

## HIPERTENSIÓN

# Influencia de la hormona de crecimiento en el perfil de la presión arterial. Resultados en pacientes adultos con déficit de dicha hormona

Vicente Climent Payá, Francisco Marín Ortuño, Pilar Valencia Valencia<sup>a</sup>, Antonio M. Picó Alfonso<sup>a</sup>, Juan Gabriel Martínez Martínez, Juan Antonio Quiles Llorens, Fernando García de Burgos<sup>b</sup> y Francisco Sogorb Garri

Servicio de Cardiología. <sup>a</sup>Sección de Endocrinología. Hospital General Universitario de Alicante.

<sup>b</sup>Sección de Cardiología. Hospital General de Elche.

**Introducción y objetivo.** Existe un interés creciente en la relación entre la hormona de crecimiento (GH) y el corazón ya que, si bien la GH tiene un efecto inotrope positivo y se ha ensayado en la disfunción sistólica severa, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa del incremento de la morbimortalidad en la acromegalia. El déficit de GH se ha relacionado con diferentes cuadros clínicos, dependiendo posiblemente del momento de su aparición. Estudios recientes en adultos encuentran una relación entre el déficit de GH y alteraciones en las cifras tensionales. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la influencia de la GH en el perfil de la presión arterial.

**Pacientes y método.** Se estudiaron 14 pacientes adultos deficitarios en GH y 15 sujetos sanos de similares edad y sexo. El diagnóstico de déficit de GH se basó en una respuesta de GH tras estímulo con hipoglucemia insulínica < 5 ng/ml y valores de IGF-1 inferiores al límite de normalidad para cada grupo de edad. A todos los pacientes se les monitorizó la presión arterial mediante Holter de presión de 24 h, se les realizó una prueba de esfuerzo en tapiz rodante y un estudio ecocardiográfico.

**Resultados.** En todos los pacientes se apreció una función sistólica y diastólica normal. Sólo un paciente presentó hipertrofia ventricular. En el registro Holter, la presión arterial fue inferior a la de los controles ( $p < 0,05$ ). Además, la diferencia continuó siendo significativa cuando se analizó en función del período del día. Sin embargo, los pacientes mostraron una respuesta tensional normal durante la prueba de esfuerzo, con un incremento medio del 60% sobre la presión arterial en reposo. La duración del ejercicio fue inferior en el subgrupo de pacientes con déficit de GH.

**Conclusión.** Encontramos cifras tensionales inferiores en el grupo de pacientes con déficit de GH. Los pacientes no evidenciaron anomalías estructurales cardíacas. La respuesta tensional y cronotropa al ejercicio físico fue normal y similar a la encontrada en sujetos sanos.

**Palabras clave:** *Hormonas. Presión arterial. Frecuencia cardíaca. Ejercicio. Ecocardiografía.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 54: 469-475)

Correspondencia: Dr. V. Climent Payá.  
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante.  
Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.  
Correo electrónico: [vcliment@coma.es](mailto:vcliment@coma.es)

Recibido el 27 de julio del 2000.

Aceptado para su publicación el 30 de noviembre del 2000.

## The Influence of the Growth Hormone in the Profile of Blood Pressure. Results in Adult Patients with a Deficiency in this Hormone

**Introduction and objectives.** There is an increasing interest in the relationship between the growth hormone (GH) and the heart since the GH has an important inotropic effect and its use has been tested in patients with severe systolic dysfunction. However, cardiovascular diseases are the main cause of increased morbimortality observed in patients with acromegaly. Growth hormone deficiency has been related to different clinical findings depending on the age of onset. Recent studies have demonstrated that GH deficiency in adults is associated with alterations in blood pressure. The aim of our study was to assess the influence of GH in blood pressure.

**Patients and methods.** We studied 14 adult patients with GH deficiency and 15 healthy subjects, matched for sex and age. The diagnosis of GH deficiency was based on GH response to intravenous insulin tolerance test < 5 ng/ml and IGF-1 levels lower than the normal limit for each age group. In all the patients 24-hour Holter blood pressure monitorization was performed in addition to a treadmill test and echographic evaluation.

**Results.** All patients showed normal systolic and diastolic function in the echocardiographic study. Only one patient had an increased left ventricular mass. Blood pressure was lower in the patients than in the control subjects ( $p < 0,05$ ). Moreover, the difference remained significant when analysis was based on the time of day. However, the patients showed normal blood pressure response to the effort test with a mean increase of 60%. The length of the exercise on the treadmill test was shorter in the subgroup of GH deficient patients.

