

CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA

INSTRUCCIÓN: 9/2023

ÓRGANO DEL QUE EMANA: Secretaría Autonómica de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

FECHA: La de la firma

ASUNTO: Procedimiento para la tramitación de solicitudes de tratamiento con hormona de crecimiento y sustancias relacionadas.

DESTINATARIO: Personal Directivo y Órganos Superiores de la Conselleria de Sanitat, tanto órganos centrales como departamentos de salud.

ÍNDICE

Preámbulo.

Instrucción primera Objeto y ámbito de aplicación.

Instrucción segunda Procedimiento de tramitación.

Instrucción tercera Eficacia.

Anexo Criterios de indicación y seguimiento de tratamiento con hormona de crecimiento y sustancias relacionadas.

PREÁMBULO

Teniendo en cuenta las nuevas indicaciones de tratamiento, los cambios introducidos en las fichas técnicas, la experiencia acumulada en el diagnóstico y el tratamiento con hormona de crecimiento tanto en los niños y adolescentes como en adultos, así como en niños con insuficiencia renal crónica, se hace necesaria la revisión de los criterios de indicación y seguimiento de este tratamiento y en consecuencia la actualización de las Instrucciones que regulan la utilización de la hormona de crecimiento, que hasta la fecha estaban recogidas en la Circular 1/2010, de 21 de junio, del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud (AVS).

La presente Instrucción plantea el objetivo de optimización terapéutica, basada en la evidencia científica y en los resultados en salud para lograr mayor eficiencia y seguridad en el uso de medicamentos, en el marco de lo establecido en la Orden 2/2021, de 27 de septiembre, de la Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública, por la que se desarrolla el Programa de Optimización e Integración Terapéutica de la Comunitat Valenciana.

Por lo expuesto, en virtud de las competencias del Decreto 185/2020, de 16 de noviembre, del Consell, por el que se aprueba el Reglamento orgánico y funcional de la Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública, se emiten las siguientes:

INSTRUCCIÓN PRIMERA: OBJETO Y AMBITO DE APLICACIÓN

-Objeto de esta Instrucción.

Modificar los criterios de indicación y protocolos de solicitud de tratamiento con hormona de crecimiento y sustancias relacionadas de la Circular 1/2010, de 21 de junio, del Director Gerente de la AVS contenidos en sus anexos I y II, que quedan sustituidos por los del anexo único de esta Instrucción; y suprimir los anexos III y IV de la mencionada Circular.

-Ámbito de aplicación.

La subcomisión asesora para el tratamiento con hormona de crecimiento y sustancias relacionadas, médicos especialistas de centros (pediatras, endocrinos y nefrólogos que traten pediatría) y servicios y establecimientos sanitarios públicos de la Comunitat Valenciana que tramiten solicitudes de tratamiento de la hormona de crecimiento.

INSTRUCCIÓN SEGUNDA: PROCEDIMIENTO DE TRAMITACIÓN

-Solicitud del tratamiento.

La solicitud ha de ser efectuada por un médico especialista de un centro hospitalario, ya sea pediatra, endocrino o nefrólogo que trate pediatría, con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con déficit de hormona de crecimiento, y remitida a la subcomisión asesora.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, tiene autorizada la hormona de crecimiento con la calificación de uso hospitalario, por lo que la dispensación del medicamento se realiza en los servicios de farmacia de los centros hospitalarios.

Existen diferentes medicamentos, conteniendo Somatropina, autorizados con indicaciones terapéuticas diferentes, por lo que hay que ajustarse a las indicaciones contempladas a la ficha técnica de cada medicamento y a los criterios definidos en esta Instrucción. También está financiado el Somatrogón para el déficit de secreción de hormona de crecimiento.

Las personas que puedan requerir tratamiento con hormona de crecimiento o factor de crecimiento IGF-1 deberán tener reconocido el derecho a la prestación farmacéutica a cargo de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública i ser atendidos en centros hospitalarios de carácter público, concesionarios o concertados de esta Conselleria.

Hasta que se complete el proceso de integración en el sistema de información corporativo (PROTO) de las solicitudes de tratamiento, los impresos que se podrán cumplimentar para la correspondiente solicitud de tratamiento son los modelos que se incluyen en el anexo II de la Circular 1/2010, de 21 de junio, del Director Gerente de la AVS.

