Medicina General

REVISIÓN

Hormona del crecimiento (GH): nueva esperanza para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

J. A. Vila Álvarez, M. Cruz Anés, V. M. Navas Serrano

Médicos de Familia. Madrid.

La insuficiencia cardíaca (IC) continúa cobrándose su peaje en morbi-mortalidad, y produce un aumento en la carga financiera de la sanidad. A pesar de la significante mejoría en los pacientes con IC desde la introducción de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), y más recientemente de la terapia con betabloqueantes, la mortalidad de los pacientes con IC moderada persiste en un 20% para un período de 2 años. Por ello no sorprende que cualquier nueva descripción de un potencial tratamiento para la IC sea recibido con entusiasmo. Se han evocado los beneficiosos efectos que la terapia con GH podría producir en pacientes con IC. Por esa razón pasamos a revisar los estudios más significativos que se han publicado hasta la fecha.

INTRODUCCIÓN

La hormona del crecimiento (GH, somatotropina) es una cadena polipeptídica que se secreta por las células somatotróficas de la hipófisis. Se libera de una forma pulsátil con niveles prácticamente indetectables durante el día y cuatro a ocho picos de actividad después de las comidas o el ejercicio, durante el sueño sin causa evidente. La secreción es variable a lo largo del tiempo, va aumentando durante la infancia hasta alcanzar su máxima concentración en la pubertad y presenta después del tercer decenio un descenso progresivo. Con el envejecimiento, las concentraciones plasmáticas de GH descienden (tabla I).

La GH es necesaria para el crecimiento lineal, pero no es el principal estimulador directo, ya que actúa estimulando los factores conocidos como somatomedinas (hormonas que median las somatotropinas) o factores del crecimiento similares a la insulina (IGF), de las cuales el factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) es el más importante.

La regulación de la secreción de la GH está mediada por muchos factores; su secreción es estimulada por la hormona liberadora de GH (GhRH), estímulos alfa-adrenérgicos y dopaminérgicos, estrógenos, glucagón, hipoglucemia, aminoácidos, ejercicio, estrés y sueño. Por el contrario, los agentes que inhiben su secreción son la somatostatina, estímulos beta-adrenérgicos, alfa-bloqueantes, gestágenos, corticoides y aumento de la glucemia.

El cese del crecimiento en cualquier persona está caracterizado por alteraciones metabólicas y estructurales similares a las observadas en pacientes con déficit de GH no tratado. Particularmente, en sujetos ancianos, así como en los adultos con déficit de GH, la incidencia de enfermedades cardiovasculares está claramente aumentada (1,2).

El envejecimiento parece ser la consecuencia del descenso del depósito de proteínas en muchos tejidos orgánicos; en su lugar aumenta el depósito de grasa. Como consecuencia se producen arrugas cutáneas, disminución del funcionamiento de determinados órganos (corazón) y menores masa y fuerza musculares. Sin embargo, el tratamiento sustitutivo a largo plazo aumenta la masa muscular. Por esta razón, es el objetivo de numerosos estudios cardíacos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

REVISIÓN

En 1991 Cueno y cols. (3) estudiaron a un grupo de pacientes que padecían un déficit crónico de

TABLA I

Modificado de Guyton, AC; Tratado de fisiología médica

Edad	Concentración plasmática de GH (Ng/ml)
De 5 a 20 años	6
De 20 a 40 años	3
De 40 a 70 años	1,6

GH. Tras tratamiento con GH, hallaron un aumento de masa de la musculatura grave y esquelética. Otro estudio en el que se seleccionaron pacientes con insuficiencia cardíaca severa secundaria a déficit de GH, también mostró una mejoría en la función y en la estructura cardíacas tras tratamiento hormonal sustitutivo (4). Estudios posteriores volvieron a arrojar resultados semejantes (5).

