

Manual sobre el tratamiento con Hormona GH en patologías del crecimiento



CRECER



**Asociación Nacional
para Problemas de
Crecimiento**



Primera edición: diciembre de 2011

De esta edición: Asociación Crecer

©De los textos: Los autores

©De las imágenes: Laboratorio Merck Serono

Maquetación: Marta Zafrilla & Lomba Producciones

Depósito legal: MU-373-2012

Imprime: Grafiter

Federico García Lorca, 4. 30836, Puebla de Soto (Murcia) T: 968 89 56 64

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de producción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con la autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sgts. del Código Penal).



Índice

Prólogo / David Villaverde / Subsecretaría de Sanidad, Política Social e Igualdad del Ministerio de Sanidad / **7**

Introducción / M^a Antonia Uceda / Vicepresidenta asociación CRECER / **11**

Capítulo I / ¿QUÉ ES Y CÓMO FUNCIONA LA HORMONA DEL CRECIMIENTO? / Dr. Juan Pedro López Sigüero / **15**

Capítulo II / PATOLOGÍAS EN LAS QUE INFLUYE LA GH. RESULTADOS Y BENEFICIOS / Dr. Juan Pedro López Sigüero / **25**

Capítulo III / CUESTIONES E INTERROGANTES SOBRE GH. LOS PACIENTES PREGUNTAN Dr. Juan Pedro López Sigüero / **37**

Capítulo IV / PROTOCOLOS DE TRANSICIÓN DEL NIÑO AL ADULTO / Dr. Juan Pedro López Sigüero / **45**

Capítulo V / ADULTOS SUJETOS A TRATAMIENTO CON GH / Dr. Picó Alfonso / **51**

Capítulo VI / RESULTADOS Y BENEFICIOS. CUESTIONES E INTERROGANTES. EN TRATAMIENTOS DE PACIENTES CON DÉFICIT DE GH ADULTOS / Dr. Antonio. Picó Alfonso y Dra. Ruth Sánchez Ortega / **57**

Capítulo VII / DOSIS DE MANTENIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON DHC / Dr. Antonio Picó Alfonso y Dra. Ruth Sánchez Ortega / **61**

Participantes / **63**



PRÓLOGO

D. David Villaverde



Cuando se tiene la oportunidad de redactar un pequeño prólogo, a modo de presentación de una guía que pretende ayudar a las personas y familias que se enfrentan a un problema de salud, son diversas las variables a las que se pretende dar respuesta. Resultaría difícil, y extremadamente aventurado, desde mi posición de profesional del Derecho, ni siquiera esbozar cualquier consejo de orden médico o sanitario.

Ahora bien, asociado a todo problema de esta índole, existen una serie de cuestiones, si se quiere de orden normativo, que pueden ayudar a comprender mejor la problemática inherente al problema de salud que se quiere dar a conocer, o sobre el que se pretende dar la mejor información posible, y que no conviene olvidar.

A las mismas vamos a referirnos, a modo de prefacio general, en esta introducción a la guía de usuarios de la hormona de crecimiento; para, una vez sentado este pequeño esbozo introductorio, dar paso a la autorizada voz de los profesionales de la medicina, sin duda de mayor interés que estas breves líneas de presentación dedicadas a los usuarios de la presente guía.

En este orden de consideraciones que se ha preconfigurado, no conviene olvidar la evolución experimentada en la definición de los cauces pertinentes para acceder a los tratamientos basados en la hormona de crecimiento, información básica a la hora de considerar la problemática asociada al uso de la hormona.

Así, los primeros problemas surgidos a raíz de la aplicación de la hormona del crecimiento, empezaron a ser solventados a mediados de la década de los ochenta del pasado siglo. El entonces Ministerio de Sanidad y Consumo, autorizó el empleo de este medicamento en España, exclusivamente para las aplicaciones terapéuticas en las que estaba probada su eficacia; procediéndose a incluirlo entre los tratamientos dispensables con cargo a la Seguridad Social, siempre exigiéndose el cumplimiento de una serie de controles médicos, habida cuenta de la complejidad de los mismos.

La frecuencia prescriptiva de los tratamientos, obligó a arbitrar medidas de racionalización en su empleo. La resolución de 29 de marzo de 1989, de la Secretaría General de Asistencia Sanitaria del antiguo Ministerio de Sanidad y Consumo, creó el Comité asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. En su apartado 5.1, dentro de las competencias encomendadas al mismo se incluía la de informar y asesorar sobre la prescripción correcta de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas; para lo cual dispondría de todos los datos clínicos analíticos y diagnósticos necesarios.



