

FORMACION CONTINUADA EN NEFROLOGIA

Hormona de crecimiento: una nueva perspectiva terapéutica en la malnutrición asociada a la uremia

J. J. Díez y P. Iglesias

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital La Paz. Madrid.

INTRODUCCION

En los últimos años se ha incrementado notablemente el interés por el estudio de los aspectos nutricionales en pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento dialítico. Se estima que un 12 a 40 % de los pacientes en diálisis presentan algún grado de malnutrición¹⁻⁷. Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que la malnutrición proteocalórica que se presenta en la uremia se asocia con un incremento de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes^{5, 8-11}. Este hecho deriva fundamentalmente de un aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares¹², así como de la frecuencia incrementada de trastornos de la función inmunológica, infecciones y sepsis¹³.

La etiología de la malnutrición proteocalórica en el paciente urémico en diálisis es multifactorial y depende fundamentalmente de una alteración en el balance entre el anabolismo y el catabolismo proteico a lo que se suma la acción de diversos factores que pueden conducir a una deficiente ingesta o aprovechamiento de nutrientes y que aparecen resumidos en la [tabla I](#). En los últimos años hemos asistido también a importantes novedades en lo que respecta a las posibilidades terapéuticas en pacientes urémicos malnutridos, muy especialmente en lo que se refiere al empleo de nuevos fármacos con acción anabolizante, entre los que destaca la hormona del crecimiento (GH) humana recombinante. El propósito del presente trabajo es revisar brevemente los aspectos más importantes de la valoración del estado nutricional en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en tratamiento dialítico, para analizar a continuación en mayor profundidad los aspectos más novedosos del tratamiento de estos pacientes, con especial atención al empleo terapéutico de la GH humana recombinante.

VALORACION NUTRICIONAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

La correcta valoración del estado nutricional en los pacientes urémicos requiere la cuantificación tanto de parámetros antropométricos como analíticos. En los pacientes urémicos sometidos a tratamiento dialítico se emplean además otros parámetros más específicos que estiman de forma indirecta la tasa de catabolismo proteico (PCR). Los parámetros antropométricos más empleados en la valoración nutricional en pacientes con insuficiencia renal son el peso corporal, el pliegue cutáneo tricipital (PCT) y la circunferencia muscular del brazo (CMB)^{14, 15}. Debido a que estos pacientes presentan una función renal residual escasa o ausente, las variaciones ponderales fluctúan en los periodos interdialíticos. Por ello es conveniente utilizar siempre en estos pacientes el concepto de «peso seco» o peso libre de edema. El peso corporal en los pacientes urémicos en diálisis expresado como índice de masa corporal (IMC), definido como peso (kg)/talla (m)², o como porcentaje de peso ideal tras comparación con tablas adecuadas es un indicador global del estado nutricional del paciente^{16, 17}. El porcentaje de pérdida de peso en relación con el tiempo transcurrido permite además una valoración nutricional desde un punto de vista evolutivo. De este modo, una pérdida de peso igual o superior al 5 % en un mes o al 10 % en seis meses se considera sugestiva de malnutrición significativa. Ante toda disminución ponderal es necesario conocer si la pérdida corresponde a reserva grasa o al compartimento proteico somático, para lo cual se utilizan otros parámetros como son los pliegues cutáneos, como estimadores de grasa, y la CMB, como estimador de masa muscular. Existen múltiples métodos indirectos de cuantificar la grasa corporal total. Se sabe que hay una buena correlación entre el espesor del tejido celular subcutáneo y la grasa corporal total. Por ello la medida de los pliegues cutáneos bicipital, subescapular y, fundamentalmente, el tricipital mediante un calibrador de presión tipo Holtain constituye un método útil y fiable de determinación indirecta

Correspondencia: Dr. J. J. Díez.
Travesía de Téllez, 8 4R.
28007 Madrid.

de la reserva grasa corporal. La comparación de los valores obtenidos con los de las tablas ajustadas para su edad y sexo nos orientan sobre el estado nutricional¹⁸. En este sentido, un valor situado entre el 60-80 % del pliegue cutáneo tricípital ideal se considera como malnutrición moderada y un valor inferior al 60 % como malnutrición severa^{19,20}.

La CMB es un parámetro antropométrico estimador de masa muscular. Se calcula a partir de la circunferencia del brazo (CB) y el pliegue cutáneo tricípital mediante la fórmula $CMB (cm) = CB (cm) - PCT (mm) \times 0,314$. Al igual que la interpretación de las reservas grasas a partir del PCT, un valor entre el 60-80 % o inferior al 60 % de la circunferencia muscular del brazo ideal según las tablas indica un estado de malnutrición moderada y severa, respectivamente^{19,20}.

En la valoración analítica del estado nutricional se han empleado los parámetros clásicos que incluyen linfocitos, colesterol, albúmina y proteínas totales^{10, 12, 15}. La cuantificación de las concentraciones de prealbúmina, transferrina y proteína transportadora de retinol presenta la ventaja de que la vida media plasmática de estas proteínas es más corta que la de la albúmina²¹⁻²³. Ello permite observar modificaciones en sus concentraciones a más corto plazo. La prealbúmina constituye un parámetro útil en la determinación precoz de malnutrición en individuos normales, sin embargo, presenta el inconveniente de que sus concentraciones se encuentran elevadas en los pacientes urémicos en diálisis debido a que se metaboliza y excreta fundamentalmente por el riñón¹⁴. A pesar de esta desventaja, algunos autores²³ consideran que valores de prealbúmina inferiores a 0,29 g/l constituyen un marcador altamente sensible y específico de malnutrición en pacientes en hemodiálisis. La transferrina, por su parte, presenta el inconveniente, en individuos con insuficiencia renal, de que puede influenciarse por el balance férrico del paciente. De todos los parámetros analíticos habitualmente empleados, la disminución de la concentración de albúmina sérica a valores inferiores a 4 g/dl, parece ser el parámetro mejor relacionado con el aumento de la morbilidad en pacientes urémicos^{10, 24}.

Recientemente se ha sugerido que las concentraciones séricas de fibronectina constituyen un buen índice en la valoración del estado proteico visceral en los pacientes con insuficiencia renal crónica, superando incluso el valor predictivo de malnutrición proteica de la prealbúmina, transferrina y albúmina²⁵. La disminución de la concentración sérica de colesterol es otro índice de malnutrición, fundamentalmente calórica, y se ha asociado también a un incremento en la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis^{10, 12}. Por otro lado, la disminución de los niveles séricos de potasio prediálisis también constituye otro índice de malnutrición en pacientes en hemodiálisis¹¹.

Las alteraciones en el perfil de aminoácidos plasmáticos que aparecen en la malnutrición y en la insuficiencia renal crónica son similares²⁶. Consisten fundamentalmente en una disminución de la concen-

tración sérica de todos los aminoácidos esenciales. Sin embargo, los aminoácidos más sensibles en la malnutrición asociada a la uremia son la valina, leucina, isoleucina y tirosina y el cociente entre aminoácidos esenciales y no esenciales. Debido a que el aminograma plasmático refleja la ingesta proteica reciente más que la composición corporal o la masa proteica, su utilidad en la valoración del estado nutricional es limitada¹⁴.

Desde hace unos años se sabe que la malnutrición se asocia a una reducción en la secreción del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF 1) y sus proteínas transportadoras (IGFBPs), por lo que la cuantificación de las concentraciones séricas de este factor de crecimiento se considera también como un indicador de malnutrición con suficiente sensibilidad^{27, 28}. Recientemente se ha demostrado que la concentración de IGF 1, hasta alcanzar valores de 100 ng/ml, presenta una correlación significativa con la tasa de reducción de peso corporal, CMB y prealbúmina²⁹. Ello parece indicar que el IGF 1 podría ser también un buen indicador del comienzo de la malnutrición en pacientes urémicos.

