

Bases Fisiopatológicas del Uso de Hormona de Crecimiento (GH) en Estados Catabólicos

Dr. Patricio Contreras C.

En pacientes sometidos a enfermedades graves, traumatismos severos, septicemias, postoperatorios complicados o quemaduras extensas, se produce un importante aumento del requerimiento calórico que conlleva la utilización de las proteínas corporales como fuente de energía. La mayor cantidad de proteínas corporales (10 kg) se encuentra en el músculo, representando unos 40.000 Kcal de reserva en un sujeto de unos 70 kg. Esta reserva calórica no es despreciable si se le compara con la del tejido adiposo, de unos 130.000-140.000 Kcal. La degradación acelerada de proteínas musculares se evidencia por un aumento importante del nitrógeno ureico sanguíneo y de la excreción urinaria de nitrógeno. En estas condiciones de balance nitrogenado negativo se produce una importante caída de los niveles circulantes de **IGF1** (Factor de Crecimiento Insulinomimético 1, Somatomedina C), directamente proporcional a la magnitud del estado catabólico. El **aporte nutricional**, rico en calorías y proteínas, puede, en ocasiones, revertir el estado catabólico, lo que es precedido estrechamente por recuperación de los niveles circulantes de **IGF1** y aparición de un balance nitrogenado positivo. Es importante destacar que los niveles de **IGF1** reflejan la **síntesis proteica** a nivel **muscular**, en contraste con los niveles circulantes de **prealbúmina** y de **proteína ligante de retinol**, que refleja meramente la **síntesis proteica hepática**.

La **Hormona de Crecimiento (GH)** es una hormona anabólica capaz de inducir síntesis proteica aun en condiciones de degradación proteica acelerada, de modo que su uso ha sido preconizado en estas condiciones. Sin embargo, en estados catabólicos los niveles circulantes de GH se elevan, lo que -en presencia de niveles muy bajos de IGF1- indica la presencia de un estado de **resistencia hepática** al efecto estimulador de la GH sobre la síntesis local de IGF1. Esta resistencia hepática a la GH no se extiende a los *efectos periféricos* directos de la hormona, ya que -en estas circunstancias- hay evidencias claras de **aumento de la lipólisis**

Profesor Asociado en Medicina
Director
Laboratorio de Endocrinología
Hospital Clínico
Universidad de Chile

y la aparición de **resistencia periférica a la insulina** (aumento de los ácidos grasos libres y de la glicemia). Con frecuencia, no es posible demostrar un efecto positivo del uso de GH en estados catabólicos y parece haber una gran confusión respecto de las dosis, esquemas de administración de la hormona y utilidad terapéutica en las diversas condiciones clínicas. Dado el alto costo de hospitalización de los pacientes catabólicos, la demostración inequívoca de que el uso de GH en estas condiciones conlleva una reducción de los días de hospitalización, con un ahorro neto de dinero –así como una menor morbilidad de los pacientes– llevaría a elevar a la categoría de «primera elección» la terapia con GH recombinante. A su vez, la mayor demanda de GH llevará inevitablemente a una reducción del alto costo actual de la hormona al expandir fuertemente su mercado y la consecuente competencia por éste.

Si se parte de la premisa lógica que el tratamiento de pacientes catabólicos con GH recombinante -por su alta racionalidad- debiera ser efectivo, se necesita precisar qué condiciones oscurecen su efecto esperado. En otras palabras, debemos especificar cuáles elementos faltan en el tratamiento para que éste sea claramente efectivo.

En esta revisión queremos proponer que dos elementos del tratamiento actual aparecen como defectuosos y deben ser mejorados para recoger los frutos esperados.

En *primer lugar*, proponemos que básicamente nuestro tratamiento con GH recombinante es **ciego**, no entregando al clínico una retroalimentación oportuna y suficiente para modificar o mantener su estrategia terapéutica. La **medición rápida y frecuente de la IGF1** plasmática -para **monitorizar oportunamente la respuesta hepática** al efecto de la GH- es el elemento faltante, ya que una elevación adecuada de esta hormona anabólica permite al clínico saber que su estrategia está funcionando, que ha logrado "abrir" el eje anabólico y que ha alcanzado la dosis terapéutica necesaria de GH. La no recuperación de la IGF1 permite al médico saber que o bien no ha alcanzado la dosis terapéutica necesaria de GH, o debe modificar

otros elementos terapéuticos para vencer la resistencia hepática al efecto de la GH.