Cuando se implante el proceso de informatización, el procedimiento se realizará exclusivamente vía telemática.

-Evaluación.

La subcomisión asesora evaluará periódicamente las solicitudes del tratamiento, de acuerdo con las indicaciones contempladas en la ficha técnica y los criterios de indicación específicos que se incluyen como anexo de esta Instrucción y emitirá el informe favorable o desfavorable correspondiente. El informe favorable acredita que el paciente cumple los criterios clínicos establecidos para recibir el tratamiento solicitado y será válido para un periodo de dos años. En caso necesario, se puede solicitar información complementaria al médico solicitante y, mientras, se aplaza la emisión del informe.

Transcurrido este el periodo de tiempo, si el médico especialista responsable considera que el paciente ha de continuar con el tratamiento, por haber obtenido una respuesta adecuada, tendrá que hacer la correspondiente solicitud de renovación. En caso contrario, el médico tendrá que comunicar a la Subcomisión la suspensión del tratamiento.

Los informes de la Subcomisión desfavorables serán motivados, especificando las razones por las cuales la Subcomisión considera que el paciente no cumple con los criterios especificados en cada caso.

Instrucción 9/GAS/2023

-Sistema de Información.

Las solicitudes de continuación de tratamiento deberán realizarse anualmente. Se establecen dos tipos de procedimiento -especial- el que necesita informe favorable de la Subcomisión- y -ordinario- el que solo necesita la validación del servicio de farmacia del hospital. Las solicitudes de inicio y la segunda renovación serán especiales y el resto, salvo casos excepcionales, serán ordinarios.

INSTRUCCIÓN TERCERA. EFICACIA

La presente instrucción producirá efectos desde la fecha de su firma y dejará sin efecto la Circular 1/2010 del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud, de 21 de junio de 2010. Se podrán utilizar los impresos de dicha Circular hasta que se complete el proceso de informatización.

València, fecha en firma

La Secretària Autònoma de Salut Pública y del Sistema Sanitari Públic

A N E X O

**CRITERIOS DE INDICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE
CRECIMIENTO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS**

I.- CRITERIOS DE INDICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO EN PEDIATRÍA

Los criterios para la utilización de Somatropina, Somatrogon (utilizaremos las siglas GH para ambos) o de Increlex en cualquiera de las indicaciones autorizadas son generales y deben de cumplirse todos ellos para autorizar el tratamiento. No obstante, la subcomisión asesora, previo estudio individualizado de cada caso, podrá proponer, si es necesario, el tratamiento para aquel paciente que considere que se pueda beneficiar del mismo, aunque no cumpliera alguno de los criterios.

Dosis recomendadas, según la indicación terapéutica, en pediatría:

Indicación	Medicamento y dosis	Unidades
Déficit de secreción 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/día
Síndrome de Prader-Willi	Somatopina: 0,035	mg/kg de peso ajustado al percentil de talla
PEG	Somatopina: 0,035-0,067	mg/kg/día
IRC	Somatopina: 0,045-0,050	mg/kg/día
Déficit de IGF-I	Increlex®: 0,04-0,12	mg/kg (2 dosis) día
Alteración gen SHOX	Humatrope®: 0,045-0,050	mg/kg/día
Síndrome de Noonan	Norditropin® 0,033-0,066	mg/kg/día

Los criterios de inicio y seguimiento de tratamiento en niños y niñas en el periodo de crecimiento son:

1.- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

1.1.-Criterios para inicio de tratamiento

1.1.1.- Deficiencia de hormona de crecimiento de origen genético.

Criterios clínicos

- Ausencia de patología asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición.
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- Retraso de edad ósea y no haber alcanzado la edad ósea adulta.

Criterios auxológicos

- Talla inferior a -2 desviaciones estándar (DE), percentil 3, correspondiente a su sexo, edad y estadio madurativo puberal.
- Velocidad de crecimiento inferior a $-1,5$ DE (percentil 10), de la que corresponde a su sexo, edad y estadio madurativo puberal, mantenida durante al menos doce meses.

Criterios moleculares/genéticos

- Informe del estudio genético pertinente (adjuntar copia).

1.1.2.- Deficiencia de GH por causa orgánica o yatrogénica.

