

# ALTERACIONES METABÓLICAS INDUCIDAS POR LA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO: BENEFICIOS DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON HORMONA DE CRECIMIENTO. Revisión

**Roberto Lanes**

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas, Venezuela.

La hormona de crecimiento (HC) interviene en la regulación de la actividad cardiovascular<sup>1</sup> y se ha demostrado un aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta<sup>2</sup>. Adultos con deficiencia de HC presentan un incremento en diversos índices de riesgo cardiovascular tales como hiperlipidemia, un aumento en la masa de grasa corporal, aterogénesis prematura, disminución de la actividad fibrinolítica, aumento en la resistencia periférica a la insulina, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y alteraciones en la estructura y función cardíaca. A continuación revisaremos en cierto detalle las alteraciones metabólicas detectadas en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento y los cambios favorables que se ven en estos sujetos durante la administración de esta hormona. Se presentan datos reportados en los últimos 5-7 años en adultos y datos en niños y adolescentes que recién comienzan a aparecer en la literatura.

## COMPOSICIÓN CORPORAL

Estudios recientes en niños, adolescentes y adultos con deficiencia de HC han demostrado anomalías en su composición corporal, con una reducción en la masa magra y un aumento en la masa grasa con una obesidad de tipo abdomino/visceral. La terapia con HC reduce el volumen del tejido adiposo y aumenta la cantidad de músculo. Koranyi y cols.<sup>3</sup> describen un aumento de la masa grasa en adultos jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada en la niñez, con una disminución en la masa magra y en la fuerza muscular al comparárseles con pacientes con deficiencia de HC de aparición en edad

adulta. El aumento de la masa muscular durante el tratamiento con hormona de crecimiento fue mayor en pacientes con deficiencia de HC diagnosticada en la niñez, de manera de que después de 5 años de tratamiento no se detectaba ninguna diferencia entre el grupo diagnosticado en la niñez o en edad adulta en ninguna de las variables relacionadas a composición corporal.

Korumaru y cols.<sup>4</sup> reportaron un aumento lineal en el peso corporal de niños deficientes de HC con y sin tratamiento. El índice de obesidad disminuyó 6,1% en varones y 9,7% en hembras durante la terapia con HC, mientras que la relación cintura/cadera no cambió en forma significativa en ambos sexos. La grasa corporal disminuyó significativamente tanto en varones como en hembras durante los primeros 6 meses de tratamiento, pero permaneció constante en varones y aumentó en hembras después de 2 años de tratamiento; la masa muscular aumentó significativamente en ambos sexos durante el periodo de tratamiento. Después de discontinuar el tratamiento con HC y durante un periodo de observación de 2 años, Johansson y cols.<sup>5</sup> notaron que el porcentaje de masa magra disminuyó, mientras que el porcentaje de grasa corporal y la grasa del tronco aumentaron en adolescentes deficientes de HC, con una tendencia similar pero menos marcada en controles sanos.

## LÍPIDOS EN AYUNAS Y POSTPRANDIALES

Niños, adolescentes y adultos con deficiencia de HC frecuentemente presentan niveles elevados de colesterol total (Ct), de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y de triglicéridos (Tg) en ayunas (Tabla I)<sup>6-9</sup>. Resultados similares han sido reportados

Recibido: Febrero 2003; Aceptado: Marzo 2003

**Dirigir correspondencia a:** Dr. Roberto Lanes: Endocrinólogo Pediatra, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, Venezuela. E-mail: lanes@telcel.net.ve

**Tabla I. Colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos y lipoproteína (a) en adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento, con o sin tratamiento con HC y en controles sanos.**

|                           | Adolescentes<br>no tratados con<br>deficiencia de HC<br>n = 12 | Controles<br>n = 19 | p     |
|---------------------------|--|---------------------|-------|
| Colesterol total (mmol/L) | 4,60 ±0,64   | 4,29 ±0,41          | NS    |
| HDL (mmol/L)              | 1,17 ±0,42   | 1,15 ±0,22          | NS    |
| LDL (mmol/L)              | 3,17 ±0,70   | 2,33 ±0,36          | <0.01 |
| Triglicéridos (mmol/L)    | 0,71 ±0,28   | 0,80 ±0,32          | NS    |
| Lipoproteína (a) (mg/dL)  | 49,60 ±24,40   | 9,80 ±2,90          | <0,01 |