**Conclusions.** Lower systolic blood pressure was observed in GH deficiency patients. The patients studied did not show structural heart alterations. Blood pressure and chronotropic response to the effort test were similar in both groups.

**Key words:** *Hormones. Blood pressure. Heart rate. Exercise. Echocardiography.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 469-475)

**ABREVIATURAS**

FAC: fracción de acortamiento.  
 FC: frecuencia cardíaca.  
 GH: hormona de crecimiento.  
 HTA: hipertensión arterial.  
 IGF-1: factor 1 de crecimiento relacionado con la insulina.  
 RIA: radioinmunoanálisis.  
 PA: presión arterial.  
 PAD: presión arterial diastólica.  
 PAS: presión arterial sistólica.

**INTRODUCCIÓN**

La hipertensión arterial esencial (HTA) es un síndrome de patogenia compleja en el que se interrelacionan múltiples factores y sistemas, algunos de ellos no del todo estudiados, con participación muy importante del sistema endocrino. De esta manera, la elevación de las cifras de presión arterial (PA) y los fenómenos de remodelado vascular y cardíaco dependerían de la activación de mecanismos intracelulares capaces de inducir hipertrofia y del déficit de factores vasculotróficos que son necesarios para mantener las actividades biológicas del endotelio vascular<sup>1-3</sup>.

La hormona de crecimiento (GH) interviene fundamentalmente en la regulación del crecimiento del organismo, pero también participa en el control de un gran número de procesos fisiológicos, desempeñando un papel no bien conocido en la fisiología del sistema cardiovascular. El interés creciente en la relación entre la GH y corazón deriva de la observación de que los pacientes con acromegalia, enfermedad secundaria al aumento crónico de GH, presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas e hipertensión arterial<sup>4,5</sup>. Por otra parte, se ha encontrado recientemente que pacientes con miocardiopatía dilatada presentan un incremento en la masa miocárdica y una reducción del tamaño de la cavidad ventricular tras 3 meses de tratamiento con terapia sustitutiva con GH recombinante<sup>6,7</sup>.

El déficit de GH en pacientes adultos produce diferentes cuadros clínicos, entre los que se han descrito un deterioro en la función cardíaca y una mayor morbimortalidad cardiovascular, superior a la esperada para el grupo de población general de similar edad y sexo<sup>4,8</sup>. Varios factores de riesgo cardiovascular son más prevalentes en los pacientes con hipopituitarismo, como, por ejemplo, la dislipemia<sup>9,10</sup> y la hipertensión arterial<sup>11</sup>, aunque estos datos no son constantes en todos los estudios, y en otros trabajos se ha descrito una menor presión arterial, tanto basal como tras ejercicio físico<sup>4,12,13</sup>. En este sentido, el papel de la GH en la regulación de la presión arterial sigue presentando puntos oscuros.

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia de la GH sobre la PA y la función cardíaca, ya que un mejor conocimiento del papel de la GH en la fisiología de la PA, y por extensión del sistema cardiovascular, probablemente ayudará a seleccionar qué tipo de proceso patológico será el que más se beneficiará del posible tratamiento con esta hormona. Para ello, el estudio de pacientes con déficit de GH y su comparación con sujetos normales facilita la valoración del papel que desempeña la GH en la fisiología cardiovascular.

**PACIENTES Y MÉTODO****Pacientes**

Se han estudiado un total de 14 pacientes adultos (10 varones y 4 mujeres) diagnosticados de déficit de GH. La mediana de edad fue de 40 años (intervalo de edad de 18 a 60 años). El diagnóstico del déficit de GH se basó en una respuesta de GH inferior a 5 ng/ml tras una prueba de estímulo con hipoglucemia insulínica, y en la existencia de valores del factor relacionado con la insulina-1 (IGF-1) inferiores al límite de normalidad determinados en nuestro laboratorio para cada grupo de edad. Todos los pacientes estaban recibiendo terapia hormonal sustitutiva adecuada con hidrocortisona, L-tiroxina, esteroides gonadales y desmopresina cuando era necesario; 2 pacientes habían recibido tratamiento con GH durante la infancia, pero llevaban más de 2 años sin tratamiento antes de iniciar el estudio. La causa del hipopituitarismo fue idiopática en 3 pacientes, tumoral en 10 casos (tres adenomas no funcionantes, dos craneofaringiomas, dos prolactinomas, un meningioma y un astrocitoma) e inflamatoria en un paciente (sarcoidosis). En 2 pacientes la carencia de GH se había iniciado en la infancia, y son los que recibieron tratamiento con la hormona con anterioridad. El grupo control consistió en 15 sujetos sanos, de similar edad (mediana de edad 41 años), sexo (10 varones y 5 mujeres) y superficie corporal (mediana de superficie corporal 1,79 m<sup>2</sup>), obtenidos entre el personal sanitario de nuestro hospital.

