

ANEXOS

ANEXO 1

Indicaciones y pautas del tratamiento con hormona del crecimiento (GH) aprobadas por el Comité Asesor de la hormona del crecimiento y sustancias relacionadas para individuos con síndrome de Prader-Willi (SPW).



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

6. Alteración del estudio de polisomnografía que sugiera apnea del sueño.
7. Aquellos casos en los que la maduración ósea no justifique el beneficio de tratamiento.

C. Dosis recomendada

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

Inicial:

mg/m ² /día sc
0.5 – 1.0

Dosis máxima: 2,7 mg/día

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

Se valorará anualmente la eficacia del tratamiento, tanto en la dinámica del crecimiento como en la composición corporal.

1. Criterios auxológicos (adjuntar “Gráfica de crecimiento”).

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas.

- 2.1. T4 libre y TSH.



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

2.4. Test de tolerancia a la glucosa.

2.5. Perfil lipídico.

3. Composición corporal y comparación con la previa.

4. Estudio radiológico de la columna dorso-lumbar pósterio-anterior.

E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación

- *Genotonorm Miniquick® y Genotonorm Kabipen®*
- *Omnitrope®*

Anexo 2

Criterios para la utilización racional de la GH en adultos. También aprobado por el Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas en España.



SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

I. 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, los medicamentos con principio activo somatotropina (hormona de crecimiento) están calificados como de uso hospitalario, por lo que su prescripción sólo puede ser efectuada por un especialista en Endocrinología de un centro hospitalario, con acreditada experiencia en la evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con déficit de HC, y su dispensación se realizará en los Servicios de Farmacia de los hospitales, según modelos de prescripción específica.

II. INDICACIÓN

1. 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:

- ✓ déficit múltiple de hormonas hipofisarias con mutación demostrada en algunos de los siguientes genes: POU1F1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4 y OTX2.
- ✓ deficiencia aislada de HC con mutación demostrada en los genes GH1 o GHRH-R, y las mutaciones con deficiencia de HC en el gen RNPC3 (mutaciones en heterocigosis compuesta con alteración del esplicisoma menor).
- ✓ pacientes diagnosticados durante la infancia de deficiencia de hormona del crecimiento asociada con otras dos deficiencias hormonales de la adenohipófisis, diferentes a la deficiencia de prolactina.



SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

2. 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 (2 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 III.

3. 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.

4. COMIENZO EN ANCIANOS

En general, no se recomienda iniciar tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes de más de 60 años. Sin embargo, en determinados casos en los que se considere que el tratamiento será beneficioso para el paciente, podrá iniciarse tras una discusión con el paciente de los beneficios esperados y los potenciales riesgos.

El tratamiento con hormona del crecimiento es indefinido siempre que se mantengan los beneficios y no aparezcan efectos adversos. Se recomienda individualizar cada caso, consensuando con el paciente la continuidad de su tratamiento más allá de los 70 años.

III. DIAGNÓSTICO

1. 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. En el déficit severo de hormona del crecimiento del adulto se emplea el umbral de 3 ng/ml. En la etapa de transición desde la infancia, se considera que existe un déficit severo cuando el resultado de HC post-estímulo es ≤ 5 ng/ml, siendo no deficitario un resultado de HC > 5 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 efectos 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.

2. 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 (tumores hipotálamo-hipofisarios, otros tumores que afecten a la silla turca o bien a las zonas paraselar, supra o infraselar). En el caso de irradiación craneal, cualquiera que afecte al área hipotálamo-hipofisaria, con independencia del tipo de tumor para el que se aplica, podría provocar un hipopituitarismo y, por tanto, una deficiencia de GH, por el efecto de la radiación.
 - 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.



SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

- El límite de edad para iniciar un estudio diagnóstico será de 60 años, salvo que, tras valoración individualizada y consentimiento del paciente, se estime que los beneficios esperables superan los potenciales riesgos

3. DETERMINACIÓN DE HORMONA DE 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, salvo en periodo de transición desde la infancia, en el que el límite para diagnosticar la deficiencia será 5 ng/ml.

4. PRUEBAS RECOMENDADAS PARA EL ESTÍMULO DE LA HORMONA DE 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). Obligatoria 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
 - ✓ <4 ng/ml para índice de masa corporal >30



SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

5. DETERMINACIÓN DE IGF-1

Se realizará determinación de IGF-1, 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.

6. PRUEBAS DE CALIDAD DE VIDA

Será necesario realizar el cuestionario de calidad de vida QoL-AGHDA, como específico de la deficiencia de HC de forma obligatoria, sin perjuicio de añadir otras pruebas complementarias, si así se considera, como el cuestionario de calidad de vida genérico de Nottingham. Para su valoración se indicará en el protocolo el tipo de cuestionario y las respuestas positivas y totales de cada cuestionario. **No es necesario adjuntar fotocopias de los cuestionarios realizados por el paciente.**

IV. 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, y no está controlada con tratamiento médico.



SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

- Enfermedad cardiocirculatoria, descompensada o en fase aguda.
- Hepatopatía severa.
- Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ de superficie corporal).
- Enfermedad maligna activa.
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Retinopatía (diabética o de otro tipo) preproliferativa o proliferativa, activa y no tratada.
- Hipertensión intracraneal.
- Pacientes críticamente enfermos.
- Durante el embarazo o la lactancia.
- Hipersensibilidad a la HC o a alguno de los excipientes del preparado.

V. PROTOCOLOS

Las solicitudes de tratamiento al Comité Asesor deben realizarse cumplimentando los protocolos de inicio o de seguimiento que se pueden encontrar en la página web del Ministerio de Sanidad, en la sección del Comité Asesor de Hormona de Crecimiento, (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/home.htm>), y que contienen todos los parámetros a evaluar en los que se basan los criterios de autorización y renovación de los tratamientos.