Los cambios competenciales operados en la estructura del Sistema Nacional de Salud han determinado que desde la creación del citado Comité hayan sido diversas las Comunidades Autónomas que han procedido a establecer sus propios comités asesores, con competencias en el ámbito territorial propio de las Administraciones sanitarias que los crearon.

Un grupo reducido de Comunidades Autónomas ha optado por mantener la colaboración administrativa con el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, a fin de que sea el Comité Asesor de este Departamento ministerial el que siga revisando, tanto los nuevos casos, como los tratamientos ya establecidos, de los beneficiarios de la asistencia sanitaria pública de las Comunidades que han optado por mantener esta colaboración.

Asimismo las Mutualidades MUFACE (Funcionarios Civiles del Estado) y MUGEJU (Administración de Justicia) y el ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas), mantienen en la actualidad el asesoramiento de este Comité en los tratamientos correspondientes a su ámbito de gestión.

Nos encontramos, por tanto, con dos ámbitos competenciales de evaluación de los tratamientos con la hormona de crecimiento: aquellos cuyo estudio está encomendado al Comité estatal; y aquellos cuyo estudio es propio de los comités autonómicos. Esta dualidad de regímenes debe ser considerada tanto por el profesional de la medicina, como por los pacientes, y por las familias de los mismos, para que sea el Comité estatal, o el autonómico que corresponda, el interlocutor que deba autorizar, en su caso, el tratamiento con la hormona del crecimiento.

En segundo término es obligado recordar que toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios. El consentimiento debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, se hará por escrito en los supuestos previstos en la Ley.

No se puede dejar de tener presentes los términos en los que se pronuncia la ley 41/2002, de 14 de noviembre. Esta norma exige la conformidad libre, voluntaria y consciente del paciente, que ha de ser manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar cualquier actuación que afecte a su salud.

Además, en el caso que nos ocupa la minoría de edad del paciente tiende a ser la norma, por lo que esta contingencia ha de ser ponderada en la mayor parte de los casos en los que proceden los tratamientos basados en la hormona del crecimiento.



Así, cuando el paciente sea menor de edad, o no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación. Por lo demás, no puede olvidarse que en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión deberá tenida en cuenta para la adopción de la decisión correspondiente.

Quizás estas premisas básicas que pretenden ilustrar, aunque sea esquemáticamente, sobre los aspectos más formales de la normativa vigente en la materia, no participen de la naturaleza propia de un simple prologo de presentación; lo que sí que pretenden es ilustrar, desde el mismo comienzo de la guía a la que sirven de introducción, cual es la problemática asociada al uso de la hormona de crecimiento.

Sólo me resta agradecer la oportunidad que me brinda la Asociación CRECER de colaborar en sus actividades, y dar ya paso a los contenidos realmente relevantes de la guía; deseando que la misma se configure como un valioso elemento de ayuda, apoyo y orientación para las personas y familias que sufran el problema de déficit clásico de hormona de crecimiento, o los síndromes o dolencias que hacen necesario el uso de la misma.



INTRODUCCIÓN

D^a M^a Antonia Uceda



Este Manual sobre Hormona de Crecimiento tenía que ver la luz cuanto antes, sabíamos que las personas a las que va destinado, necesitaban algo útil para aclarar sus dudas y sus temores, así como las situaciones de indefensión con la que a veces se encuentran.

La idea estaba en nuestras cabezas hacía ya tiempo, casi desde el principio, cuando en el año 1985 se creó la Asociación CRECER, cuyo objetivo prioritario fue inicialmente resolver la problemática de las familias y los niños con necesidad de tratamiento hormonal, interrumpido de manera brusca sin dar soluciones para su continuidad, lo que les dejó en el más absoluto desamparo.

Esta situación había llevado con anterioridad a que un grupo de madres valientes, (como son todas las madres), decidiese unirse para afrontar el problema con más posibilidades de solución, surgiendo el embrión del que saldría después la Asociación Nacional para problemas de Crecimiento “CRECER”. cuya cabeza visible fue Nuria de Oro, que obtuvo no solo para su hijo, si no para los demás niños, el tratamiento que les había sido denegado y tanto se peleó, para mejorar la calidad de vida de estos niños.

Desde el momento en el que empezamos a trabajar para que estos pacientes tuviesen su tratamiento, nos fuimos encontrando con interrogantes que a día de hoy siguen sin resolverse. Entendimos entonces que la obtención de tratamiento era un aspecto importantísimo, pero no el único. Si no tenemos un diagnóstico correcto, si las pruebas que se realizan no son suficientes, si se confunden conceptos y no se abordan, si no dejamos claro quienes son sujetos de ser tratados y a quienes beneficiará y a quienes no hará efecto el tratamiento, no hemos hecho bien el trabajo. Y es este el motivo fundamental de este Documento.