**Método**

Los títulos de GH se determinaron mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA, Hybritech Europe, Bélgica) y los de IGF-1 se cuantificaron mediante radioinmunoanálisis (RIA) de doble anticuerpo (Nichols Institute, EE.UU.).

En todos los pacientes y los controles se realizó un registro ambulatorio de la PA y ECG durante 24 h. Éste se llevó a cabo mediante un analizador automático no invasivo (Holter ABP 90202, Microrecorder Kontron, Alemania). Todos los pacientes acudieron al servicio de cardiología entre las 10 y las 11 h de la mañana y se programó el registro para efectuar lectu-

TABLA 1. Valores de los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con déficit de GH

Caso	Edad (años)	DDVI (mm)	FAC (%)	SIV (mm)	PP (mm)	Masa (g)	SC	IMC (g/m <sup>2</sup> )	Rel E/A	TRIV (ms)
1	45	40	33	11	9	145	1,95	74	0,69	94
2	55	46	33	9	9	162	1,63	99	0,83	69
3	24	45	36	10	8	155	1,76	88	1,24	82
4	37	49	20	10	13	252	1,88	134	0,89	96
5	40	44	30	12	9	183	1,59	115	2,36	98
6	27	39	31	8	9	107	1,42	75	1,81	72
7	51	43	35	11	10	170	1,80	94	1,29	94
8	44	48	35	12	10	228	1,74	131	0,75	99
9	26	46	52	10	11	198	1,90	104	1,08	130
10	49	51	48	13	12	305	2,00	147	1,27	122
11	18	38	42	10	13	165	1,79	92	1,66	99
12	60	54	31	10	8	211	1,90	110	0,75	123
13	31	49	41	7	6	166	1,71	97	2,80	92
14	43	48	48	10	10	198	2,00	98	0,64	94

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FAC: fracción de acortamiento; SC: superficie corporal; IMC: índice de masa cardíaca; masa: masa del ventrículo izquierdo; PP: pared posterior; Rel E/A: relación onda E/onda A; SIV: septo interventricular; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

ras automáticas de PA y frecuencia cardíaca cada 15 min durante el día y la noche. Se definió el período diurno de forma arbitraria como el comprendido entre las 8 y las 24 h y el nocturno entre las 24 y las 8 h del día siguiente. Se consideró válido un registro con más de un 80% de lecturas válidas, o bien aquel en el que existían al menos tres lecturas por hora, o en ausencia de lecturas en una hora siempre que existiesen todas las lecturas en la hora previa y posterior. Se calculó la PA media sistólica y diastólica de todo el período y la PA media sistólica y diastólica tanto para el período diurno como el nocturno. Se consideró hipertensión arterial según el registro de 24 h si la presión arterial media (PAM) era igual o mayor a 135/85 mmHg, 143/91 mmHg para la PA diurna y 128/79 mmHg para la PA nocturna<sup>14,15</sup>.

Se realizó una ergometría en tapiz rodante (Marquette Electronics Inc., EE.UU.) según el protocolo de Bruce, registrándose la PA y la frecuencia cardíaca de forma basal y cada 3 min hasta la suspensión de la prueba. La duración de la prueba se limitó por la presencia de síntomas (fatiga muscular o angina) o isquemia miocárdica (depresión de segmento ST mayor de 2 mm en 2 derivaciones consecutivas, descenso de la presión arterial sistólica [PAS] mayor de 20 mmHg con el esfuerzo o falta de incremento de la PAS durante dos estadios consecutivos). La PA se determinó nuevamente al minuto y a los 3 min tras detener la prueba, o en cualquier otro momento siempre que la situación clínica del paciente lo requiriera.

