

**ARTICULO ORIGINAL**

***Seguridad clínica del péptido liberador de la hormona de crecimiento-6 (GHRP-6) en voluntarios sanos***

***Clinical safety of Growth Hormone-Releasing Peptide 6 (GHRP-6) in healthy volunteers***

***Katty-Hind Selman-Housein Bernal<sup>I</sup>, Francisco Hernández Bernal<sup>II</sup>, Ángel Antonio Abreu Cruz<sup>III</sup>, Carmen María Valenzuela Silva<sup>IV</sup>, Jorge Berlanga Acosta<sup>V</sup>, Pedro Antonio López Saura<sup>VI</sup>.***

- I Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y de Urgencias, Investigador Agregado. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- II Máster en Ensayos Clínicos y en Salud Ambiental, Investigador Auxiliar. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.
- III Especialista de II Grado en Cardiología, Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- IV Máster en Ciencias Matemáticas, Investigador Agregado. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.
- V Doctor en Ciencias Farmacéuticas, Investigador Titular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.
- VI Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Titular, Investigador Titular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

*En representación de los investigadores del grupo CIGB-500.*

**RESUMEN**

**Introducción:** El CIGB-500 es un péptido sintético de 6 aminoácidos que fue originalmente descrito como un potente agente estimulante de la secreción de la hormona de crecimiento por lo que se llamó péptido liberador de hormona de crecimiento (GHRP-6). En un modelo experimental de infarto del miocardio logró una reducción de la extensión del infarto. El presente estudio se realizó para determinar la seguridad y tolerabilidad del producto así como aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. **Métodos:** Se realizó un

estudio no controlado fase I de escalado de dosis en voluntarios sanos. El producto se administró en dosis única por vía endovenosa en 6 niveles de dosis: 1-10-50-100-200-400 ug/kg. La muestra estuvo constituida por 18 adultos aparentemente sanos entre 18 y 35 años edad con peso corporal dentro de los límites normales y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio. Se trataron 3 sujetos en cada nivel de escalado de dosis y la progresión hacia el siguiente nivel dependió de la ausencia de toxicidad. **Resultados:** El péptido CIGB-500 tuvo un aceptable perfil de seguridad, se escaló hasta los 6 niveles de dosis. Existieron 23 eventos adversos durante el estudio (6 diferentes eventos en 12 sujetos); no se reportaron eventos adversos graves. El péptido mostró un perfil bifásico de concentración en el tiempo, con una fase de distribución rápida y una segunda fase más lenta. La administración del CIGB – 500, bajo condiciones experimentales, no generó estrés oxidativo dañino. **Conclusiones:** El péptido liberador de la hormona de crecimiento resultó seguro y tolerable en las condiciones estudiadas. **Palabras clave:** Péptido liberador de hormona de crecimiento, GHRP-6, seguridad, ensayo clínico.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** CIGB-500 is a synthetic peptide of 6 amino acids that was originally described as a potent stimulating agent for the secretion of the growth hormone and therefore called the growth hormone releasing peptide-6 (GHRP-6). In an experimental model of a myocardial infarct resulted in a safe reduction of the extension of the infarct. The present study was performed with the aim of determining its safety and tolerance, as well as assessing the pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of CIGB-500. **Methods:** A non-controlled, dose up scaling phase I clinical trial was performed in healthy volunteers. The product was administered in a single dose through the endovenous route in 6 dose levels: 1-10-50-100-200-400 µg/kg. The sample was formed by 18 apparently healthy men of between 18 and 35 years of age with a body weight within the normal limits and accepting to participate voluntarily in the study. In each scaling up dose level 3 individuals were treated and the progress towards the following level depended on the absence of toxicity. **Results:** The peptide CIGB-500 had an acceptable safety profile; the dosage was scaled up to the 6 levels. During the trial there were 23 adverse events (6 different events in 12 individuals); no serious adverse events reported. The peptide showed a bi-phasic concentration profile as a function of time, with a rapid distribution phase and a second phase that is slower. The administration of CIGB-500, under the experimental conditions studied; do not generate a harmful oxidative stress. **Conclusions:** The Growth Hormone-Releasing Peptide 6 was safe and tolerable under the conditions studied. **Key Words:** growth-hormone-releasing peptide (GHRP), safety, GHRP-6, clinical trial.