Por un lado queremos distinguir entre niños con talla baja y sin carencias hormonales y niños con déficit de Hormona. Niños con síndromes (conjunto de síntomas), a los que beneficiará el tratamiento en cierta medida, y adultos que han sido tratados con Hormona en su infancia, y a los que una vez han alcanzado una cierta talla, se les deja de suministrar... en qué situación se encontrarán estas personas.

También nos inquieta todo lo que nos transmiten los usuarios, cómo perciben o no la información que se les da. Todas las preguntas que se agolpan en su cabeza, y que, o no se atreven a expresarlas o nadie les da contestación. Qué es lo que tiene que hacer en caso de denegación de tratamiento y cómo quedarse tranquilos sabiendo que están haciendo lo correcto cuando inician un proceso. Tranquilizarles en alguna medida y ser su referente a la hora de



tomar decisiones. Que no se sientan solos ni aislados, que conozcan sus derechos y los defiendan hasta donde puedan llegar y que perciban que estaremos a su lado y cuenten con el apoyo de CRECER allí donde no lleguen.

Esto es lo que nos mueve a realizar este tipo de documentos, así como a promover acciones que les ayuden en su trayectoria para obtener los mejores resultados (congresos, charlas monográficas, jornadas divulgativas, etc.). En definitiva hacer que todo les sea más fácil.

Desde aquí agradecemos a los doctores López Sigüero y Picó Alfonso su colaboración desinteresada en este trabajo, así como su sabiduría y experiencia, además de su calidad humana. También a Ana Roa, Responsable de Organizaciones Sanitarias del laboratorio Merck (Merck Serono) que colaboran con nosotros para la realización de este y otros proyectos. Y solo nos queda esperar que sea de utilidad y de fácil acceso a los que lo necesiten.

Gracias.

Capítulo I

¿QUÉ ES Y CÓMO FUNCIONA LA HORMONA DEL CRECIMIENTO?

Dr. Juan Pedro López Sigüero





ÍNDICE

- 1.- Crecimiento normal.
- 2.- Factores que influyen en el crecimiento.
- 3.- La Hormona del Crecimiento.
- 4.- ¿Cómo se sabe si un niño tiene suficiente Hormona del Crecimiento?

1.- CRECIMIENTO NORMAL

El crecimiento de los niños ha merecido poco interés hasta hace menos de un siglo. Es verdad que entonces los problemas más importantes fueron, las enfermedades infecciosas, la distrofia, el marasmo, la malnutrición y otras palabras semejantes que significan una disminución del tamaño del individuo, pero además y mucho más importante alteraciones internas de una gravedad extrema que pueden llevar a la muerte. De hecho en muchos lugares del mundo (no hay más que mirar al cuerno de África) siguen siendo la causa más grave de mortalidad infantil.

Pero en nuestra sociedad cercana la malnutrición es casi inexistente, si excluimos la obesidad que es también una forma de alterar la nutrición. Entendemos entonces que el crecimiento es simplemente un aumento de tamaño corporal que suele ir asociado a una maduración (o desarrollo). Es decir lo primero es cantidad y lo segundo cualidad.

Y ¿por qué es importante el crecimiento? Podríamos decir que el tamaño es poco importante, siempre que no haya una alteración del desarrollo asociada o no sea el síntoma de una enfermedad. Hablaremos más adelante de la importancia de la talla del individuo en nuestra Sociedad.

Volviendo al título del capítulo, ¿cuál sería el crecimiento normal de un niño? Contestando a la gallega diríamos, que depende. Fundamentalmente depende de la edad, del sexo y de la pubertad (parte del desarrollo). Ahora podemos ver el crecimiento del niño dentro del útero y eso es lo que se pretende con las ecografías seriadas durante el embarazo. En este período de tiempo el crecimiento es altísimo (desde 0 a 50 cm en 9 meses), coincidiendo con una maduración y diferenciación también enorme. Pero, qué curioso, en este período de tiempo la hormona del crecimiento (GH) no actúa. Pero no adelantemos acontecimientos.