El empleo de los diferentes parámetros utilizados en el modelo cinético de la urea tales como la tasa de aparición de nitrógeno ureico (UNA), la concentración media de nitrógeno ureico sanguíneo (TAC), la tasa de catabolismo proteico (PCR), y eficacia dialítica (Kt/V) constituye una forma eficaz de valorar de forma indirecta el estado nutricional del paciente en diálisis^{30, 31}. En este sentido, una tasa de producción de nitrógeno ureico muy elevada, un PCR bajo o una diálisis exagerada son indicativos de malnutrición.

MEDIDAS PREVENTIVAS Y TERAPEUTICAS EN LA MALNUTRICION ASOCIADA A LA UREMIA

Las principales causas de depleción proteica en el paciente en diálisis son la disminución de la ingesta de proteínas, la pérdida de aminoácidos y proteínas en el líquido de diálisis y el aumento del catabolismo^{6, 32, 33}. Como se observa en la [tabla II](#) son varias las medidas preventivas y terapéuticas que se están empleando en la malnutrición asociada a la uremia. Si bien el soporte nutricional representa una de las armas terapéuticas más importantes en la lucha contra la malnutrición en estos pacientes, el empleo de una óptima prescripción dialítica, es decir, valores de Kt/V > 1 por sesión de hemodiálisis y de Kt/V semanal > 1,7 en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), junto con el uso de soluciones biocompatibles de diálisis peritoneal así como la utilización de membranas biocompatibles y la sustitución de acetato por bicarbonato en el líquido del dializado en la hemodiálisis contribuye a mejorar el estado nutricional^{6, 11, 34-37}.

La limitada ingesta proteica puede ser secundaria a una inadecuada restricción dietética o a la presencia de anorexia. En este sentido, el esfuerzo del clínico debería estar orientado a conseguir una ingesta apro-

Tabla 1. Causas de malnutrición en la insuficiencia renal crónica

Anorexia y reducción de ingesta de nutrientes.
 Alteraciones hormonales:
 resistencia a la insulina,
 hiperparatiroidismo,
 hiperglucagonemia.
 Acidosis metabólica.
 Enfermedades intercurrentes.
 Hospitalizaciones frecuentes.
 Medicaciones múltiples.
 Estado socio-económico del paciente.
 Factores relacionados con la diálisis:
 empleo de acetato,
 diálisis inadecuada,
 uso de membranas no biocompatibles.

Tabla 2. Medidas preventivas y terapéuticas empleadas en la malnutrición asociada a la uremia

Optima prescripción dialítica.
 Biocompatibilidad de membranas de HD.
 Biocompatibilidad de soluciones de DP.
 Uso de bicarbonato y control volumétrico en HD.
 Consejo dietético.
 Suplementos nutricionales intradialíticos.
 Agentes farmacológicos:
 antieméticos,
 estimulantes del apetito,
 esteroides anabolizantes,
 GH humana recombinante,
 IGF 1 humano recombinante.

piada para evitar un balance nitrogenado negativo. Por ello se debería comenzar con un consejo dietético individualizado en cada paciente. Para los pacientes en hemodiálisis se recomienda una ingesta proteica de al menos 1,0-1,2 g/kg/día de los cuales, la mitad deberían ser proteínas de alto valor biológico³⁸. El aporte calórico ideal se sitúa alrededor de 35 kcal/kg/día. La ingesta proteica recomendada en los pacientes en DPCA debería ser de al menos 1,2-1,5 g/kg/día, debido a la mayor pérdida proteica en la diálisis⁶. Ante cualquier paciente con signos de malnutrición con un adecuado tratamiento dialítico e ingesta dietética insuficiente estaría indicado instaurar una terapia de apoyo nutricional, si bien es necesario excluir y tratar previamente cualquier otro factor posiblemente relacionado con la reducción de ingesta de nutrientes como trastornos gastrointestinales, depresión, medicaciones múltiples y factores socioeconómicos desfavorables. Existen actualmente diferentes suplementos proteicos, calóricos y multivitaminicos que pueden ser de utilidad a la hora de mejorar el estado nutricional en los pacientes en diálisis³⁹⁻⁴¹. La nutrición artificial (enteral o parenteral) constituye otra alternativa dentro del soporte nutricional⁴²⁻⁴⁵. En general, la administración de las fórmulas de alimentación enteral tanto por vía oral como por sonda nasogástrica no suelen ser bien toleradas⁴⁶; sin embargo, se ha observado que la alimentación enteral a través de sondas de gastroeyunostomía percutánea puede evitar la malnutrición en los pacientes diabéticos con gastroparesia importante⁴³. El tratamiento dialítico per se constituye asimismo una alternativa para la administración de nutrientes. Los resultados obtenidos con la nutrición intradiálisis en los pacientes malnutridos en hemodiálisis no han sido muy concluyentes⁴⁵. En general, suele ser necesario un tratamiento de más de cuatro meses para incrementar el peso seco y los niveles séricos de albúmina¹¹. Por otro lado, en los pacientes malnutridos tratados mediante DPCA, la administración de ami-

noácidos intraperitoneales, los cuales son absorbidos por la circulación portal y sistémica, puede producir un balance nitrogenado positivo durante períodos de hasta cuatro semanas⁴⁷. Sin embargo, su beneficio a largo plazo no se ha establecido plenamente⁴⁸⁻⁵⁰.

Hasta la fecha son numerosos los fármacos que se han empleado con la finalidad de mejorar el estado nutricional o evitar la malnutrición en los pacientes en diálisis. El uso de antieméticos, tales como la metoclopramida, resulta eficaz sobre todo en los pacientes diabéticos con gastroparesia. Sin embargo, su utilización a dosis superiores a 20 mg/día puede provocar clínica extrapiramidal y, ocasionalmente, alucinaciones. Otros agentes antieméticos presentan la desventaja de producir sedación e incluso depresión. El empleo de la domperidona y cisaprida se ha mostrado eficaz a la hora de controlar las náuseas en los pacientes oncológicos. Sin embargo, su efectividad en los pacientes en diálisis no está plenamente establecida¹¹.

La eficacia de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia de los pacientes urémicos está totalmente demostrada. Por otro lado, se sabe que la anemia condiciona un estado de anorexia e inapetencia que contribuye a la malnutrición. En este sentido, diferentes estudios han mostrado que la corrección de la anemia con eritropoyetina se asocia a un incremento del peso seco y del PCT, sin embargo, no se han observado cambios significativos en la CMB ni en las concentraciones de albúmina⁵¹⁻⁵².

