CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA

INSTRUCCIÓ: 9/2023
ÒRGAN DEL QUAL EMANA: Secretaria Autonòmica de Salut Pública i del Sistema Sanitari Públic. Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris
DATA: La de la signatura
ASSUMPTE: Procediment per a tramitar sol·licituds de tractament amb hormona de creixement i substàncies relacionades.
DESTINATARI: Personal directiu i òrgans superiors de la Conselleria de Sanitat, tant òrgans centrals com departaments de salut.

ÍNDEX

Preàmbul
Instrucció primera — Objecte i àmbit d'aplicació
Instrucció segona — Procediment de tramitació
Instrucció tercera — Eficàcia
Annex — Criteris d'indicació i seguiment de tractament amb hormona de creixement i substàncies relacionades

PREÀMBUL

Tenint en compte les noves indicacions de tractament, els canvis introduïts en les fitxes tècniques, l'experiència acumulada en el diagnòstic i el tractament amb hormona de creixement tant en xicalla i adolescents com en adults, així com en xicalla amb insuficiència renal crònica, es fa necessari revisar els criteris d'indicació i seguiment del tractament i en conseqüència actualitzar les instruccions que regulen la utilització de l'hormona de creixement que fins ara estaven recollides a la Circular 1/2010, de 21 de juny, del Director Gerent de l'Agència Valenciana de Salut (AVS).

La present instrucció planteja l'objectiu d'optimització terapèutica, basada en l'evidència científica i en els resultats en salut per a aconseguir més eficiència i seguretat en l'ús de medicaments, en el marc del que estableix l'Ordre 2/2021, de 27 de setembre, de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, per la qual es desenvolupa el Programa d'optimització i integració terapèutica de la Comunitat Valenciana.

Per tot el que s'ha exposat, en virtut de les competències del Decret 185/2020, de 16 de novembre, del Consell, pel qual s'aprova el Reglament orgànic i funcional de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, s'emeten les instruccions següents:

INSTRUCCIÓ PRIMERA: OBJECTE I ÀMBIT D'APLICACIÓ

- Objecte de la instrucció

Modificar els criteris d'indicació i protocols de sol·licitud de tractament amb hormona de creixement i substàncies relacionades de la Circular 1/2010, de 21 de juny, del Director Gerent de l'AVS, continguts en els seus annexos I i II, que queden substituïts pels criteris d´indicació i seguiment de tractament de l'annex únic d'aquesta Instrucció i suprimir els annexos III i IV de l'esmentada Circular.

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

- Àmbit d'aplicació

La subcomissió assessora per al tractament amb hormona de creixement i substàncies relacionades, metges especialistes de centres (pediatres, endocrins i nefròlegs que tracten pediatria) i serveis i establiments sanitaris públics de la Comunitat Valenciana que tramiten sol·licituds de tractament de l'hormona de creixement.

INSTRUCCIÓ SEGONA: PROCEDIMENT DE TRAMITACIÓ

- Sol·licitud del tractament

La sol·licitud l'ha de fer un metge especialista d'un centre hospitalari, ja siga pediatre, endocrí o nefròleg que tracte pediatria, amb experiència en el diagnòstic i seguiment de pacients amb dèficit d'hormona de creixement, i remesa a la subcomissió assessora.
L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris té autoritzada l'hormona de creixement amb la qualificació d'ús hospitalari, per la qual cosa la dispensació del medicament es fa en els serveis de farmàcia dels centres hospitalaris.
Hi ha diferents medicaments, que contenen Somatropina, autoritzats amb indicacions terapèutiques diferents, per la qual cosa cal ajustar-se a les indicacions previstes en la fitxa tècnica de cada medicament i als criteris definits en la present instrucció. També és finançat el Somatrogón per al dèficit de secreció d´hormona de creiximent.
Les persones que puguen requerir tractament amb hormona de creixement o factor de creixement IGF-1 han de tindre reconegut el dret a la prestació farmacèutica a càrrec de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública i ser ateses en centres hospitalaris de caràcter públic, concessionaris o concertats de la Conselleria.
Fins que es complete el procés d'integració en el sistema d'informació corporatiu (PROTO) de les sol·licituds de tractament, els impresos que es podran emplenar per a la sol·licitud de tractament corresponent són els models que s'inclouen a l'annex II de la Circular 1/ 2010, del 21 de juny, del Director Gerent de l'AVS.
Quan s'implante el sistema d'informació en línia, el procediment s'ha de fer exclusivament per via telemàtica.