En estos casos, la deficiencia de GH es secundaria a malformaciones, tumoraciones, traumatismos, cirugía o radiación o defecto estructural salvo hipófisis hipoplásica con neurohipófisis ectópica y tallo anómalo, que no justifican por sí mismos el tratamiento.

Criterios clínicos

- Ausencia de patología asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición.
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- Retraso de edad ósea y no haber alcanzado la edad ósea adulta.

Criterios auxológicos

- Talla inferior a -2 DE (percentil 3) correspondiente a su sexo, edad y estadio madurativo puberal. Se podrán contemplar casos con tallas superiores al percentil 3, siempre y cuando se demuestre un deterioro progresivo de la curva de crecimiento en el tiempo y se cumplan el resto de los criterios.
- Velocidad de crecimiento inferior a $-1,5$ DE (percentil 10) de la que se corresponde a su sexo, edad y estadio madurativo puberal mantenida durante al menos 12 meses.

Criterios hormonales:

- No son necesarios si presenta algún otro déficit.
- Si no hay otro déficit (Déficit aislado de GH) tendría que cumplir:
 - $[IGF-1] < -2$ DE + 1 test de estímulo patológico
 -
 - $[IGF-1] > -2$ DE + 2 test de estímulo patológicos
- Los valores de IGF-1 se expresarán referenciados a su edad y estadio puberal.

Instrucción 9/GAS/2023

-Se considerarán los test de estímulo de hormona de crecimiento patológicos cuando el resultado de estos sea inferior a 7 ng/ml.

Consideraciones complementarias

El déficit de GH debido a hipopituitarismo congénito sería diagnóstico sin test de estímulo en recién nacidos con hipoglucemia que presenta GH < 5 ng/ml y tienen al menos 1 déficit más y/o imagen de RMN patológica, pero una concentración de GH < 5 ng/ml en el momento de la hipoglucemia no sería suficiente para el diagnóstico.

1.1.3.- Deficiencia idiopática de GH en el periodo prepuberal

Criterios clínicos

- Ausencia de patología asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- Retraso de edad ósea y no haber alcanzado la edad ósea adulta.

Criterios auxológicos

- Talla inferior a - 2 DE (percentil 3) en función del sexo y edad del paciente. Excepcionalmente, se pueden contemplar casos con tallas superiores al percentil 3, siempre y cuando se demuestre un deterioro progresivo de la curva de crecimiento en el tiempo y se cumplan el resto de los criterios.
- Velocidad de crecimiento inferior a -1'5 DE (percentil 10) de la que se corresponde con el sexo y edad del paciente, mantenida durante al menos 12 meses.

Criterios hormonales

[IGF-1] < -2 DE + 1 test de estímulo patológico

o

[IGF-1] > -2 DE + 2 test de estímulo patológicos

Para la realización de la prueba de generación de IGF-I, se hará la determinación de IGF-I basal y tras administrar hormona de crecimiento durante 5 días a dosis de 0,035 mg/kg/día.

Se considerarán los tests de estímulo de hormona de crecimiento patológicos cuando el resultado de estos sea inferior a 7ng/ml.

1.1.4.- Deficiencia idiopática de GH en el periodo puberal

Criterios clínicos

- Estadio puberal de III o superior en niños y en el caso de las niñas, estadio puberal II-III de Tanner.
- Ausencia de patología asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaría.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- Retraso de edad ósea y no haber alcanzado la edad ósea adulta.

Criterios auxológicos

Talla inferior a -2 DE (percentil 3) en función del sexo, edad y estadio madurativo puberal del paciente. Excepcionalmente, se podrán contemplar casos con tallas superiores al percentil 3, siempre y cuando se demuestre un deterioro progresivo de la curva de crecimiento en el tiempo y se cumplan el resto de los criterios.

En niños $> 11,5$ años de edad ósea y en niñas $> 10,5$ años de edad ósea sería necesario la primación con esteroides sexuales previa a los test de estímulo. En chicos con 50-100 mg im de testosterona 1 semana antes, en chicas con betaestradiol 1 mg si < 20 kg de peso o 2 mg si $>$ o igual 20 kg de peso la tarde previa a los test de estímulo.

