

Cirugía y hormona de crecimiento*

J. M.^a Capitán Vallvey

Introducción

La Hormona de Crecimiento (GH), compuesto polipeptídico segregado de modo fisiológico por las células somatotropas del lóbulo anterior de la hipófisis, ha demostrado ser uno de los agentes anabólicos biológicos más potentes que se conocen.

Es durante la infancia y pubertad cuando la GH manifiesta su acción biológica más evidente, cual es el crecimiento en longitud de los huesos y, en consecuencia, el aumento de la talla. Sin embargo, la secreción de GH no se detiene en la edad adulta, en la que afecta a muchas funciones del organismo distintas al crecimiento óseo, tales como el metabolismo intermedio, el crecimiento y desarrollo muscular, la función cardíaca o la hemodinamia renal.

La fabricación de la hormona a gran escala, mediante técnicas de ingeniería genética, ha favorecido que numerosos autores hayan ido constatando los distintos efectos que la GH posee sobre la composición corporal en los adultos, tales como aumento de la masa magra y del volumen muscular, reducción de la masa adiposa y reducción de los pliegues grasos cutáneos. El efecto anabolizante de la GH pasa por una rápida activación de prácticamente todos los procesos implicados en la neosíntesis proteica, desde el incremento en la captación celular de aminoácidos hasta la fabricación de RNAm, y aumento de la actividad enzimática, particularmente a nivel hepático, donde se ha comprobado el incremento de la actividad de la RNA-polimerasa nuclear DNA-dependiente, así como de la ornitín-decarboxilasa, enzima que controla la síntesis de poliaminas (1).

Los efectos de la hormona sobre el metabolismo de los hidratos de carbono se traducen fundamentalmente en acciones «antiinsulin-like» y consisten de modo general en una disminución de la utilización de glucosa en presencia de hiperinsulinemia (2). En sujetos normales la administración de GH provoca una elevación de la glucemia basal según algunos autores (3, 4), o ausencias de modificación de la glucemia según otros (5). Además la administración de GH provoca la aparición de un hiperinsulinismo caracterizado por la presencia de niveles de insulina elevados en situación basal (6).

Entre los efectos antiinsulínicos de la GH se incluye la acción estimulante de la lipólisis, y así su administración condiciona una elevación de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (7, 8), así como una redistribución del tejido adiposo con disminución de la grasa abdominal a expensas de localizaciones más periféricas (9). La GH parece incrementar los depósitos de colágeno en las anastomosis intestinales (10). Hay, de igual modo, evidencias de que la GH realiza importantes acciones inmunomoduladoras, incrementando la actividad citotóxica de las células NK tras la sustitución hormonal en pacientes con déficit de GH (11), entre otros parámetros de laboratorio (41).

El incremento de anabolismo proteico se traduce en una retención de nitrógeno, con balances nitrogenados positivos, acción ésta demostrada tanto en sujetos normales (6), como en adultos con déficit de GH (12). Igual efecto se ha evidenciado en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal (13, 14, 15), en pacientes senectos con pérdida de peso reciente (16), en grandes quemados (54, 55) y en pa-

(*) Dedicado al Dr. D. Fermín Palma Rodríguez y al Prof. Dr. D. Rafael Vara-Thorbeck.

Palabras clave: Somatotropina. Catabolia postoperatoria. Proteínas de vida corta

Fecha de recepción: Febrero 1995

cientes con sepsis severa (56). Como consecuencia inmediata de este anabolismo inducido por la GH se produce una disminución de los niveles plasmáticos de aminoácidos y urea y de la excreción urinaria de urea.

Por otra parte, el conocimiento que se tiene sobre los efectos anabólicos de la GH, especialmente sobre el metabolismo proteico, ha favorecido que algunos grupos investigadores realizasen estudios clínicos para comprobar si dichos efectos dependen o no del denominado «nivel crítico» de ingesta o aporte calórico y nitrogenado. Desde nuestro planteamiento como cirujanos, pensamos que si se pudiese suprimir o acortar la fase catabólica postoperatoria, lograríamos una rápida recuperación del enfermo, sus heridas cicatrizarían mejor y se reduciría el número de complicaciones. Al respecto, nos planteamos el interrogante de que si la GH tiene efectos globalmente anabólicos, éstos ¿aparecen sólo con un aporte completo de los requerimientos calóricos y nitrogenados?, o por el contrario, ¿dichos efectos se ponen también de manifiesto con un aporte parcial de los requerimientos? Si además, esto nos lo planteamos tras una intervención quirúrgica, período en el que la constelación hormonal y metabólica conducen a una situación de catabolismo, ¿modifica la GH favorablemente el sustrato hormonal, y por tanto metabólico, en la fase postoperatoria precoz?, y por tanto ¿puede la GH, en base a sus efectos globalmente anabólicos, disminuir o anular la respuesta catabólica postoperatoria y qué repercusión clínica ello tendría?

