

# **ENDOCRINOLOGÍA**

## **PROTOCOLO DE ATENCIÓN PARA EL USO DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO**

# PROTOCOLO DE ATENCIÓN PARA EL USO DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

## INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (GH) se utilizó por primera vez como terapia a finales del año 1950 e inicio de la década de 1960, obteniéndose de la hipófisis de cadáveres. La cantidad de hormona disponible por esta vía era muy limitada y pocos pacientes la recibían. Los adolescentes que recibieron la hormona del crecimiento procedente de cadáveres presentaron la enfermedad de Creutzfeldt-Jakod, por lo que se discontinuó la GH obtenida por esta vía, dando paso a la hormona sintetizada por ingeniería genética empleada en la actualidad.

En 1995, la Food and Drug Administration (FDA), de Estados Unidos, aprobó el uso de la GH en deficientes de GH, insuficiencia renal crónica pretrasplante y síndrome de Turner. Además, se autorizó el uso en adultos con déficit de GH, adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) emaciados, síndrome de Prader-Willi con estatura baja, pequeños para la edad gestacional (SGA), estatura baja idiopática y alteración del gen shox.

La prevalencia de la deficiencia de la hormona de crecimiento se estima entre 1 en 3,500 y 1 en 4,000 niños. En aproximadamente la mitad de los niños con deficiencia de hormona de crecimiento (50%), la causa es (deficiencia de la hormona del crecimiento idiopática) desconocida.

El síndrome de Turner ocurre entre 1 a 1500 y 1 a 2500 nacimientos de niñas vivas. Si no se trata, las niñas con

síndrome de Turner tienen una estatura adulta final de los 136 a 147 cm. Las mujeres adultas con síndrome de Turner son, en promedio, 20 cm más bajas en estatura que otras mujeres adultas.

Los primeros casos de déficit de GH tratados en el país por Coen, Morla y otros (1986), correspondieron a tres miembros afectados de una misma familia y fueron tratados por una donación de la Universidad de Cornell, gracias a la colaboración de la doctora Julianne Imperato-McGinley.

La evaluación de la estatura final obtenida luego del uso de la GH durante décadas es controversial, debido a:

- Falta de criterios uniformes para definir al deficiente de GH.
- Variabilidad en las edades de los pacientes tratados.
- Usos de dosis diferentes de GH.
- Influencia del estirón puberal.
- Uso de esteroides sexuales.
- Resultados de investigaciones diferentes.
- Dificultades para establecer los límites entre normalidad y anormalidad.
- Corte arbitrario para definir el déficit de GH según test de estimulación.
- Dificultades para reproducir las pruebas de estimulación.
- Niños normales que presentan resultados de pruebas alterados.
- Niños afectados que pueden resultados de pruebas normales.
- Variabilidad en los métodos de laboratorio.

## **1. OBJETIVO**

Estandarizar el manejo en la práctica asistencial sobre el déficit de GH y su uso para la toma de decisiones por parte de los profesionales de los Servicios de Endocrinología.

## **2. EVIDENCIAS**

- a. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, publicada en diciembre del año 2006.
- b. Guías del ICSI (Institute for Clinical Systems Improvements), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), British Columbia Medical Association, Guía Clínica de la Comunidad Valenciana, Government Department of Human Services.
- c. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
- d. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 May. 49 p. (Technology appraisal guidance; no. 188). Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=23803&search=growth+hormone>
- e. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children, NICE technology appraisal guidance [TA188] May 2010. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/chapter/4-Evidence-and-interpretation>.

## **2. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

Médicos especialistas en Pediatría, Endocrinología y Endocrinología Pediátrica.

## **3. POBLACION DIANA**

Niños y niñas deficientes de GH y niñas afectadas por el síndrome de Turner.

## **4. CLASIFICACIÓN**

- Déficit de hormona de crecimiento
- Síndrome de Turner

## **5. DEFINICIÓN**

### **5.1 Déficit de hormona de crecimiento (DGH)**

La deficiencia de hormona de crecimiento se produce cuando la glándula pituitaria no la produce en cantidad suficiente, siendo esta la causa endocrina más común de estatura corta. Puede ocurrir como una deficiencia hormonal aislada o en combinación con deficiencias en varias hormonas de la pituitaria (panhipopituitarismo), tumores en el sistema nervioso central, irradiación craneal, traumas y generalmente idiopática. (Nota: favor de revisar esto en verde).