Criterios hormonales

Se considerará el test de estímulo de hormona de crecimiento patológico cuando el resultado del mismo sea inferior a 7 ng/ml realizado al menos con un volumen testicular mayor o igual a 12 ml en niños, y niveles plasmáticos de testosterona, mayor o igual a 2,5 ng/ml, correspondientes al menos al estadio III de Tanner y edad ósea mayor o igual a 11.5 años. En el caso de las niñas, el test de estímulo será realizado cuando el estadio puberal sea II-III de Tanner. y EO superior o igual a 10,5 años.

[IGF-1] < -2 DE + 1 test de estímulo patológico
o
[IGF-1] > -2 DE + 2 tests de estímulo patológicos

Consideraciones complementarias en pacientes que presentan un retraso puberal.

Se han identificado los grupos de maduradores tardíos como aquellos que inician el desarrollo puberal a partir de los 13 años en niños y los 11 en niñas. La evaluación auxología, en estos casos, se ha de realizar con las curvas de crecimiento de referencia correspondientes a su estadio madurativo y que se incluyen en el anexo a estas instrucciones.

El retraso de crecimiento se suele asociar a un grado mayor o menor de deficiencia funcional de secreción de hormona de crecimiento debida a la ausencia de secreción de esteroides gonadales, deficiencia que es completamente reversible en la gran mayoría de los casos después de iniciarse el desarrollo puberal. Por tanto, no es objeto de indicación de tratamiento con GH mientras persista la ausencia de desarrollo puberal.

Instrucción 9/GAS/2023

Solo se podrá considerar el tratamiento con GH en aquellos casos en los que se ha iniciado el desarrollo puberal y después de un periodo de observación mínimo de 6 meses al menos con un volumen testicular mayor o igual a 12 ml en niños, aportando niveles plasmáticos de testosterona correspondientes al menos al estadio III de Tanner o, en el caso de las niñas en estadio de Tanner II o superior, y que cumplan los criterios clínicos, auxológicos y hormonales (LH mayor a 0.2) referidos en el apartado correspondiente a la deficiencia idiopática puberal.

1.2.-Criterios de seguimiento en déficit de hormona de crecimiento

Se valorará en el protocolo de seguimiento la efectividad del tratamiento con los siguientes criterios auxológicos:

- Durante el primer año: incremento de la velocidad de crecimiento ≥ 3 cm respecto a la que tenía el año anterior.
- Segundo año de tratamiento: cuando la velocidad de crecimiento anual sea ≥ 6 cm/año.
- A partir del tercer año de tratamiento: velocidad de crecimiento adecuada a su edad, sexo y estadio puberal.

-Datos requeridos en déficit de hormona de crecimiento

Datos auxológicos:

- Talla y peso.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Estadio puberal.
- Gráfica de talla (se utilizarán las curvas de referencia adecuadas a su estadio madurativo)

Exploraciones complementarias:

- IGF-1
- TSH y T4 libre

2.- OTRAS CAUSAS DE TALLA BAJA

2.1.- Talla baja en niñas asociada al Síndrome de Turner o a Síndrome de Noonan

2.1.1.-Criterios para inicio de tratamiento

Criterios clínicos

- Acreditar el diagnóstico de Síndrome de Turner o Noonan mediante estudio citogenético; remitiendo fotocopia del informe original a la subcomisión asesora.
- Edad igual o superior a 2 años de vida.
- Ausencia de patología asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- No haber alcanzado edad ósea adulta.

Instrucción 9/GAS/2023

Criterios auxológicos

- Estar por debajo de P50 de VC al menos 6 m o tener talla baja y, alta probabilidad de talla baja por asociar TBF con mal pronóstico de talla adulta o bien estar en pubertad al diagnóstico.

Exploraciones complementarias

- TSH y T4 libre
- IGF-1
- Edad del comienzo del tratamiento con estrógenos, especificando tipo y dosis.
- Celiaquía (en síndrome de Turner).
- Estudio de la función cardíaca y ecografía abdominal (en síndrome de Noonan).

2.1.2.-Criterios de seguimiento

Se valorará la mejoría en la velocidad de crecimiento.

-Datos requeridos

Datos auxológicos:

- Talla y peso.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Estadio puberal.
- Gráfica de talla.