La testosterona es un esteroide anabolizante natural que podría utilizarse teóricamente para mejorar el balance nitrogenado en pacientes malnutridos. Sin embargo, su potente acción androgénica limita su empleo clínico. La aparición de esteroides anabolizantes con mínimo efecto androgénico, tales como la nandrolona, metenolona y estanozolol, ha abierto una nueva perspectiva terapéutica en este campo. Se han comenzado a emplear estos compuestos en varias situaciones clínicas caracterizadas por malnutrición y balance nitrogenado negativo, tales como pa-

cientes sometidos a cirugía^{53, 54}, con traumatismos⁵⁵ y en pacientes que reciben nutrición parenteral⁵⁶⁻⁵⁷. Los esteroides anabolizantes se han empleado terapéuticamente desde hace años para incrementar el balance nitrogenado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles a este respecto en los últimos 50 años han sido recientemente revisados por Soliman y Oreopoulos⁵⁸. La conclusión de estos autores tras su extensa revisión fue que el empleo de estos agentes puede ser útil en el tratamiento de algunos pacientes con retraso en el crecimiento y malnutrición asociadas a la insuficiencia renal. Además de su valor en la malnutrición, los anabolizantes podrán ser también beneficiosos en otros trastornos frecuentes en la uremia, tales como la anemia y la disfunción sexual. Por otro lado, muy recientemente se ha demostrado la capacidad de la nandrolona para elevar la concentración de albúmina y creatinina en un grupo de pacientes en DPCA con malnutrición moderada o severa, lo que traduce un efecto anabolizante en probable relación con un aumento de masa muscular⁵⁹.

El acetato de megestrol, un derivado de la progesterona que se utiliza en el tratamiento paliativo del cáncer de mama y endometrio, ha demostrado ser eficaz como agente orexígeno, incrementando la ingesta y el peso de los pacientes en diferentes patologías asociadas a anorexia y caquexia importante, tales como, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁶⁰ y neoplasias avanzadas⁶¹. Por otro lado, no se han comunicado efectos secundarios importantes. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios controlados acerca del empleo del acetato de megestrol en pacientes urémicos malnutridos.

EFFECTOS TERAPEUTICOS DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES ADULTOS

A partir de la década de los ochenta comenzó la disponibilidad clínica de GH humana obtenida a partir de tecnología de DNA recombinante⁶²⁻⁶⁵. Desde entonces se comenzó el empleo terapéutico de esta hormona en pacientes adultos con deficiencia de GH obteniéndose resultados altamente favorables en lo que se refiere a la corrección de anomalías metabólicas y trastornos de la composición corporal que presentan los pacientes con esta deficiencia hormonal⁶⁶⁻⁷⁵. En síntesis, en estos pacientes, el tratamiento con GH exógena produce un aumento de la masa magra, reducción de la masa adiposa, aumento de volumen y fuerza musculares y reducción del cociente cintura-cadera. El aumento de la tasa metabólica basal se acompaña de un incremento de la retención nitrogenada. El aumento de la lipólisis inducido por la GH se asocia a un incremento de las concentraciones de ácidos grasos libres y reducción del colesterol sérico. El efecto antiinsulinoide de la GH se traduce en una reducción de la tolerancia a la glucosa. El tratamiento con GH se acompaña, además, de

una mejoría en las alteraciones psicológicas que con frecuencia acompañan a la deficiencia de GH. Los pacientes tratados con GH refieren en muchas ocasiones un aumento de la sensación de bienestar evaluada mediante diversas pruebas psicométricas. La fuerza muscular y la capacidad para el ejercicio también se incrementan, con lo que globalmente se consigue una mejoría en la calidad de vida^{76, 77}.

Pero no quedan ahí las posibilidades terapéuticas de esta hormona en pacientes adultos. En efecto, la administración de GH exógena como factor anabolizante ha demostrado su eficacia terapéutica en diversas situaciones clínicas caracterizadas por un estado catabólico severo. Las propiedades anabolizantes de la GH se han demostrado en situaciones tales como quemaduras⁷⁸⁻⁸¹, sepsis^{82, 83}, cirugía⁸⁴⁻⁸⁶, traumatismos⁸² y síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁸⁷. Otras situaciones no deficitarias en las que se ha ensayado el tratamiento con GH recombinante han sido los trastornos gonadales y de la fertilidad⁸⁸⁻⁹⁰, la osteoporosis⁹¹⁻⁹³, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{94, 95} y como coadyuvante en el tratamiento de úlceras diabéticas⁹⁶, obesidad^{97, 98} y en pacientes sometidos a nutrición parenteral⁹⁹⁻¹⁰¹. Se ha empleado también GH en un intento de incrementar el rendimiento atlético^{102, 103} y como agente inmunomodulador¹⁰⁴. En todas estas situaciones la terapia con GH ha mostrado un favorecimiento del anabolismo proteico, una disminución del catabolismo proteico, una acción lipolítica y, en muchas ocasiones, una sustancial mejoría clínica de los pacientes^{105, 106}.

TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL

En el campo de la insuficiencia renal el tratamiento con GH recombinante se empleó inicialmente para mejorar el retraso del crecimiento que habitualmente acompaña a los niños urémicos¹⁰⁷. Los estudios realizados incluyen niños con insuficiencia renal en tratamiento conservador o dialítico o tras un trasplante renal funcionante. En resumen los datos publicados hasta la fecha permiten afirmar que el tratamiento con GH en niños con insuficiencia renal produce un aumento de la velocidad del crecimiento, un aumento del SDS (puntuación de desviación estándar) de talla y un aumento de la ganancia ponderal¹⁰⁸⁻¹¹⁷. Este incremento en el peso y talla no se ha acompañado de una aceleración de la maduración ósea, con lo que el pronóstico de talla final de los niños así tratados experimenta una notable mejoría¹⁰⁷. Algunos parámetros nutricionales de los niños urémicos sometidos a terapia con GH exógena han experimentado también mejorías significativas, como es el caso del incremento de la CMB y reducción del PCT¹⁰⁹⁻¹¹¹, el aumento de las concentraciones séricas de IGF 1 y 2¹⁰⁹⁻¹¹⁰ y el aumento del cociente IGF 1/proteína transportadora¹¹¹.

TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN ADULTOS CON INSUFICIENCIA RENAL

En 1991, Ziegler y cols.¹¹⁸, en un estudio piloto administraron GH humana recombinante (5 a 10 mg, 3 veces por semana, vía sc, tras cada sesión de diálisis) durante dos semanas a un grupo de 5 pacientes en hemodiálisis clínicamente estables y sin manifestaciones de malnutrición. Durante este tiempo no se modificó la ingesta calórica ni proteica de los pacientes. No encontraron cambios en parámetros antropométricos ni en la fuerza muscular (hand-grip). Sin embargo, demostraron una reducción del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y una disminución de la generación de urea y de la PCR. Además se redujo la concentración sérica de fosfato y aumentó la de IGF 1. Estos datos sugerían, en presencia de una ingesta proteica estable, un aumento de la eficacia de utilización de las proteínas dietéticas en adultos urémicos normonutridos.

En ese mismo año, Sanaka y Sugino¹¹⁹ comunicaron el efecto beneficioso de la GH en dos pacientes en hemodiálisis con malnutrición severa, tratados de forma aislada durante 2-4 semanas. Kopple y cols.¹²⁰ valoraron el efecto de la GH sobre el estado nutricional en pacientes urémicos desnutridos en tratamiento con hemodiálisis. Utilizaron dosis de 0,05 mg/kg/día en tres pacientes. Uno de ellos desarrolló una enfermedad intercurrente durante el estudio. Se observó un mayor efecto anabólico con mayor caída del BUN prediálisis y mayor aumento del balance nitrogenado en los dos pacientes que se mantuvieron estables durante el estudio (19 a 21 días). Estos últimos respondieron sólo escasamente en lo que se refiere al incremento de IGF 1. Un año más tarde, el mismo autor comunicó sus resultados con 5 pacientes estudiados con resultados similares¹²¹.