Al objeto de determinar la acción de la GH sobre la respuesta endocrino-metabólica a la agresión quirúrgica, durante un período de tres años realizamos un estudio clínico prospectivo, randomizado y multicéntrico en pacientes sometidos a cirugía digestiva no neoplásica, con el denominador común del soporte nutricional postoperatorio mediante nutrición parenteral periférica hipocalórica.

Material y métodos

Fueron incluidos en el estudio 76 pacientes, de

ellos 50 en el Servicio de Cirugía General del Hospital Princesa de España de Jaén y 26 en la Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas del Hospital Universitario de Granada. Se establecieron dos grupos de estudio: grupo Control (G.C.) (n = 40) y grupo GH (G.GH.) (n = 36). Todos los pacientes recibieron Nutrición Parenteral Periférica Hipocalórica (NPPH) mediante la infusión de una solución de aminoácidos al 2,5%, carbohidratos en forma de poliíoles (sorbitol y xilitol a partes iguales), electrolitos y vitaminas, a razón de 40 ml/kg de peso/día, lo que supone un aporte de 1 g/kg de peso/día de aminoácidos. La NPPH se mantuvo desde el día previo a la intervención hasta 3 ó 5 días postoperatorios, según patología y técnica quirúrgica. Los pacientes del grupo GH recibieron, además de la NPPH, Hormona de Crecimiento humana hasta el 4.º postoperatorio, siempre vía subcutánea. Todos los pacientes fueron intervenidos por patologías biliar, gástrica o cólica no neoplásica.

La valoración de los datos se realizó el día preoperatorio, al 5.º día postoperatorio y al mes de la intervención, y estudiamos parámetros antropométricos (talla, peso actual, % peso habitual, peso ideal, % peso ideal, pliegue cutáneo tríceps, pliegue subescapular, perímetro del brazo), datos analíticos (hematíes, Hb, linfocitos, act. protrombina, glucemia, urea plasmática, excreción de N_2 ureico, ionograma plasmático, albúmina, prealbúmina, transferrina, proteína ligada a retinol, test hepático, colesterol total, triglicéridos, GH plasmática, Somatomedina C, insulina y péptido C plasmáticos), tests cutáneos de hipersensibilidad retardada (mediante Multitest), IgG, IgA e IgM, balance nitrogenado y complicaciones postoperatorias.

Resultados

En ambos grupos encontramos una similar hiperglicemia postoperatoria (G.C.: $x = 116.8$ mg/dL vs G.GH.: $x = 124.16$ mg/dL), mientras que los niveles de insulina presentan una gran diferencia (G.C.: $x = 7.02$ nU/mL, vs G.GH.: $x = 21.31$ nU/mL, $p < 0.01$). De igual modo

encontramos gran diferencia en los niveles plasmáticos de péptido C (G.C.: $x = 1.82$ ng/mL, *vs* G.GH.: $x = 5.25$ ng/mL, $p < 0.01$). Los niveles de GH muestran obviamente gran diferencia (G.C.: $x = 1.95$ ng/mL, *vs* G.GH.: $x = 4.91$ ng/mL, $p < 0.001$), al igual que los de Somatomedina C (G.C.: $x = 0.87$ U/mL, *vs* G.GH.: $x = 2.23$ U/mL, $p < 0.001$). Todas estas diferencias tienden a desaparecer al mes de la intervención.

El grupo GH mostró una menor disminución de las proteínas plasmáticas, en especial respecto a las proteínas de vida media corta. Así: Prealbúmina, mientras que en el G.C. mostró al 5.º día postoperatorio unos valores medios de 17.7 mg/dL, en el G.GH fue de 21.1 mg/dL, $p < 0.05$; Transferrina G.C.: $x = 214.53$ mg/dL *vs* G.GH.: $x = 259.0$ mg/dL, $p < 0.001$; Proteína ligada a retinol: G.C. $x = 2.47$ mg/dL *vs* G.GH.: $x = 3.73$ mg/dL, $p < 0.001$. (Figura 1). Tampoco existen diferencias significativas entre ambos grupos en la tasa de proteínas plasmáticas al mes de la intervención.

