

Artículo especial

Protocolo unificado de utilización de la hormona del crecimiento en pacientes adultos deficitarios

GRUPO GH DE LA SEEN:

J. GIRBÉS^a, C. VARELA^b, S. WEBB^c, A. LEAL^d, A. SANMARTÍ^e,
R. GARCÍA-MAYOR^f, E. TORRES^g, L. IRIGOYEN^h y S. MONEREOⁱ

Servicio de Endocrinología. ^aHospital Arnau de Vilanova. Lleida. ^bHospital Ramón y Cajal. Madrid. ^cHospital Sant Pau. Barcelona. ^dHospital Virgen del Rocío. Sevilla. ^eHospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. (Barcelona). ^fHospital Xeral Vigo. (Pontevedra). ^gHospital Clínico. Granada. ^hHospital General Santiago Apóstol. Vitoria. (Álava). ⁱHospital Universitario de Getafe. (Madrid). España.

En este artículo se especifica el protocolo unificado de utilización de hormona de crecimiento en pacientes adultos deficitarios: indicaciones para el inicio de tratamiento, diagnóstico bioquímico de la deficiencia de GH, contraindicaciones al tratamiento, dosis recomendadas y seguimiento.

UNIFIED PROTOCOL FOR THE USE OF GROWTH HORMONE (GH) IN GH-DEFICIENT ADULTS

In this paper, we present the unified protocol for growth hormone therapy in adult patients with GH deficiency: treatment indications, biochemical diagnosis of GH deficiency, contraindications, recommended doses and follow-up.

Key words: Growth hormone. GH. Adults with GH deficiency. Hypothalamic-pituitary dysfunction. Insulin-induced hypoglycemia. GHRP-6. IGF-1. GH treatment.

INDICACIONES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO

1. Pacientes adultos con deficiencia grave de hormona del crecimiento (GH), causada por una enfermedad hipotálamo-hipofisaria, y asociada a otro déficit que no sea el de prolactina (PRL). Antes de valorar el inicio del tratamiento con GH, deberán estar adecuadamente sustituidas las otras deficiencias hormonales hipofisarias (excepto PRL). Los pacientes deberán ser diagnosticados como se indica en el apartado correspondiente.

2. Pacientes diagnosticados en la infancia de deficiencia aislada de GH de origen hipotálamo-hipofisario. Estos casos deberán ser revaluados y su deficiencia de GH confirmada, en la edad adulta, como se indica en el apartado correspondiente.

3. Pacientes diagnosticados de déficit de GH por delección del gen de GHRH, del receptor de GHRH y del gen de GH.

4. Pacientes diagnosticados durante la infancia de deficiencia de GH de origen hipotálamo-hipofisario asociada a deficiencia de alguna otra hormona hipofisaria. Estos casos no necesitarán ser revaluados.

Correspondencia: Dra. Susana Monereo.
Secretaría SEEN.

Rodríguez Marín, 88, 2.º E. 28016 Madrid. España.
Correo electrónico: seen@arrakis.es

Manuscrito recibido el 14-10-2002; aceptado para su publicación el 18-11-2002.

Palabras clave: Hormona del crecimiento. GH. Adultos deficitarios. Enfermedad hipotálamo-hipofisaria. Hipoglucemia insulínica. GHRP-6. IGF-1. Tratamiento GH.

Todas las evidencias actuales demuestran que el tratamiento con GH en adultos debe ser contemplado como cualquier otra terapia hormonal sustitutiva, sin ninguna limitación basada en la edad del paciente. Según los datos actualmente disponibles, no ha aumentado la incidencia de neoplasias en los casos tratados, siendo ésta similar a la de la población general.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE LA DEFICIENCIA DE GH

Para el diagnóstico de déficit grave de GH en el adulto se practicará una prueba de estímulo farmacológico de GH y se determinará IGF-1. En el déficit aislado de inicio en la infancia se deberán realizar dos pruebas de estímulo farmacológico de GH más la determinación de IGF-1.