Adicionalmente se realizó un estudio ecocardiográfico estándar completo (Toshiba Sonolayer SSH-65a, Tokio, Japón) tanto en los pacientes como en los controles, con análisis en modo-M y bidimensional, determinándose los diámetros ventriculares, grosor septal y de pared posterior y el diámetro de la aurícula izquierda en el plano paraesternal largo. Se analizó la existen-

cia de alteraciones estructurales cardíacas o valvulares. Mediante Doppler color se descartó la existencia de valvulopatía significativa. Se definió como dilatación ventricular la presencia de un diámetro diastólico de ventrículo izquierdo mayor de 55 mm. Se estimó la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante el cálculo de la fracción de acortamiento (FAC). Se definió la presencia de una disfunción sistólica cuando presentaba una FAC inferior al 29%. Se calculó la masa del ventrículo izquierdo mediante la fórmula de Devereux, relacionándola con la superficie corporal del paciente<sup>16</sup>. Se definió como aumento de la masa ventricular izquierda cuando el índice de masa superaba los 134 g/m<sup>2</sup> en varones y los 110 g/m<sup>2</sup> en mujeres<sup>17</sup>. Se valoró la función diastólica mediante la relación onda E/onda A del llenado ventricular izquierdo y el tiempo de relajación isovolumétrica, definiendo la presencia de disfunción diastólica cuando la relación E/A era inferior a 1,00 y el tiempo de relajación isovolumétrica era superior a 100 ms<sup>18</sup>.

Los datos se presentan como mediana y percentiles 25 y 75. Para el análisis estadístico se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

## RESULTADOS

Ninguno de los pacientes refería historia de cardiopatía previa conocida, encontrándose todos ellos en clases funcionales I/IV de la clasificación de la NYHA para la disnea. En la tabla 1 se resumen los datos del estudio ecocardiográfico de los pacientes. Ninguno de ellos presentaba datos de dilatación ventricular izquierda. La función sistólica fue normal en todos los pacientes (mediana de la FAC: 35,9%, con un intervalo de 30-52%). Sólo un paciente presentaba grosores parietales aumentados, con un grosor septal de 13 mm

**TABLA 2. Parámetros del Holter de presión arterial de 24 h en los pacientes con déficit de GH y en los controles**

	PAS	PAD	PASd	PADd	PASn	PADn
Pacientes	113	63	115	69	108	64
Controles	135	75	138	79	126	67
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NS

PAS: presión arterial sistólica; PASd: presión arterial sistólica diurna; PASn: presión arterial sistólica nocturna; PAD: presión arterial diastólica; PADd: presión arterial diastólica diurna; PADn: presión arterial diastólica nocturna.

y de la pared posterior de 12 mm. En conjunto, la población estudiada tenía un índice de masa cardíaca de 104 g/m<sup>2</sup>, siendo de 101 g/m<sup>2</sup> para los varones y de 112 g/m<sup>2</sup> para las mujeres. Sólo un varón y dos mujeres presentaron aumento de la masa ventricular izquierda, siendo la función diastólica normal en todos los pacientes, incluyendo los que presentaron criterios de hipertrofia ventricular izquierda. Ninguno de los controles presentó criterios de dilatación ventricular ni hipertrofia parietal.

El análisis del Holter de presión se expone en la tabla 2. No hubo ningún paciente hipertenso, según los criterios definidos previamente. El grupo de pacientes presentó de forma global unas cifras tensionales inferiores al grupo control (PAS: 113 [108-117] frente a 135 [131-140] mmHg p < 0,01; PAD: 68 [59-71] frente a 76 [69-83]; p < 0,01). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables tensionales estudiadas (PAS máxima y mínima durante el período de 24 h, PAD máxima y mínima, PAS y PAD media). Solamente la PAD mínima durante el período de 24 h no evidenció diferencias entre ambos grupos (47 frente a 55 mmHg; p = 0,1). Cuando se analizaron los valores obtenidos en los períodos diurno y nocturno, los pacientes con déficit de GH presentaron cifras

más bajas de PA (tanto sistólica como diastólica), independientemente del período analizado. Únicamente la PAD durante el período nocturno no puso de manifiesto diferencias significativas con el grupo control (62,5 frente a 67 mmHg; p = 0,2).