- Avaluació

La subcomissió assessora ha d'avaluar periòdicament les sol·licituds del tractament, d'acord amb les indicacions previstes en la fitxa tècnica i els criteris d'indicació específics que s'inclouen com a annex de la present instrucció i ha d'emetre l'informe favorable o desfavorable corresponent. L'informe favorable acredita que el pacient compleix els criteris clínics establits per a rebre el tractament sol·licitat i serà vàlid per a un període de dos anys. En cas necessari, es pot sol·licitar informació complementària al metge sol·licitant i, mentrestant, s'ajorna l'emissió de l'informe.
Transcorregut aquest període de temps, si el metge especialista responsable considera que el pacient ha de continuar amb el tractament, per haver obtingut una resposta adequada, n'ha de fer una sol·licitud de renovació. En cas contrari, ha de comunicar a la subcomissió la finalització del tractament.
Els informes desfavorables han de ser motivats, han d'especificar les raons per les quals la subcomissió considera que el pacient no compleix els criteris especificats en cada cas.

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

-Sistema d'Informació.

Les sol·licituds de continuació de tractament hauran de realitzar-se anualment. S'estableixen dos tipus de procediment -especial- el que necessita informe favorable de la Subcomissió- i -ordinari- el que només necessita la validació del servei de farmàcia de l'hospital. Les sol·licituds d'inici i la segona renovació seran especials i la resta, excepte casos excepcionals, seran ordinaris.

INSTRUCCIÓ TERCERA. EFICÀCIA

La present instrucció té efecte des de l'endemà de publicar-se i deixarà sense efecte la Circular 1/2010 del director gerent de l'Agència Valenciana de Salut, de 21 de juny de 2010. Es podran utilitzar els impresos d'aquesta Circular fins que es complete el procés d'informatització.

València, data en signatura
La Secretària Autonòmica de Salut Pública i del Sistema Sanitari Públic

Firmat per Ofèlia Gimeno Forner el 06/07/2023 14:00:43

GENERALITAT VALENCIANA

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

A N N E X

CRITERIS D'INDICACIÓ I SEGUIMENT DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT I SUBSTÀNCIES RELACIONADES

I.- CRITERIS D'INDICACIÓ I SEGUIMENT DE TRACTAMENT EN PEDIATRIA

Els criteris per a la utilització de *Somatotropina, *Somatrogón (utilitzarem les sigles *GH per a tots dos) o de Increlex en qualsevol de les indicacions autoritzades són generals i s'han de complir tots per a autoritzar-ne el tractament. No obstant això, la subcomissió assessora, previ estudi individualitzat de cada cas, pot proposar, si és necessari, el tractament per al pacient que considere que se'n pot beneficiar, encara que no complisca algun dels criteris.

Dosis recomanades, segons la indicació terapèutica, en pediatria:

Indicació	Medicament i dosi	Unitats
Dèficit de secreció de GH	Somatopina: 0,025-0,035 Somatrogón: 0.66	mg/kg/día mg/kg 1 semanal
Síndrome de Turner	Somatopina: 0,045-0,067	mg/kg/dia
Síndrome de Prader-Willi	Somatopina: 0,035	mg/kg de pes ajustat al percentil de talla
PEG	Somatopina: 0,035-0,067	mg/kg/dia
IRC	Somatopina: 0,045-0,050	mg/kg/dia
Dèficit d'IGF-I	Increlex®: 0,04-0,12	mg/kg (2 dosis) dia
Alteració gen SHOX	Humatrope®: 0,045-0,050	mg/kg/dia
Síndrome de Noonan	Norditropin®: 0,033-0,066	mg/kg/dia

Els criteris d'inici i seguiment de tractament en xicalla en el període de creixement són els que hi ha tot seguit.

1.- DÈFICIT D'HORMONA DE CREIXEMENT

1.1.- Criteris per a inici de tractament

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

1.1.1.- Deficiència d'hormona de creixement d'origen genètic

Criteris clínics
- Absència de patologia associada que explique el retard de creixement.
- Absència de signes clínics de malnutrició.
- Absència de trastorns restrictius de la conducta alimentària.
- Normalitat de les funcions tiroidal, hepàtica, renal i gastrointestinal.
- Retard d'edat òssia i no haver aconseguit l'edat òssia adulta.

Criteris auxològics
- Talla inferior a –2 desviacions estàndar (DE), percentil 3, corresponent al sexe, edat i estadi maduratiu puberal.
- Velocitat de creixement inferior a -1,5 DE (percentil 10), de la que correspon al sexe, edat i estadi maduratiu puberal, mantinguda durant almenys dotze mesos.

Criteris moleculars/genètics
- Informe de l'estudi genètic pertinent (se n'ha d'adjuntar una còpia).