por Johansson y cols.<sup>5</sup> con un aumento en las concentraciones de Ct y de C-LDL al discontinuar el tratamiento con HC en adolescentes deficientes de esta hormona. Se ha encontrado una correlación positiva entre la respuesta postprandial de Tg a una carga oral de lípidos y aterogénesis de las arterias carótidas y coronarias en adultos. En mujeres con hipopituitarismo diagnosticado en edad adulta se encontraron niveles elevados de Tg y de lipoproteínas ricas en Tg tanto en ayunas como postprandiales, sugiriendo que estos cambios pudieran contribuir al incremento en la morbilidad y en la mortalidad de este grupo de pacientes<sup>10,11</sup>. Un aumento en las concentraciones de Tg tanto en ayunas como tras una carga lipídica ha sido recientemente reportada por nosotros en un grupo de adolescentes con deficiencia de HC que no recibían terapia sustitutiva<sup>9</sup>.

La disfunción endotelial en pacientes con deficiencia de HC probablemente sea una consecuencia directa de los niveles bajos de HC y del factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1), que se sabe estimulan la producción y la liberación de óxido nítrico a nivel endotelial y producen vasodilatación. También se debe a una acción indirecta en el proceso aterogénico inducido por alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas y de remanentes lipoproteicos. En la etapa postprandial estos remanentes lipoproteicos son predominantes y altamente aterogénicos, estimulando una formación aumentada de macrófagos y la inducción de inflamación vascular. Las observaciones recientes de Twickler y cols.<sup>12</sup> en adultos con deficiencia de HC demuestran que el aumento en los niveles postprandiales de citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) se correlacionan con un aumento en las concentraciones postprandiales de remanentes lipoproteicos, lo cual sugiere que estos remanentes lipoproteicos pudieran inducir una respuesta inflamatoria y es sabido que la inflamación es una de las características importantes del

proceso de aterogénesis. Células endoteliales y monocitos/macrófagos segregan citoquinas, mientras que las lipoproteínas ricas en Tg son capaces de inducir una respuesta inflamatoria en células endoteliales y macrófagos a través de receptores en sus membranas. Los niveles de lipoproteínas ricas en Tg se encuentran elevados durante todo el día en pacientes con deficiencia de HC probablemente debido a una disminución en su remoción de la circulación via receptores lipoproteicos. La expresión de varios receptores hepáticos tales como el de LDL y de receptores proteicos relacionados al receptor de LDL se encuentra disminuida en adultos con deficiencia de HC al compararse con sujetos sanos. Se ha demostrado que la terapia con HC mejora el perfil lipoproteico aterogénico en pacientes con deficiencia de HC diagnosticados en edad adulta, cuyos niveles de lípidos en ayunas y de remanentes lipoproteicos postprandiales disminuyen tras la administración de HC<sup>10,11</sup>. Este efecto beneficioso de la HC pareciera también verse en adolescentes con deficiencia de HC ya que los niveles de Tg en ayunas y postprandiales de pacientes con deficiencia de HC recibiendo tratamiento sustitutivo con HC eran significativamente menores que los de adolescentes deficientes de HC que no recibían tratamiento<sup>9</sup>. La reducción en los niveles de Ct y Tg tras terapia con HC pudiera ser debido al aumento en el número de receptores hepáticos de LDL, que incrementan la remoción del C-LDL y al aumento del aclaramiento de Tg catalizado por enzimas lipolíticas intravasculares tales como la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática. La lipoproteína(a) es una lipoproteína aterogénica que puede ser trombogénica y puede ser utilizada como un marcador plasmático en individuos con un riesgo cardiovascular aumentado. No está claro, sin embargo, si los niveles de lipoproteína(a) en pacientes deficientes de HC se encuentran elevados. Nosotros<sup>8</sup> encontramos que adolescentes deficientes de HC, tanto los tratados como los no tratados, tenían niveles elevados de lipoproteína(a) al ser comparados con un grupo control (Tabla I). Sin embargo, Capaldo y cols.<sup>13</sup> no detectaron diferencias en las concentraciones de lipoproteína(a) entre adultos con deficiencia de HC sin tratamiento y un grupo control.