Al estudiar la respuesta de la presión arterial al ejercicio, valorada por el test de Bruce en tapiz rodante, en los pacientes con déficit de GH se observó un incremento en la PAS del 57% sobre la de reposo (PAS reposo 115 [100-126] mmHg; PAS final 180 [167-212] mmHg) y del 23% en la PAD (PAD reposo 65 [60-80] mmHg; PAD final 80 [60-83] mmHg). Igualmente, se apreció un incremento del 89% de la frecuencia cardíaca (FC) sobre la frecuencia en reposo (FC reposo 85 lat/min; FC final 160 lat/min). Todos los pacientes menos dos superaron la frecuencia cardíaca submáxima durante el esfuerzo (tabla 3). Aunque la PAS en reposo, determinada previamente a comenzar la ergometría, no fue significativamente inferior respecto al grupo control (PAS reposo: 115 [100-126] frente a 130 [110-140] mmHg), sí evidenció una tendencia a ser menor en el grupo de pacientes (p = 0,06; tabla 4). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a PAS final (PAS final: 180 [168-213] frente a 200 [160-200] mmHg; p = 0,6). La FC final tras el ejercicio fue significativamente menor en el grupo de pacientes, partiendo de unas cifras similares en reposo (FC reposo: 85 [79-87] frente a 86 [81-91] lat/min; FC final: 160 [153-177] frente a 182 [171-189] lat/min; p < 0,01). La duración total del ejercicio fue inferior en los pacientes con déficit de GH (9 min 40 s [6 min 20 s-10 min 51 s] frente a 12 min 42 s [12 min 00 s-14 min 05 s] minutos; p < 0,01). En 3 pacientes se apreciaron cambios isquémicos en el ECG durante la realización de la ergometría, sin presentar ninguno de ellos criterios de severidad. En un paciente (caso 14) la prueba se suspendió precozmente por claudicación en los miembros

**TABLA 3. Valores obtenidos en la ergometría en los pacientes con déficit de GH**

Caso	Edad (años)	FC reposo	FC final	PAS reposo	PAS final	PAD reposo	PAD final	Duración
1	45	99	152	130	180	80	60	9,26
2	55	86	155	125	160	80	60	9,16
3	24	88	171	110	220	60	40	10,58
4	37	80	165	120	170	80	60	9,02
5	40	83	183	110	220	60	80	11,43
6	27	86	186	110	210	60	80	10,52
7	51	84	153	140	170	80	80	10,16
8	44	86	180	100	180	50	100	6,37
9	26	94	171	100	220	60	80	6,06
10	49	63	136	160	180	100	70	10,24
11	18	85	176	120	210	70	80	10
12	60	75	156	100	190	60	80	10,57
13	31	61	155	80	140	40	90	12,21
14	43	85	117	120	150	70	90	3,26

FC: frecuencia cardíaca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. La duración de la prueba se expresa en minutos y segundos.

inferiores. Ninguno de los controles presentó criterios de positividad para isquemia en la ergometría.

## DISCUSIÓN

La PA es el resultado final del producto de dos factores: el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas. Éstos, a su vez, dependen de múltiples variables, existiendo numerosas interacciones entre el sistema nervioso simpático, sistema hormonal, factores reológicos, geométricos y mecanismos de membrana e intracelulares (número y tipo de receptores adrenérgicos, segundos mensajeros, canales iónicos, fosforilación de proteínas, etc.)<sup>1,2,3,19,20</sup>. Debido a la complejidad de las interacciones entre todas estas variables, se comprende la dificultad en identificar el papel que puede tener cualquier sistema en la génesis de la HTA. Cada vez hay más datos que apuntan a la gran relevancia que distintas hormonas o componentes del sistema endocrino desempeñan en la misma. Entre estos, probablemente tiene un importante papel la GH.

La GH es una hormona producida por las células somatotropas de la hipófisis que participa en gran número de procesos biológicos. Ejerce su acción directamente o estimulando la producción de IGF-1, que media la mayoría de sus efectos biológicos. Actualmente se conoce que existen receptores para GH en una gran variedad de tejidos extrahepáticos, donde estimularía la producción de IGF-1 local que, a su vez, actuaría por un mecanismo paracrino o autocrino. El gen para el receptor de la GH se expresa en el miocardio en mayor proporción que en otros tejidos. Igualmente, los miocitos expresan receptores para IGF-1, mediante el cual se puede inducir hipertrofia miocárdica. De hecho, en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda se ha observado una concentración plasmática de IGF-1 significativamente superior a la de pacientes normotensos<sup>21</sup>. En cambio, existen pocos datos sobre el efecto de IGF-1 en la contractilidad miocárdica, aunque en la mayoría de los trabajos *in vitro* parece que la aumenta<sup>4</sup>.

