



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

SECRETARIA GENERAL
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL DE
CARTERA BÁSICA DE
SERVICIOS DEL SNS Y
FARMACIA

*Comité Asesor Hormona de
crecimiento y Sustancias
relacionadas*

CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN RACIONAL DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN ADULTOS

Actualizados Junio 2019

Estos criterios han sido actualizados por el “Comité Asesor de Hormona de crecimiento y sustancias relacionadas” del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.



INTRODUCCIÓN

Los pacientes que requieran evaluación y tratamiento con hormona de crecimiento (HC o GH) en la edad adulta han de recibir atención en centros hospitalarios y cumplir los criterios bioquímicos especificados en este documento. En la actualidad la Agencia Española del Medicamento tiene autorizada la HC con la calificación de uso hospitalario. La prescripción sólo puede ser efectuada por una especialista en Endocrinología de un centro hospitalario con acreditada experiencia en la evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con déficit de HC. La dispensación de la medicación se realizará en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, según modelos de prescripción específica.

I. INDICACIÓN

- I.a) Comienzo en la infancia
- I.b) Evaluación en el periodo de transición
- I.c) Comienzo en la edad adulta
- I.d) Comienzo en ancianos

I.a) COMIENZO EN LA INFANCIA

- Los pacientes que fueron diagnosticados de deficiencia aislada de HC durante la infancia, y aceptados para tratamiento por el Comité Asesor correspondiente, deben ser reevaluados, y su deficiencia de HC confirmada, antes de comenzar terapia sustitutiva con HC.
No es necesario llevar a cabo reevaluación en las siguientes entidades que cursan con déficit de HC, en las cuales es muy improbable que dicho déficit de HC sea transitorio: (1) déficit múltiple de hormonas hipofisarias con mutación demostrada en algunos de los siguientes genes: POU1F1, PROP1, HESX1, LHX3 o LHX4; (2) deficiencia aislada de HC con mutación en demostrada en los genes GH1 o GHRH-R; (3) pacientes diagnosticados durante la infancia de deficiencia de hormona del crecimiento asociada con otras dos deficiencias hormonales.



I.b) EVALUACIÓN EN EL PERIODO DE TRANSICIÓN

- La reevaluación durante el periodo de transición debe realizarse en todos los pacientes con deficiencia de HC de comienzo infantil que no cumplan criterios de continuidad del tratamiento ya mencionados (3 o más deficiencias hipofisarias, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias con mutaciones en los genes mencionados, deficiencia aislada de HC con mutación en GH1 o GHRH-R).
- Para la reevaluación se deberá retirar el tratamiento con HC al menos durante 1 mes.
- Se utilizarán las pruebas de estímulo y los criterios diagnósticos que figuran en el apartado II.

I.c) COMIENZO EN LA EDAD ADULTA

- Los pacientes con deficiencia aislada de HC no serán excluidos del proceso evaluador.
- Cuando haya otras deficiencias de hormonas adenohipofisarias deberán estar tratadas durante un tiempo adecuado, antes de efectuar el estudio.

I.d) COMIENZO EN ANCIANOS

- No se iniciará tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes de más de 60 años ni se prolongará más allá de los 70 años. A partir de los 65 años, en pacientes sometidos a tratamiento, se valorará la continuidad, en base a un análisis minucioso de la relación riesgo/beneficio.

II. DIAGNÓSTICO

- II.a)** Evaluación en el periodo de transición
- II.b)** Población susceptible de estudio diagnóstico
- II.c)** Determinación de hormona del crecimiento
- II.d)** Pruebas recomendadas para el estímulo de la hormona del crecimiento
- II.e)** Determinación de IGF-1
- II.f)** Pruebas de calidad de vida



II.a) Evaluación en el periodo de transición

- La prueba más aceptada para la reevaluación en la edad transicional es la prueba de estímulo de HC mediante hipoglucemia insulínica. Se considera que existe un déficit severo cuando el resultado de HC post-estímulo ≤ 5 ng/ml, siendo no deficitario un resultado de HC > 5 ng/ml. Este umbral de 5 ng/ml únicamente se considera en la etapa de transición, ya que en el déficit severo de hormona del crecimiento del adulto se emplea el umbral de 3 ng/ml. La prueba de la hipoglucemia insulínica no debe llevarse a cabo en el caso de que el paciente no tenga la intención de continuar con el tratamiento sustitutivo con HC a pesar de que el resultado de la prueba resultara patológico, ya que supone un riesgo de eventos adversos durante la prueba, que no se debe asumir en caso de que el resultado no vaya a modificar la actitud terapéutica.
- Otras pruebas de estímulo aceptadas son la prueba del glucagón, la prueba de GHRH + arginina y la prueba de GHRH + GHRP6.