He de decir que la longitud baja al nacer es una de las causas más frecuentes de talla baja adulta, sin defectos hormonales y que depende de la talla de los padres y mucho más de la de la madre (capacidad de la pelvis). Casi todos los niños miden lo mismo al nacer (entre 50 y 52 cm), algo más los niños. Después



el crecimiento es también muy rápido, unos 25 cm el primer año y 12-13 el segundo. Durante este tiempo nuestro pediatra lo medirá y pondrá los resultados en unas gráficas adecuadas (ahora hay muchas, pero las más adecuadas son las españolas de este siglo, lógicamente). Esta medida será tumbado, es decir se mide la longitud.

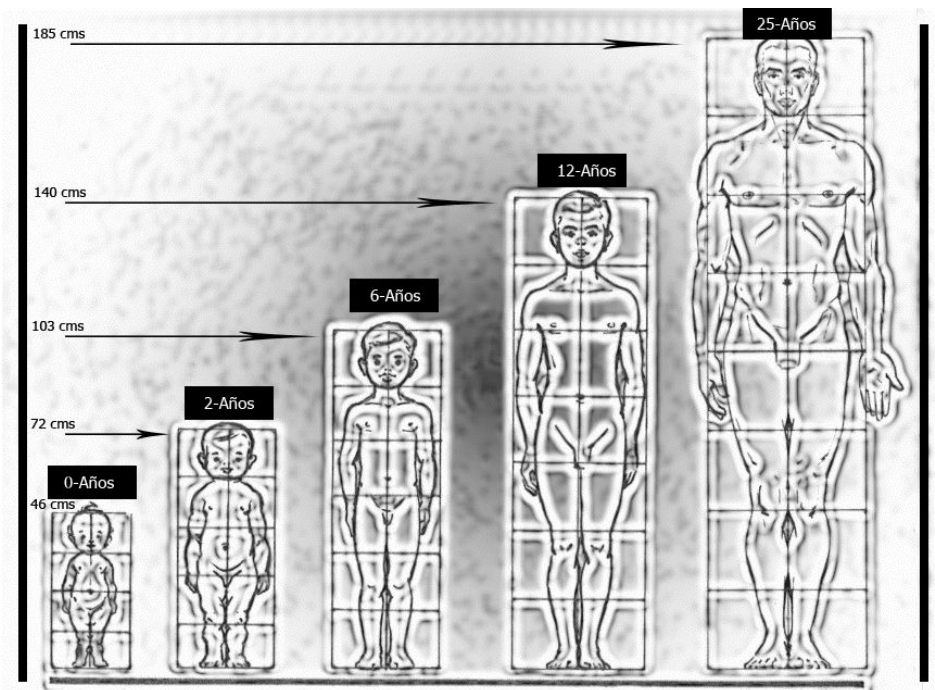
La GH empieza a actuar sobre los 6 meses de vida, aunque la evidencia de su falta se puede notar más tarde. Una detención en el crecimiento (en la velocidad de crecimiento) puede significar la presencia de una enfermedad importante, pero en muchas ocasiones durante la lactancia (período de tiempo del nacimiento a los 2 años) puede haber muchos cambios en el crecimiento sin ningún significado. Digamos que el niño está ajustándose y a partir de los tres años aproximadamente continuará en la misma línea. Pero si hay un problema o no nos lo dirá nuestro pediatra.

A partir de los tres años en general la ganancia de la talla (el niño ya se mide de pie a partir de los dos años) viene a ser de unos 5 a 7 cm al año (más cuando son más pequeños). Esta velocidad (lo que gana en cm cada año) se mantiene constante hasta el comienzo de la pubertad en ambos sexos. Es muy importante que todos los niños se midan al menos una vez al año y los resultados se registren en un cuaderno o en una gráfica. El crecimiento es irregular y suele haber variaciones por estaciones, por lo que es mejor medir al niño cada 6 o 12 meses.

Un parón de crecimiento (sobre todo si se mantiene) puede ser indicativo de una enfermedad y ahora sí!, la deficiencia de GH puede estar entre ellas, aunque ni mucho menos la causa más frecuente.

Cuando llegan los 10 años en una niña o los 11,5-12 años en un chico, es cuando suelen verse los signos iniciales de la pubertad, la aparición del pecho y el aumento del volumen del testículo. En ese momento hay un cierto parón del crecimiento y a continuación viene el estirón de la pubertad, más precoz en las niñas (unos dos años) y más prolongado en los niños. La GH pasa a segundo plano y las hormonas más importantes son los esteroides sexuales.

