

HORMONA DE CRECIMIENTO

II

LA ADMINISTRACION SECUENCIAL DE L-ARGININA E INSULINA EN EL DIAGNOSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

ADALBERTO PARRA-COVARRUBIAS,¹ IRENE RIVERA-RODRÍGUEZ²
E IGNACIO E. DELFIN-MONTERO²

Durante la administración secuencial de L-arginina e insulina endovenosas, se determinaron los niveles plasmáticos de hormona humana de crecimiento (HHC) en un grupo de 34 individuos, cuyas edades oscilaron entre 2.7 y 17.2 años. Ocho de ellos, tenían estatura y peso corporal normales (grupo I), trece individuos tenían baja talla constitucional (grupo II), tres pacientes eran enanos primordiales (grupo III), ocho pacientes tenían hipopituitarismo (grupo IV), un paciente padecía cistinosis y otro, tenía diagnóstico de síndrome de niño golpeado (grupo V). Los niveles basales de HHC fueron similares en los grupos I, II y III; sin embargo, en el grupo IV fueron significativamente inferiores a lo normal; de los dos pacientes que formaban el grupo V, uno de ellos tuvo niveles basales de HHC normales

y otro tuvo valores muy elevados. No hubo diferencias significativas entre los valores máximos de HHC plasmática encontrados en el grupo I y II. Los niveles plasmáticos de HHC en los pacientes del grupo IV, prácticamente no se modificaron en respuesta a la L-arginina o a la hipoglucemia. Las cifras más altas de HHC durante toda la prueba, se observaron en dos pacientes con enanismo primordial (45.0 y 50.0 ng/ml). Entre los 26 individuos que no tuvieron deficiencia de HHC, se observaron cuatro tipos diferentes de respuestas normales: a) Un aumento en los niveles plasmáticos de HHC tanto durante la infusión de L-arginina, como en respuesta a la administración de insulina; b) Un ascenso marcado en los niveles de HHC durante la infusión de L-arginina, pero no durante la segunda fase de la prueba; c) Falta de respuesta a la L-arginina, pero con un aumento en los niveles de HHC en respuesta a la hipoglucemia; d) Niveles basales de HHC muy elevados, con falta absoluta

¹ División de Nutrición, Departamento de Investigación Científica, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

de respuesta a la L-arginina y a la hipoglucemia.

En base a los resultados obtenidos, la existencia de concentración plas-

mática de HHC igual o superior a 5 ng/ml, elimina la posibilidad diagnóstica de deficiencia de HHC (Gac. Méd. Méx. 101: 607, 1971).

EN LOS ÚLTIMOS años se ha hecho especial énfasis en el papel que la hormona humana de crecimiento (HHC) tiene en los trastornos del crecimiento. La posibilidad de que el exceso o la deficiencia de dicha hormona, sea responsable (cuando menos parcialmente) en una gran variedad de enfermedades, de la aceleración o retraso en el crecimiento, ha fomentado considerablemente el estudio de la HHC. Por otra parte, el desarrollo de métodos precisos y sensibles para medir las concentraciones plasmáticas de HHC,^{1, 2} ha hecho posible estudiar la capacidad del lóbulo anterior de la hipófisis para secretar HHC en respuesta a diferentes estímulos, como la hipoglucemia producida con insulina exógena,^{3, 4} la administración de 2-desoxiglucosa,⁵ la infusión de aminoácidos,⁶ la ingestión de proteína,^{6, 7} de proteínas y glucosa,⁷ o de glucosa sola^{7, 8} y mediante la administración de un pirógeno.⁹ De todos estos estímulos, los que han sido empleados con mayor frecuencia en el diagnóstico de la deficiencia de HHC, han sido la hipoglucemia inducida por insulina exógena y la administración endovenosa de monoclóruo de L-arginina. La experiencia de varios autores^{10, 11} ha puesto de manifiesto, la necesidad de realizar ambas pruebas en cualquier paciente en que se sospeche una deficiencia de HHC, puesto que hay individuos normales que no responden

(con aumento en los niveles plasmáticos de dicha hormona) a la hipoglucemia y sí lo hacen, durante la infusión de L-arginina. La situación inversa también es cierta.¹⁰ Para llevar a cabo dichas pruebas en las mejores condiciones, es necesario hospitalizar al paciente y realizar cada una de las pruebas en días diferentes; esto implica, la hospitalización del paciente por un mínimo de dos días. Recientemente, se ha descrito una prueba que consiste en la administración secuencial de L-arginina e insulina el mismo día,¹² como método para el diagnóstico de la deficiencia de HHC.