### **5.2 Síndrome de Turner**

Es un trastorno cromosómico que se caracteriza por la ausencia total o parcial de un cromosoma X en las niñas. Las dos características clínicas más comunes son baja estatura e insuficiencia ovárica. Las niñas con el síndrome de Turner no tienen

una deficiencia en la hormona del crecimiento humano, aunque pueden tener una relativa falta de sensibilidad a la hormona de crecimiento humano a causa de la haploinsuficiencia del gen homeobox que contiene de corta estatura.

### **5.3 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakod**

Denominada “la forma humana de la enfermedad de las vacas locas”, es un trastorno producido por una proteína llamada Prion, que conduce a una disminución rápida de la función mental y de los movimientos.

## **6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

### **6.1 Déficit de GH en recién nacidos**

- Hipoglucemia, convulsiones
- Micro pene
- Hiperbilirrubinemia conjugada prolongada
- Defectos de la línea media
- Hipotermia

### **6.2 Déficit de GH en niños**

- Retardo del crecimiento proporcionado
- Cabello fino
- Adiposidad troncal moderada
- Voz aflautada
- Cara de muñequito
- Retardo de la edad ósea
- Frente amplia
- Retardo de la dentición
- Acromicria

### **6.3 Síndrome de Turner**

- Linfedema periférico
- Cubitus valgus
- Cuello alado
- Cuarto metacarpiano corto
- Pelo en M en la nuca
- Tronco ancho
- Nevos
- Dedos fusiformes
- Paladar ojival
- Irregularidades en los dedos de los pies
- Baja talla
- Estrabismo
- Retraso puberal
- Trastornos de aprendizaje
- Teletelia
- Anomalías cardíacas o renales
- Depresión xifoide

## **7. CRITERIOS DE INCLUSION PARA EL USO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO**

### **7.1 Déficit clásico de hormona de crecimiento**

- a. Talla baja inferior a  $-2$  DE ( $< p3$ ) o por debajo de 1 DE de la talla media parental y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE.
- b. Velocidad de crecimiento disminuida por debajo de P10, para la edad ósea mantenida durante un mínimo de seis meses.
- c. Retraso de la maduración ósea en más de un año, en relación a la edad cronológica, salvo en el excepcional caso de asociación a pubertad precoz central secundaria a radioterapia.

- d. Edad ósea en niñas = 0 < 13 años y en niños = 0 < 14 años.

**Nota:** *En caso de manifestación clínica de déficit de HC en época neonatal (hipoglucemia), no es necesario cumplir criterios auxológicos.*

### 7.1.2 Determinaciones analíticas

- a. Test farmacológicos de secreción de HC < 10 ng/ml.

**Nota:** *serán realizados al menos dos test farmacológicos de secreción de HC, con distintos estímulos, indicando el estadio puberal.*

En aquellos pacientes en edad puberal y sin signos de gonadarquia, solo se considerarán negativas las pruebas de secreción de HC, si han sido realizadas tras primación esteroidea: varones con propionato de testosterona 25 mg/día I.M, durante cinco días y mujeres con etinilestradiol 100 mcg por día, durante tres días.

- b. T4 libre.  
c. IGF-1 e IGFBP3.  
d. Marcadores de enfermedad celíaca.  
e. Otras determinaciones hormonales a juicio del facultativo.  
f. Una vez confirmado el déficit de HC, se realizará una resonancia magnética de la zona hipotálamo-hipofisiaria.

## 7.2 Síndrome de Turner

- a. Datos clínicos propios del síndrome.



- b. Cariotipo característico y sus variantes.
- c. IQ normal o limítrofe.
- d. Edad = o > de 2 años.
- e. Estatura baja.
- f. Velocidad de crecimiento < p10.
- g. Edad ósea = o < 12 años.

## **8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL USO DE LA GH EN PACIENTES DEFICIENTES Y CON SÍNDROME DE TURNER**

- Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
- Enfermedad crónica o sistémica.
- Displasia ósea.
- Diabetes mellitus insuficientemente controlada.
- Proceso tumoral activo.
- Enfermedad aguda en fase crítica.
- Patología asociada al retraso de crecimiento, no resuelta en el momento de solicitud de tratamiento con HC.
- Edad ósea de 13 en las niñas y 14 en los niños.
- No adherencia al tratamiento.
- Uso indebido de la medicación.

