015. Los niños fueron evaluados de acuerdo a criterios clínicos, auxológicos y bioquímicos (12). Se excluyeron otras causas de déficit de crecimiento, principalmente hipotiroidismo, enfermedad celíaca, enfermedad sistémica crónica, síndrome de Turner y trastornos óseos. Las muestras fueron alicuotadas y congeladas a -20 °C hasta el momento de su medición.

Las determinaciones de IGF-1 sérico fueron realizadas por ICMA IMMULITE 1 SIEMENS, coeficiente de variación porcentual (CV%) intraensayo 4,3% e interensayo 8,4% y por un método manual sin extracción IRMA IMMUNOTECH BECKMAN, CV% intraensayo 6,3% e interensayo 6,8%, ambos calibrados frente al mismo estándar internacional de referencia WHO 87/518.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas Medcalc e Instat, en versión demo. Los valores absolutos de IGF-1, ambos con distribución gaussiana, se expresaron como media \pm desvío estándar (SD) y los SDS IGF-1 como mediana y rango intercuartílico (25 th – 75 th). Los valores absolutos de IGF-1 de los pacientes

fueron transformados logarítmicamente para obtener sus respectivos SDS de acuerdo al estadio de Tanner y sexo a través de la siguiente fórmula (3): $SDS\ IGF-1: [\log IGF-1 - \log (media\ de\ IGF-1)] / (\log\ media\ SD\ IGF-1)$. Para dicho cálculo se utilizaron los valores de referencia proporcionados por cada fabricante. En el análisis de diferencia de variables cuantitativas entre los dos grupos (ICMA e IRMA), se utilizó un test-t para muestras apareadas y test de Wilcoxon, según corresponda. Para la comparación de los valores absolutos de IGF-1 por ICMA e IRMA y de sus correspondientes SDS IGF-1 se determinó el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman respectivamente y se realizaron los análisis de concordancia de Bland y Altman y de regresión de Passing Bablok, considerándose estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

RESULTADOS

a) Comparación de valores absolutos de IGF-1 por ICMA e IRMA.

En la Tabla 1 se muestran los valores de IGF-1 obtenidos por ICMA e IRMA en niños bajo tratamiento con GHR.

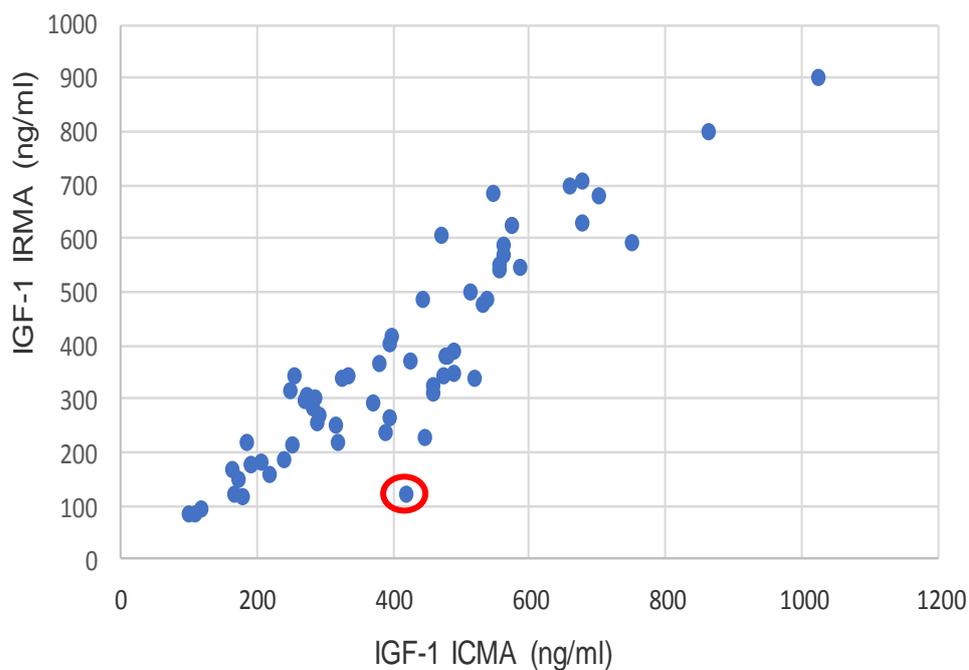
Tabla 1. Valores de IGF-1 obtenidos por ICMA e IRMA.

