

EDITORIALES

Empleo de la hormona de crecimiento en el fallo renal crónico

F. Santos, C. Rey, C. Orejas y S. Málaga

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias y Universidad de Oviedo. Oviedo, (Asturias)

El tratamiento de los niños con fallo renal crónico (FRC) ha sufrido un cambio radical en los últimos años. No hace mucho más de una década los niños con FRC progresivo llegaban a situación de insuficiencia renal terminal en condiciones de gran deterioro clínico y con escasas esperanzas de supervivencia. En la actualidad, el funcionamiento de las Unidades de Nefrología Pediátrica, la amplia disponibilidad de técnicas de diagnóstico precoz y la extensión de los programas de diálisis y trasplante a la edad infantil han mejorado drásticamente el pronóstico de los niños nefrópatas. Esto ha potenciado el estudio de problemas anteriormente considerados no prioritarios y en nuestros días puede afirmarse que lograr que los niños con FRC alcancen una talla final normal constituye uno de los principales desafíos en el manejo clínico de estos pacientes.

Entre un 36 y 67 % de los niños con FRC tienen una talla por debajo del percentil 3 para su sexo y edad cronológica¹. Aunque la patogenia de este hipocrecimiento es múltiple, se señalan como factores principales la malnutrición secundaria a una ingesta baja de calorías², de especial relevancia en niños lactantes, y una resistencia periférica a la acción de la hormona de crecimiento (CH) y su mediador, el factor de crecimiento «insulin-like» I (IGF-I)³. Esta resistencia puede demostrarse por disminución de la bioactividad somatomédica del suero urémico⁴ en presencia de niveles séricos normales de GH⁵ e IGF-I⁶ y atribuible a la existencia de inhibidores circulantes relacionados con el estado urémico⁴. Existe escasísima información⁷ sobre las acciones paracrinas y autocrinas de la GH y el IGF-I a nivel de los órganos diana de individuos con FRC.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, y junto a medidas orientadas a conseguir un adecuado control

clínico y metabólico del paciente con corrección de la acidosis metabólica y prevención de la osteodistrofia y la anemia graves, la profilaxis y terapia del hipocrecimiento del FRC debe basarse en lograr un buen estado nutritivo y en la administración de GH humana sintetizada por técnicas de ácido desoxirribonucleico recombinante (rhGH).

La disponibilidad actual de rhGH ha permitido la publicación de un reducido número de trabajos experimentales⁸⁻¹¹ y clínicos¹²⁻¹⁴ en los que se demuestra su eficacia para mejorar el crecimiento de los individuos con FRC. Aunque este efecto beneficioso parece estar bien comprobado, existen aún múltiples interrogantes, ya que la experiencia acumulada es corta y los estudios publicados ofrecen resultados preliminares, centrados sobre la respuesta favorable observada en el crecimiento. Sin embargo, no se han analizado en profundidad otros datos, como si todos los niños con FRC responden igualmente a la administración de rhGH, por qué en algunos pacientes es preciso aumentar la dosis progresivamente para obtener el mismo efecto terapéutico o qué efectos colaterales indeseables se observan como consecuencia del uso de rhGH, especialmente en estos niños que requieren altas dosis. El altísimo coste del tratamiento con rhGH exige que se aclaren estos puntos con el fin de fijar claramente su indicación y criterios de aplicación.

Un aspecto insuficientemente estudiado del uso de rhGH sería su acción favorecedora del desarrollo de tumores. Hasta el momento sólo se han publicado casos aislados que relacionen la aparición de neoplasias con la administración de rhGH^{15,16}. Sin embargo, éste es un hecho a tener presente, particularmente en niños inmunosuprimidos como los receptores de un injerto renal.

Otro punto que merece especial consideración en la utilización de rhGH en niños nefrópatas es su potencial acción inductora de esclerosis glomerular. La insuficiencia renal es la principal causa de muerte en ratones transgénicos para GH¹⁷, habiéndose encontrado ne-

Correspondencia: Dr. Fernando Santos
Pediatría. Facultad de Medicina.
Julián Clavería, 6.
33006 Oviedo, Asturias.

fromegalia y un alto índice de glomeruloesclerosis en ratas con un tumor secretante de GH¹⁸ y en pacientes acromegálicos humanos¹⁹, Quizá se precisen niveles muy elevados de CH, mayores de los que se derivan de su administración terapéutica, para apreciar este efecto; pero no hay que olvidar que las células mesangiales tienen receptores para el IGF-I²⁰, que la proliferación mesangial inducida por IGF-I puede jugar un papel relevante en la patogenia de algunas glomerulonefritis²⁰ y que la hiperfiltración provocada por la administración de GH e IGF-I está inequívocamente demostrada²¹. Así pues, y hasta que estudios clínicos rigurosamente controlados, en los que el filtrado glomerular se determine por aclaramiento de inulina o radiotrazadores, demuestren lo contrario, hay que tener presente el riesgo de acelerar la progresión del FRC cuando se decide incluir a un paciente en protocolo terapéutico con rhGH.

El tratamiento con rhGH puede potencialmente agravar el hiperparatiroidismo secundario al FRC, ya que aumenta la reabsorción tubular proximal de fosfato²². En ensayos clínicos publicados¹³ parece que ni la dosis necesaria de quelantes de fósforo ni los niveles de parathormona sérica aumentan significativamente tras la administración de rhGH. Por otra parte, se ha sugerido que el IGF-I estimula la actividad del sistema 1- α -hidroxilasa renal encargado de transformar el 25-hidroxiderivado de la vitamina D₃ en el metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D₃, de forma que la administración de IGF-I restaura en parte la respuesta de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ sérica a la privación de fosfato, abolida en ratas hipofisectomizadas²³. Así pues, en su conjunto, el efecto de la administración de rhGH sobre el control del hiperparatiroidismo y la osteodistrofia renal puede no ser perjudicial e incluso resultar beneficioso. En cualquier caso, éste es un punto insuficientemente conocido que necesita estudiarse más ampliamente.