Por otro lado, en otras publicaciones se defiende que el efecto beneficioso de la GH sobre el miocardio podría deberse a la mediación del factor 1 del crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Thuesen y cols (6) vieron que sujetos sanos tratados con GH mostraban una mejora de la contractilidad cardíaca; pero encontraron en los tejidos concentraciones de IGF-1 que aumentaban paralelamente a las dosis administradas de GH y sugirieron que *in vivo,* el efecto podría ser mediado por dicho factor del crecimiento. Posteriormente, Giustina y cols (7) vieron que en pacientes con insuficiencia cardíaca por las noches se producía un descenso de la secreción de GH así como bajos niveles de IGF-1.

Sin embargo otros estudios arrojan resultados contradictorios, según se realizaron *in vivo* o *in vitro.* Cittadini y cols (8) siguieron a un grupo de ratas tratadas durante dos semanas con GH (dosis de 3,5 mg/Kg/día) y encontraron tras ese período que mejoraba la función y la masa del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos persistieron a las cuatro semanas de haber suspendido el tratamiento, con aumento del peso del ventrículo izquierdo y del peso de todo el organismo. Pero en otro estudio, ahora realizado *in vitro* con músculo papilar de hurón y con corazones de perro, no se encontró efecto alguno tras tratamiento agudo con la misma dosis de GH (9).

Otra línea de estudio, quizás mucho más interesante, es la que trata de mostrar los beneficios de la GH sobre corazones que previamente sufrieron un infarto de miocardio. Un grupo de ratas que desarrollaron insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio fueron tratadas tempranamente con GH y mejoraron la función y contractilidad cardíaca, así como aumentaron el peso tanto corporal como del ventrículo izquierdo (10). Un año después, Hongo y cols (11) trataron previamene al grupo de ratas con losartán, a fin de producir un remodelado cardíaco tras infarto de miocardio, y encontraron nuevamente una mejora en la función del ventrículo izquierdo tras la administración de GH. Nuevos hallazgos bioquímicos encontraron Tajima y cols (12) al administrar GH (3,5 mg/Kg de peso/día) a ratas con infarto de miocardio previo; al margen de comprobar un aumento de la contractilidad cardíaca, vieron que en el retículo sarcoplásmico aumentaron las concentraciones de RNA mensajero y de la ATPasa.

Respecto a estudios en personas, Fazio (13) seleccionó a un grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática que recibían bajas dosis de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA). Dichos pacientes aumentaron la masa y la contractilidad del ventrículo izquierdo tras tratamiento aditivo con GH. Pero en 1998, Osterziel y cols (14) llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con pacientes ancianos que padecían miocardiopatía dilatada y que eran tratados con altas dosis de IECA. No se encontraron beneficios tras tres meses de tratamiento con GH.

Un año después, Genth-Zotz (15) realizó un interesante estudio de los efectos de GH recombinante sobre la capacidad de ejercicio y la función cardíaca en pacientes con cadiopatía isquémica. Siete pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (fracción de eyección media del 31%) fueron evaluados a los tres meses de tratamiento con GH recombinante y tres meses después de dejar el tratamiento. Se evaluó la capacidad de ejercicio, cateterización del corazón derecho, ecocardiografía y monitorización con Holter. Se administraron dosis de 2 UI/día, con lo que se logró duplicar la concentración sérica de IGF-1, se mejoró la sintomatología, la capacidad de ejercicio y disminuyó la presión capilar pulmonar. A los tres meses de suspender el tratamiento, gran parte de las mejoras desaparecieron. Los resultados de este estudio se encuentran resumidos en la tabla II.

