

## Efectos adversos en pacientes tratados con la hormona de crecimiento. Barranquilla periodo enero de 2012 a junio 2013

Guerrero G<sup>1</sup>. Martínez L<sup>2</sup>. Pérez O<sup>3</sup>.

### ABSTRACT

**Objective:** Describe adverse effects in patients treated with growth hormone treated at the Centro Médico del Caribe at Barranquilla city, during the period from January 2012 to June 30, 2013.

**Materials and Methods:** Retrospective descriptive study, the population is composed of all patients treated with growth hormone treated at the Centro Médico del Caribe at Barranquilla city, during the period January 2012 to June 30 2013; The data were taken to form predesigned data collection. To tabulate the information using Epi - Info 3.5.1.

**Results:** The male was seen mostly involved with 64%; the mean age was  $8.8 \pm 2.5$  years; hormone deficiency was the main indication with a frequency of 84%; the distribution according to adverse effects, shows that the highest prevalence reached headaches as a side effect with 60%, followed in order nausea in 43%, abdominal pain in 40%, 18% testicular pain, extremity pain 15%, 11% arthralgia, edema of face 4% and other 11% did not show any adverse effect in 28% of the population.

**Key words:** Adverse effects, Growth hormone.

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir los efectos adversos en pacientes tratados con la hormona de crecimiento atendidos en el Centro Médico del Caribe en la ciudad de Barranquilla, durante el periodo comprendido entre enero 2012 hasta junio 30 del 2013.

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo; la población esta compuesta por la totalidad de pacientes que recibieron tratamiento con la hormona de crecimiento atendidos en el Centro Médico del Caribe en la ciudad de Barranquilla, durante el periodo comprendido entre enero 2012 hasta junio 30 del 2013; Los datos fueron llevados a formulario de recolección de la información prediseñado. Para la tabulación de la información se utilizó el programa Epi - Info 3.5.1.

**Resultados:** El sexo masculino se vió mayormente involucrado con 64%; la edad media fue de  $8.8 \pm 2.5$  años; el déficit de hormona fue la principal indicación con una frecuencia de 84%; la distribución de acuerdo a efectos adversos, muestra que las cefaleas alcanzaron la mayor prevalencia como efecto adverso con un 60%, le sigue en su orden las nauseas con un 43%, los dolores abdominales con un 40%, el dolor testicular 18%, el dolor en extremidades 15%, las artralgias 11%, edema en cara 4% y otros 11%; no se presentó ningún tipo de efecto adverso en el 28% de la población.

**Palabras Claves:** Efectos adversos, Hormona del crecimiento.

<sup>1</sup> MD Residente de Pediatría Universidad Metropolitana. docggc@hotmail.com

<sup>2</sup> MD Endocrinóloga Pediatra. letimartin@hotmail.com

<sup>3</sup> MD Pediatra. osgepepe@hotmail.com

## INTRODUCCION

Crecer es fundamental en la formación y el desarrollo integral del ser humano, de allí la importancia ya que sirve de base para la interacción social y ambiental, permitiendo que el individuo desarrolle habilidades cognitivas, deportivas, que se verán reflejadas en el futuro ante la sociedad. La preocupación por la talla es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Endocrinología Pediátrica. Cuando se estudian a estos niños, solo una minoría presenta déficit de hormona del crecimiento (GH) y se puede realizar tratamiento sustitutivo con esta hormona.

Desde la introducción de la hormona de crecimiento (GH) biosintética en 1986, el uso terapéutico de la GH se amplió en el campo pediátrico al abarcar no sólo el diagnóstico de retraso de crecimiento con deficiencia de GH (GHD) sino también otros diagnósticos que conllevan un retraso de crecimiento y en los que los ensayos clínicos demostraron que el tratamiento era eficaz y seguro; nos referimos concretamente al síndrome de Turner (Turner), a la insuficiencia renal crónica (IRC), al retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y al síndrome de Prader- Willi; también se inició el uso terapéutico de la GH en los adultos con deficiencia de GH.