## FACTORES DE COAGULACIÓN

Alteraciones en los factores de coagulación, tales como un aumento en las concentraciones del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1), del fibrinógeno y del factor VII, sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, han sido reportados en adultos con deficiencia de HC<sup>14</sup>. Colao y cols.<sup>15</sup>

en un estudio reciente demostraron que adultos deficientes de HC, con o sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinógeno al comparárseles con sujetos sanos. Adicionalmente en un grupo de adultos más jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta, 12 meses de HC redujeron en forma significativa los niveles de fibrinógeno. Nuestros resultados en adolescentes jóvenes con deficiencia de HC son parecidos a los reportados por Colao y cols.<sup>15</sup> en adultos, ya que sujetos con y sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinógeno. Las concentraciones del PAI-1 no se encontraron aumentados en este grupo de pacientes<sup>9</sup>. Alteraciones en los niveles de estos factores de coagulación pudieran contribuir a un aumento en el riesgo aterotrombótico y jugar un rol importante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular detectada en pacientes deficientes de HC. Se ha demostrado que el fibrinógeno es un factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares e infarto del miocardio y que la actividad del PAI-1 esta asociada con un riesgo aumentado de recurrencias en el infarto del miocardio. La obesidad, sobretodo la de tipo abdominal detectada en pacientes deficientes de HC, esta asociada a un aumento en los niveles de fibrinógeno y PAI-1.

### **HOMOCISTEINA**

Se ha detectado que un aumento moderado en los niveles de la homocisteína plasmática es un factor independiente de riesgo cardiovascular en adultos. Datos experimentales y clínicos indican que la homocisteína es protrombótica y que sus concentraciones elevadas estan asociadas a daño y disfunción del endotelio vascular. Evans y cols.<sup>16</sup> en un estudio preliminar encontraron una duplicación de los niveles de homocisteína en un pequeño grupo de adultos con deficiencia de HC al comparárseles con un grupo pareado de controles sanos. Sesmilo y cols.<sup>17</sup> detectaron que el nivel de homocisteína basal promedio en adultos deficientes de HC correspondía al percentil 90 de un grupo comparable de adultos sanos, con una disminución significativa de estas concentraciones al ser tratados con HC versus placebo. Sin embargo, Abdu y cols.<sup>18</sup> no detectaron un aumento en las concentraciones de homocisteína en adultos deficientes de HC al comparárseles con controles sanos.

En adultos, la ingesta de folato esta inversamente correlacionada con los niveles de homocisteína y suplementos de folato con o sin vitaminas B6 o B12 reducen los niveles de homocisteína; en un grupo

de adultos deficientes de HC, los niveles de homocisteína en ayunas se correlacionaron negativamente con las concentraciones de folato<sup>17</sup>. Estos resultados concuerdan con nuestro hallazgo de niveles elevados de homocisteína y de concentraciones disminuidas de folato y de vitamina B12 en adolescentes con deficiencia de HC sin terapia sustitutiva, comparados con sujetos deficientes de HC en tratamiento con esta hormona y con controles sanos<sup>9</sup>. Existen varias hipótesis para explicar el efecto de la HC sobre los niveles de homocisteína. El aumento en la síntesis proteica que se ve durante la administración de HC puede estar asociada a un aumento en el requerimiento de metionina y de cisteína, lo que podría causar un aceleramiento en el metabolismo de la homocisteína y por consiguiente una reducción en sus niveles. El tratamiento con HC puede causar una disminución transitoria en los niveles de tiroxina total y libre y un aumento en las concentraciones de triyodotironina en pacientes con deficiencia de HC; el hipotiroidismo esta asociado con una elevación de los niveles de homocisteína y la normalización de las hormonas tiroideas disminuye los niveles de homocisteína (Ref)\*\*.

### **MASA Y FUNCIÓN CARDIACA**

En adultos con deficiencia de HC, las alteraciones cardiacas se manifiestan con una reducción en la función y masa ventricular, una fracción de eyección inadecuada y anomalías en el llenado diastólico ventricular<sup>19,20</sup>. En estos pacientes, la administración de HC aumenta la masa y la función ventricular.<sup>21</sup> En adolescentes con deficiencia de HC, pero sin terapia sustitutiva con la HC, no detectamos anomalías en la masa cardiaca, ya que el grosor del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la masa del ventrículo izquierdo tras corrección para la superficie corporal eran todas similares a las de un grupo de controles sanos<sup>8</sup>. La función cardiaca de estos adolescentes no tratados era también similar a la de los controles sanos ya que tenían una fracción de eyección ventricular en reposo normal, al igual que velocidades de flujo venoso pulmonar normales. Tampoco detectamos ninguna diferencia en la masa o en la función cardiaca entre los pacientes deficientes de HC con o sin terapia sustitutiva (Tabla II). Sin embargo, Colao y cols.<sup>22</sup> reportaron que el discontinuar la terapia con HC en adolescentes deficientes de HC conlleva a una disminución en la masa del ventrículo izquierdo, de la fracción de eyección en reposo y en los índices de llenado ventricular, que tienden a aumentar de nuevo una vez que el tratamiento con HC es reiniciado.