## INTRODUCCIÓN

El CIGB-500 es un péptido sintético de 6 aminoácidos, originalmente descrito como un potente agente estimulante de la secreción de hormona del crecimiento y denominado por ello péptido liberador de la hormona del crecimiento-6 (*GHRP-6, por sus siglas en inglés*). Este péptido se emplea como agente secretagogo para el diagnóstico de deficiencias en la secreción de hormona del crecimiento a la dosis de 1 µg/kg por vía intravenosa<sup>(i)</sup>. A estas dosis ha tenido un comportamiento seguro dado que solamente se ha descrito rubicundez ligera como la única reacción adversa.

Este producto ha mostrado tener efectos citoprotectores en varios modelos experimentales realizados en el CIGB. Son particularmente relevantes los resultados obtenidos en los experimentos sobre infarto agudo del miocardio (IMA) y cardiomiopatía dilatada, de lo cual podría derivarse un importante potencial terapéutico. En la literatura también se han presentado reportes sobre los efectos cardioprotectores del GHRP-6. En un modelo experimental de cardiomiopatía dilatada en hámster, la administración de GHRP-6 (100 µg/kg día) durante 4 semanas logró una mejoría significativa de la función ventricular lo que se expresó en un aumento en la fracción de eyección y una disminución en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Este efecto no se acompañó de cambios en los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento ni del factor de crecimiento tipo insulina-1 por lo que el efecto favorable en la disfunción ventricular parece no estar relacionado a la liberación de hormona del crecimiento<sup>(ii)</sup>.

En otro modelo experimental de cardiomiopatía dilatada crónica realizado en perros, en el que se estudió el GHRP-6 a la dosis de 200 µg/kg subcutáneamente una vez al día durante 3 días se previno la muerte súbita en los animales tratados con el péptido<sup>(iii)</sup>. También se ha evidenciado que el GHRP-6 puede mejorar la contractilidad ventricular a través del incremento del calcio intracelular de los cardiomiocitos en un modelo de corazón aislado<sup>(iv)</sup>. Estos efectos parecen ser independientes de su capacidad para estimular la secreción de hormona del crecimiento. Se desconocen los mecanismos implicados, pero al menos se han identificado en el corazón dos receptores para este péptido, el GHS-R (*growth hormone secretagogue receptor*) que es un receptor acoplado a la proteína Gq que media acciones en el movimiento intracelular de calcio y el CD36 que es un receptor depurador tipo b que se expresa en vasos coronarios<sup>(v-7)</sup>.

## MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico fase I, no controlado, de escalado de dosis, en voluntarios sanos. El producto (CIGB-500) se administró a dosis única por vía intravenosa en 6 niveles de dosis: 1, 10, 50, 100, 200 y 400 µg/kg. La muestra estuvo constituida por 18 sujetos aparentemente sanos, del género masculino, con edades entre 18 y 35 años, con un peso corporal dentro de los límites normales y que aceptaron participar

voluntariamente en la investigación. En cada nivel de escalado de dosis se trataron 3 sujetos y el avance al siguiente nivel dependió de la ausencia de toxicidad (evento adverso grave).

Los sujetos ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos / Intermedios del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) desde la noche antes del estudio y tuvieron un ayuno previo de 10 horas, que se prolongó hasta dos horas post-administración del péptido CIGB-500. Se administró una dosis única del péptido, por vía endovenosa, cuya duración fue de tres minutos, con ajuste de la cantidad a administrar según la dosis del escalado y el peso (Kg) del individuo. Todos los sujetos permanecieron en régimen de ingreso hospitalario (en la Unidad de Cuidados Intensivos / Intermedios) durante 72 horas post-administración del péptido CIGB-500, bajo vigilancia activa de eventos adversos. Posterior al egreso fueron seguidos durante otros 7 días (10 días en total).