Resultados muy sorprendentes obtuvimos al estudiar el balance nitrogenado entre ambos grupos. Mientras nuestro grupo Control muestra balances negativos hasta el 5.º día postoperatorio, el grupo GH mantiene balances positivos desde el primer día de la intervención (figura 2). Las diferencias son estadísticamente muy significativas desde el día 0 al día 5.º postoperatorio ($p < 0.001$). Ello se acompaña, de gran diferencia en la excreción urinaria de urea al 5.º día postoperatorio (G.C.: $x = 1229.6$ mg/dL *vs* G.GH.: $x = 557.6$ mg/dL, $p < 0.001$) y en los niveles de urea plasmática (G.C.: $x = 37.5$ mg/dL *vs* G.GH.: $x = 27.4$ mg/dL, $p < 0.001$).

Respecto a los parámetros antropométricos estudiados, encontramos que el G.C. presenta una pérdida media de peso al 5.º día postoperatorio de 1.79 kg, en relación a los valores preoperatorios; el G.GH presentó una pérdida de 0.75 kg. No existe significación en el análisis estadístico, así como tampoco lo hay en el estudio del pliegue graso tricéptico (G.C.:

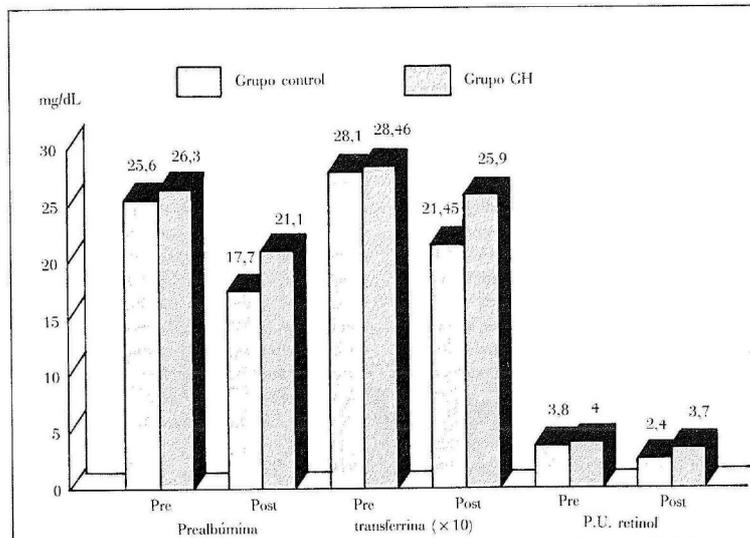


Figura 1.—Proteínas de vida media corta.

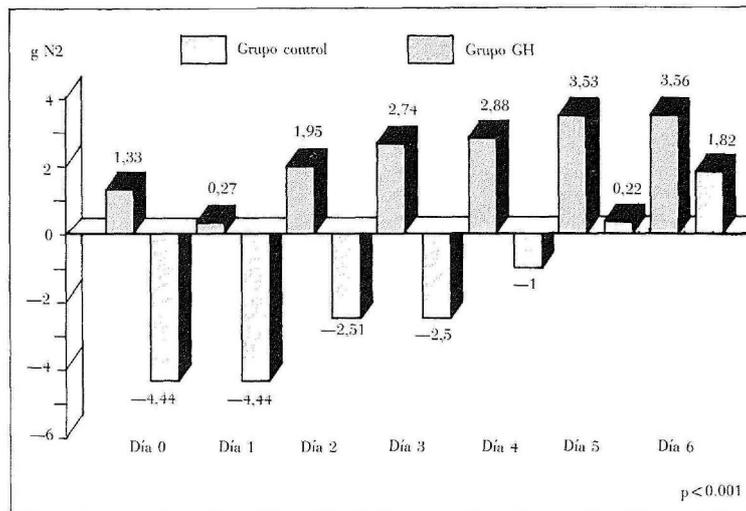


Figura 2.—Balance nitrogenado diario.

$x = 16.09$ mm vs G.GH.: $x = 16.1$ mm) ni en el pliegue graso subescapular (G.C.: $x = 19.9$ mm vs G.GH.: $x = 19.02$ mm); tampoco encontramos diferencia en los demás parámetros antropométricos estudiados, tanto en postoperatorio como al mes de la intervención.