Exploraciones complementarias:

- TSH y T4 libre
- IGF-1

2.2.- Pequeño para la edad gestacional / crecimiento intrauterino retrasado

2.2.1.-Criterios para inicio de tratamiento

Criterios auxológicos

- Longitud y/o peso al nacimiento inferiores a -2 DE, utilizando para ello las tablas de referencia incluidas en el protocolo de solicitud de tratamiento, cuantificando la edad gestacional en semanas (adjuntar informe de salud neonatal)
- No haber tenido durante los 4 años de vida recuperación de crecimiento y encontrarse por debajo de - 2'5 DE (según tablas de referencia)
- Talla inferior a - 1 DE ajustada a la talla media parental.
- En casos de gestación múltiple se estudiará cada caso individualizado, teniendo en cuenta los casos más graves.

Exploraciones complementarias:

- TSH y T4 libre
- IGF-1.
- Glucemia basal

Criterios de exclusión

- Inicio de pubertad. Edad ósea superior a 11 años en niñas y 12 años en niños.
- Diabetes Mellitus

2.2.2.-Criterios de seguimiento

Se valorará la efectividad del tratamiento con el siguiente criterio: en la primera renovación, que será a los 2 años de tratamiento, la mejoría de la velocidad de crecimiento debe ser igual o superior a + 1 DE y la mejoría de la talla debe ser mayor o igual a 0.5 DE

-Datos requeridos

Datos auxológicos:

- Talla y peso.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Estadio puberal.
- Gráfica de talla.

Exploraciones complementarias:

- TSH y T4 libre
- IGF-1
- Glucemia basal
- Presión arterial.

2.3.- Pacientes con deficiencia de crecimiento asociada a alteraciones del gen SHOX.

2.3.1.-Criterios para inicio de tratamiento

Criterios clínicos:

- Acreditar el diagnóstico mediante estudio de genética molecular*, remitiendo copia del informe original a la subcomisión.
- Ausencia de patología asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaría.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- No haber alcanzado la edad ósea adulta.
- Edad ≥ 2 años

Criterios auxológicos

- Talla inferior a -2 DE (percentil 3) correspondiente a su sexo, edad y estadio madurativo puberal.

2.3.2.-Criterios de seguimiento

Se valorará la mejoría en la velocidad de crecimiento.

-Datos requeridos

Datos auxológicos requeridos:

- Talla y peso.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Estadio puberal.
- Gráfica de talla.

Determinaciones complementarias:

- IGF-I
- TSH y T4 libre

2.4. - Síndrome de Prader-Willi (SPW)

2.4.1.-Criterios para inicio de tratamiento

Criterios clínicos:

- Acreditar el diagnóstico de síndrome de Prader Willi mediante estudio de genética molecular; remitiendo copia del informe original a la subcomisión asesora.
- Edad mayor o igual a 2 años.
- No haber alcanzado la edad ósea adulta.
- No diabetes mellitus.
- No hipertrofia sintomática amigdalado-adenoidea
- No escoliosis grave (ángulo de Cobb menor a 20º).
- No apnea del sueño.

Determinaciones complementarias:

- IGF-1.
- Composición corporal mediante impedanciometría
- Lipidograma

2.4.2.-Criterios de seguimiento

Se valorará en el protocolo de seguimiento la efectividad del tratamiento, tanto en la dinámica del crecimiento como en la composición corporal.

-Datos requeridos

Datos auxológicos requeridos.

- Talla y peso.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Estadío puberal.
- Gráfica de talla.

Determinaciones complementarias:

- IGF-1.
- Composición corporal
- Lipidograma
- Estudio radiológico de la estática de la columna dorso lumbar postero anterior (en caso de haber aparecido signos de escoliosis).

2.5.- Pacientes con insuficiencia renal crónica

2.5.1.-Criterios para inicio de tratamiento

Criterios clínicos:

- Se considera paciente con insuficiencia renal crónica susceptible de tratamiento con GH cuando la aclaración de creatinina endógena es igual o inferior a 50 ml/min/1,73 m², o tratamiento crónico de diálisis, peritoneal o hemodiálisis
- Edad \geq 2 años.
- Situación prepuberal: valorada por datos clínicos, analíticos y maduración ósea.
- Ausencia de síndromes asociados que expliquen el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición.
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática y gastrointestinal.
- Ausencia de acidosis metabólica, pérdida salina, osteodistrofia renal e hipertensión arterial grave no controlada.