## **9. TRATAMIENTO**

### **9.1 Dosis recomendada**

#### **a. Deficiencia de GH**

- La dosis se calculará en función del peso: 0,025-0,035 mg/kg por día.
- En caso de obesidad, se hará en función de la superficie corporal: 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> SC por día.

**b. Síndrome de Turner.**

El cálculo de la dosis se efectuará en esta patología únicamente referida a la superficie corporal:

1.4 mg/m<sup>2</sup> SC por día.

**9.2 Seguimiento al tratamiento**

**9.2.1 Criterios de seguimiento anual**

**a. Datos auxológicos:**

- Talla, peso e IM.
- Velocidad de crecimiento.
- Edad ósea actualizada.
- Predicción de talla adulta, si es realizable.
- Estadio puberal.
- Gráfica de talla (no es suficiente la de velocidad de crecimiento).

**b. Datos analíticos:**

- T4 libre.
- IGF-1 e IGFBP3.
- Glicemia, hemoglobina glicosilada.

**9.2.2 Criterios de eficacia del tratamiento farmacológico con GH en edad infantil**

- a. Normalización de los valores de IGF-1.
- b. Después del primer año de tratamiento con GH, la tasa de crecimiento tiene que haber aumentado 3 cm por año respecto a la que tenía el año anterior sin tratamiento.
- c. En el segundo año de tratamiento, la tasa de crecimiento anual tiene que ser como mínimo de 6 cm por año.

- d. A partir del tercer año de tratamiento, el paciente tiene que experimentar un crecimiento adecuado a su edad, sexo y desarrollo puberal.

## **10. CRITERIOS PARA LA FINALIZACIÓN DEL USO DE LA GH**

- Por decisión del paciente.
- No adherencia a la terapia.
- Uso indebido de la medicación.
- No respuesta al tratamiento.
- Aparición de complicaciones por uso de la hormona que puedan poner en riesgo la vida de paciente.
- Cierre de las epífisis.

## **11. MEDICAMENTOS UTILIZADOS**

En República Dominicana, solo cuatro preparaciones de somatropina están disponibles: Genotropin, Humatrope, Norditropin y Saizen.

Cada uno de estos fármacos es producido con la tecnología de ADN recombinante y tiene una secuencia idéntica a la de la hormona de crecimiento humana producida por la glándula pituitaria.

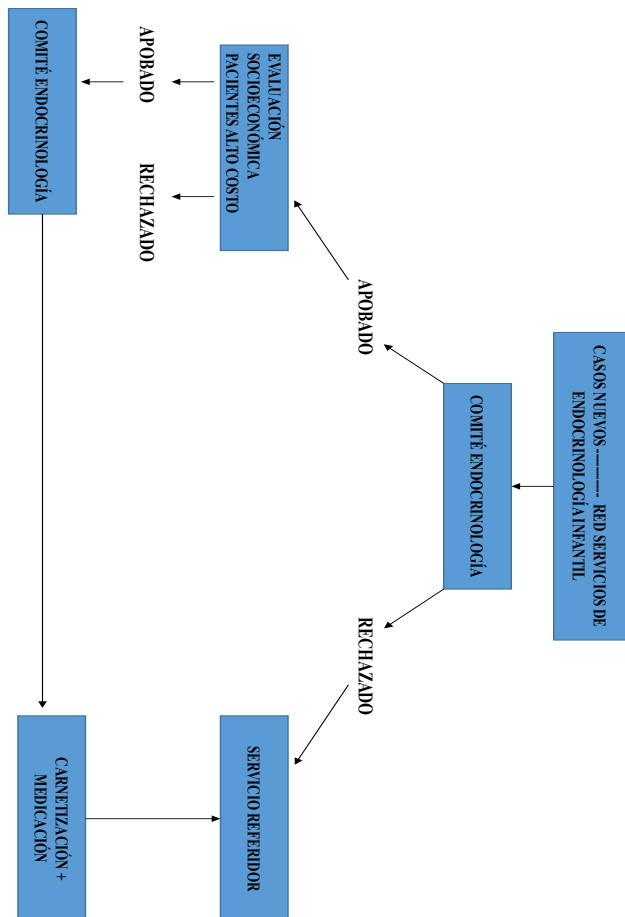
### **11.1 Efectos secundarios:**

Dolor de cabeza, problemas visuales, náuseas y vómitos, hiperglucemia, retención de líquidos (edema periférico), artralgia, mialgia, síndrome del túnel carpiano, parestesia, formación de anticuerpos, hipotiroidismo, reacciones en el sitio de inyección, epifisiolisis de la cabeza del fémur, la hipertensión intracraneal idiopática, tumores malignos.