Encontramos importantes diferencias en las respuestas a los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada en el postoperatorio cuando las comparamos con las respuestas preoperatorias. Así, los 5 pacientes anérgicos del grupo Control encontrados en el preoperatorio lo siguen siendo en el postoperatorio, mientras que en el G.GH ninguno de los 3 pacientes anérgicos lo siguen siendo tras la intervención. El número de pacientes hipoérgicos aumenta en el postoperatorio en el grupo Control (de 11 a 18), mientras que esta respuesta es justamente a la inversa en el grupo GH (de los 7 en el preoperatorio solamente 2 lo siguen siendo en el postoperatorio). Como complemento, al contrario de lo que ocurre en el grupo Control, en el G.GH el porcentaje de pacientes normoérgicos no sólo no disminuye en el postoperatorio, sino que

aumenta del 72.2% (26 pacientes) al 94.4% (34 pacientes). Estas diferencias en las respuestas a los TCHR se mantienen al mes de la intervención (figura 3).

Encontramos que los valores postoperatorios de IgG, IgA e IgM disminuyen de forma clara en el G.C. respecto a la tasa preoperatoria (IgG $p < 0.05$, IgA e IgM sin significación estadística). Esto no ocurre en el G.GH, donde los niveles de Ig se mantienen similares a los encontrados en el preoperatorio (figura 4). Finalmente, encontramos que de los 40 pacientes del G.C. sufren una infección en cualquier localización 5 (12.5%); de ellos, 3 infecciones de herida quirúrgica, 1 neumonía postoperatoria y 1 importante infección urinaria. De los 36 pacientes del G.GH, sólo 1 (2.7%) sufre infección de herida quirúrgica.

Discusión

El metabolismo postagresión conlleva una situación de intolerancia a la glucosa, puesto que se ve inicialmente suprimida la secreción de in-

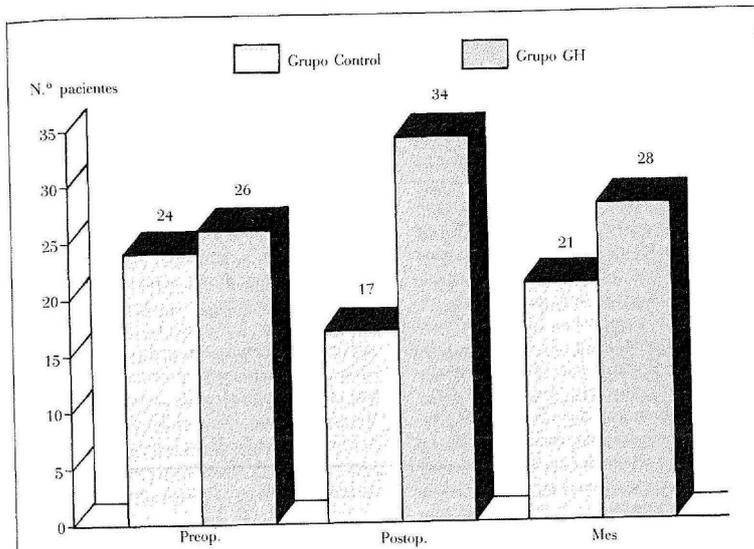


Figura 3.—Respuestas norraoérgicas a T.C.H.R.

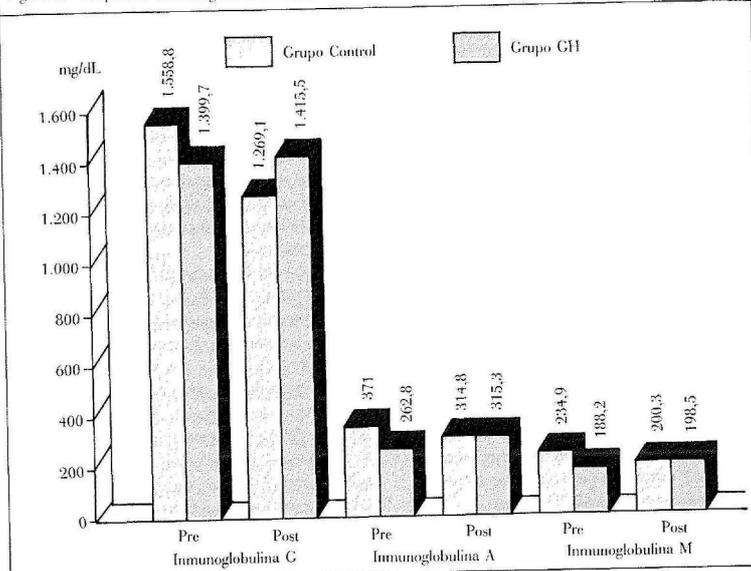


Figura 4.—Inmunoglobulinas.