En la determinación de IGF-1, se hará constar el método de medida y el rango de normalidad ajustado a la edad. La normalidad de IGF-1 no descarta una deficiencia de GH. Tampoco un valor bajo de IGF-1 basta para probar una deficiencia de GH.

En la determinación de GH se hará constar también el método de medida y el rango de normalidad. Se considerará que existe deficiencia grave de GH cuando el máximo valor de la misma, tras un estímulo adecuado, sea igual o inferior a 3 ng/ml (determinada por IRMA con el estándar 88/624, 1 mg = 3 U).

Si se utilizase como estímulo GRHP6+GHRH, el máximo valor de GH deberá ser igual o inferior a 15 ng/ml (IRMA, IRP 88/624).

PRUEBAS RECOMENDADAS

De primera línea: hipoglucemia insulínica. Es la única prueba validada en el adulto aunque tiene unas contraindicaciones bien conocidas. Deberán aportarse las concentraciones de glucosa durante la misma.

De segunda línea. Cualquier otro estímulo farmacológico internacionalmente admitido (glucagón, GHRP6+GHRH, GHRH, L-Dopa, arginina si se dispone de ella). Se desaconseja el empleo de la prueba de clonidina.

CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad tumoral hipotálamo-hipofisaria no controlada.
- Enfermedad maligna activa.
- Hipertensión intracraneal.
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.
- Hipersensibilidad a la GH o alguno de los excipientes del preparado.

Debido a la producción de GH por la placenta se recomienda suspender su administración a partir del se-

gundo trimestre de gestación.

DOSIS DE GH RECOMENDADAS

Dosis inicial para las 4 primeras semanas: 0,15-0,3 mg/día (0,45-0,9 U/día), administrada por inyección subcutánea, al acostarse. Dosis inicial máxima: 0,5 mg/día y 0,046 mg/kg/semana. La dosis de inicio tendrá en cuenta la edad, el sexo y la vía de administración de tratamiento estrogénico, en su caso.

Dosis de mantenimiento. En general, no superior a 1 mg/día.

Se recomienda ajustar mensualmente la dosis, al menos durante los 3 primeros meses, dependiendo de las concentraciones de IGF-1, que deberán mantenerse dentro del rango de la normalidad ajustado para la edad.

En caso de aparición de efectos secundarios, como retención hídrica, síndrome del túnel carpiano, artralgias, hiperglucemia, hipertensión intracraneal benigna, etc., se recomienda reducir la dosis a la mitad o suspender el tratamiento, haciendo una revisión entre una y dos semanas después.

SEGUIMIENTO

El seguimiento será realizado por el especialista. Periódicamente, se enviará al comité correspondiente un informe de la situación del tratamiento con GH (anexo 2).

La seguridad del tratamiento se valorará por la posible aparición de efectos secundarios y otras enfermedades asociadas, que se comunicarán al Sistema Español de Farmacovigilancia y al Comité Asesor.

PROTOCOLOS

Las variables a evaluar, en las que se basan los criterios de autorización y renovación del tratamiento, se especifican en los modelos adjuntos.

Anexo 1: Protocolo de solicitud de inicio de tratamiento.

Anexo 2: Protocolo de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:703-13.
Bengtsson BA, Johannsson G, Shalet SM, Simpson H, Sonnen PH. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:933-42.
Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.

Girbés J, et al. Protocolo unificado de utilización de la hormona del crecimiento en pacientes adultos deficitarios

- Díez JJ. El síndrome de deficiencia de hormona del crecimiento en adultos: criterios actuales para el diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2000;114:468-77.
- Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001;22:425-50.
- Le Roith D. Although both rhGh and rhIGF-I have the potential to provide clinical benefit, each also has the potential to produce unwanted side-effects. *Growth Horm IGF Res* 1999;9:83-4.
- Popovic V, Pekic S, Simic M, Damjanovic S, Micic D, Diéguez C, et al. Physical activity or food intake prior to testing did not affect the reproducibility of GH secretion elicited by GH releasing hormone plus GH-releasing hexapeptide in normal adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:89-94.
- Rahim A, Toogood A, Shalet SM. The assessment of growth hormone status in young males using a variety of provocative agents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:557-62.
- Sanmartí A. Características clínicas y tratamiento con hormona del crecimiento en la persona mayor con déficit adquirido en la edad adulta. *Endocrinol Nutr* 2002;49:13-5.
- Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev*