**Tabla II. Colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos y lipoproteína (a) en adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento, con o sin tratamiento con hormona de crecimiento.**

|   | SIN HC<br>n=12 | CON HC<br>N=7 | CONTROLES<br>n=19 |
|---|----------------|---------------|-------------------|
| Grosor del septum interventricular (mm)           | 6,50 ± 1,30    | 6,80 ± 1,4    | 7,00 ± 1,50       |
| Grosor de la pared posterior del VI (mm)          | 7,00 ± 1,80    | 7,20 ± 1,4    | 7,50 ± 2,00       |
| Masa del ventrículo izquierdo (g/m <sup>2</sup> ) | 71,20 ± 21,80  | 70,50 ± 18,0  | 70,70 ± 18,00     |
| Fracción de eyección del VI (%)                   | 70,00 ± 0,70   | 70,00 ± 0,6   | 70,00 ± 0,60      |
| Velocidades de flujo pulmonar (m/s)               |                |               |                   |
| Velocidad pico diastólica                         | 0,54 ± 0,16    | 0,55 ± 0,08   | 0,55 ± 0,10       |
| Velocidad pico sistólica                          | 0,51 ± 0,16    | 0,50 ± 0,10   | 0,50 ± 0,09       |
| Lenado auricular                                  | 0,19 ± 0,06    | 0,19 ± 0,04   | 0,19 ± 0,05       |
| Grosor de la íntima media carotídea (mm)          |                |               |                   |
| Derecha   | 0,60 ± 0,02    | 0,60 ± 0,03   | 0,60 ± 0,03       |
| Izquierda   | 0,59 ± 0,02    | 0,60 ± 0,02   | 0,61 ± 0,02       |

### GROSOR DE LA INTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y RIGIDEZ ARTERIAL

En adultos con deficiencia de HC se ha encontrado un aumento en el grosor de la íntima-media de las arterias carótidas I-M-C, con un mayor número de placas ateromatosas en las carótidas y en las arterias femorales comparados con controles sanos pareados por edad, sexo y superficie corporal<sup>13</sup>. Este aumento en el grosor de la (I-M-C), que representa el cambio morfológico inicial en la pared arterial durante el proceso de aterogénesis, ha sido detectado en ausencia de anomalías de los factores clásicos de riesgo vascular. Se ha demostrado que la terapia con HC revierte los cambios aterogénicos tempranos en adultos deficientes de HC, de manera que el grosor de la I-M-C disminuye en forma significativa tras la terapia con HC<sup>23</sup>. Sin embargo, en adolescentes deficientes de HC, el grosor de la I-M-C, tanto en aquellos que recibían terapia sustitutiva con HC como en aquellos sin tratamiento, fue similar al observado en una población de controles sanos (Tabla II)<sup>8</sup>.

El endotelio vascular juega un papel fundamental y complejo en la regulación de la hemostasis y del tono vascular. Cuando está activado, el endotelio vascular cambia el balance entre mecanismos que favorecen la trombosis y la vasoconstricción y aquellos que favorecen la vasodilatación y la fibrinólisis. La dilatación flujo mediada de la arteria braquial es una medida bien documentada del estado funcional del endotelio vascular y representa la respuesta generada por la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Reportes muy recientes demuestran que la deficiencia de HC en adultos se asocia a una disfunción endotelial y a un aumento en la rigidez de las arterias de mayor calibre<sup>24</sup>. Una mejoría en la función endotelial, con una reducción en la rigidez arterial tras la administración de HC en estos pacientes, sugiere un rol terapéutico para

la HC en la reducción del riesgo vascular asociado a la deficiencia de HC en el adulto<sup>25</sup>.