## **12. INFORMACIÓN A LOS PADRES O TUTORES**

- a. Riesgos en el uso de GH.
- b. Complicaciones y eventos no deseados.
- c. Información sobre usos no aprobados.
- d. Procedimiento de consentimiento informado.
- e. Políticas del Comité de Endocrinología para la inclusión.
- f. Criterios de exclusión.
- g. Toda información relevante.

### 13. FLUJOGRAMA DE CASOS QUE SOLICITAN HORMONA DEL CRECIMIENTO



## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento. Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Argentina Ministerio de Salud. Arch Argent Pediatr 2014;112(1):89-95 / 89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.89>.
2. Abordaje diagnóstico y Seguimiento del Paciente Pediátrico con Talla Baja. México. Secretaria de Salud, 2011. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
3. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):3990-3.
4. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone Therapy for children and adolescents. Endocr Dev 2010; 18:92-108.
5. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010; 14(42):1-209.

6. Gutin L, Collier S, Bakalov VK, Bondy C. Trends in GH use in a Turner Syndrome natural history study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9(Suppl 2):725-7.
7. Michael B. Ranke A, Anders Lindberg B, Primus E, et al. Cutfield Maithe Tauber David Dunger Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr* 2013; 79:51-67.
8. Morla E , Coen J, Gautier T , Ditren L , Ceballos H: Deficiencia de Hormona del Crecimiento en dos Familias. *Arch Dom Ped* 1986; 22 : 3 : 175 -177.

## ANEXOS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

#### EL PACIENTE QUE FIGURA EN EL PRESENTE DOCUMENTO:

NOMBRE Y APELLIDOS: \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

#### O SU REPRESENTANTE LEGAL (En caso de incapacidad)

NOMBRE Y APELLIDOS: \_\_\_\_\_

CÉDULA \_\_\_\_\_ Indicar relación (padre, madre,  
tutor legal) \_\_\_\_\_

#### DECLARA QUE HA SIDO INFORMADO POR EL MÉDICO

NOMBRE Y APELLIDOS \_\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_ COLEGIADO \_\_\_\_\_ CÉDULA \_\_\_\_\_

ESPECIALISTA EN \_\_\_\_\_

PUESTO DE TRABAJO \_\_\_\_\_

HOSPITAL \_\_\_\_\_

#### DEL DIAGNÓSTICO

\_\_\_\_\_ y del tratamiento  
farmacológico con hormona de crecimiento, con la siguiente:

#### POSOLOGÍA Y DURACION DEL TRATAMIENTO

CASAFARMACÉUTICA \_\_\_\_\_

POSOLOGÍA (indicar: vía dosis y frecuencia diaria) \_\_\_\_\_

DURACION PREVISTA DEL TRATAMIENTO \_\_\_\_\_ AÑOS



## **Y DE LA: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO.**

Hay mejoría de la talla final pero existe la posibilidad de que no haya respuesta al tratamiento.

## **ASÍ COMO DE LOS RIESGOS Y MOLESTIAS SIGUIENTES: DESCRIPCIÓN DE EVENTUALES RIESGOS, INCONVENIENTES Y CONSECUENCIAS (Véase prospecto anexo).**

Puede aparecer dermorreacción transitoria en el lugar de la inyección. Durante el tratamiento con hormona de crecimiento puede desarrollarse un estado de hipotiroidismo subclínico transitorio.

Ocasionalmente, puede aparecer hipertensión craneal benigna (dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos y edema de papila). Igualmente, existe el riesgo de hiperglucemia y glucosuria. En estos casos, pueden ser necesarias exploraciones complementarias, medicación adicional y, si procede, suspensión del tratamiento o modificación de las dosis de éste. Se han descrito casos de desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur, el cual es detectado por la aparición de cojera.