1.1.2.- Deficiència de GH per causa orgànica o iatrogènica

En aquests casos, la deficiència d'hormona de creixement és secundària a malformacions, tumoracions, traumatismes, cirurgia o radiació o defecte estructural excepte hipòfisi hipoplàstica amb neurohipòfisi ectòpica i tija anòmala, que no justifiquen per si mateixos el tractament.

Criteris clínics
- Absència de patologia associada que explique el retard de creixement.
- Absència de signes clínics de malnutrició.
- Absència de trastorns restrictius de la conducta alimentària.
- Normalitat de les funcions tiroidal, hepàtica, renal i gastrointestinal.
- Retard d'edat òssia i no haver arribat a l'edat òssia adulta.

Criteris auxològics
- Talla inferior a -2 DE (percentil 3) corresponent al sexe, edat i estat maduratiu puberal. Es poden contemplar casos amb talles superiors al percentil 3, sempre que es demostre una deterioració progressiva de la corba de creixement en el temps i es complisquen la resta dels criteris.
- Velocitat de creixement inferior a -1,5 DE (percentil 10) de la que correspon al sexe, edat i estadi maduratiu puberal mantinguda durant almenys 12 mesos.

Criteris hormonals:
- No són necessaris, si presenta algun altre dèficit.
- Si no hi ha un altre dèficit (dèficit aïllat de GH), hauria de complir:
  → [IGF-1] < -2 DE + 1 test d'estímul patològic
  o
  → [IGF-1] > - 2 DE + 2 tests d'estímul patològic
- Els valors de l'IGF-1 s'ha d'expressar referenciats a l'edat i estadi puberal.
- Es consideren els tests d'estímul d'hormona de creixement patològics quan el resultat siga inferior a 7 ng/ml.

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

Consideracions complementàries

El dèficit d'hormona de creixement a causa d'hipopituïtarisme congènit es diagnosticaria sense test d'estímul en nounats amb hipoglucèmia que presenta GH < 5 ng/ml i tenen almenys 1 dèficit més o imatge de RMN patològica, però una concentració de GH < 5 ng/ml en el moment de la hipoglucèmia no seria suficient per al diagnòstic.

1.1.3.- Deficiència idiopàtica de GH en el període prepuberal

Criteris clínics

- Absència de patologia associada que explique el retard de creixement.
- Absència de signes clínics de malnutrició.
- Absència de trastorns restrictius de la conducta alimentària.
- Normalitat de les funcions tiroidal, hepàtica, renal i gastrointestinal.
- Retard d'edat òssia i no haver arribat a l'edat òssia adulta.

Criteris auxològics

- Talla inferior a – 2 DE (percentil 3) segons sexe i edat del pacient. Excepcionalment, es poden contemplar casos amb talles superiors al percentil 3, sempre que es demostre una deterioració progressiva de la corba de creixement en el temps i es complisquen la resta dels criteris.
- Velocitat de creixement inferior a -1,5 DE (percentil 10) de la que correspon al sexe i edat del pacient, mantinguda durant almenys 12 mesos.

Criteris hormonals

[IGF-1] < -2 DE + 1 test d'estímul patològic

o

[IGF-1] > -2 DE + 2 tests d'estímul patològic

Per a fer la prova de generació d'IGF-I, s'ha de fer la determinació d'IGF-I basal i després d'administrar hormona de creixement durant 5 dies a dosi de 0,035 mg/kg/dia.
Es consideren els tests d'estímul d'hormona de creixement patològics quan el resultat siga inferior a 7ng/ml.

1.1.4.- Deficiència idiopàtica d'hormona de creixement en el període puberal

Criteris clínics

- Estadi puberal de III o superior en xiquets i en el cas de les xiquetes, estadi puberal II-III de Tanner.
- Absència de patologia associada que explique el retard de creixement.
- Absència de signes clínics de malnutrició.
- Absència de trastorns restrictius de la conducta alimentària.
- Normalitat de les funcions tiroidal, hepàtica, renal i gastrointestinal.
- Retard d'edat òssia i no haver arribat a l'edat òssia adulta.

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

Criteris auxològics

Talla inferior a – 2 DE (percentil 3) segons sexe, edat i estadi maduratiu puberal del pacient. Excepcionalment, es poden contemplar casos amb talles superiors al percentil 3, sempre que es demostre una deterioració progressiva de la corba de creixement en el temps i es complisquen la resta dels criteris.

En xiquets > 11,5 anys d'edat òssia i en xiquetes > 10,5 anys d'edat òssia seria necessari la primació amb esteroides sexuals prèviament als tests d'estímul. En xics amb 50-100 mg im de testosterona 1 setmana abans, en xiques amb betaestradiol 1 mg, si < 20 kg de pes, o 2 mg, si > o igual 20 kg de pes, la vesprada prèvia als tests d'estímul.