Dos años después, en 1993, en un grupo de 7 pacientes en hemodiálisis con claros indicadores de malnutrición, pero adecuadamente dializados, Schulman y cols.¹²² utilizaron GH recombinante durante 6 semanas a la dosis de 5 mg tras cada sesión de diálisis asociada a nutrición parenteral intradialítica. Compararon los efectos de la nutrición parenteral aislada durante 6 semanas, con la misma nutrición asociada a la administración de GH. En estas condiciones el tratamiento con GH indujo un incremento de las concentraciones séricas de albúmina, transferrina e IGF 1. La PCR se incrementó con la nutrición parenteral intradialítica, pero disminuyó al asociar a ésta las inyecciones de GH. No hubo modificaciones significativas en los parámetros antropométricos. En ese mismo año, Sinobe y cols.¹²³ estudiaron 26 pacientes en hemodiálisis con hipoalbuminemia intratable, a los que administraron 0,25-0,50 U/kg/semana de GH humana recombinante durante 2 semanas. Sus resultados mostraron, aparte de un incremento de sus niveles de albúmina, una reducción del BUN y de la PCR, así como un aumento de las concentraciones de IGF 1.

Recientemente se ha publicado el primer trabajo

acerca de los efectos de la GH exógena en pacientes en DPCA¹²⁴. En este caso se empleó GH a la dosis diaria de 5 mg en administración sc durante 6 días en un grupo de 10 pacientes adultos clínicamente estables. Estos pacientes experimentaron una reducción de la generación de urea, disminución de la PCR y de las concentraciones séricas de potasio y fosfato. Se produjo además un incremento de la creatinina sérica y de las concentraciones de IGF I y de la proteína transportadora de IGF (IGFBP-3). Estos datos sugieren que la administración de GH a corto plazo en pacientes estables en DPCA también se asocia a una acción favorecedora del anabolismo proteico. En una comunicación preliminar, Kang y cols.¹²⁵ encontraron resultados similares. En 10 pacientes malnutridos en DPCA tratados con dosis farmacológicas de GH (10 U/m², tres veces por semana) se observó una reducción del BUN y la PCR, así como un incremento de las concentraciones de IGF 1. Estos autores informan además de un incremento de la masa corporal magra, de la masa muscular, del consumo máximo de O₂, de la fuerza muscular y de la capacidad subjetiva para el ejercicio¹²⁵.

En resumen, no han sido muchos los trabajos publicados hasta la fecha acerca de las acciones anabolizantes de la GH en pacientes adultos con insuficiencia renal. En la [tabla III](#) se sintetizan los principales resultados anteriormente comentados obtenidos en los pacientes urémicos en que se ha empleado esta hormona. Como puede observarse la mayoría de los autores encuentra efectos sugerentes de una acción anabolizante; sin embargo, hay que tener presente que el número de pacientes es todavía escaso, las dosis empleadas han sido muy variables y los tiempos de tratamiento, por lo general, breves.

MECANISMO DE ACCION DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

El mecanismo por el que la GH produce las acciones anabolizantes anteriormente comentadas en pacientes urémicos no ha sido todavía claramente establecido por ninguno de los estudios realizados. Parece, no obstante, verosímil que los efectos descritos se deban a una acción dual de la GH, esto es, en parte a un efecto directo de la propia hormona y en parte a la acción indirecta mediada a través de la síntesis de IGF 1. Desde hace años sabemos que la GH actúa sobre el hígado y otros tejidos estimulando la biosíntesis de un péptido de 70 aminoácidos que guarda relación estructural con la proinsulina y que ha recibido distintos nombres, como somatomedina C¹²⁶ o, preferiblemente, IGF 1¹²⁷. El IGF 1 actúa como mediador en las llamadas acciones indirectas de la GH, tales como el crecimiento en longitud de los huesos y los efectos insulinoideos, como el aumento de la síntesis de las proteínas. Sin embargo, no todas las acciones de la GH pueden explicarse a través de un incremento en la producción de IGF 1. Se ha demostrado que la GH ejerce también una acción directa en algunos tejidos diana. Por ejemplo, la acción

lipolítica e hiperglucémica de la GH se consideran efectos que no precisan la mediación del IGF 1 ¹²⁸.

Por otra parte, la síntesis de IGF 1 depende no sólo de la presencia de GH, sino también de un correcto estado nutricional y de la normalidad en las funciones hepáticas, renal y tiroidea. Precisamente la insuficiencia renal es uno de los estados que se caracterizan por la presencia de concentraciones plasmáticas normales o elevadas de GH, junto con una reducción de la bioactividad del IGF 1 circulante ^{129, 130}. Ello se debe en parte a que en la insuficiencia renal se produce un acúmulo de las proteínas transportadoras de IGF 1 ^{131, 132} y también a la presencia de sustancias inhibitorias de la acción del IGF 1 ¹³³. Es decir, todo esto parece indicar que la uremia constituye un estado de resistencia a la GH en lo que se refiere a la bioactividad de IGF 1 endógeno. Los estudios clínicos realizados hasta la fecha en pacientes urémicos, tanto adultos como niños, sugieren que la administración de dosis farmacológicas de GH son capaces de incrementar tanto la síntesis como la bioactividad del IGF 1 endógeno en este tipo de pacientes, venciendo la mencionada resistencia.

La administración directa de IGF 1 produciría teóricamente efectos anabolizantes similares a los que se obtienen tras la administración de GH, al menos en lo que se refiere al metabolismo proteico. En este sentido, Peng y cols. ¹³⁴ administraron directamente IGF 1, a dosis de 50-100 µg/12 horas, a tres pacientes malnutridos en DPCA y observaron que este tratamiento producía tanto un significativo descenso del BUN como un balance nitrogenado positivo mantenido durante los 20 días que duró el tratamiento. Es decir, estos datos, todavía preliminares, sugieren que la administración directa de IGF 1 también permite inducir un efecto anabolizante en pacientes urémicos malnutridos.

EFFECTOS ADVERSOS

A pesar de los indudables efectos beneficiosos de la terapia con GH es necesario tener presentes también los inconvenientes que plantea el empleo de esta hormona en pacientes adultos. Aunque el fármaco es generalmente bien tolerado por los pacientes con deficiencia de GH, no son infrecuentes algunos efectos indeseables como la aparición de edemas, aumento de peso, síndrome del tunel carpiano, hipertensión, artralgias o molestias musculares. La mayoría de estos efectos adversos son de escasa intensidad, se desarrollan al comenzar el tratamiento y desaparecen posteriormente. En algunas ocasiones obligan a una reducción de dosis o interrupción del tratamiento ¹⁰⁶. La repercusión a largo plazo de algunos de estos efectos indeseables nos es todavía desconocida. Parece claro, sin embargo, que la mayoría de los efectos adversos son más pronunciados en pacientes que reciben dosis suprafisiológicas de GH, las cuales con mayor facilidad producen un deterioro de la tolerancia a la glucosa y retención de agua y sodio ^{77, 135}.

En los ensayos clínicos realizados con GH en niños urémicos, más numerosos hasta la fecha que los realizados en adultos, no se han encontrado efectos secundarios de importancia. El tratamiento con GH en pacientes infantiles no parece producir ningún deterioro en la tolerancia a la glucosa, retención hidrosalina ni desarrollo de edemas o elevación de la presión arterial ¹⁰⁷. No se han objetivado cambios radiológicos sugestivos de osteodistrofia renal ni empeoramiento de la función renal excepto en dos pacientes estudiados por Rees y cols. ¹¹⁴. Cuando la GH se administraba a niños portadores de trasplante renal no se produjo un aumento de la incidencia de rechazo ¹¹⁴. En pacientes urémicos adultos, el tratamiento con GH ha sido, por lo general, bien tolerado. No se han encontrado en los estudios realizados hasta la fecha efectos adversos de importancia clínica, si bien los períodos de administración de la hormona han sido siempre cortos (tabla III). Uno de los cinco pacientes estudiados por Ziegler y cols. ¹¹⁸ desarrolló fiebre y bacteriemia bajo tratamiento con GH, aunque este efecto resulta difícilmente atribuible al tratamiento hormonal. Ikizler y cols. ¹²⁴ no encontraron efectos adversos en sus 10 pacientes en DPCA. En un paciente con diabetes mellitus insulín dependiente se requirió incrementar su dosis habitual de insulina. Sanaka y Sugino ¹¹⁹ no encontraron efectos adversos en sus dos pacientes. Schulman y cols. ¹²² y Sínobe y cols. ¹²³ no mencionan tampoco la aparición de efectos indeseables. Dos casos de edema facial y un caso de prurito son los efectos colaterales encontrados en los 10 pacientes estudiados por Kang y cols. ¹²⁵.