La hormona del crecimiento (GH) o somatotropina es una hormona de la hipófisis anterior. Su principal función fisiológica la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos. Además, tiene importantes funciones metabólicas: produce un balance nitrogenado positivo, favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular, permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenolisis), aumenta la densidad mineral ósea y mejora la función cardíaca <sup>1</sup>.

La síntesis y secreción de la GH está regulada por una compleja red de mecanismos neurales, metabólicos y hormonales que incluye desde neurotransmisores (acetilcolina, serotonina y dopamina) y péptidos hipotalámicos (uno ejerce la acción estimuladora, la GHRH, y el

otro una acción inhibitoria, la somatostatina o SRIH), hasta la glucosa, la GH, la IGF-I, y los estrógenos circulantes<sup>2</sup>. La secreción de esta hormona también está muy influenciada por una serie de variables; unas tienen la capacidad de aumentar su concentración en sangre como el stress físico y psíquico, el sueño, la hipoglucemia, el ejercicio físico, la L-DOPA, la Clonidina y algunos aminoácidos (arginina, ornitina); otras la inhiben como la hiperglucemia, los niveles circulantes de IGF-I, los agonistas  $\beta$ - adrenérgicos, y la obesidad<sup>3</sup>.

Los efectos de la deficiencia de la hormona de crecimiento varían dependiendo de la edad en que ocurren. En los niños, la falta de crecimiento y baja estatura son las principales manifestaciones de la deficiencia de GH, con causas comunes, incluyendo las enfermedades genéticas y malformaciones congénitas. También puede causar retraso en la madurez sexual <sup>4</sup>.

La GH recombinante humana se utiliza como terapia sustitutiva en las situaciones de déficit de la misma. También tiene otras indicaciones en pacientes no deficitarios que podrían denominarse "farmacológicas". Sobre estas utilidades, algunas de ellas autorizadas muy recientemente, existe evidencia sobre los resultados a corto plazo, pero muy poca con respecto al efecto a largo plazo y el beneficio en talla final <sup>5</sup>.

Muy diversos autores han ido analizando la respuesta al tratamiento con GH durante el crecimiento y la publicación de series retrospectivas ha demostrado que la respuesta presenta amplios márgenes de variabilidad, cualquiera que fuera la categoría diagnóstica atribuida al paciente<sup>6</sup>. Los parámetros de respuesta analizados son diversos: el incremento de la velocidad de crecimiento medida en cm o en desviaciones estándar (DS), de la talla medida en DS, la recuperación de la talla diana en DS, la talla alcanzada al final del tratamiento o la talla adulta en DS.

Miles de niños han sido tratados con la hormona del crecimiento desde su aprobación hace más de 20 años por la FDA, y según lo reportado por el estudio National Cooperative

Growth Study (NCGS) para monitorizar la seguridad y eficacia de la hormona de crecimiento recombinante (rhGH), se confirma un perfil de seguridad en general favorable, no se demuestra asociación con la aparición de leucemia, antes descrita, pero se presentan señales de riesgo de segundas neoplasias en pacientes previamente tratados con radiación <sup>7</sup>.

Por otra parte es importante mencionar que la administración de cualquier medicamento puede potencialmente predisponer al riesgo de efectos indeseables, en algunos casos incluso fatales. De tal forma que resulta mandatorio considerar el uso racional de la hormona de crecimiento a aquellos pacientes que muestren una indicación formal para el mismo y preferentemente en el contexto de la medicina basada en la evidencia.

## MATERIALES Y METODOS

Estudio descriptivo retrospectivo; la población está compuesta por la totalidad de pacientes que recibieron tratamiento con la hormona de crecimiento atendidos en el Centro Médico del Caribe en la ciudad de Barranquilla, durante el periodo comprendido entre enero 2012 hasta junio 30 del 2013; la fuente de la información fue secundaria ya que se obtuvo a partir de la historia clínica.