Durante la pubertad el crecimiento total es de unos 24-28 cm en total, los chicos más, pero también más retrasados. En este momento algunos de ellos, sobre todo chicos, tienden a retrasarse y se separan mucho de los demás. Normalmente su aspecto es el de una persona más joven y aniñado. Suelen preocuparse mucho, ellos y sus padres, pero en general al final mucho alcanzan una talla normal. En el caso de las chicas, su estirón es más temprano y no



suelen tener retraso puberal. Cuando aparece la regla, el estirón está a punto de acabarse, pero aún queda un crecimiento residual de unos 7 cm como media.

Como resumen y recomendación, el crecimiento debe ser evaluado en todos los niños, altos y bajos, ya que la talla en un momento determinado no excluye la aparición de una enfermedad. También es importante la evaluación de la pubertad, sus tiempos y relación con el crecimiento.

2.- FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CRECIMIENTO

El crecimiento es el producto de una compleja interacción del aporte de nutrientes y las hormonas (que son como emisarios) que actúan sobre los cartílagos del crecimiento que están cerca de las articulaciones. Este proceso, como decíamos antes, se puede alterar fácilmente y puede servir como marcador de una enfermedad física o alteración social.

Durante el crecimiento fetal son fundamentales los aportes de nutrientes a través de la placenta, que además de un vehículo de transferencia de sangre, es un órgano endocrino productor de hormonas y factores de crecimiento, entre los que no está la GH, pero sí la IGF-I, la IGF-II, la insulina y el lactógeno placentario. La alteración del aporte de nutrientes a través de los vasos placentarios o la deficiencia de alguna hormona (menos frecuente) trae graves

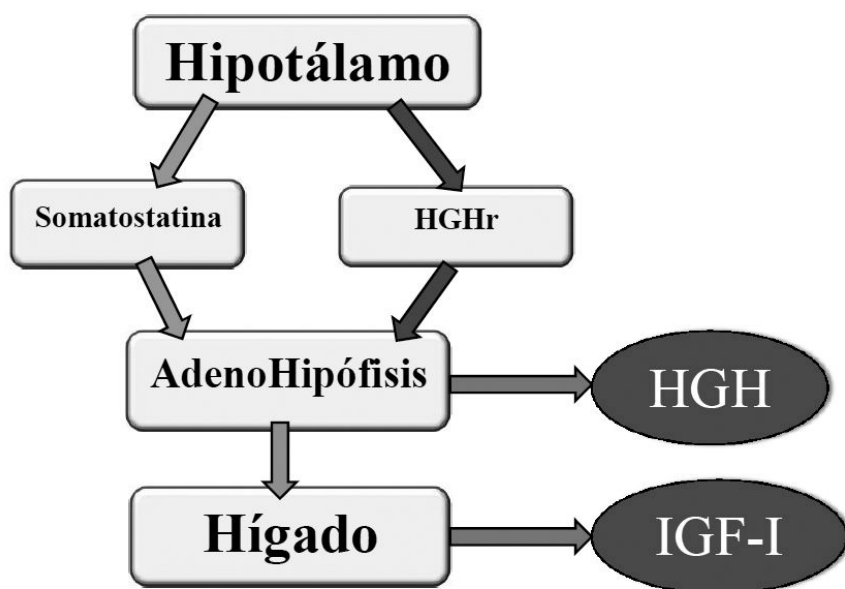


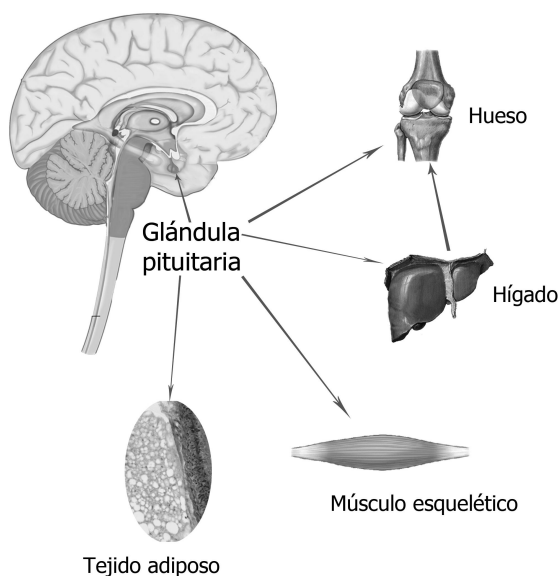
consecuencias sobre la vida y el crecimiento fetal, dando lugar a retrasos de crecimiento intrauterino o a prematuridad.

