

Artículo especial

Los innegables beneficios demostrados del tratamiento sustitutivo con rhGH en pacientes adultos deficitarios de GH, hace que no se puedan realizar estudios controlados a largo plazo en el análisis del perfil de seguridad de este tipo de tratamiento. Por lo que este aspecto tan importante de la terapéutica tiene que ser evaluado por el estudio de los registros de farmacovigilancia. En la presente revisión se revisan los resultados de seguridad de dos bases de datos que incluyen una muestra grande de pacientes con un período de seguimiento a medio plazo, KIMS e HypoCCs.

Los efectos adversos que con más frecuencia se observan en estos pacientes son la presencia de edema y las artralgias, que afectan al 30% de ellos con predominio en pacientes del sexo femenino. Suelen ser una manifestación transitoria y mejora al reducir la dosis de rhGH. Respecto a alteraciones metabólicas, el 1,3% de los pacientes del KIMS y 3,16% del HypoCCs presentaron diabetes o intolerancia hidrocarbonada en el curso del tratamiento. El primer informe bianual del HypoCCs revela que como era de esperar los eventos vasculares son más frecuentes en el grupo de pacientes de mayores de 60 años. Sin embargo ni la frecuencia de alteraciones metabólicas ni los eventos vasculares fueron más frecuentes que lo esperado en la población general.

Respecto a la incidencia de tumores *de novo*, de los 4.457 pacientes que comprende el cuarto informe anual de KIMS, únicamente se observó una incidencia superior a la esperada en la población general de tumores intracraneales, pero no de tumores del tracto gastrointestinal, mama o próstata que son los que se asocian a concentraciones elevadas de GH o IGF-I séricos. En relación con la recurrencia o progresión de tumores previos, de los 2.590 pacientes de esta categoría estudiados en el tercer informe del KIMS, 90 presentaron recurrencia o progresión, siendo los tipos más frecuentes: chordoma 33%, adenoma hipofisario no-secretor 30,4%, meningioma 14,8%, craneofaringioma 13,4%.

En conclusión, el análisis a corto-medio plazo de los pacientes adultos tratados con rhGH revela un buen perfil de seguridad de esta sustancia, ya que la frecuencia de trastornos metabólicos, eventos vasculares e incidencia de tumores es similar a la observada en la población general.

Palabras clave: rhGH. Déficit de GH en adultos. Eventos cardiovasculares. Diabetes mellitus. Incidencia de tumores. Recurrencia o progresión de tumores.

Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en adultos deficitarios

R.V. GARCÍA-MAYOR^a, POR EL GRUPO DE LA SEEN^b
 PARA EL ESTUDIO DE LA GH EN EL ADULTO²

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes de Vigo. España.

^bGrupo de trabajo de la GH en el adulto: Juan Gibers (Valencia), Luis Irigoyen (Alava), Alfonso Leal (Sevilla), Susana Monereo (Madrid), Ana Samartí (Barcelona), Elena Torres (Granada), César Varela (Madrid), Susan Webb (Barcelona). España.

SAFETY OF GROWTH HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN ADULTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Because of the undoubtedly benefits of recombinant growth hormone (rhGH) replacement therapy in adults with GH deficiency, long-term controlled studies of the safety profile of this treatment in these patients are not ethically justified. Consequently, analysis of the safety of rhGH in adults with GH deficiency is based on the study of pharmacovigilance registers. The present review analyses the results on safety found in the KIMS and HypoCCs databases, which include large samples of patients with medium-term follow-up.

The most frequently reported adverse events (AEs) were edema and arthralgia, affecting 30% of patients, especially women. These complications were usually transitory and resolved by reducing the dose of GH. Concerning metabolic complications, 1.3% of the patients in the KIMS database and 3.16% of those in the HypoCC database presented diabetes or carbohydrate intolerance while receiving treatment. The first biannual report of the HypoCCs reveals that, as expected, vascular events were more frequent in patients aged more than 60 years old. However, neither the frequency of metabolic alterations nor that of vascular events was higher than that expected in the general population.