Criterios auxológicos

- Retraso de la maduración ósea en más de 1 año, en relación con la edad cronológica.
- Talla inferior a -2 DE (percentil 3) correspondiente a su sexo, edad y estadio madurativo puberal. Excepcionalmente, se podrán contemplar casos con tallas superiores al percentil 3, siempre y cuando se demuestre un deterioro progresivo de la curva de crecimiento en el tiempo y se cumplan el resto de los criterios.
- Velocidad de crecimiento inferior a $-1,5$ DE (percentil 10), de la que se corresponde con su sexo, edad y estadio madurativo puberal mantenida al menos durante 12 meses.

Consideraciones complementarias

- No serán considerados para el tratamiento aquellos pacientes con trasplante renal que estén sometidos a corticoterapia a dosis elevadas (en general, superiores a 0,5 mg/kg/día).
- La subcomisión asesora, excepcionalmente contemplará el tratamiento en aquellos pacientes con filtrado glomerular entre 50-75 ml/min/1,73 m² que presenten un empeoramiento rápido y progresivo de los criterios auxológicos.
- Determinaciones:
 - Creatina sérica.
 - Filtrado glomerular.
 - Bicarbonato plasmático.
 - Tensión arterial con percentil.
 - Medicación concomitante detallada, indicando dosis y pauta de administración (eritropoyetina, corticoides y otras...).

Criterios de exclusión

- Patología cardiovascular grave.
- Hipotiroidismo grave no tratado.
- Primer año de trasplante renal.
- Dosis elevadas de corticoides (> 0,5 mg/kg/día).

2.5.2.-Criterios de seguimiento

Se valorará la mejoría en la velocidad de crecimiento.

-Datos requeridos:

Datos auxológicos:

- Talla y peso.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Estadio puberal.
- Gráfica de talla.

Exploraciones complementarias:

- TSH.
- IGF-1.

2.6.- Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I).

2.6.1.- Criterios para inicio de tratamiento

Criterios clínicos

La deficiencia primaria de IGF-I grave está definida por las siguientes características:

- Talla < -3 DE.
- Valores basales de IGF-I por debajo del percentil 2,5 (aproximadamente 2 DE) para la edad y sexo correspondientes.
- Respuesta normal de GH a los tests de estímulo.
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF-I como malnutrición, hipotiroidismo o tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

En este tipo de trastorno se incluyen pacientes que presentan mutaciones en el receptor de la hormona de crecimiento (GHR) o bien en la vía de señalización activada por el GHR, o bien en el gen de la IGF-I.

Se recomienda acreditar el diagnóstico mediante estudio de genética molecular: mutaciones del receptor de GHR, anomalías de los genes de señalización intracelular, o mutación del gen de la IGF-1; remitiendo fotocopia del informe original a la subcomisión asesora. Este punto no es estrictamente necesario para la aprobación, aunque si recomendable. Desde la Conselleria de Sanitat se facilitará la realización de estas determinaciones en la medida de lo posible.

Criterios auxológicos:

- Edad igual o superior a 2 años
- Talla inferior a -3 DE.
- Velocidad de crecimiento disminuida inferior a -1,5 DE (percentil10) para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 12 meses.
- Retraso de la edad ósea mayor de 1 año en relación con la edad cronológica.

Criterios analíticos

Un test de estímulo farmacológico de secreción de hormona de crecimiento (GH), demostrando valores normales o elevados de GH. No se recomienda la realización del test de hipoglucemia insulínica.

IGF-1 con valores por debajo de la sensibilidad del método.

Si el valor de IGF-1 es < -2 DE para edad, y estadio puberal, y no se ha realizado el estudio de genética molecular, se deberá realizar un tratamiento de prueba con GH durante 6 meses.

TSH y T4 libre.

Glucemia.

La dosis inicial es de 80-120 mcg/kg 2 veces al día o 150-180 mcg/kg 1 vez al día, 20 minutos después de una comida con hidratos de carbono.

2.6.2.-Criterios de seguimiento

Se valorará la mejoría en la velocidad de crecimiento.

-Datos requeridos:

- Datos auxológicos:

- Talla y peso.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Estadío puberal.
- Gráfica de talla.

- Exploraciones complementarias:

- IGF-I.
- TSH y T4 libre.
- Glucemia en ayunas.
- Lipidograma
- Número de hipoglucemias que han requerido intervención (glucagón, glucosa oral).
- Ecocardiograma cada 2 años.
- Ecografía abdominal.