La presente comunicación tiene por objeto describir los valores normales y anormales de HHC plasmática, en un grupo de treinta y cuatro individuos, en respuesta a la administración secuencial de L-arginina e insulina.

Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron ocho individuos normales y 26 pacientes con síndrome de baja talla (más de 2 desviaciones estándar por abajo del promedio) que asistían a la consulta de crecimiento del Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Dichos individuos fueron escogidos mediante números aleatorios. Sus edades oscilaron entre 2.7 y 17.2 años. Los individuos fueron divididos en 5 grupos,

de acuerdo con el diagnóstico clínico previo:

Grupo I: Formado por ocho individuos sanos (cuatro hombres y cuatro mujeres) con estatura y peso corporal normales. Sus edades oscilaron entre 4.4 y 16.0 años.

Grupo II: Constituido por trece individuos, del sexo masculino, con diagnóstico clínico de baja talla constitucional, de acuerdo con el criterio de Wilkins.¹³ Sus edades variaron entre 6.0 y 15.2 años.

Grupo III: Comprendió a tres pacientes del sexo femenino con diagnóstico clínico de enanismo primordial según el criterio de Wilkins.¹³ Sus edades fueron 3.1, 8.1 y 12.2 años.

Grupo IV: En este grupo se incluyeron cuatro pacientes (dos hombres y dos mujeres) con panhipopituitarismo orgánico cuyas edades oscilaron entre 12.3 y 17.2 años y cuatro pacientes del sexo masculino con hipopituitarismo idiopático cuyas edades variaron de 2.7 a 14.5 años. Los diagnósticos clínicos se establecieron de acuerdo con el criterio de Brasel y colaboradores.¹⁴

Grupo V: Este grupo estuvo formado por dos pacientes del sexo masculino de 2.6 y 4.4 años de edad, con diagnóstico clínico de cistinosis y síndrome de niño golpeado,¹⁵ respectivamente.

Métodos

Todos los pacientes fueron hospitalizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría. La prueba se realizó en la mañana del día siguiente a su hospitalización, des-

pués de 10-12 horas de ayuno y reposo absoluto en cama. Se canalizó una vena del dorso de la mano o del pliegue del codo con una aguja número 19, la cual se mantuvo permeable mediante el goteo lento de solución salina al 0.85%; por esta vía, se obtuvieron las muestras de sangre durante la prueba. Quince a treinta minutos después de haber canalizado la vena se obtuvo la primera muestra de sangre heparinizada y se marcó como "—15 minutos". Inmediatamente después de haber obtenido la muestra de sangre correspondiente a los "0 minutos", se inició la infusión de monoclóruo de L-arginina* (0.5 g/kg peso) en forma de solución acuosa al 10%,** la cual duró 30 minutos. Durante este período se obtuvieron muestras de sangre heparinizada a los 15, 30, 45 y 60 minutos. Una vez obtenida esta última muestra, se aplicó rápidamente por vía endovenosa, insulina cristalina de acción rápida (0.1 μ /kg peso) y posteriormente, se tomaron muestras de sangre heparinizada a los 75, 90, 105 y 120 minutos. Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente después de haberse obtenido y el plasma se separó y se congeló a -20°C para su análisis posterior.

Las concentraciones plasmáticas de HHC se determinaron por duplicado, mediante la técnica de Schalch y Parker,² modificada según Herbert y colaboradores,¹⁶ usando como estándar

* El monoclóruo de L-arginina fue obsequiado por Sica, S. A.

** La solución acuosa al 10% fue elaborada y envasada por Abbott Laboratories, de México.

la HHC Wilhelmi (HS1216-C). La sensibilidad de este método en nuestro laboratorio, permite medir hasta 1.0 ng/ml.

El análisis estadístico se efectuó mediante la prueba "t". Los valores expresados en el texto representan el promedio \pm error estándar.

Resultados

Grupo I

Los niveles basales de HHC fueron de 1.43 ± 0.41 ng/ml y la elevación máxima en los niveles de HHC en respuesta a la L-arginina y a la hipoglucemia fue de 9.02 ± 2.07 y 10.11 ± 1.38 ng/ml, respectivamente. De los ocho individuos estudiados, cinco tuvieron una respuesta bifásica, dos respondieron a la L-arginina pero no a la hipoglucemia y uno respondió a la hipoglucemia pero no a la L-arginina. (Tabla I).