1. HOJA DE FILIACIÓN

N.º EXPEDIENTE: _____ FECHA DE ALTA: _____

N.º DE TARJETA SANITARIA _____ N.º DE LA S.S. _____

DATOS DEL PACIENTE

1.er APELLIDO _____ 2.º APELLIDO _____

NOMBRE _____

FECHA DE NACIMIENTO ____ / ____ / ____

SEXO (1. Varón. 2. Mujer)

DIRECCIÓN _____

LOCALIDAD _____ CÓDIGO POSTAL _____

PROVINCIA _____ TELÉFONO (____) _____

DATOS DEL CENTRO:

CÓDIGO DEL CENTRO HOSPITALARIO _____

CENTRO HOSPITALARIO DE REFERENCIA (1): _____

DIRECCIÓN: _____

LOCALIDAD _____ DISTRITO POSTAL: _____

TELÉFONO: (____) _____

SERVICIO/SECCIÓN: _____

MÉDICO: _____

FIRMA DEL MÉDICO QUE HACE LA PROPUESTA.

FECHA DE LA FIRMA (2) _____

CONCLUSIONES:

ESTADO DE LA PETICIÓN:

SITUACIÓN DEL PACIENTE;

1. Apto
2. No apto temporal
3. No apto definitivo

FECHA. _____

REVISIÓN:

1. Anual
2. Quinquenal

Anexo 1. Protocolo para la utilización de la hormona del crecimiento en adultos deficitarios.

2. HISTORIA DE LA DEFICIENCIA DE GH

2.1. Fecha del diagnóstico (año): _____

2.2. Etiología de la deficiencia

2.2.1. Tumor hipotálamo-hipofisario o su tratamiento.

- Craneofaringioma
- Germinoma (pinealoma)
- Adenoma funcionante, secretor de: _____
- Adenoma no funcinante
- Astrocytoma
- Glioma
- Ependimoma
- Meduloblastoma
- Tumor indiferenciado
- Otros (especificarlos): _____

2.2.2. Otras etiologías

- Cirugía (otra que no sea la hipofisaria)
- Irradiación (otra que no sea la del tratamiento tumoral)
- Traumatismo
- Displasia septo-óptica
- Enfermedad de Sheehan
- Silla turca vacía
- Quiste aracnoideo
- Otras (especificarlas): _____

2.3. Deficiencias hormonales asociadas

	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Déficit de FSH/LH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Déficit de TSH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Déficit de ACTH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Déficit de ADH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

2.4. Tratamiento del tumor craneal

Cirugía	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Fecha
Transcraneal	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_____
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_____
Transesfenoidal	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_____
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_____
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_____
Dosis Gy	Rads		_____

2.5 Otras enfermedades de interés	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, por favor especifique,		
<input checked="" type="checkbox"/> Hipertensión		
<input checked="" type="checkbox"/> Coronariopatía		
<input checked="" type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular		
<input checked="" type="checkbox"/> Artropatía		
<input checked="" type="checkbox"/> Fracturas óseas		
<input checked="" type="checkbox"/> Diabetes mellitus		
<input checked="" type="checkbox"/> Síndrome del túnel carpiano		
<input checked="" type="checkbox"/> Dislipemia		
<input checked="" type="checkbox"/> Neoplasia maligna		
<input checked="" type="checkbox"/> Enfermedad psiquiátrica		
<input checked="" type="checkbox"/> Otras _____		