Criteris hormonals

Es considera el test d'estímul d'hormona de creixement patològic quan el resultat siga inferior a 7 ng/ml fet almenys amb un volum testicular major o igual a 12 ml en xiquets, i nivells plasmàtics de testosterona, major o igual a 2,5 ng/ml, corresponents almenys a l'estadi III de Tanner i edat òssia major o igual a 11,5 anys. En el cas de les xiquetes, el test d'estímul s'ha de fer quan l'estadi puberal siga II-III de Tanner, i EO superior o igual a 10,5 anys.

[IGF-1] < -2 DE + 1 test d'estímul patològic
o
[IGF-1] > -2 DE + 2 tests d'estímul patològic

Consideracions complementàries en pacients que presenten un retard puberal

S'han identificat els grups de maduradors tardans com aquells que inicien el desenvolupament puberal a partir dels 13 anys en xiquets i els 11 en xiquetes. L'avaluació auxològica, en aquests casos, s'ha de fer amb les corbes de creixement de referència corresponents a l'estadi maduratiu i que s'inclouen en l'annex a les presents instruccions.

El retard de creixement se sol associar a un grau major o menor de deficiència funcional de secreció d'hormona de creixement deguda a l'absència de secreció d'esteroides gonadals, deficiència que és completament reversible en la gran majoria dels casos després d'iniciar-se el desenvolupament puberal. Per tant, no és objecte d'indicació de tractament amb GH mentre persistisca l'absència de desenvolupament puberal.

Només es podrà considerar el tractament amb GH en els casos en els quals s'ha iniciat el desenvolupament puberal i després d'un període d'observació mínim de 6 mesos almenys amb un volum testicular major o igual a 12 ml en xiquets, aportant nivells plasmàtics de testosterona corresponents almenys a l'estadi III de Tanner o, en el cas de les xiquetes, en estadi de Tanner II o superior, i que complisquen els criteris clínics, auxològics i hormonals (LH major a 0.2) referits en l'apartat corresponent a la deficiència idiopàtica puberal.

1.2.- Criteris de seguiment en dèficit d'hormona de creixement

S'ha de valorar en el protocol de seguiment l'efectivitat del tractament amb els criteris auxològics següents:

- Durant el primer any: increment de la velocitat de creixement ≥ 3 cm respecte a la que tenia l'any anterior.

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

- Segon any de tractament: quan la velocitat de creixement anual siga ≥ 6 cm/any.
- A partir del tercer any de tractament: velocitat de creixement adequada a l'edat, sexe i estadi puberal.

- Dades requerides en dèficit d'hormona de creixement

Dades auxològiques:
- Talla i pes
- Velocitat de creixement
- Edat òssia actualitzada
- Estadi puberal
- Gràfic de talla (s'han d'utilitzar les corbes de referència adequades a l'estadi maduratiu)

Exploracions complementàries:
- IGF-1
- TSH i T4 lliure

2.- ALTRES CAUSES DE TALLA BAIXA

2.1.- Talla baixa en xiquetes associada a la síndrome de Turner o a la síndrome de Noonan

2.1.1.- Criteris per a inici de tractament

Criteris clínics
- Acreditar el diagnòstic de síndrome de Turner o de Noonan mitjançant estudi citogenètic; s'ha de remetre una fotocòpia de l'informe original a la subcomissió assessora.
- Edat igual o superior a 2 anys de vida.
- Absència de patologia associada que explique el retard de creixement.
- Absència de signes clínics de malnutrició.
- Absència de trastorns restrictius de la conducta alimentària.
- Normalitat de les funcions tiroidal, hepàtica, renal i gastrointestinal.
- No haver arribat a l'edat òssia adulta.

Criteris auxològics
- Estar per davall de P50 de VC almenys 6 m o tindre talla baixa i, alta probabilitat de talla baixa per associar TBF amb mal pronòstic de talla adulta o bé estar en pubertat al diagnòstic.

Exploracions complementàries
- TSH i T4 lliure
- IGF-1
- Edat del començament del tractament amb estrògens, especificant-ne tipus i dosi.
- Celiaquia (en síndrome de Turner)
- Estudi de la funció cardíaca i ecografia abdominal (en síndrome de Noonan)

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

2.1.2.- Criteris de seguiment

S'ha de valorar la millora en la velocitat de creixement.