En la práctica clínica, la relación de la GH con el corazón se ha observado en pacientes acromegálicos, ya que éstos presentan una mayor morbimortalidad cardiovascular<sup>4,5,22</sup>. Paradójicamente, en los pacientes adultos con déficit de GH también se observa un deterioro de la función cardíaca<sup>4,23-25</sup>. En tres estudios retrospectivos de pacientes con diversos grados de hipopituitarismo, la tasa de mortalidad cardiovascular fue 1,9, 1,35 y 1,4 veces mayor que en el grupo control<sup>26-28</sup>. Además, y debido a su efecto sobre los miocitos cardíacos, la GH se ha ensayado como tratamiento, a corto y medio plazo, en pacientes con miocardiopatía dilatada, aunque no en todos los estudios se ha observado una mejoría clínica ni de los parámetros hemodinámicos, y aún menos pronóstica<sup>6,7,29-32</sup>. Es evidente, por tanto, la importancia de la GH en la fisiología cardíaca

**TABLA 4. Valores de la frecuencia cardíaca y presión arterial en reposo y en el pico del esfuerzo, tanto en pacientes con déficit GH como en los controles**

	Casos	Controles	
FC			
Reposo	85 (79-87)	86 (81-91)	NS
Final	160 (153-177)	182 (171-189)	0,004
Incremento	89%	112%	
PAS			
Reposo	115 (100-126)	130 (110-140)	0,06
Final	180 (168-212)	200 (160-200)	NS
Incremento	58%	53%	
PAD			
Reposo	65 (60-80)	70 (60-80)	NS
Final	80 (60-83)	80 (60-90)	NS
Incremento	23%	14%	

FC: frecuencia cardíaca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

y su influencia en los sistemas de control de la PA. El estudio de pacientes acromegálicos o con déficit de GH puede permitir, por tanto, extraer conocimientos que ayuden a aclarar la fisiopatología de otras situaciones donde el papel de la GH podría ser importante, como la HTA esencial.

Los datos de la bibliografía sobre GH y masa cardíaca son controvertidos ya que, si bien existe unanimidad en los cambios cardíacos encontrados en la acromegalia, esto no es así en los pacientes con déficit de GH<sup>4,12</sup>. En trabajos clásicos con pacientes con déficit de GH se describe una menor masa ventricular izquierda y una peor fracción de eyección<sup>12,13</sup>. En nuestra serie de pacientes no encontramos grosores parietales disminuidos, con una masa ventricular izquierda global dentro de la normalidad. Adicionalmente, tres de los pacientes presentaron un ligero incremento de la misma, no justificándose, por tanto, una relación entre déficit de GH y alteración estructural cardíaca. No está tampoco claro si es la GH, o bien su mediador el IGF-1, el elemento clave en el crecimiento de los miocitos; así, los pacientes con síndrome de Laron (GH normal y déficit de IGF-1) tienen una masa cardíaca normal<sup>33</sup>.

En ninguno de nuestros pacientes se apreció alteración en la función sistólica y, aunque de forma global la FAC fue menor que en los controles, en todos los pacientes ésta se encontraba dentro de la normalidad. Igualmente, ningún paciente presentó parámetros de disfunción diastólica, a diferencia de otros trabajos, donde está presente hasta en el 50% de los pacientes<sup>34</sup>.

La PA en reposo fue significativamente menor en el grupo de los pacientes que en el grupo control, siendo inferior tanto en el período diurno como en el nocturno. Se han descrito datos similares en pacientes jóvenes con déficit de GH<sup>4,13,23</sup>, pero no en pacientes adultos, en los que parece predominar la HTA<sup>11,35,36</sup>. No está claro el mecanismo que explica estos hallazgos

