



Traducción no oficial

Los textos oficiales de las Guías de apoyo en la toma de decisiones del Comité de Autorizaciones de Uso Terapéutico (CAUT) de la AMA son las versiones en inglés y francés mantenidas por la Agencia Mundial Antidopaje (AMA) y publicadas en su sitio web. La versión en inglés será la que prevalecerá en caso de cualquier contradicción en su interpretación.

La AMA desea reconocer y agradecer a la Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte, su valiosa contribución con respecto a la elaboración de la versión en español de la Guía de apoyo en la toma de decisiones del Comité de Autorizaciones de Uso Terapéutico (CAUT) permitiendo compartir este documento con otros países para que de este modo la AMA, las autoridades públicas y las instituciones deportivas puedan trabajar juntos hacia el objetivo de la erradicación del dopaje en el deporte.

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y OTRAS INDICACIONES PARA LA TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO (NIÑOS Y ADOLESCENTES)

1. INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (GH) o somatotropina humana es una proteína simple de una sola cadena de 191 aminoácidos, que se produce en las células somatotropas de la adenohipófisis como respuesta, principalmente, a la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) producida por el hipotálamo. Su secreción es pulsátil y su acción fisiológica máxima se produce durante las horas de la noche. La GH posee acciones anabólicas y metabólicas. La acción anabólica fundamental es estimular el crecimiento longitudinal del esqueleto y, en general, el crecimiento de los tejidos corporales tras el nacimiento. Para ello estimula la división celular y la síntesis de ADN y de proteínas en los distintos tejidos: óseo, muscular, adiposo y en los diferentes órganos corazón, hígado, riñón, etc. Una vez que se han cerrado las epífisis óseas sigue promoviendo la remineralización del hueso. Asimismo se ha demostrado su acción estimulante en la diferenciación celular de condrocitos, adipocitos y mioblastos.

Gran parte de la acción que ejerce la GH es por vía indirecta estimulando el crecimiento y el anabolismo en los tejidos, a través de la inducción de la síntesis del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1).

La secreción de GH está regulada fisiológicamente mediante tres factores: uno inhibidor, la somatostatina ubicada en el hipotálamo, y dos estimuladores, la somatocrina o GHRH también en el hipotálamo y la grelina, originada en el estómago. Asimismo, la secreción de GH varía con la edad, siendo ésta máxima durante la pubertad y descendiendo lentamente con el paso de los años.

2. CONDICIÓN MÉDICA

La Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DGH) es el resultado de una disfunción en el eje hipotálamo-hipofisario ya sea a nivel del hipotálamo o de la glándula hipófisis (pituitaria).

Se estima que la prevalencia de DGH está entre 1:4000 y 1:10000. La DGH, puede tener lugar en combinación con otras deficiencias hipofisarias como la deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias (DMHH) o como una deficiencia aislada.

3. DIAGNÓSTICO

A. HISTORIAL MÉDICO

Una estatura baja, o una altura con una desviación estándar (DE) por debajo de 2 con respecto a la media de población, pueden ser indicativos de DGH.

Para la determinación de la presencia de DGH, durante la evaluación médica del niño o adolescente, se deben considerar factores como el bajo peso al nacer, el hipotiroidismo, la artritis juvenil u otras enfermedades sistémicas crónicas, así como fenotipos dismórficos (trastornos cromosómicos) como el síndrome de Turner y diagnósticos genéticos como el Síndrome de Noonan y el Síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento. También pueden derivar en un DGH los tumores hipofisarios, la cirugía o radiación craneal, un traumatismo craneal o infecciones de sistema nervioso central.

La talla baja idiopática (TBI) se define como un retraso crónico de crecimiento con talla inferior a -2 DE, en el que no existe ninguna condición o enfermedad concomitante que pueda causar una disminución del crecimiento. En algunos países, no en todos, la TBI está incluido como indicación válida para el tratamiento con hormona de crecimiento.