3.- CRITERIOS GENERALES DE EXCLUSIÓN EN PEDIATRÍA

- Diabetes mellitus insuficientemente controlada.
- Enfermedad maligna activa.

4.-CRITERIOS DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO CON GH Y SUSTANCIAS RELACIONADAS EN PEDIATRÍA.

De forma general se establecen como criterios de retirada:

- Falta de respuesta al tratamiento: si no se modifica de forma favorable la velocidad de crecimiento, se suspenderá el tratamiento
- Incumplimiento del tratamiento.
- Aparición de efectos adversos al tratamiento.
- Finalización del crecimiento

II.- CRITERIOS DE INDICACIÓN Y SEGUIMIENTO EN ADULTOS

Déficit absoluto de hormona de crecimiento en pacientes adultos incluidos en uno de estos dos grupos:

- Pacientes con malformaciones, tumores, cirugía o radiación en área hipotálamo-hipofisaria.
- Pacientes que han presentado traumatismo craneoencefálico o hemorragia subaracnoidea sin recuperación de niveles normales de GH 12 meses después.

No se contempla el tratamiento en pacientes adultos con déficit idiopático aislado.

1.- Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de GH

1.1.- En pacientes que no ha recibido hormona de crecimiento en la edad pediátrica:

- En caso de panhipopituitarismo completo (con 3 ó 4 deficiencias adicionales) y un valor de IGF-I < límite bajo de normalidad para edad y sexo no es necesario hacer una prueba de estimulación para el diagnóstico de deficiencia de GH.

-En el caso de dos déficits asociados, el diagnóstico de déficit de GH se establecerá con un valor de IGF-I < límite bajo de normalidad para edad y sexo y un test de estímulo patológico.

- En el caso de menos de dos déficits asociados será necesario un valor de IGF-I < límite bajo de normalidad para edad y sexo y dos test de estímulo patológicos.

Teniendo en cuenta que la única prueba dinámica validada en adultos con deficiencia de GH es la hipoglucemia insulínica, se intentará realizar esta prueba. En caso de contraindicación (cardiopatía, epilepsia, etc...) se hará una estimulación con otra prueba, en función de la experiencia de cada centro y la patología del paciente, preferentemente test de glucagón, siendo imprescindible hacer constar el método utilizado para medir los valores de GH.

Los test de estímulo más recomendado después de la hipoglucemia insulínica (cuyo valor patológico será 3 ng/ml) son por este orden:

- Arginina + GHRh. Se consideran valores patológicos < 4,1ng/ml pero varían en función de edad y el IMC.

Instrucción 9/GAS/2023

- Arginina + L-dopa. Se consideran valores patológicos < 1,5 ng/ml con mayor especificidad para valores < 0,25 ng/ml.
- Glucagón. Se consideran valores patológicos.

1.2.- En pacientes adultos que ya estaban recibiendo tratamiento con GH en la edad pediátrica:

1.- Cuando haya una causa orgánica conocida (excepto hipoplasia hipofisaria con neurohipófisis ectópica) o más de tres déficits de hormonas hipofisarias asociados o cuando haya una alteración genética confirmada.

2.- Cuando haya una causa orgánica conocida (tumores, cirugía, etc.) y 1 déficit asociado o sin causa orgánica conocida, pero si 2 o más déficits asociados, se interrumpirá el tratamiento como mínimo durante 4 semanas, y se realizará la determinación de IGF-1 (por lo menos dos determinaciones). Si el valor es < limite bajo de normalidad para edad y sexo se podrá solicitar tratamiento con GH sin necesidad de hacer test de estimulación. Si el valor de IGF-1 es > 100 se hará además un test de estímulo.

Cuando no haya causa orgánica conocida pero sí 2 ó más déficits asociados, se interrumpirá el tratamiento como mínimo durante 4 semanas, y se realizará la determinación de IGF-1 (por lo menos dos determinaciones). Si el valor es < limite bajo de normalidad para edad y sexo se podrá solicitar tratamiento con GH sin necesidad de hacer test de estimulación. Si el valor de IGF-1 es > limite bajo de normalidad para edad y sexo se hará además un test de estímulo.