De novo neoplasms occurred in 57 of the 4457 patients included in the fourth KIMS report. Only the frequency of cranial tumors was greater than that expected in the general population. However, the incidence of gastrointestinal tract, breast, and prostate tumors, which are usually associated with elevated serum levels of GH or insulin-like growth factor-1 (IGF-1), was not higher than that in the general population. Regarding tumour recurrence or progression, 90 of the 2590 patients in the third KIMS report had recurrence or progression of previous tumors. The most frequent were chordoma in 33%, non-secreting pituitary adenoma in 30.4%, meningioma in 14.8%, and craniopharyngioma in 13.4%.

In conclusion, analysis of the above-mentioned databases revealed that short-to-medium term rhGH therapy in adults with GH deficiency shows a good safety profile since the frequency of metabolic complications, vascular events, and tumors was similar to that observed in the general population. Only the incidence of central nervous system tumors was higher than

Correspondencia: Dr. R.V. García-Mayor.
 Apartado 1691. 36021 Vigo. España.

Correo electrónico: rgm@unicies.cesga.es o: rvgmayor@arrakis.es

Manuscrito recibido el 25-2-2002; aceptado para su publicación el 2-12-2002.

Únicamente la incidencia de tumores del sistema nervioso central es superior a la esperada, sin embargo la incidencia de tumores asociados con valores elevados de GH o IGF-I como son tumores del tracto gastrointestinal, mama y próstata no es mayor a la esperada. Es necesario continuar con los estudios para conseguir experiencia con este tipo tratamiento a más largo plazo

expected. The data on tumour recurrences and de novo tumour occurrences do not support an association between GH replacement therapy and an increased risk of recurrence occurrence. Continued surveillance is essential to document the occurrence of AE in the long-term.

Key words: rhGH. Growth hormone deficiency in adults. Cardiovascular events. Diabetes mellitus. Tumour incidence. Tumour recurrence or progression.

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH) en niños, de la que tenemos experiencia de más de 15 años, ha demostrado un excelente perfil de seguridad^{1,2}, tenemos menos experiencia con esta sustancia en el tratamiento de adultos deficitarios de hormona de crecimiento (GH). Antes que nada cabe recordar que la administración crónica de la rhGH a pacientes adultos con déficit de GH ha demostrado claros beneficios, principalmente sobre la composición corporal, perfil lipídico, enlentecimiento del proceso ateroesclerótico característico de los pacientes con hipopituitarismo con tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, glucocorticoides y hormonas sexuales pero no con GH, así como sobre la calidad de vida en general^{3,4}.

La principal preocupación del empleo de la rhGH se centra en la posibilidad de que su administración a largo plazo aumente el riesgo de padecer procesos neoplásicos, dado que los pacientes con acromegalia, que cursa con un exceso de producción y liberación de GH, tienen mayor incidencia de tumores del tracto gastrointestinal^{5,6} y que la incidencia de tumores de mama y próstata se ha asociado a concentraciones elevadas de IGF-I sérica⁷; por otro lado está el conocido efecto de la GH sobre el metabolismo hidrocarbonado.

Como se ha mencionado con anterioridad, los beneficios evidentes del tratamiento con rhGH de los adultos deficitarios hace que éticamente sea incorrecto diseñar estudios controlados con placebo. Por este motivo, el conocimiento de la seguridad a largo plazo de este tipo de tratamiento sólo puede analizarse mediante el estudio de los registros de farmacovigilancia de los pacientes tratados. En el presente trabajo se han elegido las bases de datos KIMs tercer y cuarto informe⁸ y el primer informe bianual del HypoCCs⁹, para analizar el perfil de seguridad de la rhGH en el tratamiento de adultos deficitarios de GH.