2.6. Antecedentes farmacológicos

2.6.1. Sustitutivo hormonal

Nombre genérico o comercial	Dosis	Fecha de inicio
Testosterona _____	_____	_____
Estrógenos _____	_____	_____
Gestágenos _____	_____	_____
Tiroxina _____	_____	_____
Glucocorticoides _____	_____	_____
DDAVP _____	_____	_____
Gonadotropinas _____	_____	_____

2.6.2. Otros tratamientos (especificarlos)

Nombre genérico o comercial	Dosis	Fecha de inicio
.....	_____	_____
.....	_____	_____
.....	_____	_____
.....	_____	_____
.....	_____	_____
.....	_____	_____

2.7. Tratamiento previo con GH

En caso afirmativo:

Inicio _____	Edad _____
Finalización _____	Edad _____
Inicio _____	Edad _____
Finalización _____	Edad _____
Inicio _____	Edad _____
Finalización _____	Edad _____

2. EXPLORACIÓN FÍSICA

Fecha _____

Peso _____ kg

Talla _____ cm

Frecuencia cardíaca _____ min

Índice de masa corporal _____ kg/m²

Presión arterial sistólica _____ mmHg

Presión arterial diastólica _____ mmHg

Perímetro de cintura _____ cm

Perímetro de cadera _____ cm

Índice cintura/cadera _____

4. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

4.1. IGF-1:

Resultado	Unidades	Método	Fecha
_____	_____	_____	_____

Función hipofisaria sustituida Sí No

4.2. Determinación de GH:

4.2.1. Hipoglucemia insulínica Fecha _____

Resultado	Unidades	Método (estándar 88/624)
-----------	----------	--------------------------

GH basal: _____

“Pico” GH: _____

Glucemia basal: _____

“Nadir” glucemia: _____

Función hipofisaria sustituida Sí No

4.2.2. Otras (pruebas de segunda línea)

Especificar: _____ Fecha _____

Resultado	Unidades	Método (estándar 88/624)
-----------	----------	--------------------------

GH basal: _____

“Pico” GH: _____

Función hipofisaria sustituida Sí No

4.3. Otras determinaciones hormonales (es recomendable que coincidan con la fecha de la prueba de estimulación)

	Resultado	Unidades	Fecha
T4 libre	_____	_____	_____
T3 libre	_____	_____	_____
Cortisol	_____	_____	_____
Estradiol	_____	_____	_____
Testosterona libre	_____	_____	_____
Testosterona total	_____	_____	_____
PRL	_____	_____	_____

4.4. Análisis generales

	Resultado	Unidades	Fecha	¿Normal?
Creatinina	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
AST(GOT)	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
ALT (GPT)	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Glucemia	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
HbA _{1c}	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Colesterol total	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
LDL	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
HDL	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Lp(a) (optativa)	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Triglicéridos	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Leucocitos	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hemoglobina	_____	_____	_____	Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

4.5. Otras exploraciones (opcionales)

4.5.1. Marcadores bioquímicos óseos

Nombre	Resultado	Unidades	Método	Fecha
.....	_____	_____	_____	_____
.....	_____	_____	_____	_____
.....	_____	_____	_____	_____
.....	_____	_____	_____	_____

4.5.2. Densitometría (método) Fecha _____

	MBD (g/cm ²)	T-score	Z-score
L ₂ L ₄	_____	_____	_____
C. femoral	_____	_____	_____
Trocánter	_____	_____	_____
T. Ward	_____	_____	_____

4.5.3. Impedanciometría (método) Fecha _____

Masa grasa	_____	kg
Masa magra	_____	_____
Agua corporal total	_____	_____

4.5.4. Ecocardiograma (método) Fecha _____

Resultado: _____

4.5.6. Prueba de esfuerzo (método) Fecha _____

Resultado: _____

4.5.7. Otros (especificar);

Método Fecha

5. EXPLORACIONES MORFOLÓGICAS COMPLEMENTARIAS

5.1. RMN.

La RMN deberá estar realizada dentro del año previo a la solicitud y después de un período mínimo de 6 meses desde la finalización de la cirugía y/o radioterapia

Fecha _____

Resultado: _____

5.2. Campimetría Fecha _____

Resultado: _____

5.3. Fondo de ojo Fecha _____

Resultado: _____

6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA

6.1. Método	Puntuación	Fecha
AGHDA	_____	_____
PSN	_____	_____
Otros	_____	_____
.....	_____	_____
.....	_____	_____
.....	_____	_____

7. ¿PRESENTA EL PACIENTE ALGUNA CONTRAINDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON GH?