sulina, que se mantiene pese al posterior aumento de la secreción insulínica; esto se ha atribuido a la existencia de una resistencia periférica a la insulina (17); por ello, en esta situación numerosos grupos investigadores han empleado polialcoholes como fuente calórica, puesto que serían metabolizados en un primer estadio sin estimular la secreción de insulina. Nuestros hallazgos están en la línea de los encontrados por MANSON y WILMORE (6), quienes pese a efectuar la NPPH con glucosa y GH encuentran elevaciones de la glucemia sólo entre el 5 y el 15% respecto a los valores basales. En la misma línea se encuentran los resultados de WARD y cols. (13), PONTING y cols. (18), ZIEGLER y cols. (19) y MJAALAND y cols. (20), utilizando todos ellos nutrición hipocalórica postoperatoria, incluso cuando los sustratos hidrocarbonados no son polialcoholes. Por tanto, parece que el empleo de GH no conduce a problemas significativos en el control postoperatorio de la glucemia. Todas las experiencias clínicas evidencian que el aporte de GH conlleva una hiperinsulinemia y un aumento del péptido C, tal como hallamos en nuestro estudio (6, 13, 18, 19, 21). Estos hechos están bien documentados. La administración de GH estimula la producción de insulina, y esto se manifiesta por hiperinsulinemia y aumento del péptido C entre 2 y 3 veces los valores basales, pese a discretos aumentos de la glicemia. Sabido es que los niveles elevados de insulina inhiben la lipólisis y suprimen la cetogénesis. Sin embargo, autores como MANSON y cols. (22), DOUGLAS y cols. (23) y MJAALAND y cols. (20, 49), entre otros, observan cómo durante este período de hiperinsulinemia se movilizan y oxidan las grasas, ya que los cuerpos cetónicos parecen disminuir la proteólisis en el músculo esquelético (24) y, como afirman JOHNSON y cols. (25), pueden aumentar el efecto de ahorro proteico de la insulina. Esta situación de hiperinsulinemia podría ser un mecanismo adicional para explicar la acción «protein-sparing» de la GH. Por otra parte, la administración de GH, al igual que incrementa los niveles de insulina y péptido C, aumenta los niveles de la propia hor-

mona y estimula la secreción de Sm-C, que en nuestra serie aparecen incrementados hasta 3 veces los valores basales.

Especial interés presenta la evolución postoperatoria de las proteínas de vida media corta, cuyos niveles plasmáticos son aceptados como parámetros eficaces para la detección precoz de estados de malnutrición, valoración de malnutrición subclínica y monitorización de pacientes sometidos a nutrición artificial. Parece aceptado, como afirma SCHWARTZ (26), que en la fase postoperatoria el objetivo primordial debe ser frenar la degradación y estimular la síntesis de proteínas, especialmente las funcionales. Aunque la concentración de las proteínas de transporte puede verse influida por diversos factores, como el déficit de zinc, déficit energético, infección y hepatopatía (27), numerosos autores encuentran correlación entre dichas proteínas y el estado nutritivo del paciente (28, 29, 30, 31, 32), por lo que hoy es aceptado que la tasa de proteínas de metabolismo rápido es un indicador aceptable del estado nutritivo, y especialmente de las variaciones experimentadas por el mismo. En nuestra experiencia hemos observado que el aporte de GH, junto con los precursores precisos para la síntesis proteica (Nutrición Parenteral Periférica Hipocalórica) conduce a una significativa menor disminución de los niveles de dichas proteínas en el postoperatorio, lo que puede englobarse en el contexto de anabolismo proteico que ya hemos mencionado como inherente a la hormona.

El cálculo del balance nitrogenado, como índice del estado metabólico, nos permite saber si el organismo está ganando o perdiendo proteínas, y por tanto es una medida dinámica del balance proteico. Tras una intervención quirúrgica el catabolismo proteico está incrementado, lo que se evidencia fácilmente por un balance nitrogenado negativo, un incremento en la síntesis y degradación proteica y una disminución de la fuerza muscular. El aporte de GH invierte esta situación. Diversos estudios confirman, en pacientes quirúrgicos sometidos a Nutrición Parenteral Total, dicha acción hormonal (20, 23, 33, 34), al igual que nuestra

propia experiencia anterior (35, 36, 37). En 1986, Manson y Wilmore (6), demuestran que con nutrición parenteral hipocalórica también se conseguía una significativa retención de nitrógeno. Estudios posteriores llegan a la misma conclusión (18, 19, 22). En nuestro caso, confirmamos que el aporte por vía periférica de 1 h N₂/día y 400-600 kcal no proteicas en forma de polialcoholes, conlleva un balance nitrogenado positivo desde el mismo día de la intervención: tal situación, debida al aporte de GH y diametralmente opuesta al esquema tradicional del metabolismo postoperatorio, nos llama poderosamente la atención, y nos indica que para ejercer su acción anabolizante sobre el metabolismo proteico, la GH no precisa el aporte de los requerimientos totales diarios de aminoácidos. Lógicamente, estos resultados se acompañan de una diferencia paralela en cuanto a la eliminación urinaria de urea y de los niveles plasmáticos de urea, lo que refleja una disminución de la generación de urea a partir de la degradación proteica.