Posteriormente, con el nacimiento, la nutrición sigue siendo el factor más importante, pero entran en juego diversas hormonas como la tiroidea y la GH, que también regulan el metabolismo y la nutrición. La acción de cada una de las hormonas no es independiente y requiere de la normalidad de todas las demás, incluyendo un buen estado de salud física y emocional. Esta última es tan importante como las causas físicas y la carencia afectiva grave (por ejemplo, el abandono del niño) puede ocasionar un retraso del crecimiento difícil de distinguir de la deficiencia de GH.

3.- LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

La GH es una proteína que se produce en la hipófisis (glándula pituitaria), que está situada en la llamada silla turca del hueso esfenoides en la base del cráneo. Esta glándula que tiene un tamaño aproximado al de un guisante, produce la mayoría de las hormonas que controlan las glándulas del ser humano. Pero esto no acaba aquí, la GH a su vez está controlada por otras hormonas, digamos más superiores, como la GHRH y Somatostatina (producidas en el hipotálamo que se conecta con la hipófisis a través de un tallo) y ambas por el Grelin, que se produce en el tracto gastrointestinal. Fijaos como se cierra el círculo donde se comunican la nutrición y el cerebro (o el estómago y la mente).

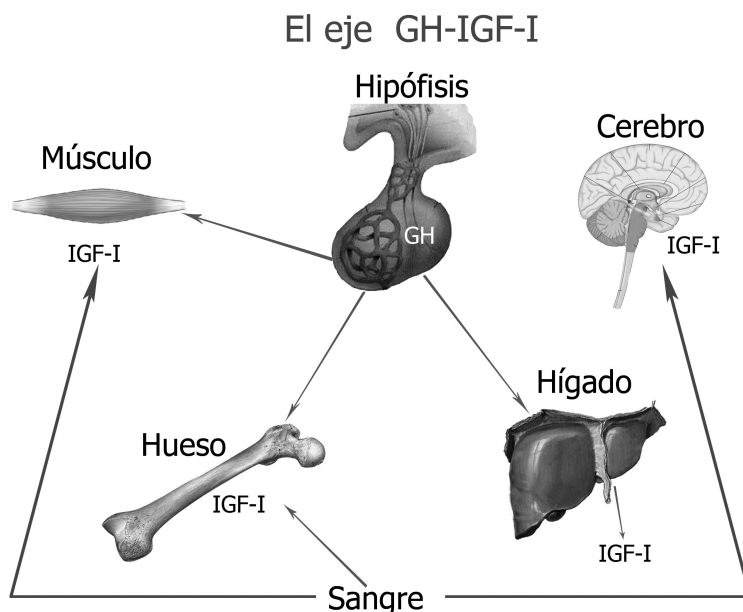




Una vez producida la GH, puede actuar en el cartílago óseo directamente, pero lo habitual es que acuda al hígado y estimule la producción de IGF-I (insulin growth factor I). La IGF-I es otra hormona que se parece mucho a la insulina, y para que no desaparezca de la sangre rápidamente, se une a algunas proteínas transportadoras, denominadas IGFBPs, la más importante de ellas es la IGFBP3 y también a otra proteína denominada ALS (acid labil subunit). Todas juntas se denominan como complejo ternario y circulan por la sangre hasta llegar al tejido necesario para liberar la IGF-I. Este complejo ternario y sus viajeros pueden afectarse por factores inflamatorios (citokinas) que circulan en los casos de enfermedades crónicas o un ayuno prolongado.

Como podéis ver la cuestión no es fácil, se requiere una normalidad neuroendocrinológica, nutricional, salud física y también emocional o afectiva. Por supuesto es necesario que el cartílago de crecimiento, el hueso, sea normal para obtener una buena respuesta de crecimiento. Hay algunas alteraciones, como las osteocondrodisplasias, en las que esto no ocurre y existen problemas de crecimiento de variable intensidad, casi siempre con alteración de las proporciones corporales (lo que no ocurre en el DGH).

Cuando llega la pubertad la GH actúa en colaboración con los esteroides sexuales (estrógenos y testosterona) para producir el estirón de la pubertad. Un fallo en cantidad o de coordinación de los sistemas, causará una detención, transitoria o no, del crecimiento y de la maduración sexual. También la glándula Suprarrenal (que está encima del riñón) produce una hormona que se llama



(DHEA) que desarrolla el vello púbico y axilar, acné, cambios del olor corporal y también un pequeño crecimiento sobre los 7-8 años, que normalmente no se aprecia.

4.- ¿CÓMO SE SABE SI UN NIÑO TIENE UNA DEFICIENCIA DE GH?

El **Déficit de Hormona del Crecimiento (DGH)** ocurre cuando el cerebro deja de producir la cantidad necesaria de esta hormona. Usualmente, esto se debe a una fallo en el hipotálamo o en la hipófisis, que son partes del cerebro encargadas de la producción de hormonas.