Un fracaso en el tratamiento del DGH puede dar lugar a consecuencias físicas, psicológicas y sociales. El periodo de transición es muy importante, ya que no todos los niños con DGH requieren un tratamiento continuado hasta la edad adulta. La etapa de transición ha sido definida como el período de la vida que comienza al final de la pubertad, cuando se ha adquirido una estatura cercana a la edad adulta, y que termina cuando se adquiere la maduración adulta completa (6 o 7 años después de alcanzar la estatura del adulto). Durante este periodo de crecimiento puede ser necesaria la terapia con hormona de crecimiento para alcanzar la maduración somática, un metabolismo intermedio normal y una adecuada calidad de vida. Sin embargo, es necesaria una reevaluación de la situación.

B. CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico de pacientes con DGH se fundamenta en criterios auxológicos, clínicos y hormonales. La auxología es la base clínica para el diagnóstico de DGH en niños. Es la ciencia que compara el patrón de crecimiento del niño con el estándar relativo al género y un grupo étnico establecido. Cualquier niño con las siguientes condiciones se considera un candidato sobre el que debe realizarse una evaluación médica del DGH: estatura baja severa (<-3 DE), desaceleración severa del crecimiento (velocidad de crecimiento <-2 DE), estatura baja menos severa (<-2 DE), desaceleración menos severa del crecimiento (velocidad de crecimiento <-1 DE), historial de tumor cerebral, infección del Sistema Nervioso Central (SNC),

irradiación craneal, otra anomalía orgánica en la glándula pituitaria o evidencia radiológica de una anomalía pituitaria.

El diagnóstico de DGH se establece mediante la evaluación del eje Hormona de crecimiento – Factor de crecimiento insulínico tipo 1 – Proteína de unión al factor de crecimiento insulínico (GH – IGF-1 – IGFBP) y confirmado mediante pruebas bioquímicas. La evaluación para el DGH se debe realizar cuando existan evidencias de enfermedad hipotálamo-hipofisaria, después de una irradiación craneal, en individuos con deficiencias de otras hormonas hipofisarias y en los que han recibido tratamiento durante la niñez para el DGH.

La evaluación del niño con sospechas de DGH debe incluir:

- a. Historia clínica y examen físico del niño, buscando específicamente de la presencia de enfermedades crónicas o trastornos dismórficos genéticos.
- b. Medición de la altura en comparación con los estándares de su género y grupo étnico.
- c. Cálculo de la velocidad de crecimiento
- d. Cuando esté indicado, evaluación de trastornos genéticos, asociados por ejemplo a los genes: PROP-1, POU1F1 (Pit-1), LHX-3, LHX-4.
- e. Evaluación radiológica:
 - Estimación de la edad ósea mediante la realización de Rayos-X de la muñeca y mano izquierda.
 - Imagen por resonancia magnética (IRM) de la región hipotálamo-hipofisaria
- f. Medición de las concentraciones de factores de crecimiento:
 - Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)
 - Proteína de unión al factor de crecimiento insulínico (IGFBP-3)
 - Pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento (capacidad de producción):
 - Test de tolerancia a la insulina (contraindicada en niños pequeños).
 - Prueba GHRH-Arginina – con ajustes en el Índice de Masa Corporal (IMC) para la obesidad.
 - Test de provocación con glucagón.

C. PERIODO DE TRANSICIÓN (según se ha definido en el apartado A)

1. Es obligatorio realizar una reevaluación del adolescente o adulto joven que ha sido tratado en la niñez para DGH y que está en éste periodo de transición, ya que puede recuperarse de algunos tipos de DGH que se presentan en la niñez. En los adultos jóvenes que fueron diagnosticados con DGH cuando eran niños o adolescentes se debe realizar una medición de los niveles de IGF-1 tras un periodo de entre 2 y 4 semanas sin tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (producida por tecnología del ADN recombinante).