La hipercolesterolemia es un hallazgo común en pacientes con FRC y en los individuos trasplantados que reciben prednisona y ciclosporina A²⁴. Así, el efecto hipercolesterolemiante del tratamiento con rhGH en ratas urémicas notificado en el artículo publicado en este mismo número de NEFROLOGIA puede ser clínicamente relevante. Investigaciones recientes²⁵ han demostrado que la GH estimula la síntesis hepática del ácido ribonucleico mensajero de la apolipoproteína B, la apolipoproteína esencial de los quilomicrones y las lipoproteínas de intermedia, baja y muy baja densidad, lo que sugiere un papel clave de la GH en la regulación del metabolismo lipídico.

Agradecimientos

Financiado por FIS 91/339, FIS 92/668, Universidad de Oviedo DF 91/21941.

Bibliografía

- French CB y Genel M: Pathophysiology of growth failure in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 30:S59-S64, 1986.
- Arnold WC, Danford D y Holliday MA: Effects of caloric supplementation on growth in children with uremia. *Kidney Int* 24:205-209, 1983.
- Santos F, Orejas G, Rey C, Garcia-Vicente S y Málaga S: Growth hormone metabolism in uremia. *Child Nephrol Urol* 11:130-133, 1991.
- Phillips LS, Fusco AC, Unterman TC y Del Greco F: Somatomedin inhibitor in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 59:764-772, 1984.
- Wright AD, Lowy C, Fraser TR, Spitz IM, Rubenstein AH y Bersohn I: Serum growth hormone and glucose intolerance in renal failure. *Lancet* 2:798-800, 1968.
- Powell DR, Rosenfeld RC, Sperry JB, Baker BK y Hintz RL: Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-2 and unsaturated somatomedin carrier proteins in children with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 10:287-292, 1987.
- Hanna JD, Santos F, Wellons MD y Chan JCM: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) immunoreactivity and morphometrics in the uremic growth plate following recombinant human growth hormone. *J Am Soc Nephrol* 3:672, 1992.
- Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Eggli P, Heinrich U y Zapf J: Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 33:45-52, 1988.
- Powell DR, Rosenfeld RG y Hintz RL: Effects of growth hormone therapy and malnutrition on the growth of rats with renal failure. *Pediatr Nephrol* 2:425-430, 1988.
- Nakano M, Kainer G, Foreman JW, Ko D y Chan JCM: The effects of exogenous rat growth hormone therapy on growth of uremic rats fed an 8 % protein diet. *Pediatr Res* 26:204-207, 1989.
- Santos F, Chan JCM, Hanna JD, Niimi K, Krieg RJ Jr y Wellons MD: The effect of growth hormone on the growth failure of chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 6:262-266, 1992.
- Tonshoff B, Mehls O, Heinrich U, Blum WF, Ranke MB y Schauer A: Growth-stimulating: effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Pediatr* 116:561-566, 1990.
- Fine RN, Pyke-Grimm K, Nelson PA, Boechat ML, Lippe BM y Yadin O: Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: long-term (1. to 3-year) outcome. *Pediatr Nephrol* 5:477-481, 1991.
- Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, De Muinck Keizer-Scharama SMPF, Wit JM, Wolff ED, De Jong MCJW, Doncerwolcke 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.
- Momoi T, Yamanaka C, Yorifuji T, Sasaki H, Kaji M, Akiyama Y, Inomata Y, Tanaka K y Mikawa H: Wilms tumour in a patient with growth hormone replacement therapy. *Eur J Pediatr* 149:159-161, 1989.
- Brock PR, Zegher F de, Castels-Van Daele M y Vanderschueren-Lodecreyckx M: Malignant disease in Bloom's syndrome children treated with growth hormone. *Lancet* 337:1345-1346, 1991.
- Brem G, Wanke R, Wolf E, Buchmüller T, Müller M, Brenig B y Hermanns W: Multiple consequences of human growth hormone expression in transgenic mice. *Mol Biol Med* 6:531-547, 1989.
- Kawaguchi H, Itoh K, Mori H, Hayashi Y y Makino S: Renal pathology in rats bearing tumour-secreting growth hormone. *Pediatr Nephrol* 5:533-538, 1991.
- Gershbteg H, Heinemann HO y Stumpf HH: Renal function studies and autopsy report in a patient with gigantism and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 17:377-385, 1957.

F. SANTOS y cols.

20. Aron DC, Rosenzweig JL y Abboud HA: Synthesis and binding of insulin like growth factor I by human glomerular mesangial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 68:585-591, 1989.
21. Hirschberg R, Rabb H, Bergamo R y Kopple ID: The delayed effect of growth hormone on renal function in humans. *Kidney Int* 35:865-870, 1989.
22. Corvilain J y Abramow M: Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J Clin Invest* 41 :1230-1235, 1962.
23. Halloran BP y Spencer EM: Dietary phosphorus and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism: Influence of insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 123:1225-1 229, 1988.
24. Chan MK, Varghese Z y Moorehead JF: Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 19:625-637, 1981.
25. Sjöberg A, Oscarsson J, Boström K, Innerarity TL, Edén S y Olofsson SO: Effects of growth hormone on apolipoprotein-B (ApoB) messenger ribonucleic acid editing, and ApoB 48 and ApoB 100 synthesis and secretion in the rat liver. *Endocrinology* 130:3356-3364, 1992.