Variables	ICMA	IRMA	p
N	62	62	
IGF-1 (ng/ml)	408 ± 190	368 ± 193	0,0002

Test-t para muestras apareadas. Datos expresados como media y desvío estándar (SD). ICMA: método quimioluminiscente; IRMA: método inmunoradiométrico.

Los valores absolutos de IGF-1 obtenidos con ambas metodologías se representan en la Figura I. Para el análisis estadístico se eliminó el dato resaltado con círculo por considerarse aberrante.

Figura I: Gráfico de dispersión de los datos. ICMA vs IRMA. (n= 62).



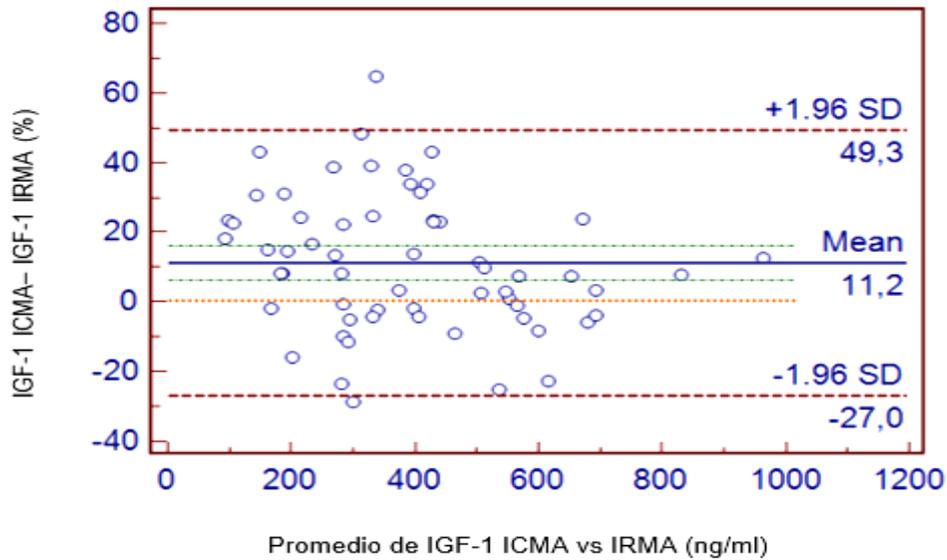
Valores absolutos de IGF-1. ICMA: método quimioluminiscente. IRMA: método inmunoradiométrico.

Para comparar los valores de IGF-1 obtenidos con ambas metodologías se determinó el coeficiente de correlación de Pearson. $r = 0,93$ (IC 95%: 0,88 - 0,96); $r^2 = 0,86$; $p < 0,0001$.

Para determinar el grado de concordancia entre ICMA e IRMA se utilizó el gráfico de Bland y Altman (Figura II). Se representó el promedio de las dos mediciones de IGF-1 (ng/ml) y la diferencia obtenida entre ambas metodologías.

Los datos se distribuyeron homogéneamente alrededor de la línea media y fueron estables en todo el rango de medición. Más del 95,5% de los datos estuvieron dentro de los límites deseables ($\pm 1,96$ SD).