Grupo II

La concentración de HHC en ayunas fue de 1.40 ± 0.46 ng/ml y la

respuesta máxima durante la infusión de L-arginina fue de 7.99 ± 1.38 ng/ml y durante la hipoglucemia de 6.49 ± 1.41 ng/ml. Tres pacientes tuvieron una respuesta bifásica, siete respondieron a L-arginina pero no a la hipoglucemia y tres no respondieron a L-arginina, pero sí a la hipoglucemia (Tabla II).

Grupo III

Dado el pequeño número de pacientes, no es posible hacer un análisis estadístico de los resultados. Sin embargo, los valores basales de HHC fueron similares a los encontrados en los dos grupos anteriores. Característicamente, los tres pacientes tuvieron una excelente respuesta durante la segunda fase de la prueba, pero no respondieron a la infusión de L-arginina. Dos de estos pacientes, tuvieron las cifras más elevadas de HHC (50.0 y 45.0 ng/ml) encontradas entre todos los individuos estudiados (Tabla III).

TABLA I
GRUPO I. NORMALES

Nombre	Sexo	Edad cronológica (años)	Hormona de crecimiento (ng/ml) minutos										
			-15	0	15	30	45	60	75	90	105	120	
I.V.D.	F	4.4	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0	2.2	0.0	0.0
J.P.A.	F	4.4	1.0	3.7	2.5	1.2	3.7	6.0	9.0	10.0	6.5	2.2	
C.P.P.	F	9.4	0.0	0.0	1.0	0.0	8.2	2.0	1.0	7.0	0.0	0.0	
I.N.L.	M	10.0	1.5	0.0	1.0	1.0	11.0	20.0	18.7	16.5	7.5	6.0	
M.G.A.	F	11.5	2.5	1.2	1.5	0.0	4.2	10.0	4.5	7.5	6.5	7.7	
O.E.T.	M	3.0	2.0	1.5	1.5	4.7	6.0	12.0	8.5	5.2	1.5	1.5	
D.O.P.	M	16.0	0.0	0.0	1.5	3.0	3.0	5.0	5.5	12.5	8.5	3.5	
D.F.B.	M	15.8	6.0	1.0	1.0	1.5	7.5	11.0	6.7	9.5	5.5	2.2	

TABLA II
GRUPO II. BAJA TALLA CONSTITUCIONAL

Nombre	Sexo	Edad cronológica (años)	Hormona de crecimiento (ng/ml) minutos										
			-15	0	15	30	45	60	75	90	105	120	
L.H.C.	M	4.2	0.0	4.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0
A.M.R.	M	8.1	1.0	8.7	8.2	11.0	3.5	1.2	17.5	5.5	3.0	5.0	5.0
J.D.M.	M	11.2	1.0	2.5	9.0	15.0	12.0	12.5	9.5	3.0	0.0	0.0	0.0
R.R.F.	M	8.3	0.0	0.0	1.0	0.0	11.0	14.2	9.0	1.0	1.2	0.0	0.0
H.V.C.	M	10.3	0.0	1.0	2.7	6.0	7.0	1.0	0.0	0.0	1.5	1.0	1.0
E.A.L.I.	M	8.2	0.0	0.0	3.5	2.5	0.0	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
M.D.A.	M	10.0	0.0	0.0	6.2	10.5	9.0	3.2	0.0	1.0	0.0	2.7	2.7
H.V.D.	M	7.7	0.0	3.2	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0	9.0	0.0	0.0
R.P.P.	M	8.3	0.0	0.0	1.0	1.0	6.5	4.7	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
D.C.G.	M	15.0	7.0	5.0	1.0	1.0	10.2	12.5	3.2	9.5	2.5	1.0	1.0
H.A.L.I.	M	6.0	0.0	3.0	0.0	8.5	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0
O.T.T.	M	10.5	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0	1.7	6.7	1.7	5.9	5.9
A.E.V.	M	15.2	0.0	1.0	1.7	7.2	10.7	7.0	5.2	7.2	17.5	6.5	6.5

TABLA III
GRUPO III. ENANISMO PRIMODRIAL

Nombre	Sexo	Edad cronológica (años)	Hormona de crecimiento (ng/ml) minutos										
			-15	0	15	30	45	60	75	90	105	120	
C.B.R.	F	8.1	1.0	1.0	3.0	2.0	0.0	0.0	3.2	14.2	5.2	1.0	1.0
M.P.A.	F	3.1	0.0	1.7	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0	27.5	50.0	38.0	38.0
M.R.P.	F	12.2	5.5	1.2	0.0	0.0	0.0	2.2	30.0	45.0	27.0	8.2	8.2