Dentro de los criterios de inclusión se mencionan:

- Pacientes que recibieron o que están bajo esquema terapéutico con hormona de crecimiento.
- Pacientes con control realizado a los seis meses.
- Datos completos en la historia clínica.

Se excluyeron:

- Pacientes con datos en historia clínica incompletos.

La tabulación de la información se realizó en programa Epi-Info 3.5.1.

## RESULTADOS

Se presentan los resultados de 100 pacientes que recibieron tratamiento con la hormona de

crecimiento atendidos en el Centro Médico del Caribe en la ciudad de Barranquilla, durante el periodo comprendido entre enero 2012 hasta junio 30 del 2013;

La distribución del sexo en la muestra estudiada, mostró mayor prevalencia en el sexo masculino con un 64%. (Tabla 1).

**Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo en la población en estudio.**

Sexo	(No)	(%)
Masculino	64	64
Femenino	36	36
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

La distribución muestra que la mayor prevalencia se presenta en pacientes con edades entre los 6 a 10 años de edad con un 42% (Media= 8.8 ± 2.5 años). (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad en la población en estudio.**

Edad	(No)	(%)
≤ 5 años	17	17
6 – 10 años	42	42
11 – 16 años	41	41
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

El 50% de los pacientes incluidos en esta serie presentaban pesos entre 21 a 40 kilogramos (Media= 23.8 ± 5.0 kg). El 48% de los pacientes presentaban talla entre los 106 a 135 centímetros (Media= 118.9 ± 16.9 cms).

La distribución de acuerdo a la indicación terapéutica, mostró en esta serie que el déficit de hormona fue la que alcanzó mayor frecuencia con un 84%; la talla baja alcanzó un 79% como indicación terapéutica. (Tabla 3).

La distribución de acuerdo a la evolución de la talla, muestra que el 83% de los pacientes incluidos en esta serie, presentaron una ganancia de talla entre los 2 a 3 centímetros a

los seis meses de iniciado el tratamiento (Media=  $2.8 \pm 0.4$  cms). (Tabla 4).

**Tabla 3. Distribución de acuerdo a indicación terapéutica en la población en estudio.**

Indicación terapéutica	(No)	(%)
Déficit de hormona	84	84
Talla baja	79	79

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

**Tabla 4. Distribución de acuerdo evolución de talla a los seis meses en la población en estudio.**

Evolución de talla	(No)	(%)
< 2 cm	9	9
2 – 3 cm	83	83
> 3 cm	8	8
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

La distribución de acuerdo a efectos adversos, muestra que las cefaleas alcanzaron la mayor prevalencia como efecto adverso con un 60%, le sigue en su orden las náuseas con un 43%, los dolores abdominales con un 40%, el dolor testicular 18%, el dolor en extremidades 15%, las artralgias 11%, edema en cara 4% y otros 11%; no se presentó ningún tipo de efecto adverso en el 28% de la población. (Tabla 5).

**Tabla 5. Distribución de acuerdo a efectos adversos en la población en estudio.**

Efectos adversos	(No)	(%)
Cefaleas	60	60
Náuseas	43	43
Dolor abdominal	40	40
Dolor testicular	18	18
Dolor extremidades	15	15

Artralgias	11	11
Edema en cara	4	4
Otros	11	11
Ninguno	28	28

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

La distribución de acuerdo al tiempo hasta la aparición de efectos adversos, muestra que el 52.7% presentaron efectos adversos antes de los 6 meses de tratamiento (Media=  $4.2 \pm 1.6$  meses). (Tabla 6).