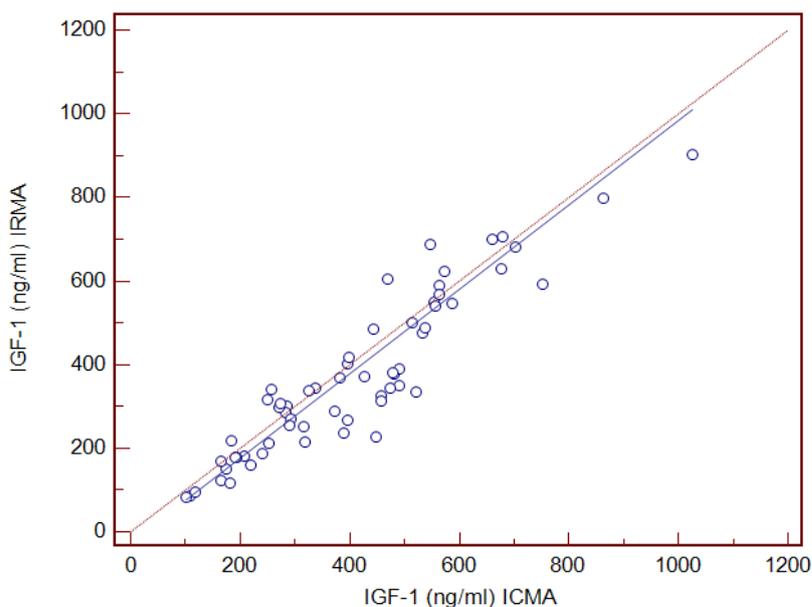
Figura II. Análisis de concordancia de Bland y Altman entre los niveles de IGF-1 por ICMA e IRMA.



Diferencia de las determinaciones de IGF-1 por ICMA e IRMA expresada en porcentaje. La línea horizontal naranja punteada indica el cero "0" de la escala de diferencia, las dos líneas bordó, representan los límites de concordancia, ubicados a 1,96 SD por arriba y por debajo de la línea "0". La línea azul indica el *bias* o corrimiento obtenido en porcentaje entre las mediciones por ambos métodos y las líneas verdes sus IC del 95%. *Bias*: 11,2% (IC: 6,2- 16,2%) Mean: media; SD: desvío estándar.

Teniendo en cuenta las especificaciones de calidad de variabilidad biológica deseable para IGF-1 (que considera un error sistemático permitido del 12%), el *bias* obtenido del 11,2% fue considerado aceptable y, por consiguiente, no es clínicamente relevante en el rango estudiado, lo que implica que ambas metodologías son comparables en valores absolutos e intercambiables.

Figura III. Análisis de regresión de Passing Bablok.



Análisis de regresión de Passing- Bablok. La línea roja punteada corresponde a la recta con ordenada 0 y pendiente 1. La línea azul representa la recta de regresión de los datos. Recta: $y = -26,0982 + 1,0106 x$
 Pendiente: IC 95%: 0,9082 a 1,1139; Ordenada al origen: IC95%: - 67,7089 a 2,6327.

El análisis de regresión de Passing Bablok se representa en la figura III.

Tras obtener la ecuación de la recta, se observa que el intervalo de confianza de la intercepción incluye al 0, por lo que no se observa diferencia sistemática entre los dos métodos. Del mismo modo, el intervalo de confianza de la pendiente incluye al 1, lo que nos indica que no hay una diferencia proporcional entre ICMA e IRMA.

En pediatría, debido a su variación respecto a edad y sexo, no existen valores críticos o niveles de decisión médica de IGF-1 expresados en concentración, sino en SDS IGF-1.

b) Comparación de los SDS IGF-1 por ICMA e IRMA.

En la Tabla 2 se muestran los SDS de IGF-1 según estadio de Tanner, en niños bajo tratamiento con GHr, expresados en mediana y rango intercuartílico (25 th – 75 th).

Tabla 2. Mediana de SDS de IGF-1 según estadio de Tanner.

Variables	ICMA	IRMA	p
N	62	62	
IGF-1 (SDS)	0,61 (0,09 – 1,42)	-0,07 (-0,82 – 0,60)	< 0,0001