Así mismo, debe adjuntarse junto con el protocolo de inicio, el consentimiento informado del paciente debidamente cumplimentado, y que también está disponible en el mismo sitio web. En el caso de los pacientes que fueron diagnosticados de deficiencia aislada de HC durante la infancia, y aceptados para tratamiento por el Comité Asesor correspondiente, deben adjuntar un nuevo consentimiento informado junto con la solicitud de tratamiento en adultos.



SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

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.

VI. DOSIS

1. DOSIS INICIAL

En adultos, durante las primeras 4 semanas: 0,15 a 0,3 mg/día, en inyección subcutánea, al acostarse.

La dosis inicial máxima será de 0,5 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 con 0,2 mg/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.

2. DOSIS DE MANTENIMIENTO

No podrá exceder de 1 mg/día, exceptuando pacientes en periodo de transición, en los que la dosis final puede llegar a 1,4 mg/día en mujeres.

VII. CONTROL 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 el 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.



SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

VIII. CRITERIOS DE SEGUIMIENTO

1. EFECTIVIDAD

Para controlar la efectividad del tratamiento, anualmente se enviará al Comité Asesor el protocolo de seguimiento para su evaluación. 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 la puntuación de los cuestionarios 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.

2. 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 adversos, con comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia y al Comité Asesor, así como la presencia o no de otras patologías asociadas.

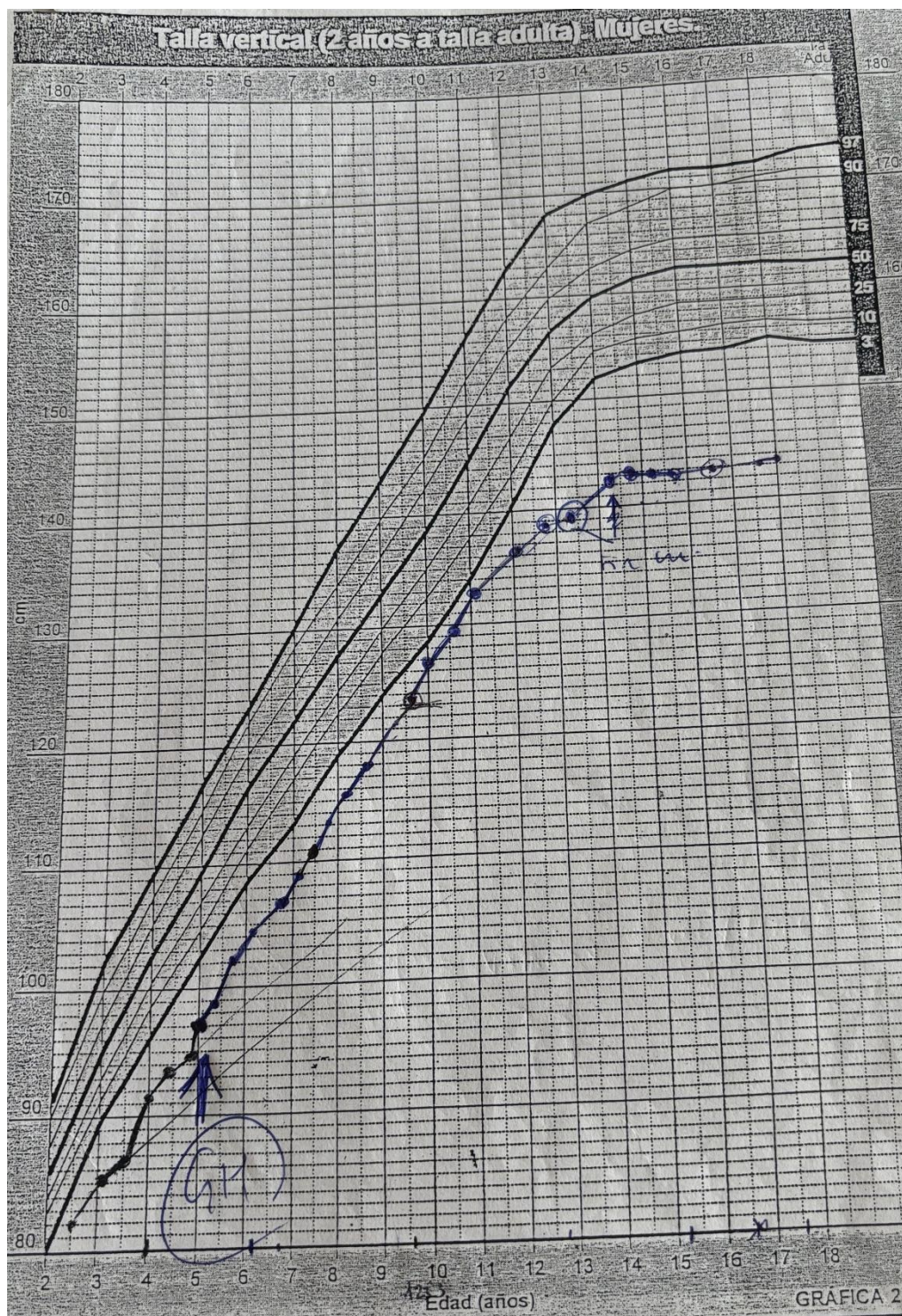
IX. MEDICAMENTOS

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

- Genotonorm Kabipen® y Genotonorm Miniquick®

Anexo 3

Tabla vertical sobre la progresión de la talla en la paciente con SPW desde los 2 hasta los 18 años.



Anexo 4

Tabla sobre la evolución del peso en la paciente con SPW desde los 3 hasta los 18 años.