La variable principal de evaluación estuvo constituida por la seguridad y tolerabilidad para lo cual se recogieron los eventos adversos clínicos (tipo, duración, intensidad, resultado y relación de causalidad), signos vitales, electrocardiograma y datos de laboratorio clínico (hematología, bioquímica plasmática y orina).

En cada nivel de escalado de dosis se previó incluir 3 sujetos, simulando el diseño de Fibonacci para el incremento a la dosis inmediata superior, si ninguno de ellos experimentaba un evento adverso grave se pasaba al siguiente nivel del escalado, si ocurría en un sujeto se tratarían 3 casos adicionales y si se presenta en más de un sujeto entonces se detendría el escalado.

Las variables secundarias (datos no mostrados en esta publicación) estuvieron formadas por los parámetros farmacocinéticos y elementos de farmacodinamia del producto (hormonas, marcadores del sistema redox y ecocardiograma).

Para el análisis estadístico se empleó el software SPSS versión 15. Después de la revisión y corrección de errores, los datos se entraron por duplicado en una base generada con el software OpenClínica ([www.openclinica.com](http://www.openclinica.com)). Con todas las variables involucradas (principal, secundarias y de control) se estimaron en el caso de las cualitativas, las distribuciones de frecuencias y en las cuantitativas, las medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y valores mínimos y máximos). Para el análisis de la variable principal (tolerabilidad y seguridad), se realizó estimación de la distribución a) de frecuencias para cada evento adverso por grupo, b) de frecuencias e intervalos de confianza al 95% desde el punto de vista bayesiano para la proporción de sujetos con cada uno de los eventos adversos, c) de frecuencias de la intensidad, gravedad, resultado y relación de causalidad de cada evento, así como el intervalo de confianza al 95% para el tiempo medio de duración del mismo.

El protocolo de investigación siguió la Declaración de Helsinki y se aprobó por el Comité de Ética para la Investigación Científica del CIMEQ así como por la Agencia Nacional Reguladora de Medicamentos (Centro

para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos – CECMED, Cuba). Asimismo, el estudio realizado aparece en el Registro Público Cubano de Ensayo Clínicos, el cual es un registro primario de la Organización Mundial de la Salud (Disponible en <http://registroclinico.sld.cu/>).

## RESULTADOS

La Tabla 1 resume las características demográficas de los sujetos incluidos en la investigación. Hubo un predominio de blancos (72.2 %) en la muestra estudiada; la edad promedio fue de  $29.2 \pm 5.1$  años oscilando entre 22 y 35 años; el peso promedio fue de 74 Kg y la talla de 173 cm. Asimismo, 4 sujetos (22.2 %) reportaron ser fumadores (menos de 10 cigarrillos por día).

Tabla # 1. Características demográficas de los sujetos incluidos, por grupo de escalado de dosis