II.b) Población susceptible de estudio diagnóstico

- Deben ser evaluados para conocer la posible existencia de una deficiencia de HC los pacientes que cumplan uno o más de los siguientes criterios: a) pacientes con síntomas, signos, hallazgos radiológicos o bioquímicos sugestivos de enfermedad hipotálamo-hipofisaria; b) aquellos que han recibido irradiación craneal o tratamiento antitumoral; c) aquellos que han padecido un traumatismo craneoencefálico o una hemorragia subaracnoidea con un tiempo de evolución superior a 12 meses; d) pacientes diagnosticados de deficiencia de HC en la infancia.
- El límite de edad para iniciar un estudio diagnóstico será 60 años.

II.c) Determinación de hormona del crecimiento

- Para la determinación de hormona del crecimiento se recomienda utilizar el estándar IRMA IRP 98/574.
- Se hará constar el método de medida y el rango de normalidad. Se considerará deficiencia severa cuando el máximo valor de la misma, tras el estímulo apropiado, sea igual o inferior a 3 ng/mL.



II.d) Pruebas recomendadas para el estímulo de la hormona del crecimiento

- La hipoglucemia insulínica es la única prueba validada en el adulto y debe ser realizada en todos los casos, excepto en aquellos en que esté contraindicada (cardiopatía isquémica, epilepsia, personas mayores de 60 años). Obligatoriamente se deberán consignar las glucemias registradas durante la misma.
- Como segunda opción puede emplearse cualquier otro estímulo farmacológico internacionalmente admitido, recomendándose la prueba de estímulo con glucagón.
- No se admitirán como criterio de deficiencia bioquímica de HC los resultados obtenidos mediante las pruebas de estímulo con clonidina, arginina y L-Dopa.
- En el caso de que se emplee la prueba de hipoglucemia insulínica o la prueba de estímulo con glucagón se considerará que existe una deficiencia severa de HC cuando la respuesta de HC sérica sea inferior a 3 ng/ml.
- Cuando se emplee la prueba de GHRH más arginina o la prueba de GHRH más GHRP6, se considerará que existe deficiencia de HC cuando el máximo de concentración sérica de HC sea <11 ng/ml (para índice de masa corporal <25), <8 ng/ml (para índice de masa corporal entre 25 y 30), y <4 ng/ml (para índice de masa corporal >30).

II.e) Determinación de IGF-1

Se realizará además de las pruebas de estímulo de HC. El resultado debe ser inferior al rango normal para el método utilizado.

Se consignará el método de medición, se expresará el resultado en unidades de masa o en unidades molares y se referirá el intervalo de normalidad ajustado a la edad y sexo cuando esté disponible según el método de medición y el laboratorio que realiza la determinación. Una concentración sérica de IGF-1 inferior al límite bajo de la normalidad para la edad y el sexo constituye una prueba diagnóstica fiable de déficit de HC cuando concomitantemente existan otros dos o más defectos de hormonas adenohipofisarias. En este caso no es preciso realizar pruebas de estímulo farmacológico de HC. Un valor normal no



descarta la existencia de un déficit en el adulto, ni un valor bajo basta para probar una deficiencia.

II. f) Pruebas de calidad de vida

Será necesario adjuntar el cuestionario de calidad de vida QoL-AGHDA, como específico de deficiencia de HC, de forma obligatoria, sin perjuicio de añadir otras pruebas complementarios, si así se considera, como el cuestionario de calidad de vida genérico de Nottingham.

III. CONTRAINDICACIONES

No se aceptará el tratamiento con HC para pacientes adultos deficitarios en aquellos casos en los que dicho tratamiento esté contraindicado:

- Pacientes con lesión hipotálamo-hipofisaria con indicación quirúrgica, pendiente de intervención.
- Pacientes con lesión hipotálamo-hipofisaria intervenida y/o radiada en los que hay sospecha de actividad de la lesión.
- Enfermedad cardiocirculatoria, descompensada o en fase aguda.
- Hepatopatía severa
- Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal)
- Enfermedad maligna activa.
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Retinopatía (diabética o de otro tipo) preproliferativa o proliferativa.
- Hipertensión intracraneal.
- Pacientes críticamente enfermos.
- Durante el embarazo o la lactancia.