CONCLUSION

En el momento actual la disponibilidad de GH obtenida por tecnología de DNA recombinante es teóricamente ilimitada y las indicaciones de tratamiento con esta hormona, tanto en niños como en adultos, están en constante revisión ¹⁰⁵. Hasta el momento han sido pocos los ensayos clínicos publicados acerca del efecto anabolizante de la GH en pacientes urémicos ¹¹⁸⁻¹²⁵. La mayoría de ellos emplearon esta terapia en un escaso número de pacientes y durante un tiempo relativamente corto. Sin embargo, los resultados anteriormente comentados nos permiten afirmar que la administración de esta hormona ejerce un efecto anabólico incuestionable en pacientes en tratamiento dialítico sin acompañarse de efectos indeseables clínicamente significativos. Estamos, por lo tanto, ante un agente terapéutico de probada eficacia en múltiples situaciones catabólicas que podría resultar en un futuro no muy lejano una herramienta de tratamiento habitual en los pacientes urémicos con malnutrición. Necesitamos, como es lógico, la confirmación de estos datos iniciales con la realización de estudios clínicos en un mayor número de pacientes y a más largo plazo. Es de señalar también que los estudios citados carecían de grupo control, por lo

Tabla 3. Efectos del tratamiento con GH en adultos con insuficiencia renal

Tipo de pacientes y efectos del tratamiento	Número de pacientes	Dosis semanal de GH(*)	Duración del tratamiento	Referencia
Pacientes en HD estables: reducción del BUN, reducción de la generación de urea, reducción de la PCR, aumento del IGF 1, reducción de fosfato.	5	15 a 30 mg	2 sem.	Ziegler et al., 1991 ¹¹⁸
Pacientes en HD malnutridos: reducción de BUN, aumento de albúmina, aumento de IGF 1.	2	1 UI/kg	2-4 sem.	Sanaka y Sugino, 1991 ¹¹⁹
Pacientes en HD malnutridos: reducción del BUN mejoría del balance nitrogenado	5	0,35 mg/kg	17 días	Kopple et al., 1991 ¹²⁰ Kopple et al., 1992 ¹²¹
Pacientes en HD malnutridos: reducción del BUN, reducción de PCR, aumento de IGF 1, aumento de albúmina.	26	0,25-0,5 UI/kg	2 sem.	Sinobe et al., 1993 ¹²³
Pacientes en HD malnutridos (GH asociada a nutrición parenteral intradiálisis): aumento de albúmina, TRF, IGF 1, reducción de PCR, sin cambios en antropometría.	7	15 mg	6 sem.	Schulman et al., 1993 ¹²²
Pacientes en DPCA estables: reducción de la generación de urea, reducción de PCR, reducción de potasio y fosfato, aumento de creatina, aumento de IGF 1 e IGFBP-3	10	35 mg	6 días	Ikizler et al., 1994 ¹²⁴
Pacientes en DPCA malnutridos: reducción del BUN, reducción de PCR, aumento de IGF 1, aumento de masa magra y muscular, aumento de fuerza muscular, aumento del consumo máximo de O ₂ , aumento de la capacidad para el ejercicio.	10	30 UI/m ²	12 sem.	Kang et al., 1994 ¹²⁵

Abreviaturas: GH, hormona del crecimiento; HD, hemodiálisis; DPCA, diálisis peritoneal continua ambulatoria; sem., semana; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; PCR, tasa de catabolismo proteico; IGF 1, factor de crecimiento insulinoide tipo 1; IGFBP-3, proteína transportadora de IGF.

(*) Para obtener una expresión uniforme, la dosis de GH se ha convertido en UI o mg administrados semanalmente (como dosis total o por kg de peso o m² de superficie corporal). La potencia biológica de las preparaciones de GH no es uniforme. Para la mayoría de los preparados disponibles un mg equivale, aproximadamente, a 2,5-3 UI.

que pensamos que la eficacia del tratamiento con GH sólo quedará plenamente demostrada cuando se lleven a cabo ensayos clínicos controlados. El elevado costo del tratamiento así como la posible inducción de efectos indeseables tras su aplicación a largo plazo son inconvenientes que no deben perderse de vista a la hora de establecer las potenciales indicaciones futuras de esta terapia en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica.

Bibliografía

1. Wolfson M, Strong CJ, Minturn RD, Gray DK y Kopple JD: Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 37:547-555, 1984.
2. Marckmann P: Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 29:75-78, 1988.
3. Marckmann P: Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Intern Med* 226:429-432, 1989.