Variables		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	Grupo VI	Total
N		3	3	3	3	3	3	18
Color de la piel	<b>Blanca</b>	3 (100 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	13 (72.2 %)
	<b>Negra</b>	-	-	-	-	-	2 (66.7 %)	2 (11.1 %)
	<b>Mestiza</b>	-	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	-	1 (33.3 %)	-	3 (16.7 %)
Edad	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	22.3 $\pm$ 4.2	30.7 $\pm$ 4.0	23.3 $\pm$ 1.5	30.7 $\pm$ 6.7	33.0 $\pm$ 3.5	32.3 $\pm$ 3.8	29.2 $\pm$ 5.1
	<b>Mediana <math>\pm</math> RQ</b>	24.0 $\pm$ 8	30.0 $\pm$ 8	23.0 $\pm$ 3	34.0 $\pm$ 12	35.0 $\pm$ 6	34.0 $\pm$ 7	29.5 $\pm$ 11
	<b>(Mínimo; Máximo)</b>	(22; 30)	(27; 35)	(22; 25)	(23; 35)	(29; 35)	(28; 35)	(22; 35)
Peso	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	81.7 $\pm$ 10.6	78.2 $\pm$ 12.3	62.3 $\pm$ 8.9	63.7 $\pm$ 7.5	79.0 $\pm$ 11.8	82.4 $\pm$ 13.3	74.5 $\pm$ 12.5
	<b>Mediana <math>\pm</math> RQ</b>	80.0 $\pm$ 21	78.0 $\pm$ 24.5	67.0 $\pm$ 16	68.0 $\pm$ 13	76.0 $\pm$ 23	75.5 $\pm$ 23.7	73 $\pm$ 14.9
	<b>(Mínimo; Máximo)</b>	(72; 93)	(66; 90.5)	(52; 68)	(55; 68)	(69; 92)	(74; 97.7)	(52; 97.7)
Talla	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	182 $\pm$ 10.1	167 $\pm$ 3.0	167.7 $\pm$ 0.6	168.7 $\pm$ 5.1	173 $\pm$ 6.0	179.3 $\pm$ 4.5	172.9 $\pm$ 7.7
	<b>Mediana <math>\pm</math> RQ</b>	180 $\pm$ 20	167 $\pm$ 6	168 $\pm$ 1.0	170 $\pm$ 10	173 $\pm$ 12	179 $\pm$ 9	171.5 $\pm$ 12
	<b>(Mínimo; Máximo)</b>	(173; 193)	(164; 170)	(167; 168)	(163; 173)	(167; 179)	(175; 184)	(163; 193)
Tabaquismo	<b>Si</b>	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	4 (22.2%)
	<b>No</b>	1 (33.3 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	1 (33.3 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	13 (72.2 %)

En la Tabla 2 se muestra la frecuencia de pacientes con eventos adversos. Se reportaron 6 eventos adversos diferentes en 12 sujetos (66.7 %). Los eventos adversos más frecuentes fueron la sudoración (50 %), la bradicardia (44.4 %) y la somnolencia (16.7 %). El resto de los eventos adversos reportados se reportaron, cada uno, por un solo sujeto. La ocurrencia de los eventos bradicardia y sudoración se puede esperar en más del 24 % de los casos con una confianza del 95 %.

**Tabla # 2. Frecuencia de individuos con eventos adversos, según el grupo de dosis.**

Eventos adversos	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	Grupo VI	Total	IC 95 %
Bradicardia	-	-	1 (33.3 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	3 (100.0 %)	8 (44.4 %)	(24.4; 66.6)
Disnea ( <i>referida</i> )	-	-	-	-	-	1 (33.3 %)	1 (5.6 %)	(1.3; 26.2)
Febrícula	1 (33.3 %)	-	-	-	-	-	1 (5.6 %)	(1.3; 26.2)
Somnolencia	-	-	-	-	-	3 (100.0 %)	3 (16.7 %)	(6.1; 39.3)
Sudoración	-	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	2 (66.7 %)	3 (100.0 %)	9 (50.0 %)	(24.6; 66.3)
Taquicardia	-	-	-	-	-	1 (33.3 %)	1 (5.6 %)	(1.3; 26.2)
<b>Total de individuos con EA</b>	<b>1 (33.3 %)</b>	<b>2 (66.7 %)</b>	<b>2 (66.7 %)</b>	<b>2 (66.7 %)</b>	<b>2 (66.7 %)</b>	<b>3 (100 %)</b>	<b>12 (66.7 %)</b>	<b>(43.6; 83.6 %)</b>

El número de eventos adversos reportados se incrementó con el nivel de dosis del péptido en estudio (Tabla 3), el 50 % de los eventos reportados tuvieron lugar en la dosis más elevada, siendo en su mayoría de intensidad leve (96 %) y probable relación de causalidad (88 %), el 100 % de los eventos fueron completamente resueltos sin necesidad de recurrir a terapia farmacológica.