- Dades requerides

Dades auxològiques:
- Talla i pes
- Velocitat de creixement
- Edat òssia actualitzada
- Estadi puberal
- Gràfic de talla

Exploracions complementàries:
- TSH i T4 lliure
- IGF-1

2.2.- Xicotet per a l'edat gestacional / creixement intrauterí retardat

2.2.1.- Criteris per a inici de tractament

Criteris auxològics
- Longitud i/o pes al naixement inferiors a -2 DE, per a la qual cosa s'han de fer servir les taules de referència incloses en el protocol de sol·licitud de tractament, i quantificar l'edat gestacional en setmanes (s'hi ha d'adjuntar informe de salut neonatal).
- No haver tingut durant els quatre anys de vida recuperació de creixement i trobar-se per davall de – 2,5 DE (segons les taules de referència).
- Talla inferior a – 1 DE ajustada a la talla mitjana parental.
- En casos de gestació múltiple s'ha d'estudiar cada cas individualitzat, tenint en compte els casos més greus.

Exploracions complementàries:
-TSH i T4 lliure
- IGF-1
- Glucèmia basal

Criteris d'exclusió
- Inici de pubertat. Edat òssia superior a 11 anys en xiquetes i 12 anys en xiquets.
- Diabetis mellitus

2.2.2.- Criteris de seguiment

S'ha de valorar l'efectivitat del tractament amb el criteri següent: en la primera renovació, que serà als dos anys de tractament, la millora de la velocitat de creixement ha de ser igual o superior a + 1 DE i la millora de la talla ha de ser superior o igual a 0.5 DE.

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

- Dades requerides

Dades auxològiques:
- Talla i pes
- Velocitat de creixement
- Edat òssia actualitzada
- Estadi puberal
- Gràfic de talla

Exploracions complementàries:
-TSH i T4 lliure
- IGF-1
- Glucèmia basal
- Pressió arterial

2.3.- Pacients amb deficiència de creixement associada a alteracions del gen SHOX

2.3.1.- Criteris per a inici de tractament

Criteris clínics:
- Acreditar el diagnòstic mitjançant estudi de genètica molecular*, se n'ha de remetre còpia de l'informe original a la subcomissió.
- Absència de patologia associada que explique el retard de creixement.
- Absència de signes clínics de malnutrició.
- Absència de trastorns restrictius de la conducta alimentària.
- Normalitat de les funcions tiroidal, hepàtica, renal i gastrointestinal.
- No haver arribat a l'edat òssia adulta.
- Edat ≥ 2 anys

Criteris auxològics
- Talla inferior a –2 DE (percentil 3) corresponent al sexe, edat i estadi maduratiu puberal.

2.3.2.- Criteris de seguiment

S'ha de valorar la millora en la velocitat de creixement.

- Dades requerides

Dades auxològiques requerides:
- Talla i pes
- Velocitat de creixement
- Edat òssia actualitzada
- Estadi puberal
- Gràfic de talla

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

Determinacions complementàries:
-IGF-I
-TSH i T4 lliure

2.4.- Síndrome de Prader-Willi (SPW)

2.4.1.- Criteris per a inici de tractament

Criteris clínics:
- Acreditar el diagnòstic de síndrome de Prader Willi mitjançant estudi de genètica molecular; se n'ha de remetre còpia de l'informe original a la subcomissió assessora.
- Edat major o igual a 2 anys.
- No haver arribat a l'edat òssia adulta.
- No diabetis mellitus.
- No hipertròfia simptomàtica amigdalo-adenoidea
- No escoliosi greu (angle de Cobb menor a 20º).
- No apnea del son.

Determinacions complementàries:
- IGF-1
- Composició corporal mitjançant impedanciometria
- Lipidograma

2.4.2.- Criteris de seguiment

S'ha de valorar en el protocol de seguiment l'efectivitat del tractament, tant en la dinàmica del creixement com en la composició corporal.

- Dades requerides

Dades auxològiques requerides:
- Talla i pes
- Velocitat de creixement
- Edat òssia actualitzada
- Estadi puberal
- Gràfic de talla

Determinacions complementàries:
- IGF-1
- Composició corporal
- Lipidograma
- Estudi radiològic de l'estàtica de la columna dorsal lumbar posteroanterior (en cas d'haver aparegut signes d'escoliosi).

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

2.5.- Pacients amb insuficiència renal crònica

2.5.1.- Criteris per a inici de tractament

Criteris clínics:

- Es considera pacient amb insuficiència renal crònica susceptible de tractament amb GH quan l'aclarida de creatinina endògena és igual o inferior a 50 ml/min/1,73 m², o tractament crònic de diàlisi, peritoneal o hemodiàlisi.
- Edat ≥ 2 anys.
- Situació prepuberal: valorada per dades clíniques, analítiques i maduració òssia.
- Absència de síndromes associades que expliquen el retard de creixement.
- Absència de signes clínics de malnutrició.
- Absència de trastorns restrictius de la conducta alimentària.
- Normalitat de les funcions tiroidal, hepàtica i gastrointestinal.
- Absència d'acidosi metabòlica, pèrdua salina, osteodistròfia renal i hipertensió arterial greu no controlada.