PRINCIPALES EFECTOS INDESEADOS

El cuarto informe anual del KIMS⁸ incluye la experiencia en el tratamiento con rhGH en 4.465 (53% varones) pacientes adultos deficitarios de GH, procedentes de 27 países, durante un período medio de tratamiento de 3 años. Los resultados fueron evaluados en mayo de 2001. El edema fue el efecto secundario más frecuente, observándose en casi el 30% de los pa-

cientes, siendo más frecuente en mujeres. En general es un fenómeno transitorio que mejora al disminuir la dosis de rhGH. Alteraciones en el sistema osteomuscular se observaron en el 10% de los pacientes. De todos los pacientes que presentaron algún efecto adverso, únicamente el 6,8% suspendieron el tratamiento por dicho motivo. Este tipo de efecto secundario a menudo tiene lugar durante los primeros meses del tratamiento.

Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado se observaron en 73 casos (1,6%), de ellos 33 fueron diagnosticados de diabetes mellitus, 31 de hiperglucemia basal y 9 de intolerancia hidrocarbonada. Cabe resaltar que alguno de estos pacientes tenía valores de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) superiores al 7% antes del inicio del tratamiento con rhGH, otros presentaban intolerancia hidrocarbonada previa y la mayoría tenía un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² o antecedentes familiares, lo que indica que tenía otros factores que predisponen a padecer anomalías en el metabolismo hidrocarbonado. En el informe HypoCCs⁹ de los primeros 2 años de tratamiento, que analiza 1.265 pacientes, el 3,16% tenían intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus. La incidencia de estas anomalías no es superior a la observada en la población general.

En cuanto a la frecuencia de eventos vasculares, en el HypoCCs⁹ se observaron eventos cardiovasculares en el 0,4% y cerebrovasculares en el 0,71% de los pacientes, siendo como era de esperar más frecuentes en el grupo de pacientes mayores de 60 años. Sin embargo la frecuencia de estos eventos no es diferente a la esperada en la población general adulta.

La aparición de tumores *de novo* y la recurrencia o progresión de tumores previos son los fenómenos que crean más preocupación en los clínicos que tratan pacientes con rhGH. En el cuarto informe del KIMS⁸, ya citado, se observó una incidencia ponderada de tumores mayor de la esperada únicamente en lo referente a los tumores intracraneales (tabla 1). La incidencia ponderada se obtuvo al comparar la incidencia de los tumores *de novo* en los pacientes tratados con rhGH con la incidencia de tumores en la población general, ajustados por tipo de tumor, sexo, edad y país¹¹. En el citado informe se pudo ver que cuando se estratificaba la muestra de pacientes por la edad, la incidencia de tumores en general excluyendo los tumores de piel (se excluyó este tipo de tumor al no tener datos sobre la incidencia en la población general), era mayor en el grupo de edad inferior a los 40 años en comparación

TABLA 1. Incidencia de tumores *de novo* en pacientes con déficit de hormona de crecimiento que reciben tratamiento sustitutivo con rhGH

Tipo de tumor	Incidiencia ponderada	Intervalo de confianza del 95%
Colorrectal	0,98	0,32-2,29
Pulmón	0,47	0,09-1,38
Melanoma maligno	4,92	2,12-9,7
Cáncer de piel	2,52	1,01-5,2
Mama	0,79	0,25-1,84
Próstata	0,87	0,17-2,54
Vejiga	1,83	0,49-4,49
Sistema nervioso central	9,82	4,23-19,35
Linfoma no hodgkiniano	2,14	0,43-6,25
Leucemia	2,13	0,24-7,68
Total	1,22	0,92-1,57

TABLA 2. Incidencia de tumores *de novo en función de la edad en pacientes con GHD que reciben tratamiento sustitutivo con rhGH**

Edad	Incidiencia ponderada	Intervalo de confianza del 95%
< 40	2,78	0,98-1,65
40-59	1,08	0,70-1,60
≥ 60	1,29	0,82-1,85

*Tumores de cualquier tipo excepto tumores de la piel.

con los otros grupos de edad, 40-59 y ≥ 60 años (tabla 2). En el HypoCCs⁹, cuando se estratifica su población por edades, se observa que únicamente los tumores de próstata tienen una mayor incidencia entre los pacientes con hipopituitarismo mayores de 60 años en comparación con los grupos de menor edad, lo que está de acuerdo con la incidencia de este tipo de tumores en la población general. En este estudio no se calculó la incidencia de tumores en relación con lo esperado en la población general.