Absolutas:

- | | |
|---|--|
| Enfermedad maligna activa | <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| Hipertensión intracraneal | <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa | <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| Hipersensibilidad a la GH o alguno de los excipientes del preparado | <input checked="" type="checkbox"/> NO |

8. DIAGNÓSTICO

Déficit de GH por (especificar etiología)

.....

Asociado a déficit de (especificar otros déficit hormonales)

.....

.....

8. OBSERVACIONES O COMENTARIOS (a cumplimentar por el comité)

1) Identificación

Apellidos y nombre _____
 Fecha nacimiento _____ Sexo: M ___ F ___
 Dirección _____
 Población _____ Código postal _____ Teléfono _____
 Beneficiario de SS: Sí ___ No ___ CIP _____
 N.º de afiliación SS: _____

2. Diagnóstico

3. Datos clínicos y analíticos

	Resultados iniciales	Primera renovación Fecha
IGF-1 µcg/l	_____	_____
Índice cintura/cadera	_____	_____
Colesterol total (unidades)	_____	_____
Colesterol HDL (unidades)	_____	_____
Triglicéridos (unidades)	_____	_____
Cuestionario de Calidad de Vida (tipo y puntuación)	_____	_____
Efectos secundarios	_____	_____
RM craneal*	_____	_____
Especialidad farmacéutica	_____	_____
Dosis diaria	_____	_____
Firma del médico	_____	_____
Autorizado	Sí ___ No ___ Firmas del Comité	Sí ___ No ___ Firmas del Comité

	Segunda renovación Fecha	Tercera renovación Fecha
IGF-1 µcg/l	_____	_____
Índice cintura/cadera	_____	_____
Colesterol total (unidades)	_____	_____
Colesterol HDL (unidades)	_____	_____
Triglicéridos (unidades)	_____	_____
Cuestionario de Calidad de Vida (tipo y puntuación)	_____	_____
Efectos secundarios	_____	_____
RM craneal*	_____	_____
Especialidad farmacéutica	_____	_____
Dosis diaria	_____	_____
Firma del médico	_____	_____
Autorizado	Sí ___ No ___ Firmas del Comité	Sí ___ No ___ Firmas del Comité
(*recomendada si existe lesión neointeractiva)		

IGF-1 µcg/l	Cuarta renovación Fecha:	Quinta renovación Fecha:
Índice cintura/cadera	_____	_____
Colesterol total (unidades)	_____	_____
Colesterol HDL (unidades)	_____	_____
Triglicéridos (unidades)	_____	_____
Cuestionario de Calidad de Vida (tipo y puntuación)	_____	_____
Efectos secundarios	_____	_____
RM craneal*	_____	_____
Especialidad farmacéutica	_____	_____
Dosis diaria	_____	_____
Firma del médico	_____	_____
Autorizado	Sí ___ No ___ Firmas del Comité	Sí ___ No ___ Firmas del Comité
Sexta renovación Fecha: _____		
IGF-1 µcg/l	_____	_____
Índice cintura/cadera	_____	_____
Colesterol total (unidades)	_____	_____
Colesterol HDL (unidades)	_____	_____
Triglicéridos (unidades)	_____	_____
Cuestionario de Calidad de Vida (Tipo y puntuación)	_____	_____
Efectos secundarios	_____	_____
RM craneal*	_____	_____
Especialidad farmacéutica	_____	_____
Dosis diaria	_____	_____
Firma del médico	_____	_____
Autorizado	Sí ___ No ___ Firmas del Comité	Sí ___ No ___ Firmas del Comité
(*recomendada si existe lesión neoformativa)		