Grupo IV

Los niveles basales de HHC fueron de 0.35 ± 0.17 ng/ml. Los niveles plasmáticos de HHC prácticamente no se modificaron durante la infusión de L-arginina (1.15 ± 0.53 ng/ml), ni durante la hipoglucemia (1.21 ± 0.56 ng/ml). Sólo un paciente (H.H.E.) tuvo un valor máximo de HHC de 4.2 ng/ml en respuesta a la L-arginina (Tabla IV).

Grupo V

En el paciente J.R.T., los niveles plasmáticos de HHC no aumentaron

durante la primera fase de la prueba, pero sí hubo una marcada respuesta durante la fase hipoglucémica. El paciente M.B.H. tuvo niveles basales de HHC muy elevados (12.5 y 10.5 ng/ml) y durante la infusión de L-arginina y la fase hipoglucémica, los niveles plasmáticos de la hormona descendieron a valores mínimos (Tabla V).

El análisis estadístico de los resultados mencionados, demostró que no hubo diferencias significativas entre los valores de HHC plasmática encontrados en los grupos I y II. En estos

TABLA V
GRUPO IV. HIPOPITUITARISMO

Nombre	Sexo	Edad crono- lógica (años)	Hormona de crecimiento (ng/ml) minutos										
			-15	0	15	30	45	60	75	90	105	120	
H.M.L.*	M	14.5	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	2.0	0.0
I.C.O.**	F	15.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
D.L.P.**	F	12.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
P.M.G.**	M	16.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
L.A.R.**	M	17.2	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
E.P.P.*	M	10.3	1.5	2.5	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	2.0	3.0	0.0	0.0
A.H.C.*	M	2.7	0.0	0.0	0.0	2.0	1.7	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0
H.H.E.**	M	8.8	1.0	1.0	1.7	0.0	4.2	4.0	4.0	3.0	1.0	1.2	0.0

* Panhipopituitarismo idiopático.
* Deficiencia selectiva de HHC.

** Panhipopituitarismo orgánico.
** Deficiencia selectiva parcial de HHC.

TABLA IV
GRUPO V. MISCELANEOS

Nombre	Sexo	Edad crono- lógica (años)	Hormona de crecimiento (ng/ml) minutos										
			-15	0	15	30	45	60	75	90	105	120	
J.R.T.*	M	2.6	0.0	1.0	0.0	2.2	5.5	16.0	16.0	17.7	12.0	6.0	0.0
M.B.H.**	M	4.4	12.5	10.5	0.0	1.0	0.0	0.0	3.7	1.0	1.0	1.5	0.0

* Cistinosis.
** Síndrome del niño golpeado.

mismos grupos, la respuesta máxima en los niveles de HHC durante la infusión de L-arginina no fue significativamente diferente de la observada durante la fase hipoglucémica de la prueba.

Los valores basales de HHC encontrados en el grupo IV fueron significativamente inferiores a los observados en el grupo I ("p" < 0.025). Las cifras máximas de HHC en respuesta a la L-arginina o a la hipoglucemia fueron significativamente diferentes entre los grupos I y IV ("p" < 0.005 y "p" < 0.001 respectivamente), y en-

tre los grupos II y IV ("p" < 0.005 y "p" < 0.025 respectivamente).

En la figura 1 se representan los valores máximos de HHC plasmática obtenidos durante la infusión de L-arginina y/o durante la fase hipoglucémica de la prueba, en cada uno de los individuos estudiados. Se puede observar, que todos los individuos estudiados, excepto los del grupo IV (hipopituitarismo), tuvieron un valor mínimo de HHC plasmática igual o superior a 6.0 ng/ml.