4. Allman MA, Allen BJ, Stewart PM, Blagojevic N, Tiller DJ, Gaskin KJ, Truswell AS: Body protein of patients undergoing haemodialysis. *Eur J Clin Nutr* 44:123-131, 1990.
5. Kaminski MV, Jr, Lowrie EG, Rosenblatt SG y Haase T: Malnutrition is lethal, diagnosable, and treatable in ESRD patients. *Transplant Proc* 23:1810-1815, 1991.
6. Blagg CR: Importance of nutrition in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 17:458-461, 1991.
7. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalapogna A, Castelnova C, Oreopoulos DG, Anderson GH, Bergstrom J, Di Chiro J, Gentile D, Nissenson A, Sakhrani L, Brownjohn AM, Nolph KD, Prowant BF, Algrim CE, Martis L y Serkes KD: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 17:462-471, 1991.
8. Parker TF, Laird NM y Lowrie EG: Comparison of the study groups in the national cooperative dialysis study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int* 23 (suppl 13):S42-S49, 1983.
9. Acchiardo SR, Moore LW y Latour PA: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 24 (suppl 16):S99-S203, 1983.
10. Lowrie EG y Lew NC: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990.
11. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21:125-137, 1993.
12. Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aimes F, Devries C, Rojas P y Jacobs C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. *Nephron* 31:103-110, 1982.
13. Bansal VK, Popli S, Pickering J, Ing TS, Vertuno LL y Hano JE: Protein calorie malnutrition and cutaneous energy in hemodialysis maintained patients. *Am J Clin Nutr* 22:1608-1611, 1980.
14. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman RA, Chan YK, Barbour GL, Roberts C, Shen FH, Gandhi VC, Tucker T, Curtis FK y Corburn JW: Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 33:1567-1585, 1980.
15. Young GA, Swanepoel CR, Croft MR, Hobson SM y Parsons FM: Anthropometry and plasma valine, amino acids, and proteins in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 21:492-499, 1982.
16. Ricart W, González-Huix F y Conde V: Grup per l'Evaluació de la Composició Corporal de la Població de Catalunya. Valoración del estado de nutrición a través de la determinación de los parámetros antropométricos: nuevas tablas de la población laboral de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 100:681-691, 1993.
17. Esquius M, Schwartz S, López Hellín J, Andreu AL y García E: Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Med Clin (Barc)* 100:692-698, 1993.
18. Durnin JGA y Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 32:77-97, 1974.
19. Blackburn GL y Thornton PA: Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am* 63:1103-1115, 1979.
20. Thunberg BJ, Swamy AP y Cestero RVM: Cross-sectional and longitudinal nutritional measurement in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 34:2005-2012, 1981.
21. Wardle EN, Kerr DNS y Ellis HA: Serum proteins as indicators of poor dietary intake in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 3:114-118, 1975.
22. Ooi BS, Daroc AF y Pollak VE: Serum transferrin levels in chronic renal failure. *Nephron* 9:200-204, 1972.
23. Oksa H, Ahonen K, Pasternack A y Marnela KM: Malnutrition in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 25:157-16, 1991.
24. Gutman RA, Blumenkrantz MJ, Chan YK, Barbour GL, Gandhi VC, Shen FH, Tuckert FH, Murawski BJ, Coburn JW y Curtis FK: Controlled comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis: Veterans Administration multicenter study. *Kidney Int* 26:459-470, 1984.
25. Hou FF, Zhang X, Wang AL y Wu JG: Fibronectin in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *Nephron* 55:45-48, 1990.
26. Alvestrand A, Bergstrom J y Furst P: Plasma and muscle free amino acids in uremia: influence of nutrition with amino acids. *Clin Nephrol* 18:297-305, 1982.
27. Donahue SP y Phillips LS: Response of IGF-I to nutritional support in malnourished hospital patients: a possible indicator of short-term changes in nutritional status. *Am J Clin Nutr* 50:962-969, 1989.
28. Jacob V, Le Carpentier JE, Salzano S, Naylor V, Wild G, Brown CB y B Nahas AM: IGF1, a marker of undernutrition in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 52:39-44, 1990.
29. Sanaka T, Shinobe M, Ando M, Hizuka N, Kawaguchi H y Nihei H: IGF-I as an early indicator of malnutrition in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 67:73-81, 1994.
30. Sargent J, Gotch F, Borah M, Piercy L, Schoenfeld P y Humphreys M: Urea kinetics: a guide to nutritional management of renal failure. *Am J Clin Nutr* 31:1696-1702, 1978.
31. Lowrie EG y Sargent JA: The National Cooperative Dialysis Study. Clinical example of pharmacokinetic and metabolic modeling: quantitative and individualized prescription of dialysis therapy. *Kidney Int* 18 (suppl 10):S11-S16, 1980.
32. Farrell PC y Hone PW: Dialysis-induced catabolism. *Am J Clin Nutr* 33:1417-1422, 1980.
33. Wolfson M, Jones MR y Kopple JD: Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney Int* 21:500-506, 1982.
34. Lindsay RM y Spanner E: A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 12:382-389, 1989.
35. Seyffart G, Ensminger A y Scholz R: Increase of body mass during long-term bicarbonate hemodialysis. *Kidney Int* 22 (suppl):S174-S177, 1987.
36. Levine Jy Bernar DB: The role of urea kinetic modelling, TAC urea and Kt/V in achieving optimal dialysis: A critical reappraisal. *Am J Kidney Dis* 15:285-301, 1990.
37. Selgas R, Bajo MA, Fernández-Reyes MJ, Bosque E, Lopez-Revuelta K, Jmenez C, Borrego F y De Alvaro F: An analysis of adequacy of dialysis in a selected population on CAPD for over 3 years: the influence of urea and creatinine kinetics. *Nephrol Dial Transplant* 8:1244-1253, 1993.
38. Feinstein E y Kopple JD: Severe wasting and malnutrition in a patient undergoing maintenance hemodialysis (clinical conference). *Am J Nephrol* 5:398-405, 1985.
39. Peláez E, Orofino L, Marcén R, Matesanz R, Quereda C, Herrero JA, Zamarrón I y Ortuño J: Tratamiento de la desnutrición en hemodiálisis con suplementos calóricos orales. *Neftrología* 9:175-179, 1989.
40. Compher C, Mullen J y Barker CF: Nutritional support in renal failure. *Surg Clin North Am* 71:597-608, 1991.
41. Rousaud F, Martínez E, Martínez J, Doñate T y Rodá M: Valoración nutricional del paciente hemodializado. *Act Fund Puigvert* 11:207-219, 1992.
42. Balfe JW, Secker DJ, Coulter PE, Balfe JA y Geary DF: Tube feeding in children on chronic peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 6:257-261, 1990.
43. O'Regan S y Garel L: Percutaneous gastrojejunostomy for caloric supplementation in children on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 6:273-275, 1990.