Criteris auxològics

- Retard de la maduració òssia en més d'1 any, en relació amb l'edat cronològica.
- Talla inferior a –2 DE (percentil 3) corresponent al sexe, edat i estadi maduratiu puberal. Excepcionalment, es poden contemplar casos amb talles superiors al percentil 3, sempre que es demostre una deterioració progressiva de la corba de creixement en el temps i es complisquen la resta dels criteris.
- Velocitat de creixement inferior a -1,5 DE (percentil 10), de la que correspon al sexe, edat i estadi maduratiu puberal mantinguda almenys durant 12 mesos.

Consideracions complementàries

- No es consideren per al tractament els pacients amb trasplantament renal que estiguen sotmesos a corticoteràpia a dosis elevades (en general, superiors a 0,5 mg/kg/dia).
- La subcomissió assessora, excepcionalment contemplarà el tractament en pacients amb filtració glomerular entre 50-75 ml/min/1,73 m² que presenten un empitjorament ràpid i progressiu dels criteris auxològics.
- Determinacions:
    - Creatina sèrica.
    - Filtració glomerular.
    - Bicarbonat plasmàtic.
    - Tensió arterial amb percentil.
    - Medicació concomitant detallada, amb dosi i pauta d'administració indicades (eritropoetina, corticoides i altres...).

Criteris d'exclusió

- Patologia cardiovascular greu
- Hipotiroïdisme greu no tractat
- Primer any de trasplantament renal
- Dosis elevades de corticoides (> 0,5 mg/kg/dia)

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

2.5.2.- Criteris de seguiment

S'ha de valorar la millora en la velocitat de creixement.

- Dades requerides:

Dades auxològiques:
- Talla i pes
- Velocitat de creixement
- Edat òssia actualitzada
- Estadi puberal
- Gràfic de talla

Exploracions complementàries:
- TSH
- IGF-1

2.6.- Deficiència primària greu del factor de creixement insulínic tipus I (IGF-I)

2.6.1.- Criteris per a iniciar tractament

Criteris clínics

La deficiència primària d'IGF-I greu està definida per les característiques següents:

- Talla < -3 DE
- Valors basals d'IGF-I per davall del percentil 2,5 (aproximadament 2 DE) per a l'edat i sexe corresponents.
- Resposta normal de GH als tests d'estímul.
- Exclusió de formes secundàries de dèficit d'IGF-I com malnutrició, hipotiroïdisme o tractament crònic a dosis farmacològiques d'esteroides antiinflamatoris.

En aquesta mena de trastorn s'inclouen pacients que presenten mutacions en el receptor de l'hormona del creixement (GHR) o bé en la via de senyalització activada pel GHR, o bé en el gen de l'IGF-I.

Es recomana acreditar el diagnòstic mitjançant estudi de genètica molecular: mutacions del GHR, anomalies dels gens de senyalització intracel·lular, o mutació del gen de l'IGF-1; se n'ha de remetre fotocòpia de l'informe original a la subcomissió assessora. No és un punt estrictament necessari per a aprovar-lo, encara que sí que és recomanable. Des de la Conselleria de Sanitat s'ha de facilitar dur a terme les determinacions dites en la mesura que siga possible.

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

Criteris auxològics:

- Edat igual o superior a 2 anys
- Talla inferior a -3 DE
- Velocitat de creixement disminuïda inferior a –1,5 DE (percentil 10) per a l'edat òssia corresponent, mantinguda durant un mínim de 12 mesos.
- Retard de l'edat òssia major d'1 any en relació amb l'edat cronològica.

Criteris analítics

Un test d'estímul farmacològic de secreció d'hormona de creixement (GH), demostrant valors normals o elevats de GH. No es recomana fer el test d'hipoglucèmia insulínica.
IGF-1 amb valors per davall de la sensibilitat del mètode.
Si el valor d'IGF-1 és < -2 DE per a edat, i estadi puberal, i no s'ha fet l'estudi de genètica molecular, s'ha de fer un tractament de prova amb GH durant 6 mesos.
TSH i T4 lliure
Glucèmia.
La dosi inicial és de 80-120 mcg/kg dos vegades al dia o 150-180 mcg/kg una vegada al dia, 20 minuts després d'una menjada amb hidrats de carboni.

2.6.2.- Criteris de seguiment

S'ha de valorar la millora en la velocitat de creixement.