pero, en pacientes jóvenes, la hipotensión podría deberse a la hipovolemia y menor volumen de eyección cardíaca. De hecho, la administración de GH sintética produce activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona e incremento del volumen extracelular de agua<sup>37,38</sup>. De manera adicional, valores elevados de GH no producen el aumento esperable en la secreción de factor natriurético auricular, presumiblemente por un efecto directo de la GH sobre su secreción o aclaramiento<sup>39</sup>. El déficit de GH debe cursar, por tanto, con hipovolemia e hipotensión. Sin embargo, los pacientes con déficit de GH adultos no presentan hipotensión, e incluso en algunos casos se ha detectado HTA<sup>11,35</sup>. Esto podría ser atribuible a una aterosclerosis prematura, con disfunción endotelial y reducción de la distensibilidad arterial. En estos pacientes, por tanto, las manifestaciones sistémicas de la HTA podrían quedar enmascaradas por unas cifras tensionales normales. En nuestra serie, pese a que la mediana de edad era de 40 años, ninguno de los pacientes evidenció cifras de hipertensión arterial, ni globalmente ni al analizar sólo a aquellos cuyo déficit de GH se inició en la edad adulta. Por otro lado, en la mayoría de los trabajos la definición de HTA se hace a partir de tomas puntuales de PA<sup>11</sup>, no utilizando el Holter de presión, por lo que la prevalencia real de HTA en estos pacientes puede no estar bien estimada. De hecho, la alta prevalencia de HTA descrita en la acromegalia (30-50%) se reduce a sólo un 17% cuando se sustituye la toma puntual de PA por registro Holter de presión<sup>15</sup>. Aunque dado el predominio nocturno de la secreción de GH, se hubiera esperado una mayor diferencia en las cifras de PA en pacientes con déficit de GH, durante el período nocturno respecto al control nuestros datos no lo corroboran, siendo la diferencia de PA constante tanto durante el período nocturno como diurno. No hemos encontrado otros datos en la bibliografía que permitan la discusión. Es probable que la evolución de la PA se relacione más con la secreción de IGF-1, que no presenta un ritmo ultradiano, que con la GH, o bien que las variaciones de volumen no son tan rápidas como los pulsos secretorios de GH.

Pese a la tendencia a la hipotensión arterial, la respuesta de la PA de los pacientes estudiados al ejercicio físico fue similar a la del grupo control. Este hecho traduce que durante el ejercicio se implican otros factores diferentes en el control de la PA, como las catecolaminas o la reserva contráctil miocárdica; sin embargo, el papel de la GH parece ser mucho más importante en la regulación del perfil diario de la PA.

Fue llamativo que, pese a que la frecuencia cardíaca en reposo era similar a la del grupo control, se produjo una menor taquicardización durante el ejercicio. Este hecho puede, efectivamente, atribuirse al déficit de GH, ya que se ha descrito un síndrome hiperkinético en las fases iniciales de la acromegalia<sup>4,5,40</sup>. El meca-

nismo no se conoce con exactitud, pero la GH podría interferir en el metabolismo de las catecolaminas e incluso aumentar la sensibilidad miocárdica a la adrenalina<sup>4</sup>. Probablemente por el mismo motivo, los pacientes con déficit de GH parecen mostrar un síndrome hipocinético, en especial cuando el déficit se inicia en la adolescencia. Está aceptado que los pacientes con déficit de GH presentan una peor tolerancia al ejercicio físico<sup>4,23</sup>, lo cual podría justificarse, además de por la disminución de masa muscular esquelética, por una peor adaptación cardíaca al esfuerzo.

Por último, cabe destacar la alta incidencia de positividad para isquemia en la prueba de esfuerzo, 3 pacientes de los 14 estudiados, superior a la esperada para población general, probablemente en relación con la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que se presenta en pacientes con déficit de GH<sup>9-11</sup>.

Una limitación de este trabajo consiste en el escaso número de pacientes incluidos al tratarse de una enfermedad poco prevalente. Así mismo, el número de controles también es reducido dada la dificultad de encontrar sujetos sanos con las mismas características de los pacientes. Otra posible limitación del trabajo radica en el hecho de que los pacientes presentan déficit de varias hormonas hipofisarias que, aunque se encuentran cuidadosamente tratadas mediante fármacos, no podemos excluir que desempeñen un papel en los mecanismos de control de la PA.

En resumen, nuestro grupo de pacientes con déficit de GH presenta unas cifras de PA inferiores a las encontradas en la población sana de similar edad y sexo. Sin embargo, en respuesta al ejercicio, presentan un adecuado incremento de las cifras tensionales, similar al del grupo control. Esto implicaría que la GH parece tener un papel importante en el control de la PA durante el reposo, mientras que en ejercicio su influencia debe ser menor.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez L, Sánchez J. Patogenia y fisiopatología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía hipertensiva. En: Palma-Gámiz JL, Alegría E, De Lombera F, editores. Hipertensión y cardiopatía hipertensiva. Madrid: Mosby-Doyma Libros, 1996; 18-26.
- Martín L, Mostaza JM. Disfunción endotelial y síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol 1998; 51 (Supl 4): 19-23.
- Izzo JL, Black HR, editores. Primer de hipertensión. Barcelona: Medical Trends, 1996; 71-116.
- Saccá L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. Endocr Rev 1994; 15: 555-573.
- Marín F, Picó A, Martínez JG, Domínguez JR, Alfayete R, Sogorb F. Alteraciones cardiológicas en la acromegalia. Estudio de 27 pacientes. Med Clin (Barc) 1996; 107: 326-330.
- Frustaci A, Perrone GA, Gentiloni N, Russo MA. Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency. Am J Clin Pathol 1992; 97: 503-511.