44. Baltz PS y Shuster M: Intradialytic parenteral nutrition as a therapy for malnourished hemodialysis patients. *ANNA J* 19:72-73, 1992.
45. Foulks CJ, Goldstein DJ, Kelly MP y Hunt JM: Indications for the use of intradialytic parenteral nutrition in the malnourished hemodialysis patient. *JRenal Nutr* 13:23-33, 1991.
46. Cunningham C: Tube feeding in the real world: Formulas, equipment, finances, and feeding problems. *Adv Perit Dial* 6:255-256, 1990.
47. Oren A, Wu G, Anderson GH, Marliiss E, Khanna R, Petit J, Mupas L, Rodella H, Brandes L, Roncari DA, Kakis G, Harrison J, McNeil K y Oreopoulos DG: Effective use of aminoacid dialysate over four weeks in CAPD patients. *Perit Dial Bull* 3:66-73, 1983.
48. Bruno M, Bagnis C, Marangella M, Rovera L, Cantaluppi A y Linari F: CAPD with an amino acid dialysis solution: a long-term, cross-over study. *Kidney Int* 35:189-194, 1989.
49. Dombros NV, Prutis K, Tong M, Anderson GH, Harrison J, Sombolos K, Digenis G, Pettit J y Oreopoulos DG: Six-month overnight intraperitoneal amino acid infusion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: no effect on nutritional status. *Perit Dial Int* 10:79-84, 1990.
50. Young GA, Dibble JB, Hobson SM, Tompkins L, Gibson J, Turney JH y Brownjohn AM: The use of an amino acid-based CAPD fluid over 12 weeks. *Nephrol Dial Transplant* 4:285-292, 1989.
51. Canaud B, Bouloux C, Rivory JP, Taib J, Garred LJ, Florence P y Mion C: Erythropoietin-induced changes in protein nutrition: quantitative assessment by urea kinetic modeling analysis. *Blood Purif* 8:301-308, 1990.
52. Barany P, Pettersson E, Ahlberg M, Hultman E y Bergstrom J: Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 35:270-279, 1991.
53. Hansell DT, Davies JW, Shenkin A, Garcen OJ, Burns HJG y Carter DC: The effects of an anabolic steroid and naftidrofuryl on the metabolic response to surgery. *Nutrition* 3:249-255, 1987.
54. Hansell DT, Davies JW, Shenkin A, Garden OJ, Burns HJG y Carter DC: The effects of an anabolic steroid and peripherally administered intravenous nutrition in the early postoperative period. *JPEN* 13:349-358, 1989.
55. Hausmann DF, Nutz V, Rommelsheim K, Caspari R y Mosebach KO: Anabolic steroids in polytrauma patients. Influence on renal nitrogen and amino acid losses: a double blind study. *JPEN* 14:111-114, 1990.
56. Lewis L, Dahn M y Kirkpatrick: Anabolic steroid administration during nutritional support: a therapeutic controversy. *JPEN* 5:64-66, 1981.
57. Young GA, Yule AG y Hill GL: Effects on an anabolic steroid on plasma amino acid, proteins and body composition in patients receiving intravenous hyperalimentation. *JPEN* 7:221-225, 1983.
58. Soliman G y Oreopoulos DG: Anabolic steroids and malnutrition in chronic renal failure. *Perit Dial Int* 14:362-365, 1994.
59. Dombros NV, Digenis GE, Soliman G y Oreopoulos DG: Anabolic steroids in the treatment of malnourished CAPD patients: a retrospective study. *Perit Dial Int* 14:344-347, 1994.
60. Von Roenn JH: Randomized trials of megestrol acetate for AIDS-associated anorexia and cachexia. *Oncology* 51 (suppl 1):19-24, 1994.
61. Loprinzi CL, Bernath AM, Schaid DJ, Malliard JA, Athmann LM, Michalak JC, Tschetter LK, Hatfield AK y Morton RF: Phase III evaluation of 4 doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *Oncology* 51 (suppl 1):2-7, 1994.
62. Goeddel DV, Heynecker HL, Hozumi T, Arentzen R, Itakura K, Yansura DG, Ross MR, Miozzari G, Crea R y Seeburg PH: Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature* 281:544-548, 1979.
63. Kaplan SL, Underwood LE, August GP, Bell JJ, Blethen SL, Blizzard RM, Brown DR, Foley TP, Hintz RL, Hopwood NJ, Jhansen A, Kirkland RT, Plotnick LP, Rosenfeld RG y Van Wyk JJ: Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1:697-700, 1986.
64. Thorner MO y Vance ML: Growth hormone, 1988. *J Clin Invest* 82:745-747, 1988.
65. Grumbach MM: Growth hormone therapy and the short end of the stick. *N Engl J Med* 319:238-241, 1988.
66. Jørgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L, Jørgensen J, Ingemann-Hasen T, Skakkebaek NE y Christiansen JS: Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1:1221-1225, 1989.
67. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R y Sonksen PH: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 321:1707-1803, 1989.
68. Whitehead HM, Boreham C, McIlrath EM, Sheridan B, Kennedy L, Atkinson AB y Hadden DR: Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxford)* 36:45-52, 1992.
69. Binnerts A, Swart GR, Wilson JHP, Hoogerbrugge N, Pols HAP, Birkenhager JC y Lamberts SWJ: The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxford)* 37:79-87, 1992.
70. Degerblad M, Elgindy N, Hall K, Sjöberg HE y Thoren M: Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:387-393, 1992.
71. Orme SM, Sebastian JP, Oldroyd B, Stewart SP, Grant PJ, Stickland MH, Smith MA y Belchetz PE: Comparison of measures of body composition in a trial of low dose growth hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxford)* 37:453-459, 1992.
72. O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehouse RW, Holmes SJ, Adams JE y Shalet SM: Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1344-1348, 1993.
73. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, Marciano-Mone C, Sacca L y Bellastella A: Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1671-1676, 1993.
74. Bengtsson B-A, Edén S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tolli J, Sjöström L y Isaksson OGP: Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 76:309-317, 1993.
75. Jørgensen JOL, Thuesen L, Muller J, Ovesen P, Skakkebaek NE y Christiansen JS: Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol* 130:224-228, 1994.
76. Díez JJ y Gómez-Pan A: Nuevos aspectos fisiológicos y farmacológicos de la hormona del crecimiento (I). Efectos en adultos. *Rev Clin Esp* 192:280-287, 1993.
77. De Boer H, Blok GJ y Van der Veen EA: Clinical aspects of

- growth hormone deficiency in adults. *Endocrine Rev* 16:63-86, 1995.
78. Liljedahl SO, Gemzell CA, Plantin LO y Birke G: Effect of human growth hormone in patients with severe burns. *Acta Chir Scand* 122:1-14, 1961.
 79. Soroff HS, Pearson H, Green NL y Artz CP: The effect of growth hormone on nitrogen balance at various levels of intake in burned patients. *Surg Gynecol Obstet* 111:259-273, 1960.
 80. Wilmore DW, Moylan JA, Bristow BF, Mason AD y Pruitt BA: Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feedings following thermal injury. *Surg Gynecol Obstet* 138:875-884, 1974.
 81. Wenerman J: Effect of growth hormone on muscle and protein in critically ill patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 128 (suppl 2):19-22, 1993.
 82. Douglas RG, Humberstone DA, Haystead A y Shaw JHF: Metabolic effects of recombinant human growth hormone: isotopic studies in the postabsorptive state and during total parenteral nutrition. *Br J Surg* 77:758-790, 1990.
 83. Voerman HJ, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB, de Boer H, Nauta JP, van der Veen EA y Thijs LG: Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis. *Ann Surg* 216:648-655, 1992.
 84. Ward HC, Halliday D y Sm AJW: Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 206:56-61, 1987.
 85. Mjaaland M, Unnenberg K, Hotvedt R y Revhaug A: Nitrogen retention caused by growth hormone in patients undergoing gastrointestinal surgery with epidural analgesia and parenteral nutrition. *Eur JSurg* 157:21-27, 1991.
 86. Pointing GA, Halliday D, Teale JD y Sm AJW: Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone. *Lancet* 1:438-440, 1988.
 87. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, Neese RA y Schambelan M: Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 77:956-962, 1993.
 88. Shoham Z, Homburg R, Owen EJ, Conway GS, Ostergaard H y Jacobs HS: The role of treatment with growth hormone in infertile patients. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 6:267-281, 1992.
 89. Bringer J, Lhoret RR, Hedon B y Lefebvre P: The use of growth hormone (hGH) in ovulation induction in women. *Contracept Fertil Sex* 21:678-682, 1993.
 90. Hillensjo T y Bergh C: Effects of growth hormone on reproduction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 128 (suppl 2):23-25, 1993.
 91. Aloia JF, Zanzi I, Ellis K, Jowsey J, Roginsky M, Wallach S y Cohn SH: Effects of growth hormone in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 43:992-999, 1976.
 92. Haas HG, Dambacher MA, Goschke H, Guncaga J, Lauffenburger T, Lentner C, Olah A y Wacker HR: Growth hormone in osteoporosis. *Calcif Tissue Res* 21:467-468, 1976.
 93. Rubin CD: Growth hormone-aging and osteoporosis. *Am J Med Sci* 305:120-129, 1993.
 94. Goldstein SA, Askanazi J, Weissman C, Thomashaw B y Kinney JM: Energy expenditure in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 9:222-224, 1987.
 95. Suchner U, Rothkopf MM, Stanislaus G, Ewyn DH, Kvetan V y Askanazi J: Growth hormone and pulmonary disease. Metabolic effects in patients receiving parenteral nutrition. *Arch Intern Med* 150:1225-1230, 1990.
 96. Waago H: Local treatment of ulcers in diabetic foot with human growth hormone. *Lancet* 1:1485, 1987.
 97. Bray GA, Raben MS, Londono Jy Gallaher TF Jr: Effects of triiodothyronine, growth hormone and anabolic steroids on nitrogen excretion and oxygen consumption of obese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 33:293-300, 1971.
 98. Clemmons DR, Snyder DK y Underwood LE: Interaction of growth hormone and nutritional intake in facilitating nitrogen conservation and promoting lipolysis. En Bercu BB, ed. *Basic and clinical aspects of growth hormone*. New York: Plenum Press, 1988 pp. 347-355.
 99. Manson JMCK y Wilmore DW: Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feeding. *Surgery* 100:188-197, 1986.
 100. Manson JMCK y Wilmore DW: Use of growth hormone in surgery. En Bercu BB, ed. *Basic and clinical aspects of growth hormone*. New York, Plenum Press, 1988, pp. 339-346.
 101. Manson JMCK, Smith RJ y Wilmore DW: Growth hormone stimulates protein synthesis during hypocaloric parenteral nutrition. Role of hormone-substrate environment. *Ann Surg* 208:136-142, 1988.
 102. Deyssig R, Frisch H, Blum WF y Waldhor T: Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 128:313-318, 1993.
 103. Riedel M, Brabant G, Rieger K y Von zur Muhlen A: Growth hormone therapy in adults: rationales, results, and perspectives. *Exp Clin Endocrinol* 102:273-283, 1994.
 104. Crist DM, Peake GT, Mackinnon LT, Sibbitt WL Jr y Kraner R: Exogenous growth hormone treatment alters body composition and increases natural killer cell activity in women with impaired endogenous growth hormone secretion. *Metabolism* 36:1115-1157, 1987.
 105. Díez Jy Gómez-Pan A: Nuevos aspectos fisiológicos y farmacológicos de la hormona del crecimiento (II). Aplicaciones terapéuticas en adultos. *Rev Clin Esp* 192:334-342, 1993.
 106. Díez J, Gómez-Pan A y Iglesias P: Hacia un concepto del síndrome de deficiencia de hormona del crecimiento en adultos. *Med Clin (Barc)* 1995; en prensa.
 107. Díez J, Iglesias P y Gómez-Pan A: Hormona del crecimiento e insuficiencia renal: nuevos aspectos fisiopatológicos y posibilidades terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 100:547-555, 1993.
 108. Lippe BN, Fine RN, Koch VH y Sherman BM: Accelerated growth following treatment of children with chronic renal failure with recombinant human growth hormone (Somatrem): a preliminary report. *Acta Paediatr Scand* 343 (suppl):127-131, 1988.
 109. Koch VH, Lippe BN, Nelson PA, Boechat MI, Sherman BM y Fine RN: Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *JPediatr* 115, 365-371, 1989.
 110. Tonshoff B, Mehls O, Schauer A, Heinrich U, Blum W y Ranke M: Improvement of uremic growth failure by recombinant human growth hormone. *Kidney Int* 36 (suppl 27):S201-S204, 1989.
 111. Tonshoff B, Mehls O, Heinrich U, Blum WF, Ranke MB y Schauer A: Growth-stimulating effects of growth hormone in children with end-stage renal disease. *JPediatr* 116:561-566, 1990.
 112. Fine RN, Koch VH, Nelson PA, Boechat MI, Fine SE, Sherman BM y Lippe BH: Recombinant human growth hormone (rhGH) treatment of children with renal insufficiency. *Adv Nephrol* 19:187-208, 1990.
 113. Fine RN: Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: update 1990. *Acta Paediatr Scand* 370 (suppl):44-48, 1990.
 114. Rees L, Rigden SP y Ward GM: Chronic renal failure and growth. *Arch Dis Child* 64:573-577, 1989.
 115. Hokken-Koelega ASC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPE, Wit JM, Wolff ED, de Jong MCW, Donckerwolcke