Aunque en nuestra serie no encontramos diferencias significativas en la evolución de los parámetros antropométricos estudiados, algunos autores concluyen que el aporte de GH conlleva una disminución de los pliegues grasos y el aumento de la masa corporal magra (38, 39), aumento del volumen y la fuerza muscular (40). La importante acción inmunorreguladora de la GH ha sido confirmada por distintos autores (41) y aunque no encontramos referencias bibliográficas respecto a la influencia del tratamiento con GH en cirugía electiva en la respuesta inmunológica de mediación celular, en nuestros pacientes el aporte de GH normalizó las respuestas anérgicas o hipoérgicas en el período postoperatorio, pese a los efectos inmunosupresores que conlleva la cirugía (42, 43, 44), y así observamos que el 94% de los pacientes tratados con GH presentan una respuesta normoérgica en el postoperatorio precoz. Los descensos de inmunoglobulinas plasmáticas en el grupo control concuerdan con los hallazgos de ALCARAZ y cols. (45), COHEN (46), y PARKER y cols. (47), pero no observamos esta evolución en los pacientes del grupo GH, en los

que se mantienen más próximos a los niveles basales. La razón de esta respuesta a la GH está por dilucidar.

Lógicamente, en la aparición de la infección postoperatoria pueden influir gran variedad de condicionantes, que van desde factores inherentes al acto quirúrgico, como al propio enfermo, al germen y a las características de la hospitalización, y por tanto la valoración de la evolución clínica de los enfermos es compleja y debe realizarse con extrema prudencia. En nuestra serie, de los 5 pacientes infectados del G.C. 2 presentaron anergia preoperatoria y 3 tuvieron respuesta hipoérgica, lo que concuerda con las numerosas publicaciones que demuestran que la falta de respuesta normoérgica a los TCHR es un importante factor de riesgo para la sepsis postoperatoria (50, 51, 52, 53). Si la administración de GH influye favorablemente sobre tales respuestas, tal como encontramos en nuestra serie, ello podría tener un efecto preventivo sobre la infección postoperatoria.

Conclusiones

Pensamos que, pese a todos estos hallazgos que demuestran la disminución en la intensidad del normal catabolismo postoperatorio, en especial en lo referente al metabolismo proteico, y los beneficiosos efectos que la GH ha demostrado tener sobre el sistema inmunológico en pacientes sometidos a nutrición artificial, estudios venideros deberán demostrarnos fehacientemente si tales efectos hormonales tienen su traducción clínica en la evolución postoperatoria de los pacientes, en especial en cuanto a la aparición de complicaciones de tipo séptico, y por tanto, sobre los índices de morbilidad y mortalidad de la cirugía. Creemos que existen amplias posibilidades de que tal respuesta sea afirmativa. ◀