En *segundo lugar*, debemos perfeccionar los métodos para **mejorar la capacidad hepática de responder a la GH recombinante**. En este sentido, el **aporte nutricional** es crítico, debiendo aportar cantidades suficientes de calorías y de proteínas. Por otro lado, el uso de una segunda hormona anabólica, la **insulina**, en estos pacientes no sólo combatirá la hiperglicemia que puede provocar la GH recombinante (efecto periférico, no mediado por el hígado) sino que promoverá la superación de la resistencia hepática a la GH, elevándose más fácilmente los niveles séricos de IGF1. Más aún, el aporte exógeno de insulina promueve una **mayor bioactividad de la IGF1** producida al deprimir los niveles circulantes de BP1, proteína ligante de bajo peso molecular de las IGFs. La insulina exógena será, además, capaz de frenar la lipólisis exagerada producida por la GH recombinante y de inducir anabolismo proteico, lipídico e hidrocarbonado.

EL "EJE ANABOLICO"

Las células somatotróficas hipofisarias se encuentran bajo un control hipotalámico dual, ejercido a través de una neurohormona estimulante, liberadora de GH (**GHRH**) y otra neurohormona inhibitoria, la **somatostatina**. La GH entregada a la circulación tiene tanto efectos indirectos como directos. La **IGF1**, producida preferentemente a nivel hepático, media la mayor parte de las acciones, particularmente las anabólicas, de GH. Los efectos directos periféricos son los lipolíticos y la inducción de insulinoresistencia (disminución de la captación y utilización de la glucosa). La IGF1 ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de GH hipofisaria, tanto directa como indirectamente, a través de modular la entrega de las neurohormonas reguladoras al somatotrofo hipofisario.

Este eje anabólico puede estar **muy activo** y producirse una situación de "**hipersensibilidad a la GH**" como ocurre típicamente en sujetos obesos durante períodos de sobreingesta alimentaria o en sujetos con hiperinsulinismo crónico por estados de insulinoresistencia. Los niveles circulantes de GH se

encuentran deprimidos y responden en forma subnormal a las maniobras farmacológicas de estimulación y -sin embargo- el eje anabólico está sobrestimulado, con niveles altos de IGF1, bajos de BP1 y altos de insulina. Se condiciona así un anabolismo lipídico, glucídico y proteico muy importante.

En el otro extremo, el eje anabólico puede estar **muy hipoactivo**, como sucede en el ayuno prolongado, y producirse una situación de "**insensibilidad a la GH**", con niveles elevados de GH y -sin embargo- niveles muy deprimidos de IGF1, asociados a hipoinsulinemia y elevación de los niveles de la proteína ligante 1 (BP1). La elevación de los niveles de GH puede llegar a provocar no sólo un aumento de la lipólisis sino también un estado de insulinoresistencia muscular, con baja captación y oxidación celular de la glucosa, lo que tiende a elevar los niveles de insulina y de glucosa.

Los **estados catabólicos** son similares en muchos aspectos al producido por el ayuno prolongado. El cuadro, sin embargo, tiende a ser más complejo por el **stress** asociado y la hiperactividad consecuente del eje corticotrófico. En efecto, la *hipercortisolemia* deprime la secreción de hormonas por la hipófisis anterior, incluyendo la de GH y la de gonadotrofinas. Cuando los niveles de GH en un estado catabólico se encuentran deprimidos, el pronóstico se ensombrece. Cuando los niveles de GH están elevados en un estado catabólico, se produce una combinación de **resistencia hepática a la GH** asociada a una **insulinoresistencia periférica a la insulina**. Sin embargo, la *periferia* no parece tener resistencia a la GH, a juzgar por los niveles elevados de ácidos grasos (evidencia del efecto lipolítico de la GH) y la tendencia a la hiperglicemia (evidencia de la menor utilización periférica de glucosa inducida por la GH). Tampoco el hígado, en estas circunstancias, parece ser resistente a la insulina, a juzgar por el positivo efecto que tiene la administración de insulina exógena al promover la síntesis proteica en estos pacientes.