En niños, el término DGH es utilizado cuando los niveles de hormona del crecimiento son muy bajos o nulos. Para aquellos con niveles inadecuados de hormona del crecimiento, el término empleado es **Insuficiencia de Hormona del Crecimiento**. Nosotros para menor complejidad hablaremos siempre en este capítulo de DGH.

Existen dos grupos principales de pruebas para el diagnóstico de DGH:

1.- Pruebas de sospecha:

a) Talla y curva de crecimiento.

La talla debe estar situada por debajo del límite inferior de las gráficas de su



población de referencia (en nuestro caso las españolas del año 2010). Esto no es absolutamente obligatorio cuando la edad del niño es pequeña o el trastorno que ha llevado al DGH es reciente. En general la sospecha es mayor cuando la talla está más separada del límite inferior (percentil 3).

Más importante y sospechoso es ver si la talla del niño cada vez se separa más del límite inferior de la curva. Esto quiere decir que la velocidad de crecimiento es baja, normalmente debajo de 4 cm al año entre los 4 y 10 años.

b) Datos de exploración física.

Normalmente los niños con DGH tienen una exploración normal, pero pueden tener algunos signos que nos inclinan a pensar en esta patología. El primero es que el peso está por encima de la talla (en percentiles) y que además el aspecto es de un niño "gordito" con acumulo de grasa abdominal. También suelen tener unas facciones muy regulares, con cara redonda, pequeña y rasgos poco marcados. La cabeza suele ser grande en relación con su cuerpo. Pueden tener un solo incisivo central y en ocasiones paladar hendido con o sin labio leporino (abierto).

El niño tiene poca fuerza (escasa masa muscular) y en ocasiones parece tener retraso motor. Otros signos ocasionales son el micropene y la presencia de hipoglucemias y/o ictericia neonatal prolongada. Ocurre también retraso en la erupción dental y puberal.

Estos signos pueden ocurrir solos o en combinación o también no ocurrir. En general aparecen cuando la DGH es grave.

c) Datos analíticos básicos

Los análisis básicos son normales. Sin embargo hay que descartar otro tipo de enfermedades, como la enfermedad celíaca (mucho más frecuente), donde puede haber anemia, y aumento de los anticuerpos antigluten.

d) Maduración ósea

La llamada edad ósea, que se obtiene a través de una radiografía de la mano izquierda, suele estar retrasada en más de dos años respecto de la edad del niño. Como hecho aislado no conlleva ninguna patología y si vuestro pediatra encuentra este retraso pero nada más, no hay que preocuparse.



2.- Pruebas de confirmación

a) *Medición de los factores de crecimiento y otras hormonas*

Normalmente podemos medir dos: la IGF-I y la IGFBP3. Ésta última se mide especialmente en niños menores de 3 años.

La IGF-I baja puede indicar DGH, pero sólo cuando es extremadamente baja tiene un poder diagnóstico. El problema es que también puede ser baja en otras circunstancias como el ayuno, presencia de otras enfermedades, malnutrición, hepatopatías, etc. También depende de la edad y del desarrollo puberal.

Es fundamental determinar las hormonas tiroideas, suprarrenales (cortisol), prolactina y hormonas sexuales (en edad puberal).

b) *Pruebas de estímulo para GH*

Normalmente la GH es secretada en la sangre en pulsos (5-6 al día) y si se mide en condiciones basales suele ser baja. Por esto se utilizan diversos estímulos fisiológicos (sueño, ejercicio) y farmacológicos (propranolol, clonidina, glucagón, insulina, arginina). Actualmente el corte con la normalidad es 7,4 ng/ml (es decir, hay que estar por encima de este valor), pero hemos de tener en cuenta que este valor es arbitrario y no diferencia bien valores intermedios, aunque sí los DGH graves.

Para el diagnóstico es necesario que el paciente NO responda a dos pruebas diferentes de estímulo. Es verdad, que si existen otros test de confirmación muy claros (radiológicos o una historia de radiación craneal) o presencia de otras deficiencias hormonales, no son necesarios los dos test.

c) *Estudios radiológico*

En los casos en que se ha demostrado una baja respuesta a las pruebas de estímulo y los demás datos son compatibles con un DGH, se debe realizar una Resonancia Magnética (RM) en la región Hipotálamo-Hipofisaria con contraste. Esta exploración es muy importante porque puede descubrir malformaciones o tumores que han dañado la producción hormonal antes de producir otros síntomas.