3.- Sin causa orgánica conocida y sin déficit asociados o sólo con 1: se interrumpirá el tratamiento como mínimo durante 4 semanas, y se realizará determinación de IGF-I y un test de estímulo. En el caso de que la IGF-I sea mayor de 100 habrá que realizar además un segundo test de estímulo.

- Causa genética o ≥ 3 déficit: No suspender tratamiento
- Causa orgánica conocida* y ≤ 2 déficit: Interrumpir tratamiento +IGF-1**
- Causa orgánica desconocida y ≥ 2 déficit: Interrumpir tratamiento +IGF-1**
- Causa orgánica desconocida y 1 déficit: Interrumpir tratamiento + IGF-1 + test de estímulo.

*excepto hipoplasia hipofisaria con neurohipófisis ectópica

**si IGF-1 normal se realizan test de estimulo

Se considerarán valores patológicos de GH los inferiores a 3 ng/ml en las pruebas de hipoglucemia insulínica y en el test de glucagón.

2.- Determinaciones complementarias

- Medir composición corporal.
- Densitometría ósea.
- Test de calidad de vida.

3.- Criterios de exclusión

3.1.- Criterios de exclusión absolutos

No está indicado el tratamiento con GH en caso de:

- Edad mayor o igual a 75 años.
- Pacientes con lesión hipotalámico-hipofisaria pendiente de intervención quirúrgica.
- Pacientes con lesión hipotalámico-hipofisaria intervenida quirúrgicamente, donde persisten restos tumorales susceptibles de tratamiento con radioterapia.
- Enfermedad cardiocirculatoria en fase aguda.
- Hepatopatía aguda o crónica descompensada.
- Insuficiencia renal crónica grave.
- Antecedentes de neoplasia maligna, con menos de 1 año de remisión.
- Enfermedad psiquiátrica grave.
- Embarazo y lactancia.
- Retinopatía diabética o no.
- Hipertensión intracraneal.
- Hiperplasia prostática sintomática.

3.2.- Criterios de exclusión relativos

Será necesario justificar el tratamiento con GH en caso de:

- Pacientes con lesión hipotalámica-hipofisaria intervenida quirúrgicamente, en la cual persisten restos tumorales tratados con radioterapia como mínimo un año antes o pequeños restos intrahipofisarios no susceptibles de tratamiento con radioterapia.
 - Diabetes mellitus.
 - Antecedentes de síndrome de túnel carpiano.
 - Antecedentes de cardiopatía actualmente compensada.
 - Antecedentes de hepatopatía, actualmente compensada.
 - Hipertensión arterial grave y/o no controlada.

4.- Criterios de seguimiento

La efectividad del tratamiento se valorará mediante:

- Normalización de los valores de IGF-I.
- Mejora de:
 - la puntuación del test de calidad de vida (solo 1º año).
 - la composición corporal. Se deberán realizar al año, a los 5, y a los 10 años.
 - la densitometría ósea. Se deberá realizar al inicio y a los 5 años.
 - Especificar déficits asociados.
-

5.- Dosis

La dosis inicial recomendada en las primeras 4 semanas de tratamiento es entre 0,15-0,3 mg/día, considerando la edad (dosis más alta en personas jóvenes).

Iniciar con dosis bajas con un aumento progresivo hasta conseguir una IGF-1 en P 25-75. Con estrógenos orales se suelen requerir dosis más altas.

Evaluar IGF-1 a los 2 meses, si precisa, aumentar 1-2 ng/kg cada 2 mes. Cuando IGF-1 sea normal, evaluar cada 6-12 meses.

Se recomienda en < 30 años: dosis entre 0,4-0,5 mg; 30-60 años: 0,3 mg y > 60 años: 0,1-0,2 mg/día.

La dosis de mantenimiento recomendada será aquella que mantenga los valores de IGF-I, entre el percentil 25 y 75 recomendados para su edad y sexo, sin que la dosis diaria sea superior a 1 mg/día.

En caso de síndrome del túnel carpiano, retención de líquidos o de otras manifestaciones de sobredosis, será necesario reducir a la mitad la dosis de hormona de crecimiento y reevaluar.

6.- Criterios de retirada

De forma general se establecen como criterios de retirada:

- Edad de 80 años.
- Ineficacia del tratamiento.
- Mal cumplimiento del tratamiento.
- Efectos adversos.