Finalmente, todos los individuos estudiados tuvieron francas manifesta-

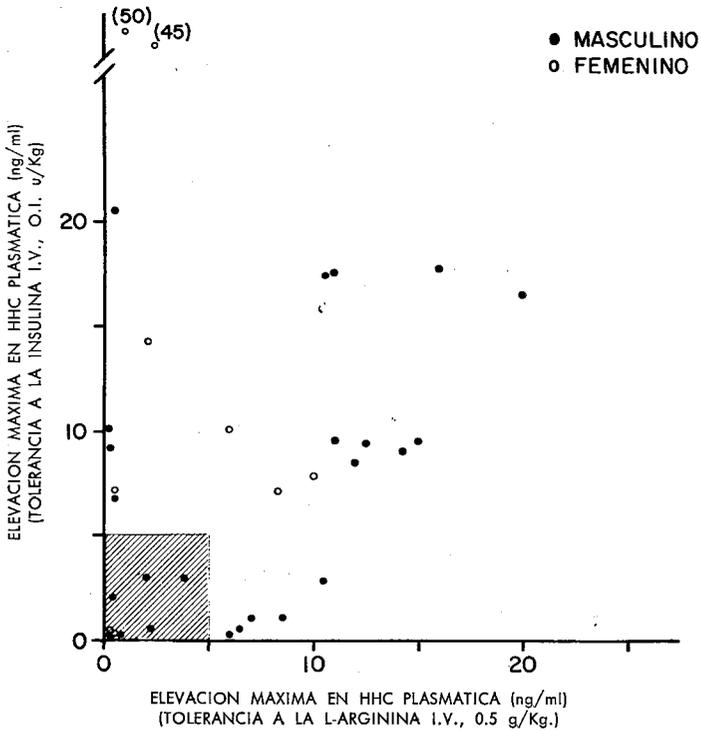


FIG. 1. Concentraciones máximas de HHC plasmática en respuesta a la administración endovenosa de L-arginina y de insulina. Cada punto representa un paciente. El área sombreada significa el valor límite para el diagnóstico de deficiencia de HHC.

ciones de hipoglucemia durante la segunda fase de la prueba y sus niveles de glucemia descendieron entre 40-65% del valor obtenido a los 60 minutos, momentos antes de administrar la dosis de insulina. No hubo necesidad de interrumpir la prueba en ninguno de ellos.

De los resultados anteriores, se puede observar que entre los individuos estudiados en los grupos I, II, III y

V, hubo cuatro tipos de respuesta en cuanto se refiere a los niveles plasmáticos de HHC (Fig. 2): *a*) Individuos que mostraron una curva bifásica, es decir, sus niveles plasmáticos de HHC aumentaron significativamente en respuesta a la L-arginina, después descendieron y nuevamente ascendieron en respuesta a la hipoglucemia; *b*) Pacientes que presentaron un aumento considerable en los nive-

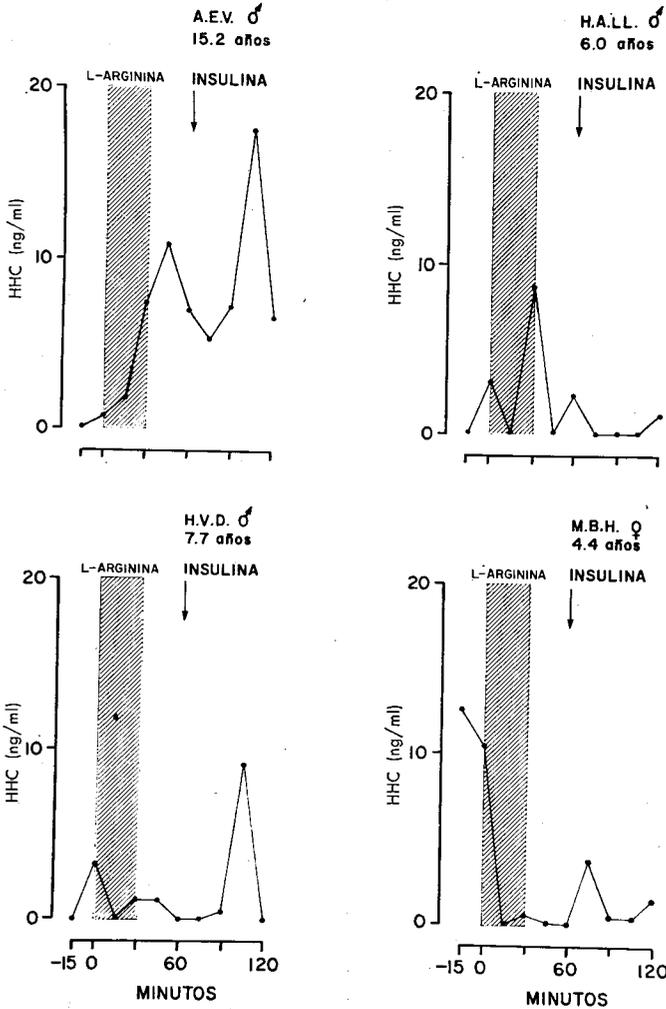


FIG. 2. Tipos de respuesta normal encontrada en los niveles plasmáticos de HHC durante la administración de L-arginina y de insulina. El área sombreada representa el tiempo que duró la infusión de L-arginina y la flecha, el momento en que se administró la insulina.