Para que se produzca una respuesta anabólica en estos pacientes debiera optimizarse el aporte de calorías, de proteínas, de GH y de insulina para vencer

tanto la resistencia hepática a la GH como la resistencia periférica a la insulina.

MEDICION DE IGF1 PARA MONITORIZAR LA RESPUESTA HEPATICA A GH

Los ensayos actuales no permiten un uso adecuado de la medición de IGF1 en el contexto de un paciente agudo. Se trata, generalmente, de radioinmunoensayos en desequilibrio (vale decir que la IGF1 marcada se agrega después de una preincubación de la muestra con el anticuerpo para mejorar la sensibilidad) de muestras de suero sometidas previamente a una extracción ácido-alcohólica para liberar la IGF1 de sus proteínas transportadoras (especialmente la BP3) y permitir su interacción con el anticuerpo anti-IGF1 usado. La incubación nocturna, su baja sensibilidad y su alto costo, todos son factores que limitan su uso en el contexto de la atención a pacientes agudos. El clínico necesita ser informado muy oportunamente del efecto de su terapia sobre los niveles de IGF1, ya que la evolución de estos pacientes suele cambiar muy rápidamente. La estrategia que debiera seguirse es el establecimiento de un ensayo rápido de IGF1 que se puede lograr con un **ensayo inmunorradiométrico de IGF1**, preferentemente evitando la extracción de las muestras y separando la radiactividad libre de la unida con el anticuerpo de captura unido covalentemente a una fase sólida. Hay algunos ensayos comercialmente disponibles, como el ofrecido por DSL, que tienen varias de estas características. Aún no logran evitar la extracción ácido-alcohólica de las muestras, pero disponen de fase sólida y de una incubación de sólo 3 horas. Los grupos que tienen limitaciones económicas para comprar estos Kits comerciales pueden ubicar en el mercado internacional un par de anticuerpos anti IGF1 que reconozcan epítopes distintos de la molécula de IGF1. Puede ser un anticuerpo policlonal o monoclonal de captura y un anticuerpo monoclonal de revelado. El anticuerpo de captura puede fácilmente ser unido covalentemente a una fase sólida magnetizable, disponible comercialmente, y el anticuerpo de revelado puede ser marcado con radioyodo. La extracción de las muestras de suero puede también evitarse si se agrega heparina en el buffer de ensayo, lo que logra desasociar la IGF1 de

sus proteínas transportadoras (Furlanetto, 1987).

ESTRATEGIA PARA VENCER LA RESISTENCIA HEPÁTICA A LA GH Y LA RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA INSULINA

Tres posibles adiciones al tratamiento con GH recombinante parecen complementos lógicos en la búsqueda de su perfeccionamiento. La *primera* es la **optimización del soporte nutricional**; la *segunda* es el uso de una segunda hormona anabólica, la insulina; la *tercera* es el uso de una tercera hormona anabólica, la IGF1.

Optimización del soporte nutricional

Para comprender mejor el rol del soporte nutricional es importante revisar lo que sucede en la desnutrición calórico-proteica, en la cual los niveles elevados de GH actúan fundamentalmente promoviendo la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos libres, mientras que los efectos anabólicos de la hormona están muy atenuados. Los niveles de IGF1 están deprimidos en proporción al grado de nutrición. Los niveles de RNA mensajero del receptor hepático de GH están deprimidos, al igual que los niveles de RNA mensajero de IGF1. Concomitantemente, aumenta la síntesis hepática de BP1, acentuando la menor biodisponibilidad de IGF1. En estas condiciones, el soporte nutricional enteral o parenteral provoca una recuperación de los niveles de IGF1, un aumento de los niveles de insulina y una caída de los BP1, lo que se asocia a la presencia de un balance nitrogenado positivo. Aunque tanto las calorías como las proteínas aportadas son importantes en la apertura del eje anabólico, la mayor parte de los investigadores ponen el acento en el aporte de proteínas. En estados catabólicos asociados a quemaduras extensas y septicemias, sin embargo, el adecuado soporte nutricional aislado es incapaz por sí solo de revertir el estado catabólico, aun tomando en cuenta que en estas condiciones se elevan los requerimientos -y los aportes- nutricionales muy por encima de lo normal.