Tras esta revisión quedan respondidas muchas preguntas, pero también parece necesario, por tanto, concretar y clarificar otras más, como el

TABLA II

Capacidad de ejercicio y función cardíaca en pacientes antes y después de tratamiento con GH

	Basal	A los tres meses de tratamiento	A los tres meses de suprimir el tratamiento
Grado de insuficiencia cardíaca (NYHA)	2,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	2,14 ± 0,9
Duración del ejercicio (segundos)	519 ± 242	706 ± 288	542 ± 180
Potencia (varios)	70 ± 20	110 ± 40	100 ± 30
Presión de la arteria pulmonar en reposo (mmHg)	22,3 ± 8,3	17,3 ± 3,1	21,0 ± 10,9
Presión de la arteria pulmonar en ejercicio	43,6 ± 12,0	41,0 ± 12,1	43,3 ± 9,2
Gasto cardíaco en reposo (litros/min)	5,0 ± 1,1	5,81 ± 1,3	5,79 ± 1,4
Gasto cardíaco en ejercicio	7,61 ± 1,0	8,32 ± 1,0	8,01 ± 0,9
Fracción de eyección (%)	31 ± 4	35 ± 6	34 ± 7
Diámetro al final de la diástole (cm)	8,8 ± 0,7	8,3 ± 0,9	8,5 ± 0,8
Diámetro al final de la sístole	8,2 ± 0,7	7,8 ± 0,7	8,1 ± 1,1

grado óptimo de inhibición de la ECA, duración del tratamiento, dosis necesaria de GH y tipos de enfermedad cardíaca en los cuales el tratamiento con GH pueda ser efectivo. Sin embargo, los indicios parecen mostrar un nuevo camino en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a falta de concretar las evidencias oportunas para ser un tratamiento válido.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev 1995; 16: 63-86.

2. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmak MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Healt Study. JAMA 1998; 279: 585-592.

3. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Grouwth hormone treatment in growth hormone-deficient adults, I: effects on muscle mass and strength. J Appl Physiol 1991; 70: 688-694.

4. Frustaci A, Perone GA, Centiloni NR, Ruso MA. Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency. Am J Clin Pathol 1992; 97: 503-511.

5. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Fazio S, Sabatini D, Nicolai E, et al. Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. Am J Physiol 1994; 267: E219-E225.

6. Thuesen L, Christianse JS, Sorensen KE, Jorgensen JOL, Orskof H, Henningsen P. Increased myocardial contractility following growth hormone administration in normal man. Dan Med Bull 1988; 35: 193-196.

7. Giustina A, Lorusso R, Borghetti V, Bugari G, Misitano V, Alfieri O. Impaired spontaneous growth hormone secretion in severe dilated cardiomyopaty. Am Heart J 1996; 131: 620-622.

8. Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP, et al. Differential cardiac effects of growth hormone and IGF-1 in the rat: a combined in vivo and in vitro evaluation. Circulation 1996; 93: 800-809.

9. Cittadini A, Ishiguro Y, Stromer H, Spindler M, Moses AC, Clark R, et al. Insulin-like growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to CA2+ through a wortmannin-sensitive pathway: estudies in rat and ferret isolated muscles. Circ Res 1998; 83: 53-59.

10. Cittadini A, Grossman JD, Napoli R, Katz SE, Stromer H, Smith RJ, et al. Growth hormone attenuates early left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction. Am J Coll Cardiol 1997; 29: 1109-1116.

11. Hongo M, Sentianin EM, Tanaka N, Mao L, McKirnan D, Clark RG, et al. Angiotensin II blockade followed by growth hormone as adjunctive therapy after experimental myocardial infarction. J Card Fail 1998; 4: 213-224.

12. Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J, Jin H, Yang R, Paoni NF, et al. Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocites from rats with postinfarction heart failure. Circulation 1999; 99: 127-134.

13. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, Vigorito C, Giordano A, Guida R, et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1996; 334: 809-814.

14. Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, Friedrigh M, Hanlein D, Willenbrock R, et al. Randomized, 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.

15. Genth-Zotz S, Zozt R, Geil S, Voighlander T, Meyer J, Darius H. Recombinant growth hormone therapy in patients with isquemic cardiomyopaty. Circulation 1999; 99: 18-21.