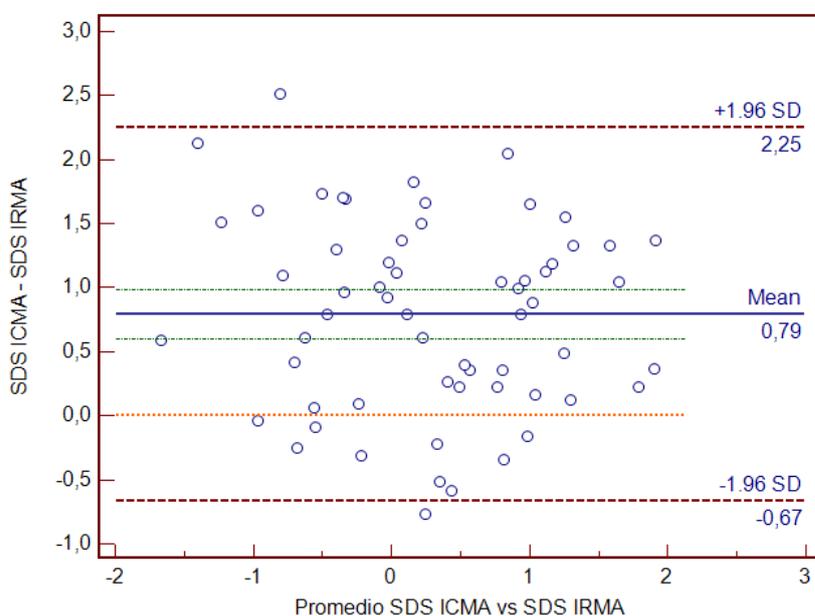
Test de Wilcoxon. Datos de SDS expresados como mediana y rango intercuartílico (25 th - 75 th)

Se determinó el coeficiente de correlación de Spearman, comparando los SDS IGF-1 obtenidos por ambas metodologías. $r = 0,67$ (IC 95%: 0,50 - 0,80); $p < 0.0001$.

Para determinar el grado de concordancia entre ambas metodologías se utilizó el gráfico de Bland y Altman (Figura IV). Se representó el promedio de los SDS IGF-1 con ICMA e IRMA y la diferencia obtenida entre ambas metodologías expresadas en SDS.

Los datos se distribuyeron homogéneamente alrededor de la línea media y fueron estables en todo el rango de medición. Más del 95,5% de los datos estuvieron dentro de los límites deseables ($\pm 1,96$ SD).

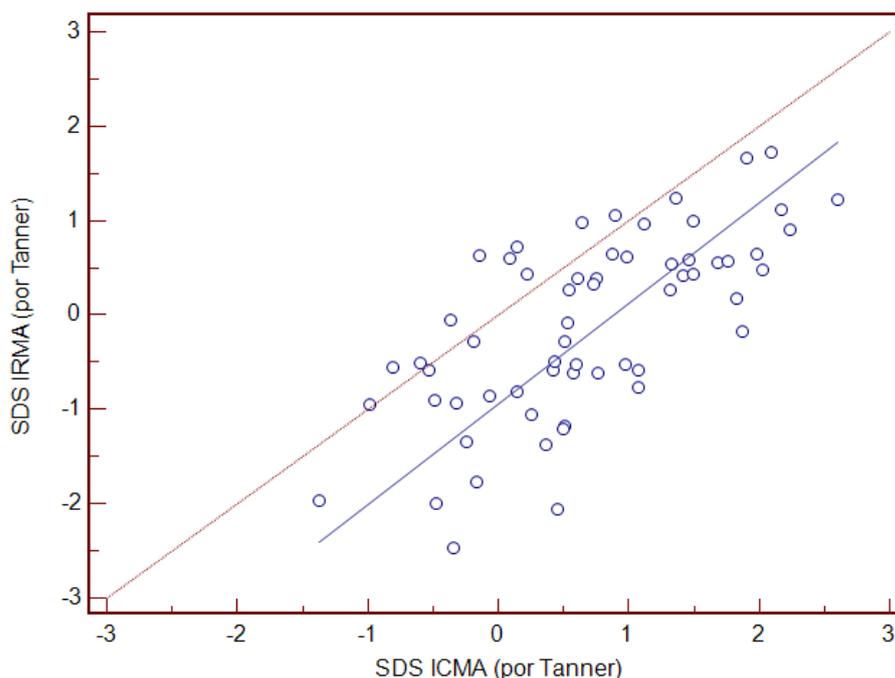
Figura IV. Análisis de concordancia de Bland y Altman entre los SDS IGF-1 por ICMA e IRMA.