Uso de insulina

A medida que se acentúa la severidad de los

daños, como en quemaduras extensas, se evidencia una creciente resistencia hepática al efecto de la GH recombinante. Así, cuando se administró GH a pacientes quemados con soporte nutricional enteral en dosis de 0,03 mg/kg/día por 5 días seguidos de un período de igual duración con el doble de dosis, los niveles de IGF1 en los pacientes tratados se elevaron en forma no significativa al compararlo con los controles no tratados (Belcher, 1989). Esta resistencia hepática puede, hasta cierto punto, ser superada con un **aumento de la dosis de GH** ya que niños con quemaduras severas tratados con dosis de 0,2 mg/kg/día y adecuada nutrición enteral presentaron una mayor rapidez de cicatrización y elevaciones de IGF1 en el suero superiores a las observadas tanto en niños tratados con la mitad de la dosis de GH usada en ellos, así como en niños controles (Herdorn, 1990). Cuando el estado catabólico es de mayor severidad, el soporte nutricional adecuado y la administración de GH no logran elevar los niveles de IGF1 y se produce una combinación de acentuados efectos periféricos de GH (lipólisis, oxidación de ácidos grasos libres e insulinoresistencia) con un estado catabólico proteico acentuado (elevación de la aminoacidemia, de la uremia y del nitrógeno urinario) con niveles deprimidos de IGF1. En estas condiciones aumentar la dosis de GH posiblemente logre sólo aumentar los efectos directos de GH, elevando la movilización de sustratos (aminoácidos y ácidos grasos libres) sin lograr elevar los niveles de IGF1, y por ende, sin revertir el estado catabólico. En estas condiciones, el aporte de insulina cristalina encierra una alta racionalidad, ya que puede *simultáneamente* ayudar a vencer la resistencia hepática al efecto de la GH y combatir la insulinoresistencia periférica. En efecto, la insulina aumenta la síntesis del receptor hepático de GH y ejerce un efecto permisivo sobre la producción hepática de IGF1. Además, al frenar la lipólisis inducida por los elevados niveles de GH, disminuye la insulinoresistencia inducida por el tratamiento con GH. Si ha habido hiperglicemia, como complicación del tratamiento con GH, la insulina compensa el problema. Por último, la supresión de los niveles elevados del BP1 provocados por el uso de insulina aumenta la biodisponibilidad de la IGF1 producida por el hígado, favoreciendo el anabolismo proteico.

Uso de IGF1

La reciente disponibilidad de IGF1 recombinante ha permitido postular su uso en condiciones de resistencia a los efectos anabólicos de GH. Teóricamente, en daños severos y en septicemias, el uso de IGF1 podría reducir la degradación proteica y aumentar la captación hepática y muscular de glucosa y aminoácidos, llevando a una recuperación de los niveles tisulares de proteínas y glicógeno. En voluntarios normales alimentados con una dieta hipocalórica de 20 kcal/Kg por 1 semana antes del tratamiento, se administró una dosis estándar de GH de 0,05 mg/Kg de peso ideal o una infusión de IGF1 de 12 ug/Kg/hora durante 16 horas diarias por 6 días. La infusión de IGF1 redujo el balance nitrogenado negativo de -236 a -65 mmoles/día y el nitrógeno ureico del suero cayó un 72%. Estos efectos se mantuvieron durante los 6 días de tratamiento. El uso de GH tuvo efectos similares, aunque algo más acentuados que los de IGF1 en inducir retención nitrogenada. La diferencia fundamental entre las dos estrategias terapéuticas se relacionó con el metabolismo glucídico. Mientras la GH provocó un aumento de un 11% de la glicemia en ayunas y aumentó 1,6 vez la secreción de insulina y péptico C, la IGF1 suprimió los niveles de insulina y de péptico C en un 80% y bajó los niveles de glicemia de ayunas en 25% (Clemmons, 1992).