**Tabla # 3. Frecuencia y caracterización de los eventos adversos, por grupo de dosis.**

Eventos adversos		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	Grupo VI	Total
Bradicardia		-	-	1 (50.0 %)	3 (75.0 %)	2 (50.0 %)	4 (33.3 %)	10 (40.0 %)
<i>Duración Media ± DS</i>				2.92	1.2 ± 0.3	2.0 ± 0.7	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.8
<i>(Mínimo: Máximo)</i>					(1; 1.5)	(1.5; 2.5)	(55'; 2.9)	(55'; 2.9)
Disnea ( <i>referida</i> )		-	-	-	-	-	1 (8.3%)	1 (4.0 %)
Febrícula		1 (100.0 %)	-	-	-	-	-	1 (4.0 %)
Somnolencia		-	-	-	-	-	3 (25.0 %)	3 (12.0 %)
Sudoración		-	2 (100.0 %)	1 (50.0 %)	1 (25.0 %)	2 (50.0 %)	3 (25.0 %)	9 (36.0 %)
<i>Duración Media ± DS</i>			6' ± 2.8'	25'	5'	19' ± 16'	35' ± 10'	21' ± 15'
<i>(Mínimo: Máximo)</i>			(4'; 8')			(8'; 30')	(27'; 47')	(4'; 47')
Taquicardia		-	-	-	-	-	1 (8.3 %)	1 (4.0 %)
<b>Frecuencia de EA reportados</b>		<b>1 (4.2 %)</b>	<b>2 (8.3 %)</b>	<b>2 (8.3 %)</b>	<b>4 (16.0 %)</b>	<b>4 (16.7 %)</b>	<b>12 (50.0 %)</b>	<b>25 (100.0 %)</b>
Intensidad	<b>Leve</b>	1 (100 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	4 (100 %)	11 (91.7 %)	24 (96.0 %)
	<b>Moderada*</b>	--	--	--	--	--	1 (8.3 %)	1 (4.0 %)
Causalidad	<b>Dudosa**</b>	--	--	--	--	--	1 (8.3 %)	1 (4.0 %)
	<b>Posible***</b>	--	--	1 (50.0 %)	--	1 (25.0 %)	--	2 (8.0 %)
	<b>Probable</b>	1 (100 %)	2 (100 %)	1 (50.0 %)	3 (100 %)	3 (75.0 %)	11 (91.7 %)	22 (88.0 %)

EA: Eventos Adversos; DS: Desviación Estándar; \*Sudoración, \*\*Disnea, \*\*\*Sudoración

La bradicardia se presentó con una duración que osciló entre 55 minutos y 3 horas aproximadamente, siendo de mayor magnitud la disminución de los valores de frecuencia cardiaca en los grupos V y VI en los primeros 30 minutos de administrado el péptido. En la monitorización de la hora de medicación, aunque se observan valores promedio de frecuencia cardiaca disminuidos con respecto a los valores basales, la magnitud de la diferencia promedio es menor, indicando tendencia hacia la normalización de los mismos.

Con respecto a la Temperatura, se reportó un evento adverso de febrícula ( $37.5^{\circ}\text{C}$ ) en un sujeto del primer grupo de dosis (1 g/kg), de una hora aproximadamente de duración. Debemos señalar que en el registro de signos vitales de este sujeto se recogen en varios momentos temperaturas superiores a los 37 grados centígrados (temperatura en el tiempo 0 =  $37.0^{\circ}\text{C}$ ), sin llegar a constituir febrícula, según se indica en la *Common Terminology Criteria for Adverse Events*<sup>(vi)</sup>.

Los restantes signos vitales se mantuvieron dentro de la normalidad, así como los resultados de los complementarios realizados en cada tiempo de la evaluación (inicio, 72 horas y 10 días), lo cual incluía electrocardiograma y ecocardiograma.