Sin embargo, en ciertas condiciones no es necesario llevar a cabo las pruebas de la estimulación de la hormona de crecimiento, ya que existe certeza acerca de la presencia de DGH por motivos clínicos o genéticos. Esto es aplicable a pacientes con:

- a. Más de tres deficiencias adicionales de hormonas hipofisarias y niveles bajos de IGF-1 (evidencia clara de hipopituitarismo).
 - b. Se ha comprobado que una mutación en los factores de transcripción (ej. POU1F1 (Pit-1), PROP-1, LHX-3, LHX-4) provoca un trastorno en el desarrollo de la glándula pituitaria e hipopituitarismo.
 - c. Se ha comprobado que una mutación en algunos genes provoca casos aislados de DGH (ej. GH-1 o GHRH-R)
2. Ésta reevaluación se debe llevar a cabo cuando el crecimiento lineal se ha interrumpido, e incluye:
- a. Altura, peso, IMC, medidas antropométricas.
 - b. Niveles séricos de IGF-1.
 - c. Pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento (para los niveles umbrales de estas pruebas consultar las directrices consensuadas de Ho et al.¹ o las directrices médicas de la AACE de Cook et al.²):
 - Test de tolerancia a la insulina.
 - Prueba GHRH-Arginina – con ajustes en el IMC para la obesidad.
 - Test de provocación con glucagón.

D. INFORMACION MÉDICA RELEVANTE

- a. Los resultados de GH y IGF-1 se deben expresar en unidades masa (ng/mL o µg/L).
- b. Una concentración de IGF-1 inferior al rango o valores establecidos como normales no es una evidencia suficiente para establecer un diagnóstico de DHG. Para ello, si no existe otra evidencia de una disfunción hipotálamo-hipofisaria, se deben llevar a cabo las pruebas de estimulación de GH.
- c. Se deben conceder Autorizaciones de Uso Terapéutico (AUT) para el tratamiento de DGH, únicamente a aquellos que poseen evidencias concluyentes de Deficiencia de Hormona de Crecimiento.
- d. Se debe estudiar si los sujetos han sufrido otras deficiencias hipofisarias con anterioridad, en cuyo caso estas patologías deberán ser sustituidas y se les deberá realizar un seguimiento.
- e. Se deben evaluar y manejar apropiadamente los marcadores de riesgo cardiovascular.
- f. En individuos con DGH la densidad ósea puede verse afectada negativamente por lo que debe realizarse un seguimiento.

¹ Ho, KKY et al. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with GH Deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society and Endocrine Society of Australia. European Journal of Endocrinology, 157: 695-700. 2007.

² Cook, DM et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Growth Hormone Deficient Adults and Transition Patients – 2009 Update: Executive Summary of Recommendations. Endocrine Practice, 15(6): 580-586. 2006

- g. Como parte de la terapia, puede realizarse un seguimiento de la calidad de vida (QoL) usando cuestionarios específicos como por ejemplo el cuestionario para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adultos con Déficit de Hormona del Crecimiento (QoL-AGHDA³).

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON SUSTANCIAS PROHIBIDAS

- **Hormona de Crecimiento Humana recombinante** (S2. Hormonas peptídicas, factores de crecimiento, sustancias afines y miméticos – S2.5. Hormona de crecimiento (GH) y sus factores de liberación)

Ejemplos de nombres comerciales: Genotonorm, Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Tevtropin, Valtropin, Zomacton.

A. INDICACIONES

- Deficiencia de Hormona de Crecimiento (clásica).
- Síndrome de Turner en niñas.
- Insuficiencia renal crónica, en niños en período prepuberal.
- Síndrome de Prader-Willi (SPW).
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR).
- Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX.
- Otras situaciones clínicas y patologías que cursen o den lugar una deficiencia de hormona de crecimiento.

B. POSOLOGÍA

- **Vía:**
Inyección subcutánea (SC)
- **Dosis inicial:**
0,025-0,050 mg/kg/día antes de acostarse.
- **Seguimiento del tratamiento:**
Ajustar la dosis dependiendo de la respuesta en el crecimiento (cambio en la DE de la estatura o de la velocidad de crecimiento), de los efectos adversos y de los niveles de IGF-1, que deben mantenerse en el rango entre 0 y +1 de DE, a menos que exista un historial clínico de malignidad, en cuyo caso se sugiere que los niveles de IGF-1 < 0.
- **Duración recomendada:**
La DGH en la infancia requiere una reevaluación en el periodo de transición

³ Quality of Life-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS CON SUSTANCIAS NO PROHIBIDAS

No existe actualmente un tratamiento sustitutivo al que se realiza con hormona de crecimiento.