### RESISTENCIA A LA INSULINA

La HC tiene efectos antagónicos a los de la insulina y se ha reportado una disminución en la sensibilidad a la insulina en la acromegalia, en la pubertad y durante la terapia sustitutiva con HC en adultos. Niños con deficiencia de HC tienen una mayor tendencia a presentar hipoglicemia tanto en ayunas como inducida, posiblemente debido a una alteración en la regulación de las hormonas contrareguladoras y a un aumento en la sensibilidad a la insulina. Esta susceptibilidad a la hipoglicemia tiende a disminuir con la edad y los adultos con deficiencia de HC presentan resistencia a la insulina aun antes de la administración de HC; esto podría ser debido a cambios en la composición corporal, a respuestas metabólicas a la HC o a la interacción con hormonas sexuales.

Husbands y cols.<sup>26</sup> midieron la tasa de desaparición de la glucosa tras una prueba de tolerancia insulínica en niños con deficiencia de HC y demostraron que ellos eran más sensibles a la insulina que niños con una secreción normal de HC. Esta diferencia se atenúa con la edad y la pubertad, posiblemente por la secreción de esteroides sexuales, pero la resistencia a la insulina reportada en adultos con deficiencia de HC no se observó en adolescentes. Diversos estudios en adultos con hipopituitarismo han encontrado resistencia a la insulina en estos pacientes aun sin tratamiento sustitutivo. La administración inicial de HC disminuye aun más la sensibilidad a la insulina, pero tras este deterioro se detecta una mejoría con un retorno a valores basales. La terapia sustitutiva con HC aumenta la lipólisis con un incremento en las concentraciones de ácidos grasos los cuales pueden disminuir la incorporación de glucosa al músculo esquelético. Estudios

utilizando acipimox, un bloqueador de la liberación de ácidos grasos, han confirmado la relación inversa que existe entre las concentraciones circulantes de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina en adultos con deficiencia de HC. Bramnert y cols.<sup>27</sup> demostraron que la administración de HC a adultos aumenta la oxidación lipídica con un aumento en los niveles circulantes de ácidos grasos y un deterioro en la sensibilidad a la insulina. El efecto de la HC a mas largo plazo es, sin embargo, beneficioso con una reducción en la grasa corporal y una mejoría en la sensibilidad a la insulina. La individualización de la terapia con HC, con una administración de dosis iniciales menores de HC y un aumento gradual en la dosificación basado en la respuesta clínica, puede probablemente minimizar la reducción en la sensibilidad a la insulina notada en adultos durante los primeros meses de tratamiento con HC.

### DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La hormona de crecimiento influye no solo sobre el crecimiento y la maduración esquelética, sino también sobre el intercambio óseo y la deposición mineral y varios autores han sugerido que la HC muy probablemente afecte también la concreción del pico de masa ósea y su mantenimiento. Zamboni y colaboradores (28) han descrito como la terapia con HC por 6 meses aumenta los niveles de IGF-1 y de osteocalcina, además del contenido mineral óseo de niños deficientes de HC, aunque no alcanzando los valores descritos en pacientes sanos de la misma edad. Saggese y colaboradores<sup>29</sup> trataron 26 niños deficientes con HC exógeno por 12 meses; antes del tratamiento la densidad mineral ósea se encontraba reducida para edad cronológica, estatura y edad ósea, al igual que las concentraciones de osteocalcina, del propeptido carboxi-terminal del procolageno de tipo 1 (PICP) y de la 1,25 dihidroxivitamina D. Durante el tratamiento, la densidad mineral ósea aumento significativamente con una recuperación completa en 46.2% de los niños y un aumento en los niveles de osteocalcina, PICP, hormona paratiroidea y 1,25 dihidroxivitamina D.

Saggese y colaboradores<sup>30</sup> evaluaron el efecto de la administración de la HC a largo plazo sobre la masa ósea. Los resultados fueron corregidos para edad ósea y la densidad mineral ósea lumbar fue corregida para el volumen vertebral estimado. Antes del tratamiento los pacientes tenían una densidad mineral ósea radial y lumbar disminuida la cual aumento con terapia con HC, de manera de que en los pacientes tratados por mayor tiempo la densidad mineral ósea se encontraba a 0.5 SD de los niveles detectados en controles sanos pareados para edad. Los autores concluyeron con estos resultados, que la

HC juega un papel importante en la obtención del pico de masa ósea en niños deficientes de HC y sugirieron que la terapia con HC debería ser continuada hasta obtener el pico de masa ósea, sin tomar en cuenta la altura obtenida.