Con el evento adverso de mayor atención clínica (Bradicardia) se exploró de manera más específica la relación con la concentración de la droga. Se calculó para cada individuo la frecuencia cardiaca mínima observada. En el Gráfico 1 se muestra el análisis de correlación con los valores de frecuencia cardiaca (FC) vs área bajo la curva (AUC) y en el Gráfico 2 la correlación de la FC vs.  $C_{\text{max}}$  (concentración plasmática máxima del péptido CIGB-500), ambos estimados como parámetros farmacocinéticos. No se detecta correlación estadísticamente significativa, aunque es interesante desde el punto de vista descriptivo comentar que el coeficiente de correlación negativo indica que en la medida que aumentan los valores de concentración del péptido, hay mayor tendencia hacia una Bradicardia, pues son menores las frecuencias cardiacas. Es decir, la severidad de la Bradicardia se incrementa con la dosis y con el aumento de la concentración plasmática del péptido CIGB-500 (AUC y  $C_{\text{max}}$ ).

Gráfico # 1. Frecuencia Cardíaca vs. AUC en función de la dosis.

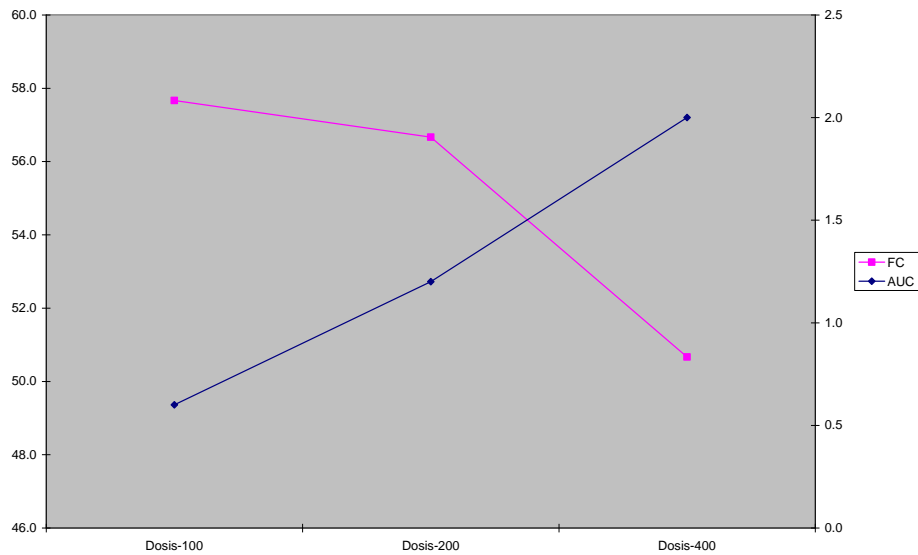
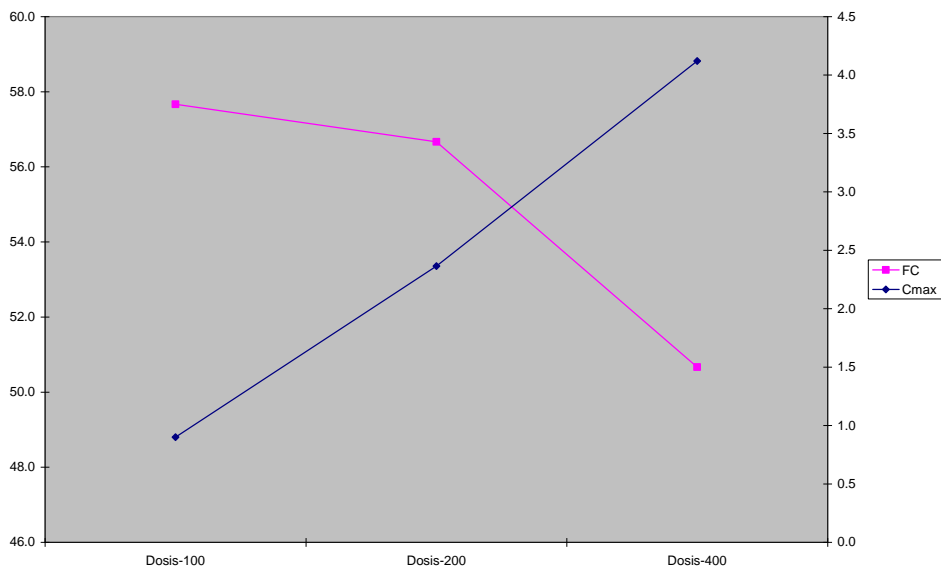


Gráfico # 2. Frecuencia Cardíaca vs. Cmax en función de la dosis.