les plasmáticos de HHC durante la infusión de L-arginina, pero no respondieron a la hipoglucemia; c) Pacientes

que no respondieron a la administración de L-arginina, pero sí tuvieron un aumento en las cifras de HHC en

respuesta a la hipoglucemia; d) Pacientes que exhibieron niveles elevados de HHC en ayunas y que no respondieron ni a la infusión de L-arginina, ni a la hipoglucemia. Cada una de estas respuestas, puede catalogarse como normal.

Discusión

En general se ha aceptado, que tanto la infusión de L-arginina como la hipoglucemia inducida por insulina exógena son excelentes estímulos para la secreción de HHC, siendo la eficacia de ambos estímulos comparable. Sin embargo, varios autores han observado que individuos normales pueden responder a un estímulo pero no a otro^{4, 10, 17} Este hecho ha llevado a la conclusión de que para establecer el diagnóstico de deficiencia de HHC, es preciso demostrar que los niveles plasmáticos de dicha hormona no han sufrido un aumento significativo con ninguno de los *dos* estímulos mencionados. La falta de respuesta a uno sólo de dichos estímulos no es prueba definitiva para asegurar la carencia de HHC.¹¹ Los resultados que aquí se describen, permiten establecer la misma afirmación. Del total de treinta y cuatro individuos estudiados, veintiséis no exhibieron deficiencia de HHC; ocho de ellos tuvieron una respuesta clara tanto a la L-arginina como a la hipoglucemia, nueve respondieron a la L-arginina pero no a la hipoglucemia, ocho no respondieron a la L-arginina, pero sí a la hipoglucemia, y uno no respondió a ningún estímulo, pero sus niveles basales de HHC habían sido elevados. Aún más, todos estos indi-

viduos mostraron en algún momento de la prueba, niveles plasmáticos de HHC superiores a 5 ng/ml. Si bien, el número de pacientes estudiados es aún reducido, de los datos anteriores podemos concluir que un individuo no tiene deficiencia de HHC, si en ayunas o en respuesta a cualquiera de estos dos estímulos, tiene un nivel plasmático de HHC igual o superior a 5 ng/ml. Este valor es muy similar a la cifra considerada como límite para el diagnóstico de deficiencia de HHC, por otros autores. Raite y colaboradores¹⁰ tienen como cifra límite 5 mg/ml y Youlton y colaboradores¹¹ dan como valor límite 7 ng/ml.

En los grupos I y II, no hubo diferencias significativas en las cifras máximas de HHC plasmáticas obtenidas en respuesta a L-arginina o a hipoglucemia producida por insulina exógena. Esto pone de manifiesto que en algunos individuos, ambos estímulos son igualmente eficaces para producir un aumento en los niveles plasmáticos de HHC.¹⁰ Por otra parte, tanto las concentraciones basales, como los valores máximos de HHC observados en los grupos I y II, en respuesta a cualquiera de los dos estímulos, son similares a los descritos previamente por diversos autores.^{3, 4, 10, 11, 18, 19}

La razón por la cual, algunos pacientes muestran respuestas discrepantes a la L-arginina y a la hipoglucemia, no es clara. Entre los diez y siete individuos que tuvieron tal tipo de respuesta, no había uno sólo en el cual se pudiera sospechar, clínicamente, una lesión orgánica del área hipotalámica-hipofisiaria. Si bien, la au-

sencia de datos clínicos no descarta categóricamente la existencia de una lesión orgánica en dicha área, resulta difícil encontrar justificación para someter al paciente a una serie de estudios, que si bien son sencillos, no dejan de tener un riesgo establecido. Es muy probable que la discrepancia en las respuestas, sea solamente la expresión de una variación individual en la sensibilidad del hipotálamo y/o la hipófisis a cada uno de dichos estímulos. Aún más, dichas respuestas discrepantes apoyan la idea, de que tanto la hipoglucemia como la L-arginina actúan sobre el hipotálamo y/o la hipófisis por un mecanismo diferente.²⁰ Puesto que la hipoglucemia y la infusión de L-arginina están muy lejos de ser estímulos fisiológicos, es difícil establecer el significado fisiológico de dichas respuestas discrepantes. Lo que sí se puede asegurar es, que hasta no demostrar lo contrario, los individuos con este tipo de respuesta discrepante, definitivamente tienen una secreción normal de HHC y su crecimiento corporal lento, no obedece a una carencia de dicha hormona.