- Hipersensibilidad a la HC o a alguno de los excipientes del preparado.

IV. PROTOCOLOS

La solicitud del tratamiento al Comité Asesor debe realizarse cumplimentando los protocolos de inicio y de seguimiento que se especifican en los modelos adjuntos, y que contienen todos los parámetros a evaluar en los que se basan los criterios de autorización y renovación del tratamiento. Así mismo, debe adjuntarse junto con el protocolo de inicio, el consentimiento informado del paciente debidamente cumplimentado. **LA AUSENCIA DE CUMPLIMENTACIÓN DE TODOS Y CADA UNO DE LOS DATOS SOLICITADOS PUEDE SER MOTIVO DE UN INFORME NEGATIVO PARA EL INICIO O CONTINUIDAD DEL TRATAMIENTO CON HC.**

Anexo I: Protocolo de solicitud de inicio de tratamiento

Anexo II: Protocolo de seguimiento

Anexo III: Consentimiento informado.

V. DOSIS

Dosis inicial: En adultos, durante las primeras 4 semanas: 0,15 a 0,30 mg/día, en inyección subcutánea, al acostarse.

La dosis inicial máxima: 0,50 mg/día. La dosis de inicio tendrá en cuenta la edad, sexo, y la vía de administración del tratamiento estrogénico, en su caso.

En el periodo transicional se recomienda iniciar 0,2 mg al día en varones y 0,4 mg/día en mujeres. Estas dosis podrán aumentarse hasta alcanzar unas dosis finales de 1 mg/día en varones y 1,4 mg/día en mujeres.

Dosis de mantenimiento: No podrá exceder de 1 mg al día, exceptuando pacientes en periodo de transición.



VI. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

La principal medida de control en el adulto es la determinación de las concentraciones séricas de IGF-1. Sus valores determinarán posibles ajustes de las dosis. En general, deben mantenerse dentro de los límites de la normalidad teniendo en cuenta la edad y el sexo, así como los posibles efectos secundarios. En caso de efectos adversos tales como edemas, síndrome del túnel carpiano, artralgias, hipertensión craneal benigna, etc., se recomienda reducir la dosis a la mitad, o suspender el tratamiento, haciendo una revisión alrededor de 4 semanas después. Se recomienda ajustar mensualmente la dosis al menos durante los primeros 3 meses.

VII. CRITERIOS DE SEGUIMIENTO

- **Efectividad:**

Para controlar la efectividad del tratamiento, anualmente se enviará el protocolo de seguimiento. En el seguimiento de la eficacia se dará preferencia a parámetros tales como el valor de IGF-1, las medidas antropométricas, cambios en la composición corporal, determinación de los valores de colesterol LDL y cuestionario de calidad de vida.

El análisis de composición corporal es obligatorio para iniciar el tratamiento con HC y valorar su efectividad. La densitometría ósea no es obligatoria, pero es recomendable en pacientes mayores de 40 años, al inicio del tratamiento y con periodicidad cada 2-3 años.

- **Seguridad:**

En pacientes con enfermedades hipotálamo-hipofisarias o intracraneales de origen tumoral o expansivo es preciso realizar RMN antes de iniciar el tratamiento y después con periodicidad anual. No se requiere RMN de seguimiento cuando no haya procesos tumorales o expansivos. No hay evidencias de que el tratamiento sustitutivo con HC en el adulto influya en la recidiva de tumores hipotálamo-hipofisarios ni en el riesgo de desarrollar nuevas neoplasias o recidivas de otras ya curadas.

Durante el seguimiento se valorará la seguridad del tratamiento, en relación con la posible existencia de efectos secundarios, con comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia y al Comité Asesor, así como la presencia o no de otras patologías asociadas.



VIII. MEDICAMENTOS

Los medicamentos que tienen aprobada la indicación de tratamiento en adultos son:

- *Genotonorm*[®],
- *Humatrope*[®]
- *Norditropin*[®]
- *Nutropin Aq*[®]
- *Omnitrope*[®]
- *Saizen*[®]
- *Zomacton*[®] (excluido de la prestación farmacéutica del SNS desde 2012).