El estudio farmacocinético del péptido mostró un perfil bifásico de concentración plasmática en función del tiempo, y el área bajo la curva se incrementó con el aumento de la dosis administrada (datos no mostrados)<sup>(vii)</sup>.

A modo de resumen, en las evaluaciones farmacodinámicas realizadas (datos no mostrados): 1) el balance REDOX celular sugiere que la administración del CIGB-500 no genera un estrés oxidativo lesivo; 2) la administración intravenosa del CIGB-500 en dosis única estimuló positivamente el eje GH / IGF-I / IGFBP3 y 3) en las determinaciones hormonales no se observó una dependencia general entre la magnitud de la dosis administrada y los incrementos producidos en las hormonas medidas (GH, prolactina, cortisol, ACTH y Aldosterona).



## DISCUSIÓN

De manera general el ensayo clínico se ejecutó según lo planificado, con un buen ritmo de inclusión que permitió captar los sujetos previstos en sólo 3 meses. El tratamiento objeto de estudio fue administrado bajo estricto control médico especializado. La dosis se individualizó de acuerdo al nivel de escalado correspondiente y el peso corporal del individuo. El producto se administró a dosis única por vía intravenosa a seis niveles de escala de dosis: 1, 10, 50, 100, 200 y 400 µg/kg, durante 3 minutos (bolo). En ningún caso se interrumpió la administración del fármaco en estudio. Posterior al egreso hospitalario (a las 72 horas de administrado el producto) los sujetos participantes en el estudio tuvieron una consulta de seguimiento / evaluación al 10<sup>mo</sup>, al que asistió el 100 %.

La hipótesis de trabajo estuvo basada en la seguridad (ocurrencia de eventos adversos graves) de forma secuencial. Se diseñó simulando el esquema de Fibonacci que prevé una cota máxima tolerable de toxicidad grave del 16.6 %, lo cual es un criterio estricto, por tratarse de la primera vez que se usa el producto en humanos. Se considera que el diseño fue adecuado para probar la hipótesis planteada.

Se registraron 23 eventos adversos (6 eventos diferentes) en 12 sujetos. No hubo eventos adversos graves; la mayoría fueron de intensidad leve y con relación de causalidad atribuible al producto en estudio. La totalidad de estos eventos cedieron sin apoyo farmacológico. La baja frecuencia de eventos adversos y sus características sugieren que este péptido es seguro, pudiendo ser empleado en pacientes, en futuros diseños terapéuticos y entidades específicas con el propósito de garantizar resultados de eficacia.

El evento que más se reporta en la literatura es el enrojecimiento facial, observado con la administración de 1 µg/kg (dosis diagnóstica)<sup>(i)</sup>. Aunque en el presente estudio no se reportó este evento en particular (enrojecimiento facial), consideramos que sí estuvo presente en varios sujetos que experimentaron sudoración, por lo que el enrojecimiento facial pudo pasar por alto o enmascarse. No podemos ignorar el mestizaje de la población cubana, donde un ligero cambio en la coloración de la piel puede no resultar perceptible.

En relación con la sudoración (hiperhidrosis), presente en el 50.0 % de los sujetos incluidos en el estudio, ésta se presenta cuando la regulación de este mecanismo se altera y se produce una sudoración excesiva en algunas partes del cuerpo. No obstante, la causa fisiopatológica de la sudoración excesiva es aún desconocida, pero esta condición está relacionada con la sobre actividad del sistema nervioso simpático (las causas más frecuentes de hiperhidrosis: ansiedad; idiopática, esencial; neuropatía periférica; endocrinopatías, fármacos, tóxicos y metales; infecciones; entre otras). La ansiedad puede ser un factor desencadenante de la hiperhidrosis, pero a menudo se instaura un círculo vicioso: la sudoración crea ansiedad y a su vez la ansiedad crea sudoración<sup>(viii-10)</sup>.