Diferencia de las determinaciones de SDS IGF-1 por ICMA e IRMA. La línea horizontal naranja punteada indica el cero "0" de la escala de diferencia, las dos líneas bordó representan los límites de concordancia, ubicados a 1,96 SD por arriba y por debajo de la línea "0". La línea azul indica el *bias* o corrimiento obtenido entre las mediciones por ambos métodos. Las líneas punteadas verdes su IC. *Bias*: 0,79 (IC: 0,60 – 0,98 SDS IGF-1) Mean: media; SD: desvío estándar.

En la actualidad no existen estándares de calidad de SDS IGF-1 que nos permitan determinar si el *bias* obtenido en nuestro trabajo es aceptable o no.

Figura V. Análisis de regresión de Passing Bablok.



Análisis de regresión de Passing- Bablok. La línea roja punteada corresponde a la recta con ordenada 0 y pendiente 1. La línea azul representa la recta de regresión de los datos. Recta: $y = -0,9485 + 1,0663 x$. Pendiente: IC 95%: 0,8238 a 1,3770; Ordenada al origen: IC95%: - 1,0821 a - 0,7498.

Al efectuar el análisis de regresión de Passing- Bablok (Figura V), se observó que los valores de SDS IGF-1 obtenidos por ICMA fueron más altos que los hallados por IRMA. El error sistemático es prácticamente constante en todo el rango estudiado, por lo que la diferencia entre los métodos no es clínicamente significativa, excepto en los valores próximos a los niveles de decisión médica (± 2 SDS como tradicionalmente se utiliza). Esto permite que los resultados obtenidos por un método puedan ser convertidos a otro utilizando un factor de corrección determinado en el rango estudiado. En nuestro trabajo, como era de esperar, no se obtuvieron valores cercanos a -2 SDS IGF-1 debido a que todos los niños se encontraban bajo tratamiento con GHr.

DISCUSIÓN

El monitoreo periódico de los niveles de IGF-1 durante el tratamiento con GHr ha sido recomendado para asegurar que éstos permanezcan dentro del rango normal según la edad y el sexo correspondiente, evitando así efectos adversos. Sin embargo, esta propuesta tiene sus limitaciones debido a que la estandarización de los resultados de IGF-1 se ve influenciada por varios factores que pueden afectar su interpretación dependiendo del inmunoensayo utilizado (procedimiento empleado para remover las

IGFBPs, afinidad por los anticuerpos utilizados y estándar de referencia frente al cual se encuentran calibrados) (9,13).

En nuestro trabajo hemos utilizado dos metodologías con características similares; ambas están calibradas con el mismo estándar de referencia (WHO 87/518) y utilizan igual procedimiento para remover las proteínas transportadoras de IGF-1. Los valores absolutos de IGF-1 que obtuvimos por ICMA e IRMA fueron comparables pudiendo intercambiarse los métodos utilizados. Sin embargo, Boero y col (13) compararon los niveles de IGF-1 en pacientes acromegálicos obtenidos por ICMA e IRMA y obtuvieron discrepancias entre inmunoensayos aparentemente similares a los utilizados en nuestro laboratorio. Junco y col (14) realizaron en el Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires una correlación de tres inmunoensayos con los valores de IGF-1 obtenidos en sueros de niños y adultos sanos observando una alta concordancia entre los dos métodos ICMA utilizados, pero evidenciando una diferencia en los valores absolutos que aumentaba linealmente con la concentración de IGF-1 al compararlos con IRMA. No obstante, los resultados de un método pudieron ser convertidos a otro usando una transformación lineal.