- Dades requerides:

- Dades auxològiques:
  - Talla i pes
  - Velocitat de creixement
  - Edat òssia actualitzada
  - Estadi puberal
  - Gràfic de talla

- Exploracions complementàries:
  - IGF-I
  - TSH i T4 lliure
  - Glucèmia en dejú
  - Lipidograma
  - Nombre d'hipoglucèmies que han requerit intervenció (glucagó, glucosa oral)
  - Ecocardiograma cada 2 anys
  - Ecografia abdominal

3.- CRITERIS GENERALS D'EXCLUSIÓ EN PEDIATRIA

- Diabetis mellitus insuficientment controlada
- Malaltia maligna activa

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

4.- CRITERIS DE RETIRADA DEL TRACTAMENT AMB GH I SUBSTÀNCIES RELACIONADES EN PEDIATRIA

De manera general s'estableixen com a criteris de retirada:

- Falta de resposta al tractament: si no es modifica de manera favorable la velocitat de creixement, s'ha de suspendre el tractament.
- Incompliment del tractament.
- Aparició d'efectes adversos al tractament.
- Finalització del creixement

II.- CRITERIS D'INDICACIÓ I SEGUIMENT EN ADULTS

Dèficit absolut d'hormona de creixement en pacients adults inclosos en un dels dos grups següents:

- Pacients amb malformacions, tumors, cirurgia o radiació en l'àrea hipotalàmica-hipofisària.
- Pacients que han presentat traumatisme cranioencefàlic o hemorràgia subaracnoidal sense recuperació de nivells normals de GH 12 mesos després.

No es contempla el tractament en pacients adults amb dèficit idiopàtic aïllat.

1.- Diagnòstic bioquímic de la deficiència de GH

1.1.- En pacients que no ha rebut hormona de creixement en l'edat pediàtrica:

- En cas de panhipopituïtarisme complet (amb 3 o 4 deficiències addicionals) i un valor d'IGF-I < límit baix de normalitat per a edat i sexe, no cal fer una prova d'estimulació per al diagnòstic de deficiència de GH.
- En el cas de dos dèficits associats, el diagnòstic de dèficit de GH s'estableix amb un valor d'IGF-I < límit baix de normalitat per a edat i sexe i un test d'estímul patològic.
- En el cas de menys de dos dèficits associats és necessari un valor d'IGF-I < límit baix de normalitat per a edat i sexe i dos tests d'estímul patològic.

Tenint en compte que l'única prova dinàmica validada en adults amb deficiència de GH és la hipoglucèmia insulínica, s'ha d'intentar fer. En cas de contraindicació (cardiopatia, epilèpsia, etc.) s'ha de fer una estimulació amb una altra prova, segons l'experiència de cada centre i la patologia del pacient, preferentment test de glucagó, i és imprescindible fer constar el mètode utilitzat per a mesurar els valors de GH.

Els tests d'estímul més recomanats després de la hipoglucèmia insulínica (el valor patològic de la qual és 3 ng/ml) són de manera ordenada:

- Arginina + GHrh. Es consideren valors patològics < 4,1ng/ml, però varien segons l'edat i l'IMC.
- Arginina + L-dopa. Es consideren valors patològics < 1,5 ng/ml amb major especificitat per a valors < 0,25 ng/ml.
- Glucagó. Es consideren valors patològics.

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

1.2.- En pacients adults que ja rebien tractament amb GH en l'edat pediàtrica

1. Quan hi haja una causa orgànica coneguda (excepte hipoplàsia hipofisària amb neurohipòfisi ectòpica) o més de tres dèficits d'hormones hipofisàries associats o quan hi haja una alteració genètica confirmada.

2. Quan hi haja una causa orgànica coneguda (tumors, cirurgia, etc.) i un dèficit associat o sense causa orgànica coneguda, però si dos o més dèficits associats, se n'ha d'interrompre el tractament com a mínim durant 4 setmanes, i s'ha de fer la determinació d'IGF-1 (almenys dos). Si el valor és < límit baix de normalitat per a edat i sexe es pot sol·licitar tractament amb GH sense necessitat de fer el test d'estimulació. Si el valor d'IGF-1 és > 100 s'ha de fer, a més, un test d'estímul.
Quan no hi haja causa orgànica coneguda, però sí dos o més dèficits associats, s'ha d'interrompre el tractament com a mínim durant 4 setmanes, i s'ha de fer la determinació d'IGF-1 (almenys dos). Si el valor és < límit baix de normalitat per a edat i sexe es pot sol·licitar tractament amb GH sense necessitat de fer test d'estimulació. Si el valor d'IGF-1 és > límit baix de normalitat per a edat i sexe s'ha de fer a més un test d'estímul.