La administración de GHP-6 (CIGB500) provocó una disminución de la frecuencia cardíaca, reportándose

bradicardia en el 44.4 % de los sujetos; la misma se hizo más importante en los individuos tratados con las mayores dosis del producto en estudio. Sin embargo, esta bradicardia no se acompañó de sintomatología cardíaca asociada, manteniéndose las cifras de tensión arterial dentro de rangos normales. La caída de la frecuencia cardíaca sin modificaciones en la tensión arterial es una interesante observación; pudiera deberse al mantenimiento del gasto cardiaco, compensado con el factor “contractilidad” <sup>(3-5)</sup>.

En el presente estudio no se produjeron cambios electrocardiográficos en ninguno de los sujetos incluidos en los diferentes niveles de dosis. El electrocardiograma constituye el principal instrumento de la electrofisiología cardíaca y tiene una función relevante en el cribado y la diagnosis de las enfermedades cardiovasculares. La amplia gama de usos de ECG y la información que nos brinda, sugieren elementos de seguridad importantes en el presente ensayo clínico. Asimismo, los individuos incluidos en este estudio fueron sometidos a evaluación ecocardiográfica seriada en el período pre-inclusión y a las 72 horas y 10 días posteriores a la administración del péptido en investigación, no encontrándose modificaciones en los parámetros estudiados <sup>(7,8)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

El péptido liberador de hormona de crecimiento (GHRP-6) a las dosis estudiadas mostró un adecuado perfil de seguridad, sin la ocurrencia de eventos adversos graves atribuibles al producto. Los eventos adversos más frecuentes fueron la sudoración y la bradicardia, los cuales se incrementaron con las dosis del péptido CIGB-500.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 
1. Petersenn S, Jung R, Beil FU. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults by testing with GHRP-6 alone or in combination with GHRH: comparison with the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(5):667-72.
  2. Iwase M, Kanazawa H, Kato Y, Nishizawa T, Somura F, Ishiki R, et al. Growth-hormone releasing peptide can improve left ventricular dysfunction and attenuate dilation in dilated cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res.* 2004;61(1):30-8.
  3. Shen YT, Lynch JJ, Hargreaves RJ, Gould RJ. A growth hormone secretagogue prevents ischemic-induced mortality in dependently of the growth hormone pathway in dogs with chronic dilated cardiomyopathy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(2):815-20.
  4. Xu XB, Cao JM, Pang JJ, Xu RK, Ni C, Zhu W, et al. The positive inotropic and calcium-mobilizing effects of growth hormone-releasing peptides on rat heart. *Endocrinology.* 2003;144(11):5050-7.
  5. Lucchesi PA. Growth hormone-releasing peptides and the heart: secretagogues or cardioprotectors? *Cardiovasc Res.* 2004; 61(1):7-8.
  6. Bodart V, Bouchard JF, McNicoll N, Escher E, Carriere P, Ghigo E, et al. Identification and characterization of a new growth hormone-releasing peptide receptor in the heart. *Circ Res.* 1999;85(9):796-802.

7. Bodart V, Febbraio M, Demers A, McNicoll N, Pohankova P, Perreault A, et al. CD36 mediates the cardiovascular action of growth-hormone releasing peptide in the heart. *Circ Res.* 2002;90(8):844-9.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003, <http://ctep.cancer.gov>.
9. Cabrales A, Gil J, Fernández E, Valenzuela C, Hernández-Bernal F, García I, et al. Pharmacokinetic study of Growth Hormone-Releasing Peptide 6 (GHRP-6) in nine male healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013;48:40–6.
10. Hiperhidrosis (hipersudación). *Panorama Actual del Medicamento* 2003; 27(263):543-6.

Recibido: 20 de febrero del 2014

Aprobado: 24 de marzo del 2014

Katty-Hind Selman-Housein Bernal. Calle 216 y 11b, Siboney, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [khselman@cimeq.sld.cu](mailto:khselman@cimeq.sld.cu)