- RA, Abbad NCB, Bot A, Blum WF y Drop SLS: Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 338:585-590, 1991.
116. Fine RN, Pyke-Grimm K, Nelson PA, Boechar MI, Lippe BM, Yadin O y Kamil E: Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: long-term (1 to 3 year) outcome. *Pediatr Nephrol* 5:477-481, 1991.
 117. Tonshoff B, Haffner D, Mehls O, Dietz M, Ruder H, Blum W, Heinrich U, Stover B: Efficacy and safety of growth hormone treatment in short children with renal allografts: three year experience. *Kidney Int* 44:199-207, 1993.
 118. Ziegler TR, Lazarus JM, Young LS, Hakim R y Wilmore DW: Effects of recombinant human growth hormone in adults receiving maintenance hemodialysis. *JAm Soc Nephrol* 2:1130-1135, 1991.
 119. Sanaka T y Sugino N: Improvement of malnutrition indices in adult patients with end stage renal disease by recombinant human growth hormone. *Nippon Jnzo Gakkai Shi* 33:1153-1159, 1991.
 120. Kopple JD, Brunori G, Leiserowitz M, Mattimore C y Hirschberg R: Growth hormone treatment for patients with renal failure. *JNephrol* 33:468-475, 1991.
 121. Kopple JD: The rationale for the use of growth hormone or insulin-like growth factor I in adult patients with renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 18:269-275, 1992.
 122. Schulman G, Wingard RL, Hutchison RL, Lawrence P y Hakim RM: The effects of recombinant human growth hormone and intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Am JKidney Dis* 21:527-534, 1993.
 123. Snobe M, Sanaka T, Higuchi C, Hizuka N, Nihei H y Sugino N: The improvement of catabolic state in hemodialysis patients by recombinant human growth hormone (r-hGH) (abstract). *JAm Soc Nephrol* 4:431, 1993.
 124. Ikizler AT, Wingard RL, Breyer JA, Schulman G, Parker RA y Hakim RM: Short-term effects of recombinant human growth hormone in CAPD patients. *Kidney Int* 46:1178-1183, 1994.
 125. Kang DH, Lee SW, Kang SW, Kim HS, Choi KH, Lee HY y Han DS: Recombinant human growth hormone (rhGH) improves nutritional status of undernourished adult CAPD patients (abstract). *JAm Soc Nephrol* 5:494, 1994.
 126. Van Wyk JJ, Underwood LE, Hintz RL, Clemmons DR, Voina SJ y Weaver RP: The somatomedins: a family of insulin-like hormones under growth hormone control. *Rec Prog Horm Res* 30:259-318, 1974.
 127. Rinderknecht E y Humbel RE: The amino acid sequence of human insulin like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *JBiol Chem* 243: 2769-2776, 1978.
 128. Van Wyk JJ, Casella SJ, Hynes M, Lund PK: Indirect actions of growth hormone. En Underwood LE, ed. Human growth hormone. Progress and challenges. New York, Basel: Marcel Dekker 1988, pp. 25-61.
 129. Phillips LS, Pennisi AJ, Beloskly DC, Uittenbogaart C, Ettinger RB, Malekzadeh MH y Fine RN: Somatomedin activity and inorganic sulfate in children undergoing dialysis. *JClin Endocrinol Metab* 46:165-168, 1978.
 130. Phillips LS y Kopple JD: Circulating somatomedin activity and sulfate levels in adults with normal impaired kidney function. *Metabolism* 30:1091-1095, 1981.
 131. Lee PD, Hintz RL, Sperry JB, Baxter RC y Powell DR: IGF binding proteins in growth-retarded children with chronic renal failure. *Pediatr Res* 26:308-315, 1989.
 132. Powell DR, Rosenfeld RG, Baker BK, Liu F y Hintz RL: Serum somatomedin levels in adults with chronic renal failure: the importance of measuring insulin-like growth factor I (IGF I) and IGF-II in acid-chromatographed uremic serum. *JClin Endocrinol Metab* 63:1186-1192, 1986.
 133. Phillips LS, Fusco AC, Unterman TG y Del Greco F: Somatomedin inhibitor in uremia. *JClin Endocrinol Metab* 59:764-772, 1984.
 134. Peng S, Fouque D y Kopple JD: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) causes anabolism in malnourished CAPD patients (abstract). *JAm Soc Nephrol* 4:414, 1993.
 135. Lamberts SWJ, Valk NK y Binnerts A: The use of growth hormone in adults: a changing scene. *Clin Endocrinol (Oxford)* 37:111-115, 1992.