Una posible causa de estas diferencias es que el IRMA utilizado en ambos trabajos mencionados (Diagnostic Sistem Laboratory) separa las proteínas por precipitación con buffer etanol/ácido. La solución ácida facilita la disociación del IGF-1 de sus IGFBPs mientras que el etanol actúa como agente precipitante; de ese modo la fracción no unida de IGF-1 puede cuantificarse en el sobrenadante (15). Sin embargo, con este método se ha visto que IGF-1 puede co-precipitar durante el proceso de centrifugación o quedar algunas IGFBPs residuales principalmente en pacientes diabéticos. Los inmunoensayos empleados en nuestro estudio (tanto IRMA como ICMA), utilizan un mismo método sin extracción proteica agregando exceso del factor de crecimiento insulino-símil tipo 2 (IGF-2) con el propósito de eliminar las interferencias producidas por las IGFBPs. Uno de los inconvenientes de este sistema es que, si el anticuerpo utilizado no tiene alta afinidad por IGF-1 y baja afinidad por IGF-2, se pueden obtener resultados falsos positivos y baja reproducibilidad (13). Por consiguiente, las discrepancias entre ensayos aparentemente similares no son del todo claras y en algunos casos no se puede utilizar un factor de conversión cuando se comparan niveles de IGF-1 por diferentes inmunoensayos (16).

Otra posible causa de discrepancia es la población analizada en los trabajos mencionados, cuya condición clínica no es similar ya que se estudiaron pacientes acromegálicos (13) e individuos sanos (14) pudiendo variar en cada población la sensibilidad de respuesta del IGF-1 a la acción de GH, aspecto que fue observado en niños con GHD e ISS bajo tratamiento con GHr (6).

La guía consenso sobre estandarización y evaluación de los inmunoensayos de IGF-1 (17) aconseja expresar los valores absolutos de IGF-1 en SDS respecto a una población de referencia de la misma edad y sexo, pudiendo de esta forma independizarnos del inmunoensayo empleado (11,17). Sin embargo, los valores de referencia de IGF-1 no siguen una distribución normal, y para calcular el SDS IGF-1 debe realizarse una transformación matemática previa que consiga la normalización de estos datos. El cálculo de SDS IGF-1 debe realizarse a través de hojas de cálculo o mediante programas que nos faciliten esta tarea disponiendo de valores de referencia propios o del fabricante. Para cualquier edad, la normalidad definida como los valores comprendidos entre el percentil 2,5 y el percentil 97,5 se corresponde con las puntuaciones en SDS de -2

SDS y +2 SDS (1). Léger y col (9) desarrollaron un modelo matemático para calcular los SDS IGF-1 según edad, sexo y estadio de Tanner en niños mayores de 6 años utilizando un ensayo inmunoradiométrico (IGF-1 RIACT, Cisbio Bioassays).

En nuestro estudio, al igual que en otros trabajos publicados (18), el cálculo de SDS IGF-1 fue realizado con la población de referencia proporcionada por cada fabricante por no contar con valores de referencia propios. Los resultados expresados en SDS IGF-1 no fueron comparables, siendo más altos los valores obtenidos con ICMA, el inmunoensayo utilizado hasta el momento. Dicha diferencia puede ser significativa cuando el SDS IGF-1 calculado está próximo a los niveles de decisión médica (± 2 SDS como tradicionalmente se utiliza) pudiendo impactar en la decisión diagnóstica o terapéutica. Por ejemplo, un niño de 9 años bajo tratamiento con GHr cuya concentración de IGF1 sea 550 ng/ml, tendrá por ICMA un SDS IGF-1 = 1,44, mientras que por IRMA será de 2,24. Sin embargo, debido a que este aumento es constante a lo largo de todo el rango estudiado, los resultados obtenidos por un método pueden ser convertidos a otro utilizando un factor de corrección.

Un aspecto que los fabricantes de los inmunoensayos disponibles deben tener en cuenta, es cumplir con todos los criterios recomendados por el consenso para la selección de la población de referencia (17), particularmente con respecto a su tamaño, la definición de sujetos sanos y el uso de medicamentos, como anticonceptivos hormonales. En nuestro caso, la población de referencia de los fabricantes tenía diferente tamaño muestral y origen étnico, pudiendo influir dichos aspectos en nuestros resultados.