Hallazgos similares fueron reportados por Boot y colaboradores<sup>31</sup> después de estudiar los efectos de 2-3 años de tratamiento con HC en 40 niños deficientes de HC; la densidad mineral ósea volumétrica calculada para corregir el tamaño óseo aumento durante el tratamiento, al igual la masa muscular y los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D. Las concentraciones basales de osteocalcina, PICP y de ICTP fueron similares a las de los controles sanos, pero aumentaron después de 6 meses de tratamiento, mientras que la masa grasa disminuyo durante los primeros 6 meses y luego se estabilizo.

Transición de la niñez a la adultez en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

Hasta hace poco el tratamiento con hormona de crecimiento era descontinuado en adolescentes una vez alcanzada su talla final. Como hemos visto en esta revisión, adultos con deficiencia de HC presentan un riesgo cardiovascular y osteopenico aumentado y pueden además presentar con un bienestar sico-social y con niveles de energía disminuidos. Adultos con deficiencia severa de HC se benefician de la terapia sustitutiva con la HC en lo que refiere a composición corporal, alteraciones metabólicas y estructurales y calidad de vida.

El diagnostico de deficiencia de HC hecho en la niñez debe ser confirmado en edad adulta; un estudio reciente<sup>32</sup> confirmo la persistencia de la deficiencia de HC en solo un 50% de los casos re-evaluados. La prueba de estimulación insulinica es la mas recomendada para re-evaluar este grupo de pacientes, pero puede causar efectos secundarios desagradables y ser peligrosa en pacientes con una historia de convulsiones o enfermedad cardiovascular. La utilización combinada de la arginina y del factor liberador de hormona de crecimiento (GHRH), de la piridostigmina y del GHRH o de los nuevos pépticos liberadores de HC y del GHRH representan una buena alternativa. El riesgo de una deficiencia de HC en pacientes con una enfermedad hipotalamica-hipofisiaria de origen orgánico aumenta en la medida en que presenten un mayor numero de deficiencias de otras hormonas hipofisarias, por lo que la probabilidad de presentar una deficiencia de HC en pacientes con una historia clínica apropiada, deficiencia de 3-4 hormonas hipofisarias y niveles bajos de IGF-1 es del 91-100%<sup>33</sup>. Se sugiere que pacientes con deficiencia de HC deberían ser re-evaluados una vez alcancen su talla final. Sin embargo, existen aun controversias acerca

de si la terapia con HC debería ser descontinuada en adolescentes deficientes una vez alcanzada su talla final y hasta tanto aparezcan algunos de los efectos deletéreos reportados en adultos con deficiencia de la HC o si esta debería ser continuada sin interrupción una vez alcanzada la talla final y confirmado el diagnóstico. Los estudios de Saggese y colaboradores<sup>30</sup> y de Attanasio y colaboradores<sup>34</sup> han demostrado como la masa muscular y ósea continúa incrementándose durante la fase de desarrollo que ocurre tras completarse el crecimiento lineal y que pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento alcanzan valores adultos en su índice de masa corporal y en la masa grasa, muscular y ósea, además de los niveles del factor de crecimiento 1 y de su principal proteína ligadora (IGFBP3), durante este periodo. Por lo tanto estos eventos deberían ser propiciados con la continuación del tratamiento con HC por lo menos por varios años después de alcanzar la talla final.