7. Cuneo RC, Wilmshurst P, Lowy C, McGauley G, Sönksen PH. Cardiac failure responding to growth hormone. *Lancet* 1989; 1: 838-839.
8. Vance M, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999; 341: 1206-1216.
9. Webb SM, Lloveras A, Caballero A, Pérez A, Blanco F, Wägner A et al. Riesgo aterogénico en la deficiencia de hormona de crecimiento del adulto. *Endocrinología* 1999; 46: 322-325.
10. Gómez JM, Gómez N, Soler J. Modificaciones del perfil lipídico y de función tiroidea en pacientes adultos con hipopituitarismo tras tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 775-776.
11. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 195-200.
12. Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D et al. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1658-1661.
13. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Fazio S, Sabatini D, Nicolai E et al. Impaired cardiac performance in growth hormone deficient adults and its improvement after growth hormone replacement. *Am J Physiol* 1994; 267: 219-225.
14. Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N, Amery AK. Ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. *J Hypertension* 1993; 11: 1289-1297.
15. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone T et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 149-152.
16. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
17. Devereux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supl D): 8-15.
18. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-1760.
19. Díez J, editor. *El corazón en la hipertensión arterial*. Barcelona: Doyma, 1992; 3-43.
20. González I, Roldán I, Armada E, Pereira J, González I. Hipertensión arterial y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 4): 3-14.
21. Laviades C, Mayor G, Díez J. Increased levels of circulating insulin-like growth factor I in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 1039-1041.
22. Marín F, Picó A, Martínez JG, Domínguez JR, Climent V, Pineda J et al. Alteración de la función diastólica de ambos ventrículos en la acromegalia. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 37-42.
23. De Boer H, Blok GJ, Van der Veen E. Clinical Aspects of Growth Hormone Deficiency in Adults. *Endocr Rev* 1995; 16: 63-86.
24. Cuneo R, Salomon F, McGauley A, Sönksen P. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 387-397.
25. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola A, Colao B, Biondi S et al. Growth hormone and heart performance. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans. *Eur Heart J* 1997; 18: 340-347.
26. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336:285-288.
27. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1169-1172.
28. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 75-81.
29. Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, Friedrich M, Hänlein D, Willenbrock R et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 351: 1233-1237.
30. Ross J. Growth hormone, cardiomyocyte contractile reserve, and heart failure. *Circulation* 1999; 99: 15-17.
31. Silverman BL, Friedlander JR. Is growth hormone good for the heart? *J Pediatr* 1997; 131: 70-74.
32. Giustina A, Volterrani M, Manelli F, Desenzani P, Poiesi C, Lorusso R et al. Endocrine predictors of acute hemodynamic effects of growth hormone in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 137: 1035-1043.
33. Feinberg M, Scheinowitz M, Laron Z. Echocardiographic dimensions and function in adults with primary growth hormone resistance (Laron syndrome). *Am J Cardiol* 2000; 85: 209-213.
34. Shahi M, Beshyah SA, Hackett D, Sharp PS, Johnston DG, Foale RA. Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: a possible explanation for increased cardiovascular mortality. *Br Heart J* 1992; 67: 92-96.
35. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992; 340: 1188-1192.
36. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, Cerbone G, Morte AM, Pivonello R et al. Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 447-455.
37. Strauch G, Vallotton MB, Touitou Y, Bricaire H. The renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive patients with acromegaly. *N Engl J Med* 1972; 287: 795-799.
38. Ho KY, Weissberger AJ. The antinatriuretic action of biosynthetic human growth hormone in man involves activation of the renin-angiotensin system. *Metabolism* 1990; 39:133-137.
39. Deray G, Chanson P, Maistre G, Warnet A, Eurin J, Barthelemy C et al. Atrial natriuretic factor in patients with acromegaly. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 409-413.
40. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 179-182.