En cuanto a la recurrencia o progresión de tumores previos, volvemos al tercer informe del KIMS¹⁰: de los 2.590 pacientes con tumores previos al tratamiento con rhGH, 90 presentaron recurrencia o progresión del tumor primario. Los tipos de tumores que con mayor frecuencia presentaron recurrencia o progresión fueron: cordoma 33%, adenoma hipofisario no-secretor 30,4%, adenoma hipofisario secretor de GH 15,6%, meningioma 14,8% y craneofaringioma 13,4%.

COMENTARIO

Hasta la fecha tenemos una experiencia limitada con el tratamiento sustitutivo con rhGH en pacientes adultos deficitarios de GH en comparación con la que tenemos con los niños. El efecto adverso más frecuente es la retención hídrica que en la mayoría de los casos fue transitoria. No se observó mayor incidencia de la esperada para una población adulta, de eventos cardiovasculares o alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

Atendiendo a nuestra principal preocupación, globalmente no se ha observado un aumento en la inci-

dencia de tumores *de novo* ni de recurrencia o progresión de tumores previos. El análisis de los distintos tipos de tumores mostró que únicamente los tumores intracraneales muestran una incidencia mayor que la esperada, sin embargo no se ha observado mayor incidencia de tumores del tracto gastrointestinal, mama y próstata que son los que se asocian con valores elevados de GH o IGF-I sérica.

Se puede concluir que hasta la fecha nuestra experiencia con el tratamiento sustitutivo con rhGH de adultos deficitarios de GH ha demostrado un buen perfil de seguridad, de acuerdo con un reciente consenso internacional¹². Es necesario continuar con los estudios para conseguir experiencia con este tratamiento a más largo plazo. Equilibrando el riesgo con el beneficio, como es nuestra práctica habitual, no hay datos que aconsejen suspender el tratamiento con rhGH en pacientes mayores de 60 años, creando un grave agravio asociado con la edad. Se aconseja durante el tratamiento sustitutivo con rhGH de los pacientes adultos deficitarios de GH, valorar cuidadosamente la indicación en los pacientes que hayan padecido de tumores con alto grado de agresividad y en general mantener las concentraciones de IGF-I séricas dentro de los límites de la normalidad para la edad y sexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Hintz LR. Untoward events in patients treated with growth hormone in USA. Horm Res 1992;38(Suppl 1):44-9.
- Job JC, Maillard F, Goujard J. Epidemiologic survey of patients treated with growth hormone in France in the period 1959-1990: Preliminary results. Horm Res 1992;38(Suppl. 1): 35-43.
- Borsig-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, et al. Decrease in carotid intima-media thickness after one year of growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 1329-33.
- Gibrey J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, et al. The effect of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2596-602.
- Jenkins P, Fairclough P, Richards T, Lowe D, Monson J, Grossman A, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;47:17-22.
- Barcilar J, Heatley G, Cushing G. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. Arch Intern Med 1991;151: 1629-32.
- Shim M, Cohen P. IGFs and human cancer: Implications regarding the risk of growth hormone therapy. Horm Res 1999;51 (Suppl 3):42-51.
- KIMS Pharmacia International Metabolic Database. Annual report 2001. KIMS 2002;4:10-3.
- HypoCCs: The hypopituitary control and complications study, biannual report. Topical Endocrinol 2001;(Suppl 9):21-2.
- KIMS Pharmacia International Metabolic Database. Annual report 2000. KIMS 2001;3:3-14.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33-64.
- Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1868-70.