**Tabla 6. Distribución de acuerdo tiempo hasta aparición de efectos adversos en la población en estudio.**

Tiempo hasta efectos adversos	(No)	(%)
< 6 meses	38	52.7%
6 – 12 meses	27	37.5%
> 12 meses	7	9.8%
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

## DISCUSIÓN

En la población estudiada, la mayor prevalencia se encuentra en el sexo masculino con un 64%, este comportamiento es similar al descrito por Carrascosa y colaboradores; así mismo la media de edad de los pacientes tratados con hormona del crecimiento fue de  $8.8 \pm 2.5$  años, donde los pacientes de 6 a 10 años mostraron mayor frecuencia.

El 50% de los pacientes incluidos en esta serie presentaban pesos entre 21 a 40 kilogramos, con una media de  $23.8 \pm 5.0$  kg, en cuanto a la talla el 48% de los pacientes presentaban talla entre los 106 a 135 centímetros con una media de  $118.9 \pm 16.9$  cms.

Se observó que de acuerdo a la indicación terapéutica, el déficit de hormona fue la que alcanzó mayor frecuencia con un 84%; este

comportamiento es similar a lo descrito por Savage y colaboradores quienes refieren como principal indicación de tratamiento con hormona del crecimiento, el déficit de la misma; debe mencionarse que la talla baja alcanzó un 79% como indicación terapéutica, aunque de la misma manera la talla baja no es indicación por sí sola de tratamiento con hormona del crecimiento.

La evolución de la talla, se muestra que el 83% de los pacientes incluidos en esta serie, presentaron una ganancia de talla entre los 2 a 3 centímetros, con una media de  $2.8 \pm 0.4$  cms, a los seis meses de iniciado el tratamiento, ganancia similar a la descrita por Carrascosa y colaboradores.

En cuanto a los efectos adversos, se observó en la población en estudio, que las cefaleas alcanzaron la mayor prevalencia como efecto adverso con un 60%, le sigue en su orden las náuseas con un 43%, los dolores abdominales con un 40%, el dolor testicular 18%, el dolor en extremidades 15%, las artralgias 11%, edema en cara 4% y otros 11%; no se presentó ningún tipo de efecto adverso en el 28% de la población; estos efectos han sido descritos, pero no se mencionan frecuencias de aparición, mostrándose una gran relevancia de los resultados acá arrojados. (3) (4)

La distribución de acuerdo al tiempo hasta la aparición de efectos adversos, muestra que el 52.7% presentaron efectos adversos antes de los 6 meses de tratamiento, con una media de  $4.2 \pm 1.6$  meses.

Debe mencionarse por último que no se reportó abandono del tratamiento en ningún paciente incluido en esta serie.

### CONCLUSIONES

Se concluye en este estudio, que se presentaron efectos adversos asociados al tratamiento con hormona del crecimiento en población pediátrica en un 72% de los pacientes en estudio, siendo las cefaleas el de mayor prevalencia con un 60%, seguida por las náuseas con un 43%, los dolores abdominales 40%, dolor testicular 18%, dolor en

extremidades 15%, artralgias 11%, edema en cara 4% y otros efectos 11%.

Por otra parte el 64% de los pacientes estudiados son de sexo masculino con una media de  $8.8 \pm 2.5$  años.

El déficit de hormona fue la principal indicación terapéutica con un 84%. Se observó una evolución en talla media de  $2.8 \pm 0.4$  cms a los seis meses de tratamiento.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. MONTON J. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. Actualización en pediatría. 2010.
2. ROGOL AD. Augmentation of growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Met. 1989.
3. CARRASCOSA A y Cols. Group for Short Stature Study. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone (GH) from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. Horm Res Paediatr 2013.
4. SAVAGE MO, BURREN CP, ROSENFELD RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. Clin Endocrinol (Oxf). 2010.
5. BRYANT J y Cols. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2002.
6. REITER EO y Cols Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. J Clin Endocrinol Metab 2006.
7. J BELL. Seguridad a largo plazo de la Hormona de Crecimiento Recombinante en Niños. JCEM 2010.