Teniendo en cuenta estos aspectos, Chanson y col. (18) compararon los SDS IGF-1 de seis ensayos comerciales (entre ellos IRMA e ICMA) utilizando para su cálculo una misma población de referencia estrictamente seleccionada y, en lugar de obtener resultados similares, como era de esperar, hallaron diferencias significativas entre los distintos inmunoensayos. Estos autores obtuvieron una correlación muy pobre cuando compararon los SDS IGF-1 calculados con la población de referencia proporcionada por cada fabricante y su propia población. Si bien el desempeño analítico de estos inmunoensayos es comparable, la explicación más probable es que dichas diferencias obtenidas en los SDS IGF-1 se deban a factores analíticos relacionados con la capacidad de remover las IGFbps y a la especificidad o desempeño del anticuerpo utilizado (18, 19). Esto podría tener implicancias en pacientes con desórdenes que afecten su perfil de proteínas, como la acromegalia y la enfermedad renal crónica.

Mavronati y col (19) también han observado que, cuando los niveles de IGF-1 se encuentran cercanos al límite de la normalidad, la clasificación de los pacientes con desórdenes del crecimiento puede variar de un inmunoensayo a otro. En este contexto, de acuerdo a nuestros resultados y a estudios realizados por otros investigadores (19) no se recomienda tomar decisiones terapéuticas basadas en el cálculo de SDS IGF-1 utilizando diferentes inmunoensayos.

Con respecto a los niños bajo tratamiento con GHr existen pocos estudios sobre SDS IGF-1 publicados en la actualidad y algunos no involucran la evaluación sistemática de los niveles de IGF-1 con un mismo método. Leger y col (9) hipotetizan que variables relacionadas al GHD, entre ellos la naturaleza heterogénea de la enfermedad, podrían contribuir significativamente en el SDS IGF-1 durante el tratamiento. Este estudio fue el primero en demostrar una asociación entre los SDS IGF-1 y la etiología de la deficiencia de GH, con valores significativamente más altos en pacientes con GHD

adquirida, tales como los que presentan craneofaringioma, tumor intracraneal (glioma del nervio óptico, astrocitoma, quiste de Rathke, rhabdomyosarcoma), o irradiación cerebral. También observaron una relación positiva entre los SDS del índice de masa corporal, de talla y de IGF-1 siendo mayor su impacto en niños con GHD no adquirida. Queda por determinar si estas observaciones pueden variar según el método utilizado ya que en este estudio todas las determinaciones de IGF-1 fueron realizadas con un mismo inmunoensayo.