6. CONSECUENCIAS PARA LA SALUD DE LA DENEGACIÓN DEL TRATAMIENTO

Si la DGH no se trata, los individuos sufrirán consecuencias para su salud que incluyen:

1. Fracaso persistente del crecimiento.
2. Disminución de la calidad de vida.
3. Disminución de la densidad mineral ósea.
4. Incremento de la masa grasa
5. Incremento del riesgo cardiovascular con un efecto negativo sobre los factores de riesgo cardiovascular:
 - inflamación
 - dislipemia
 - resistencia insulínica

7. SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Se debe realizar un seguimiento del tratamiento utilizando:

1. IMC
2. Niveles séricos de IGF-1
3. Glucosa en sangre y Hemoglobina A1c

8. VALIDEZ DE LA AUT Y PROCESO DE REVISIÓN RECOMENDADO.

La AUT se concederá para la deficiencia de hormona de crecimiento:

1. **Por ocho años:** si existe una patología genética, congénita o una anomalía estructural hipotálamo-hipofisaria.
2. **Por cuatro años:** si es debida a un traumatismo cerebral, a irradiación o idiopática.

Los resultados del seguimiento regular deben ser remitidos anualmente para su revisión.

9. MEDIDAS PREVENTIVAS APROPIADAS

Debido al riesgo significativo de abuso de la utilización de la hormona de crecimiento para mejorar el rendimiento deportivo, estos requerimientos se deben aplicar estrictamente.

El diagnóstico debe ser confirmado por un endocrinólogo y las revisiones de estas AUT deben ser también revisadas por un endocrinólogo.

La mayoría de los pacientes con DGH se administran ellos mismos la hormona de crecimiento. Aunque aparentemente puede existir dificultad en el seguimiento de la autoadministración, los deportistas deben mantener un cuaderno donde registren las prescripciones y las administraciones de hormona de crecimiento. Este cuaderno de registro puede ser sujeto a revisión en cualquier momento incluyendo la revisión anual.

Las cantidades de hormona de crecimiento que se suministran al deportista, deben ser estrictamente controladas y limitadas mediante la metodología de prescripción y/o dispensación. En algunos países el procedimiento a seguir para la utilización de GH por el paciente con DGH, conlleva la emisión de autorizaciones expresas por parte de comités específicos.

10. REFERENCIAS:

- World Anti-Doping Agency. "Medical Information to Support the Decisions of TUECs: Growth Hormone Deficiency (child and adolescent)". Version 2.1. January 2015
- A. Rabanal Tornero. Tratamiento farmacológico con hormona del crecimiento. Boletín de Información Terapéutica. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Vol. 22, núm. 7. 2011.
- El Manual Merck. Editorial Elsevier. 11ª Edición, 2007. (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th Edition)
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Editorial: Elsevier Masson. 6ª Edición, Dic. 2013.

ANEXO - RESUMEN

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y OTRAS INDICACIONES PARA LA TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO (NIÑOS Y ADOLESCENTES)

| | | | |
|---|-------------------------------------|--|--|
| <p>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</p> | <p>Sustancias prohibidas</p> | <p>Hormona de Crecimiento Humana recombinante (S2. Hormonas peptídicas, factores de crecimiento, sustancias afines y miméticos. S2.5. Hormona de crecimiento (GH) y sus factores de liberación)</p> | |
| <p>AUTORIZACIÓN DE USO TERAPÉUTICO (AUT)</p> | <p>Solicitudes</p> | <p>Diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bien documentado y con evidencias concluyentes. ▪ Confirmado por un endocrinólogo. | <p>Duración de la AUT para DGH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 años: Si patología genética, congénita o anomalía estructural hipotálamo-hipofisaria. ▪ 4 años: Si traumatismo cerebral, irradiación o idiopática. <p>Revisiones de las AUTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisadas por un endocrinólogo. ▪ Se puede revisar el cuaderno de registro de prescripciones y administraciones. ▪ La DGH en la infancia requiere una reevaluación en el periodo de transición. |