J. M.^a Capitán Vallvey, Jefe de Servicio de Cirugía General, Hospital Princesa de España, Jaén

Bibliografía

1. DEVESEA, J. (1989): «Hormona del crecimiento y somatomedinas: acciones biológicas y control de su secreción». En: Fernández-Tresguerres, J.A.F. (Ed.): *Fisiología endocrina*. Madrid, Endema. 141-178.
2. RIZZA, R.; MANDARINO, L.J.; GERICH, J. E. (1982): «Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization». *Diabetes*, 31. 663-669.
3. BRATUSCH-MARRAIN, P.R.; SMITH, D.; DEFONZO, R.A. (1982): «The effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man». *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 55. 973-982.
4. ROSENFELD, R.G. et al. (1982): «Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site». *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 51. 1.033-1.038.
5. METCALFE, P., et al. (1981): «Metabolic effects of acute and prolonged hormone excess in normal and insulin-deficient man». *Diabetologica*, 20. 123-128.
6. MANSON, J. MCK.; WILMORE, D.W. (1986): «Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feeding». *Surgery*, 100 (2). 188-197.
7. DAVIDSON, M.B.; BERSTEIN, J.M. (1973): «The effect of nicotinic acid on growth hormone-induced lipolysis and glucose intolerance». *J. Lab. Clin. Med.*, 81. 568-576.
8. GOODMAN, H.M.; GRICHTING, G. (1983): «Growth hormone and lipolysis: A reevaluation». *Endocrinology*, 113. 1.697-1.702.
9. ROSENBAUM, M.; GETNER, J.M.; LEIBEL, R.L. (1989): «Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children». *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 69. 1.274-1.281.
10. CHRISTENSEN, H.; OXLUND, H.; LAURBERG, S. (1991): «Postoperative biosynthetic human growth hormone increases the strength and collagen deposition of experimental colonic anastomoses». *Int. J. Colorectal Dis.*, 6 (3). 133-138.
11. BOZZOLA, M., et al. (1989): «Natural killer activity and GH-deficiency». En: Bierich, J.R.; Cacciari, E.; Raiti, S. (Eds.): *Growth abnormalities*. Serono Symposium Publication, 56, New York: Raven Press, 249-251.
12. DECERBLAD, M., et al. (1987): «Substitution therapy with recombinant growth hormone (Somatren) in adults with growth hormone deficiency». *Acta Paediatr. Scand.* (suppl.), 337. 170-171.
13. WARD, H.C.; HALLIDAY, D.; SIM, A.J.W. (1987): «Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery». *Ann. Surg.*, 206. 56-61.
14. CAPTÁN-VALLVEY, J.M. (1992): «Acciones anabólicas de la hormona de crecimiento humana en cirugía digestiva». *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada.
15. VARA-THORBECK, R., et al. (1992): «Effects of growth hormone in patients receiving total parenteral nutrition following major gastrointestinal surgery». *Hepato-Gastroenterol.*, 39. 270-272.
16. BINNERTS, A.; WILSON, J.H.P.; LAMBERTS, S.W.J. (1988): «The effects of human growth hormone administration in elderly adults with recent weight loss». *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 67. 13.12-1.316.
17. BLACK, P.R., et al. (1982): «Mechanisms of insulin resistance following injury». *Ann. Surg.*, 196. 420-435.
18. PONTING, G.A., et al. (1988): «Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone». *The Lancet*, february 27. 438-439.
19. ZIEGLER, T.R., et al. (1988): «Metabolic effects of recombinant human growth hormone inpatients receiving parenteral nutrition». *Ann. Surg.*, 208. 6-16.
20. MIAALAND, M., et al. (1990): «Effect of growth hormone on lipid and glucose metabolism after major gastrointestinal surgery». XXV Congress of the European Society for Surgical Research.
21. PONTING, G.A., et al. (1987): «Somatomedin-C, insulin and protein synthesis in patients receiving biosynthetic human growth hormone and undergoing surgery or during total parenteral nutrition». *The Proceedings of the Nutrition Society*, 46 (2). 157-329.
22. MANSON, J.MCK.; SMITH, R.J.; WILMORE, D.W. (1988): «Growth hormone stimulates protein synthesis during hypocaloric parenteral nutrition». *Ann. Surg.*, 208 (2). 136-142.
23. DOUGLAS, R.C., et al. (1990): «Metabolic effects of recombinant human growth hormone: isotopic stu-