Es probable que en pacientes refractarios al uso

de GH, resulte más racional usar -además de GH- insulina en vez de IGF1 para inducir un estado anabólico. Es posible, sin embargo, que en algunos casos particularmente graves sea útil comenzar con GH asociada a IGF1, para luego de lograr revertir el catabolismo, seguir estimulando el anabolismo con GH e insulina, hormona de mucho menor costo con la cual los clínicos tienen experiencia amplia. Por otra parte, el uso de IGF1 solo -en vez de GH- no es capaz de elevar los niveles circulantes de la proteína ligante 3 (BP3), (a diferencia de la GH, proteica transportadora de IGF1 a la que se une la mayor parte de la IGF1, no lográndose la constitución de un pool estable de IGF1 circulante. Otro inconveniente del uso de IGF1 solo es que la hipoinsulinemia resultante eleva los niveles de BP1, llevando a una menor bioactividad de la IGF1 circulante.

En síntesis, la monitorización de la respuesta hepática a la GH con la medición rápida e informe oportuno de los niveles de IGF1 logrado, asociada a estrategias adecuadas para vencer la resistencia hepática al efecto de la GH (soporte nutricional optimizado, titulación de las dosis de GH que se emplea y uso asociado de insulina o de IGF1) debieran poner inequívocamente en evidencia la utilidad universal de la GH recombinante en la reversión de estados catabólicos. El aumento de la demanda de GH recombinante debiera conducir -en definitiva- a una reducción de su costo, aumentando más aún la relación costo/beneficio del uso de GH en estados catabólicos.

Referencias

1. Soroff HS, Rozin RR, Mooly J. Role of human growth hormone in the response to trauma: metabolic effects following burns. *Ann Surg* 1967; 166: 739.
2. Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE et al. Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 53: 1247.
3. Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, et al. Mechanism of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982; 196: 440.
4. Clemmons DR, Underwood LE, Dickerson RN. Use of plasma somatomedin c/insulin-like growth factor I measurements to monitor nutritional repletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 191.
5. Clemmons DR, Snyder DK, Williams R, et al. Treatment with growth hormone conserves lean body mass during dietary restriction in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 878.

6. Furlanetto RW, Marino JM. Radioimmunoassay of somatomedin C/insulin-like growth factor I. *Methods in Enzymology* 1987; 146: 216.
7. Dahn MS, Lange MP, Jacobs LA. Insulinlike growth factor 1 productions is inhibited in human sepsis. *Arch Surg* 1988; 123: 1409.
8. Belcher HJ, Mercer D, Judkins KC, et al. Anabolic effects of human growth hormone in burned patients: a pilot study. *Burns* 1989; 15: 99.
9. Snyder DK, Clemmons DR, Underwood LE. Dietary carbohydrate determines responsiveness to growth hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 745.
10. Herdorn DN, Barrow RE, Kunkel KR, et al. Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg* 1990; 12: 424.
11. Sara VR, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev* 1990; 70: 591.
12. Chwals W, Bistrian BR. Role of exogeneous growth hormone and insulin-like growth factor I in malnutrition and acute metabolic stress: a hypothesis. *Crit Care Med* 1991; 19: 1317.
13. Clemmons DR, Smith-Banks A, Underwood LE. Reversal of diet-induced catabolism by infusion of recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 74: 234.
14. Clemmons DR, Underwood LE. Role of insulin-like growth factor and growth hormone in reversing catabolic states. *Horm Res* 1992; 38 (Suppl 2): 37.
15. Mauras N, Horber FF, Haymond MW. Low dose recombinant human insulin-like growth factor I fails to affect protein anabolism but inhibits islet cell secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1192.
16. Turkalj I, Keller U, Ninnis R, et al. Effect of increasing doses of recombinant human insulin-like growth factor-I on glucose, lipid and leucine metabolism in man. *J Clin Endocrinol Meta* 1992; 75: 1186.
17. Clemmons DR. Editorial: role of insulin-like growth factor-I in reversing catabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1183.
18. Contreras P, Mella I, Aguirre C, Zura ML, Pérez J. Insulinorresistencia, un fenómeno frecuente en clínica, *Rev Méd Chile* 1993: 184.