En el grupo IV, siete pacientes no respondieron a ninguno de los dos estímulos; es decir, durante la prueba, el valor máximo de HHC plasmática que se obtuvo, fue de 3 ng/ml. Todos ellos, obviamente tienen una deficiencia absoluta de HHC, bien sea selectiva o bien, acompañada de la carencia de otras hormonas tróficas hipofisarias, inclusive gonadotrofinas.^{14, 21} La descripción detallada de los estudios endocrinológicos realizados en estos pacientes, será motivo de una publi-

cación posterior. El octavo paciente de este grupo (HHC) tuvo una respuesta disminuida a ambos estímulos y la concentración plasmática de HHC llegó a ser de 4.2 ng/ml. Esto ha sido interpretado como una deficiencia parcial de HHC, debida a una disminución en la capacidad de la hipófisis para secretar HHC.²² Algunos casos similares ya han sido descritos con anterioridad.^{11, 19, 23} Esta carencia parcial de HHC pudiera deberse a que aún existe un pequeño fragmento funcionante de hipófisis, capaz de ser estimulado por el factor hipotalámico liberador de hormona de crecimiento.²⁴ y por lo mismo, la deficiencia de HHC sólo es parcial.

Un paciente que merece un comentario, es M.B.H., del grupo V. Sus niveles basales de HHC se encontraron elevados, y después disminuyeron a valores mínimos y no se modificaron en respuesta a la L-arginina o a la hipoglucemia. Si bien, no existe una explicación precisa para ello, es probable que haya habido un aumento brusco en los niveles plasmáticos de HHC en algún momento de la prueba y que no haya sido detectado, debido a que se tomaron muestras de sangre cada 15 minutos. Por lo demás, es frecuente observar que pacientes con niveles elevados de HHC en ayuno, no responden a los estímulos habituales.^{14, 19}

Con base en los resultados aquí descritos, se puede afirmar que la administración endovenosa de L-arginina seguida de hipoglucemia producida por insulina exógena, es una prueba que permite la distinción de los individuos con secreción normal o anormal de

HHC. Una concentración plasmática de HHC igual o superior a 5 ng/ml, en cualquier momento de la prueba, elimina la posibilidad diagnóstica de deficiencia de HHC. El realizar ambas pruebas en un solo día, representa una ventaja no sólo para el paciente (en particular, si es un niño), sino también para el hospital.