3.- Sense causa orgànica coneguda i sense dèficit associats o només amb un: se n'ha d'interrompre el tractament com a mínim durant 4 setmanes, i s'ha de fer determinació d'IGF-I i un test d'estímul. En el cas que l'IGF-I siga superior a 100, de més a més, s'ha de fer un segon test d'estímul.

- Causa genètica o ≥ 3 dèficit: no s'ha de suspendre tractament
- Causa orgànica coneguda i ≤ 2 dèficit: s'ha d'interrompre tractament +IGF-1**
- Causa orgànica desconeguda i ≥ 2 dèficit: s'ha d'interrompre tractament +IGF-1**
- Causa orgànica desconeguda i 1 dèficit: s'ha d'interrompre tractament + IGF-1 + test d'estímul.

* Excepte hipoplàsia hipofisària amb neurohipòfisi ectòpica.
** Si IGF-1 normal, es fa test d'estímul.

Es consideren valors patològics d'hormona del creixement els inferiors a 3 ng/ml en les proves d'hipoglucèmia insulínica i en el test de glucagó.

2.- Determinacions complementàries

- Mesurar la composició corporal.
- Densitometria òssia
- Test de qualitat de vida

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

3.- Criteris d'exclusió

3.1.- Criteris d'exclusió absoluts

No està indicat el tractament amb GH en cas de:

- Edat igual o superior a 75 anys
- Pacients amb lesió hipotalàmica-hipofisària pendent d'intervenció quirúrgica.
- Pacients amb lesió hipotalàmica-hipofisària intervinguda quirúrgicament, on persisteixen restes tumorals susceptibles de tractament amb radioteràpia.
- Malaltia cardiocirculatòria en fase aguda
- Hepatopatia aguda o crònica descompensada
- Insuficiència renal crònica greu
- Antecedents de neoplàsia maligna, amb menys d'un any de remissió.
- Malaltia psiquiàtrica greu
- Embaràs i lactància
- Retinopatia diabètica o no
- Hipertensió intracranial
- Hiperplàsia prostàtica simptomàtica

3.2.- Criteris d'exclusió relatius

S'ha de justificar el tractament amb GH en cas de:

- Pacients amb lesió hipotalàmica-hipofisària intervinguda quirúrgicament, en la qual persisteixen restes tumorals tractades amb radioteràpia com a mínim un any abans o xicotetes restes intrahipofisàries no susceptibles de tractament amb radioteràpia.
- Diabetis mellitus
- Antecedents de síndrome de túnel carpià
- Antecedents de cardiopatia, actualment compensada
- Antecedents d'hepatopatia, actualment compensada
- Hipertensió arterial greu o no controlada

4.- Criteris de seguiment

L'efectivitat del tractament s'ha de valorar mitjançant:

- Normalització dels valors d'IGF-I
- Millora de:
  - la puntuació del test de qualitat de vida (només primer any)
  - la composició corpora. S'han de fer a l'any, als cinc i als deu anys
  - la densitometria òssia. S'ha de fer al començament i als cinc anys
  - S'han d'especificar dèficits associats.

SOL·LICITUDS DE TRACTAMENT AMB HORMONA DE CREIXEMENT_DGFPS_ 9/2023

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2

5.- Dosi

La dosi inicial recomanada en les primeres quatre setmanes de tractament és entre 0,15-0,3 mg/dia, tenint en compte l'edat (dosi més alta en persona jove).
S'ha d'iniciar amb dosis baixes amb un augment progressiu fins a aconseguir un IGF-1 en P 25-75. Amb estrògens orals se solen requerir dosis més altes.
S'ha d'avaluar IGF-1 al cap de dos mesos, i, si fa falta, augmentar 1-2 ng/kg cada dos mesos. Quan IGF-1 siga normal, s'ha d'avaluar cada 6-12 mesos.

Es recomana en < 30 anys: dosi entre 0,4-0,5 mg; 30-60 anys: 0,3 mg, i > 60 anys: 0,1-0,2 mg/dia.
La dosi de manteniment recomanada és la que mantinga els valors d'IGF-I, entre el percentil 25 i 75 recomanats per a edat i sexe, sense que la dosi diària siga superior a 1 mg/dia.
En cas de síndrome del túnel carpià, retenció de líquids o d'altres manifestacions de sobredosis, s'ha de reduir a la mitat la dosi d'hormona de creixement i fer-ne una avaluació de nou.

6.- Criteris de retirada

De manera general s'estableixen com a criteris de retirada:

- Edat major de 80 anys.
- Ineficàcia del tractament.
- Mal compliment del tractament.
- Efectes adversos.

CSV:B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2 URL de validació:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=B343ILMF:M2Z1YBAE:ZGZF2HH2