CONCLUSIÓN

Si bien los valores absolutos de IGF-1 obtenidos por ICMA e IRMA fueron comparables, es conveniente realizar el seguimiento de pacientes pediátricos con una misma metodología. Se deben tener en cuenta las diferencias que existen en el desempeño de los inmunoensayos para la evaluación y el monitoreo de los niños con desórdenes de crecimiento, aún cuando se utilicen valores de referencia propios para el cálculo de SDS IGF-1, y considerar que existe variabilidad en la sensibilidad de respuesta de IGF-1 según la condición clínica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Granada Ybern L, Audí Parera L, Leis Sestayo A, Alfayate Guerra R, Aniel Quiroga A, Álvarez García E, Ben Abdelhanin M, Berlanga Escalera E, Casals Mercadal G, Ferrer Costa R, García Lacalle C, López Lazareno N, Rigo Bonnin R, Torregrosa Quesada ME. Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF- 1). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014; 5 (2): 51- 8.
2. Granada ML, Ulied A, Casanueva F, Pico A, Lucas T, Torres E, and Sanmartí A. Serum IGF-I measured by four different immunoassays in patients with adult GH deficiency or acromegaly and in a control population. *Clin Endocrinol.* 2008;68(6): 942-50.
3. Chaler EA, Meazza C, Guercio G, Maceiras M, Rivarola MA, Laarej K, Pagani S, Areny G, Albertini R, Llinares V, Belgorosky A, Bazzola M. Serum IGF-I and IGFBP-3 Reference Values from a Chemiluminescent Assay in Normal Children and Adolescents of Hispanic and Italian Origin: Presence of Sexual Dimorphism in IGF-I Values. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22(12):1127-35.
4. Bedogni G, Giannone G, Maghnie M, Giacomozzi C, Di Lorgi N, Pedicelli S, Peschiaroli E, Melioli G, Muraca M, Cappa M, Cianfarani, S. Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in and out-patients. *Growth Horm IGF Res.* 2012; 22 (3-4):134-8.
5. Rikke Hjortebjerg, MSc, Research Assistant, Jan Frystyk, MD, PhD, DMSc, Professor. Determination of IGFs and their binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):771-81.
6. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, and Rosenfeld, RG. Variable Degree of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor (IGF) Sensitivity in Children with Idiopathic Short Stature Compared with GH-Deficient Patients: Evidence from an IGF-Based Dosing Study of Short Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2089-98.
7. Pawlikowska-Haddal A, Cohen P, Cook DM. How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary.* 2012;15(2):126-34.
8. Ballerini MG; Rodríguez ME; Braslavsky D; Domené HM; Martínez A; Keselman A; Scaglia P; Freire AV; Bergadá I; Jasper H; Ropelato MG. Comparison of ICMA versus RIA measurements in monitoring IGF-I levels during rhGH treatment in short children with growth hormone deficiency (GHD), turner syndrome (TS), and small for gestational age (SGA). The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo. 2012 - Houston, TX. *Growth Hormone & Growth Disorders (Clinical/Translational)*; SUN-597.
9. Léger J, Mohamed D, Dos Santos S, Ben Azoun M, Zénaty D, Simon D, Paulsen A, Martinerie L, Chevenne D, Alberti C, Carel J-C and Guilmin-Crepon S. Impact of the underlying etiology of growth hormone deficiency on serum IGF-I SDS levels during GH treatment in children. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):267-76.
10. Boquete HR, Sobrado P, Fideleff HIL, Sequera AM, Giaccio AM, Suárez M, Ruibal G, 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(10):4702-8.

11. Granada Ybern ML, Gómez Gómez C, Moreno Flores F, Audi Parera L. Mesa redonda. Controversias en indicaciones y tratamiento con hormona de crecimiento (HGH). Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH- IGF. (Hormona de Crecimiento- Factor de Crecimiento insulinoide tipo I). Rev Esp Endocrinol Pediatr, 2013;4:15-22.
12. GH 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(11):3990-3.
13. Boero L, Manavela M, Danilowicz K, Alfieri A, Ballarino MC, Chervin A, García-Basavilbaso N, Glerean M, Guitelman M, Loto MG, Nahmías JA, Rogozinski AS, Servidio M, Vitale NM, Katz D, Fainstein Day P, Stalldecker G, Mallea-Gil MS. Comparison of two immunoassays in the determination of IGF-I levels and its correlation with oral glucose tolerance test (OGTT) and with clinical symptoms in acromegalic patients. Pituitary. 2012;15(4):466-71.
14. Junco M, Fierro MF, Viale F, Furioso A, Lopez M, Rogozinski A, Glikman P. Determinación Sérica de IGF-I: Comparación de Tres Inmunoensayos. División de Endocrinología, Hospital J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina. XVI CONGRESO DE SAEM. RAEM 2009;46S:138.
15. Ketha H, Singh RJ. Clinical assays for quantitation of insulin-like-growth-factor-1 (IGF1). Methods. 2015;81:93-8.
16. Frystik J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF1 assays- a 2009 update. Growth Horm IGF Res. 2010;20(1):8-18.
17. Clemmons D, on behalf of the conference participants. Consensus Statement on the Standardization and Evaluation of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor Assays. Clin Chem. 2011;57(4):555-9.
18. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, Piketty ML, Souberbielle JC, VARIETE Investigators. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(9):3450-8.
19. Mavromati M, Kuhn E, Agostini H, Brailly-Tabard S, Massart C, Piketty ML, Arnoux A, Young J, Souberbielle JC, Chanson P. Classification of patients with GH disorders may vary according to the IGF-I assay. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(8):2844-52.