REFERENCIAS

1. Glick, S. M.; Roth, J.; Yalow, R. S. y Berson, S. A.: *Immunoassay of human growth hormone in plasma*. Nature. 199: 784, 1963.
2. Schalch, D. S. y Parker, M. L.: *A sensitive double antibody immunoassay for human growth hormone in plasma*. Nature. 203: 1141, 1964.
3. Root, A. W.; Rosenfield, R. L.; Bongiovanni, A. M. y Eberlein, W. R.: *The plasma growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in children with retardation of growth*. Pediatrics. 39: 844, 1967.
4. Kaplan, S. L.; Alrams, C. A. L.; Bell, J. J.; Conte, F. A. y Grumbach, M. M.: *Growth and Growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation*. Pediat. Res. 2: 43, 1968.
5. Wiegienka, L. C.; Grodsky, G. M.; Karam, J. H.; Grasso, S. G. y Forsham, P. H.: *Comparison of insulin and 2-deoxy-d-glucose induced hypoglycemia as stimulators of growth hormone secretion*. Metabolism. 16: 245, 1967.
6. Knopf, R. F.; Conn, J. W.; Floyd, J. C. Jr.; Fajans, S. S.; Rull, J. A.; Guntsche, E. M. y Thiffau, C. A.: *The normal endocrine response to ingestion of protein and infusions of aminoacids. Sequential secretion of insulin and growth hormone*. Trans. Ass. Amer. Phys. 79: 312, 1966.
7. Rabinowitz, D.; Merimee, T. J.; Maffezzoli, R. y Burges, J. A.: *Patterns of hormonal release after glucose, protein and glucose plus protein*. Lancet. 2: 454, 1966.
8. Hunter, W. M.; Wolfsdor, J.; Farguhar, J. W. y Rigal, W. M.: *Screening tests for growth hormone deficiency in dwarfism*. Lancet. 2: 1271, 1967.
9. Frohman, L. A.; Horton, E. S. y Lebovitz, H. E.: *Growth hormone releasing action of a pseudomonas endotoxin (piromen)*. Metabolism. 16: 57, 1967.
10. Raiti, S.; Davis, W. T. y Blizzard, R. M.: *A comparison of the effects of insulin hypoglycemia and arginine infusion on release of human growth hormone*. Lancet. 2: 1182, 1967.
11. Youlton, R.; Kaplan, S. L. y Grumbach, M. M.: *Growth and growth hormone. IV. Limitations of the growth hormone response to insulin and arginine and of the immunoreactive insulin response to arginine in the assessment of growth hormone deficiency in children*. Pediatrics. 43: 989, 1969.
12. Penny, R.; Blizzard, R. M. y Davis, W. T.: *Setquential arginine and insulin tolerance tests on the same day*. J. Clin. Endocr. & Metab. 29: 1499, 1969.
13. Wilkins, L.: *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 3a. Ed. Springfield. I. Charles C. Thomas. 1965, p. 164.
14. Brasel, J. A.; Wright, J. C.; Wilkins, L. y Blizzard, R. M.: *An evaluation of seventy five patients with hypopituitarism beginning in childhood*. Amer. J. Med. 38: 484, 1965.
15. Kempe, C. H.; Silverman, F. N.; Steele, B. F.; Droegemueller, W. y Silver, H. K.: *Battered child syndrome*. J.A.M.A. 181: 17, 1962.
16. Herbert, H.; Lan, K. S.; Gottlieb, Ch. W. y Bleicher, S. J.: *Coated charcoal immunoassay of insulin*. J. Clin. Endocr. & Metab. 25: 1375, 1965.
17. Youlton, R.; Kaplan, S. L. y Grumbach, M. M.: *Discrepant serum GH responses to provocative stimuli and its relation to GH deficiency*. Abstracts of the Society of Pediatric Research Thirty Eighth Annual Meeting. 1968, p. 96.
18. Root, A. W.; Saenz Rodríguez, C.; Bongiovanni, A. M. y Eberlein, W. R.: *The effect of arginine infusion on plasma growth hormone and insulin in children*. Pediatrics. 74: 187, 1969.
19. Frohman, L. A.; Aceto, T. Jr. y MacGillivray, M. H.: *Studies of growth hormone secretion in children: normal, hypopituitary and constitutionally delayed*. J. Clin. Endocr. & Metab. 27: 1409, 1967.
20. Rabinowitz, D.; Merimee, T. J.; Burges, J. A. y Kiggs, L.: *Growth hormone and insulin release after arginine: indifference to hyperglycemia and*

- epinephrine*. J. Clin. Endocr. & Metab. 26: 1170, 1966.
21. Goodman, H. G.; Grumbach, M. M. y Kaplan, S. L.: *Growth and growth hormone. II. A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism*. New Eng. J. Med. 278: 57, 1968.
 22. Glick, S. M.; Roth, J.; Yalow, R. S. y Berson, S. A.: *The regulation of growth hormone secretion*. Rec. Progr. Hormone Res. 21: 241, 1965.
 23. Parker, M. L.; Hammond, J. M. y Daughaday, W. H.: *The arginine provocative test: an aid in the diagnosis of hypsomatotropism*. J. Clin. Endocr. 27: 1129, 1967.
 24. Adams, J. H.; Daniel, P. M. y Prichard, M. M. L.: *Distribution of hypophysial portal blood in the anterior lobe of the*

pituitary gland. Endocrinology 75: 120, 1964.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Robert M. Blizzard el haber proporcionado el anticuerpo RB-1238, al Dr. A. E. Wilhelmi y a la National Pituitary Agency por habernos enviado la HHC purificada que se usó como estándar, al Sr. Robert C. Ferris Vicepresidente de Iso-serve, Cambridge Nuclear Corporation, por haber obsequiado la HHC. ¹²⁵I. El monoclóruo de L-arginina fue donado gentilmente por el Sr. René Siggs, gerente general de Sica, S. A. Reconocemos la gentil colaboración del Sr. Pedro Cattori, gerente general de control de calidad de Abbott Laboratories de México, en la preparación y envase de la solución acuosa al 10% de monoclóruo de L-arginina. Agradecemos la ayuda secretarial de la Srita. Luz María Luna.