## CONCLUSIONES

En conclusión, adolescentes y adultos con una deficiencia de la hormona de crecimiento, en particular aquellos que no reciben terapia sustitutiva con HC, presentan una composición corporal y un perfil lipídico anormal, con un aumento de la grasa visceral y niveles elevados de colesterol y triglicéridos en ayunas y de las concentraciones postprandiales de triglicéridos. Adicionalmente, los niveles elevados de fibrinógeno sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, junto con el aumento en los niveles de homocisteína, un factor de riesgo aterogénico independiente y la disminución en las concentraciones de folato y de vitamina B12, sugieren la acumulación a temprana edad de una serie de factores de riesgo cardiovascular asociados a la deficiencia de HC en adultos. Aun cuando adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento parecen no presentar alteraciones de importancia en la función y masa cardíaca o cambios aterogénicos tempranos, deberían ser observados cuidadosamente a medida que entran en la adultez, ya que presentan un riesgo cardiovascular elevado que pudiera contribuir a una mayor morbilidad a una temprana edad. La HC juega un papel importante en la concreción del pico de masa ósea en niños con deficiencia de hormona de crecimiento y la terapia con esta hormona debería ser continuada en adolescentes hasta obtener el pico de masa ósea y no ser descontinuada al alcanzar la talla final.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC y Sacca L. Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 1997;152:1-3.
2. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L y Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1997;129:195-200.
3. Koranyi J, Gothehrstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA y Johansson G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4693-4699.
4. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS y Hara T. Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3890-3896.
5. Johannsson G y Albertsson-Wikland K. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: Metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4516-4524.
6. Murray RD, Wiering GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE y Shalet SM. Low dose replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. *Clin Endocrinol* 2002;56:525-532.
7. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1874-1881.
8. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O y Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein levels in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1061-1065.
9. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O y Palacios A. The cardiovascular risk of young growth hormone deficient adolescents; differences in growth hormone treated and untreated subjects. *Hormone Research*, in press. 2003.
10. Al-Shoumer KAS, Cox KH, Hughes CL, Richmond, y Johnston DG. Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2653-2659.
11. Twickler TB, Wilmlink HW, Schreuder NJ, Casto Cabezas M, van Dam PS, Koppeschaar D, Erkelens DW, Dallinga-Thie GM. Growth hormone (GH) treatment decreases postprandial remnant-like particle cholesterol concentration and improves endothelial function in adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4683-4689.

12. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Visseren FLJ, de Vries WE, Erkelens DW y Koppershaar HPF. Induction of postprandial inflammatory response in adult onset growth hormone deficiency is related to plasma remnant-like particle cholesterol concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1228-1233.
13. Capaldo B, Patti L, Oliviero y colaboradores. Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1378-1381.
14. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T y Bengtsson BA. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscl Thromb* 1994;14: 434-438.
15. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Cuocolo A, Spinelli L, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12 month prospective study. *Clin Endocrinol* 2002;55:93-96.
16. Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Jackson SK, Smith JC, Morgan CLL, McDowell I, Rees A y Scanlon MF. Elevated plasma homocysteine levels are associated with enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol* 1999;160:Suppl.22:13-23.
17. Sesmilo G, Biller BM, Llevado J, Hayden D, Hanson G, Rifai N y Klibanski A. Effects of growth hormone (GH) administration on homocysteine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1518-1524.
18. Abdu TA, Elhadd TA, Akber M, Hartland A, Neary R y Clayton N. Plasma homocysteine is not a major risk factor for vascular disease in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol* 2002;55:635-638..
19. Merola B, Cittadini A, Colao A y colaboradores. 1993 Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 2001;77:1658-1661.
20. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B y colaboradores. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1998;48:137-143.
21. Vacaldi R, Gaddi O, Zini M, y colaboradores. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: Effects of one year of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;86:659-666.
22. Colao A, Di Somma C, Salerno MC, Spinelli L, Orio F y Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3650-3655.
23. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y y Berthezene F. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1329-1333.
24. Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, Kennedy G, McLaren M, Neary R, Belch JFF y Clayton RN. Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4223-4232.
25. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF y Davies JS. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol* 2002;55:493-501.
26. Husbands S, Ong KKL, Gilbert J, Wass JAH y Dunger DB. Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clin Endocrinol* 2001;55:87-92.
27. Bramnert M, Segerlantz M, Luarila E, Daugaard JR, Manhe P y Groop L. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1455-1463.
28. Zamboni G, Antoniazzi F, Radetti G, Musumeci C y Tato L. Effects of two different regimens of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;119:483-485.
29. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L y Di Nero G. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993;122:37-4513.
30. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S y Barsanti S. The effects of long-term growth hormone treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3077-3083.
31. Boot AM, Engels MAMJ, Boerma GJM, Krenning E y de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone treatment in children with GH-deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2423-2428.
32. Aimaretti G, Cornelli G, Bellone S, Baffoni C, Camanni F y Ghigo E. Growth hormone deficiency in the transition adolescent: should treatment be continued in adult life. *J Ped Endocrinol Metab* 2001;14:1233-1242.
33. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR y Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-485.
34. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chioman J, Blum WF y Shalet SM. Body composition, IGF-1 and IGFBP3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3368-3372.