- dies in the postabsorptive state and during parenteral nutrition». *Br. J. Surg.*, 77. 785-790.
24. SHERWIN, R.S.; HENDLER, R.G.; FELIG, P. (1975): «Effect of ketone infusions on aminoacid and nitrogen metabolism in man». *J. Clin. Invest.*, 55. 1.382-1.390.
 25. JOHNSON, D.J., et al. (1985): «Insulin-ketone interaction: a possible mechanism for postinjury branched chain amino acid anticatabolic properties». *Surg. Forum*, 36. 54-56.
 26. SCHWARTZ, S. (1987): «Nutritional assessment by protein breakdown markers. Editorial». *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* 2 (1). 3-4.
 27. GOLDEN, M.H.N., et al. (1978): «Zinc and immunocompetence in protein-energy malnutrition». *The Lancet*, 1. 1.226.
 28. FISCHER, J.E. (1983): *Surgical Nutrition*. Little, Brown & Company, Eds. Boston.
 29. FREY, B.M. (1979): «Dysproteinaemia during total fasting». *Metabolism*, 28. 363.
 30. INGENBLEECK, Y., et al. (1975): «Albumin, transferrin, and the tyroxine prealbumin retinol-binding protein (TBPA IRBP) complex in assessment of malnutrition». *Clin. Chem. Acta*, 63. 61-67.
 31. PRADOS, N. (1986): «Nutrición Parenteral Periférica Hipocalórica (N.P.P.H.) en el postoperatorio de cirugía del tracto digestivo. Estudio Clínico». *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada.
 32. SHETTY, P.S. (1979): «Rapid turnover transport proteins: An index of subclinical protein-energy malnutrition». *The Lancet*, 2. 230.
 33. PICCOLBONI, D., et al. (1991): «Nutritional and hormonal effects of biosynthetic human growth hormone in surgical patients on total parenteral nutrition». *Nutrition*, 7 (3). 177-184.
 34. GATZEN, C., et al. (1992): «Growth hormone attenuates the abnormal distribution of body water in critically ill surgical patients». *Surgery*, 112 (2). 181-187.
 35. GUEBRERO, J.A.; CAPTÁN, J.M.; RODRÍGUEZ, M., et al. (1990): «Efecto de la hormona de crecimiento sobre el balance nitrogenado, somatomedina-C y síntesis proteica, bajo nutrición parenteral, tras cirugía digestiva mayores». VI Congreso Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas. Abstract 30.
 36. GUEBRERO, J.A.; CAPTÁN, J.M.; ROSELL, J., et al. (1991): «Acción anabólica de la hormona de crecimiento humana tras la cirugía». *Nutrición Hospitalaria*, 6 (1). 33.
 37. GUEBRERO, J.A.; REQUEÑA, R.; CAPTÁN, J.M., et al. (1990): «Nitrogen balance, somatomedin-C, and proteins in patients under total parenteral nutrition who have undergone major gastrointestinal surgery». *XVIIth Congress of the European Society for Surgical Research*, Berlin. Abstract 173.
 38. SALOMON, F., et al. (1989): «The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with GH-deficiency». *N. Engl. J. Med.*, 321. 1.797-1.803.
 39. GARCÍA CARRIZO, M. (1993): «Efectos de la hormona de crecimiento sobre el estado nutricional-inmunológico del pacientes quirúrgicos». *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada.
 40. JØRGENSEN, J.O.L., et al. (1989): «Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults». *The Lancet*, 1. 1.221-1.225.
 41. WIT, J.M., et al. (1993): «Immunological findings in growth hormone-treated patients». *Horm. Res.*, 39 (3-4). 107-110.
 42. GIERHAKKE, F.W., et al. (1975): «Immunosuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglich-Keiter ihrer Begrenzung». *Immunität und Infektion*, 3. 116-124.
 43. McLOUGHLIN, G. S. (1979): «Correlation between energy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma». *Ann. Surg.*, 190. 297-302.
 44. NAVARRO, M., et al. (1986): «Variaciones postoperatorias de la población linfocitaria». *Cir. Esp.*, 4. 830-836.
 45. ALCARAZ, P., et al. (1989): «Efecto de la agresión quirúrgica moderada sobre el sistema inmunitario. Utilidad del Multitest como método de estudio de la actividad inmune». *Nutrición Hospitalaria*, 4. 173-183.
 46. COHEN, C. (1972): «Changes in immunoglobulin levels after surgical trauma». *J. Trauma*, 12. 249-253.
 47. PARKER, D.J., et al. (1972): «Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary by-pass». *Surgery*, 71. 824-827.
 48. BYRNE, T.A., et al. (1993): «Anabolic therapy with growth hormone accelerates protein gain in surgical patients requiring nutritional rehabilitation». *Ann. Surg.*, 218 (4). 400-416.
 49. MJAALAND, M., et al. (1993): «Growth hormone treatment after abdominal surgery decreased carbohydrate oxidation and increased fat oxidation in patients

- with total parenteral nutrition». *Metabolism*, 42 (2). 185-190.
50. CANZOS, M., et al. (1984): «Pruebas de hipersensibilidad retardada en pacientes quirúrgicos y complicaciones sépticas postoperatorias». *Cir. Esp.*, 38. 48-52.
51. CHAMPAULT, G.; PATEL, J.C. (1979): «Le risque infectieux en chirurgie digestive». *Chirurgie*, 105. 751-768.
52. DOMINONI, L.; DIONIGI, R. (1987): «Immunological function and nutritional assessment». *J. Parent. Ent. Nutr.*, 11. 705-725.
53. MEAKINS, J.L., et al. (1977): «Delayed hypersensitivity - Indicator of acquired failure of host defences in sepsis and trauma». *Ann. Surg.*, 186. 241-250.
54. LILJEDAHN, S-O., et al. (1961): «Effect of human growth hormone in patients with severe burns». *Acta Chir. Scand.*, 122. 1-4.
55. CILPIN, D.A., et al. (1994): «Recombinant human growth hormone accelerates wound healing in children with large cutaneous burns». *Ann. Surg.*, 220 (1). 19-24.
56. VPERMAN, H.J., et al. (1992): «Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis». *Ann. Surg.*, 216 (6). 648-655.