Se han descrito casos de apnea del sueño y muerte súbita en pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con hormona de crecimiento, así como aparición o súbita acentuación de la alineación de la columna vertebral.

En pacientes con alteración del gen SHOX, existe la posibilidad de amplificación de deformidades corporales, aparentes o no, en el momento del inicio del tratamiento. Se trata de un efecto variable, no previsible sobre el crecimiento.

En el caso de insuficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un proceso tumoral o a su tratamiento, existe el riesgo de reactivación y recaída de la tumoración, dependiendo este riesgo de las características de la enfermedad de base. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar esta eventualidad. Se han comunicado casos muy raros de leucemia y tumores en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con hormona de crecimiento. Los pacientes con sobredosificación crónica pueden adquirir rasgos acromegaloides.

**DESCRIPCION DE RIESGOS PERSONALIZADOS Y MOLESTIAS PROBABLES** (Información del médico respecto a las circunstancias particulares del paciente)

---

---

---

**Declaración del paciente:**

Tras recibir esta información, el paciente, o su representante legal cuando corresponda, DECLARA:

- Haber recibido la información del médico acerca de los riesgos personalizados del tratamiento y de alternativas al mismo y haber leído el prospecto de la especialidad farmacéutica.
- Estar satisfecho con la información recibida y haber obtenido aclaración del facultativo sobre las dudas planteadas.
- Otorgar su consentimiento para someterse al tratamiento con hormona de crecimiento, y de inclusión de sus datos de filiación y diagnóstico en el fichero de pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento.
- Conocer la posibilidad de revocar el consentimiento dado, en cualquier momento, sin expresión de causa.

**RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE:**

Se le informa de que sus datos personales serán incorporados y tratados en el fichero automatizado del censo de pacientes evaluados por la Comisión Nacional para Uso de la Hormona de Crecimiento en Pediatría, gestionado por el Ministerio de Salud, con fines exclusivamente de evaluación de estos tratamientos.

En cualquier caso, podrá ejercitar sus derechos de acceso, cancelación y rectificación en los términos descritos en este documento, dirigiendo una petición escrita al Responsable del Ministerio de Salud.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_

EL PACIENTE \_\_\_\_\_ EN CASO DE INCAPACIDAD,  
EL MÉDICO \_\_\_\_\_ SU REPRESENTANTE  
LEGAL,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

### **REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO**

El paciente abajo firmante, revoca el consentimiento otorgado al médico Dr. \_\_\_\_\_

No. Colegiado \_\_\_\_\_ para el tratamiento con hormona de crecimiento. En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_

Firma el paciente o representante legal y el médico

**Firmas:**

Servicios de Endocrinología Pediátrica de la Red de Salud del Ministerio de Salud Pública, los cuales deben llegar los casos de solicitud de la hormona del crecimiento a la dirección del Programa de Alto Costo.

**HOSPITAL INFANTIL DR. ROBERT REID CABRAL**

1. DRA. CARMEN ROSARIO---CEL. 829-922-4358
2. DRA. ROSARIO ALMANZAR---CEL. 809-307-0202

**HOSPITAL INFANTIL DR. ARTURO GRULLÓN, SANTIAGO**

3. DRA. ÁNGELA MATOS IMBERT---CEL. 809-854-3397
4. DRA. LOURDES RUIZ---829-852-2211

**HOSPITAL PLAZA DE LA SALUD**

5. DRA. CARMEN ROSARIO---CEL. 829-922-4358
6. DRA. LUNISOL RIVERA---CEL. 809-297-8098

**HOSPITAL DR. MARCELINO VÉLEZ SANTANA**

7. DRA. THARSYS HERNÁNDEZ---CEL. 809-879-9223

**HOSPITAL CENTRAL DE LAS FF.AA.**

8. DRA. PATRICIA MARTÍNEZ---CEL. 809-815-7744

**HOSPITAL DR. HUGO MENDOZA**

9. DRA. PATRICIA MARTÍNEZ---CEL. 809-815-7744

**HOSPITAL DR. RODOLFO DE LA CRUZ LORA**

10. DRA. ANA TERESA TORRES---CEL. 829-314-6847