Con estas pruebas podemos encontrar una DGH aislada o combinada con otras deficiencias de hormonas hipofisarias o hipotalámicas. También debemos diagnosticar si la deficiencia es secundaria a algún problema (por ejemplo un tumor) o idiopática (de causa desconocida).



Diagnóstico definitivo

Para realizar un diagnóstico de DGH las pruebas han de ser concordantes. La curva de crecimiento, la edad ósea, la IGF-I, las pruebas de estímulo y mejor la RM. En ocasiones esto no ocurre así y el diagnóstico es dudoso. Entonces lo mejor es reevaluar al paciente por si pudiera tener otra enfermedad que simulara el cuadro de DGH. Ante la complejidad diagnóstica la valoración de estos pacientes debe hacerse en unidades experimentadas como las de Endocrinología Pediátrica.

Capítulo II

PATOLOGÍAS EN LAS QUE INFLUYE LA GH. RESULTADOS Y BENEFICIOS

Dr. Juan Pedro López Sigüero





ÍNDICE

Tratamiento con GH

Indicaciones admitidas

Resultados

Resistencia a la GH. Tratamiento con IGF-I.

Conclusiones

Tratamiento con GH

La Hormona del Crecimiento (GH) es la hormona más abundante en la hipófisis, constituyendo el 25% de su peso. Es una proteína de 191 aminoácidos que se produce por la expresión de un gen denominado GH1. Circula en la sangre unida a su hormona transportadora denominada GHBP, que hace que dure más y también es una medida indirecta de la situación del receptor, como ya veremos después. Como indicamos con anterioridad actúa directamente en el hueso o se dirige al hígado estimulando la producción de IGF-I, que entre otras funciones, estimula el crecimiento óseo.

El primer caso presentado de un tratamiento ocurrió en 1958 y el autor fue Raben. Este autor y otros después conseguían GH a través de la extracción de hipófisis de cadáveres humanos en autopsias. Este método extractivo duró hasta 1985, cuando se comercializó la GH biosintética (digamos fabricada por ingeniería genética) que facilitó el aumento de la dosis, el alcance a un número mayor de pacientes y evitar la contaminación de los tejidos de cadáveres con virus lentos que produjeron graves alteraciones neurológicas e incluso la muerte al principio de la década de los ochenta (enfermedad de Creutzfeld-Jacob). Hoy día esto es historia y ningún paciente tratado con el nuevo tipo de hormonas (que llevan más de 25 años en el mercado) tiene el riesgo de presentar este tipo de encefalitis.

El tratamiento con GH se realiza por vía parenteral (es decir pinchado). Normalmente la dosis se administra por vía subcutánea (en la grasa que hay debajo de la piel), en glúteos, muslos e incluso en abdomen. La frecuencia de administración es diaria y en general al atardecer. La dosis varía según la indicación (después veremos).

El medicamento se puede considerar prácticamente exento de complicaciones, al menos en las indicaciones y dosis admitidas. Muy rara vez producen retención de líquidos (puede a veces doler la cabeza y muy rara vez producir un leve edema cerebral transitorio). Produce elevación de la insulina y en ciertos pacientes elevación de la glucosa. Este fenómeno es leve y desaparece al retirar la GH (por esto hay que hacer análisis una vez por año). También se ha referido un aumento



de incidencia de escoliosis y de epifisiolisis (fragmentación) de la cabeza del fémur (que ocurre más en pacientes que han recibido radioterapia).

Actualmente las diversas preparaciones de GH permiten un tratamiento seguro a una variedad de entidades con diferentes dosis y objetivos, que luego trataremos. En principio la GH se uso para tratar a aquellos pacientes que no la tenían por varias razones. Este es un tratamiento sustitutivo (como la insulina para un diabético). Las posibilidades eran que el niño hubiera nacido ya con este defecto o que lo hubiera adquirido luego, por un tumor, traumatismo u otra causa. Esta falta podría estar asociada a deficiencia de otras hormonas hipofisarias, como la hormona tiroidea, el cortisol, las hormonas sexuales... Este diagnóstico es denominado: Deficiencia de GH (aislada o combinada).





Normalmente la presentación de estos casos es aislada y no está afectado ningún miembro de la familia. Sin embargo, no siempre ocurre así. Cuando se observa que en una misma familia ocurren casos semejantes, por lo general con afectación grave de la talla, es necesario realizar el estudio genético preciso necesario para realizar un consejo genético en relación con una futura descendencia.

El poder contar con un sistema de fabricación que permitía conseguir cantidades ilimitadas de GH, llevo a investigar otras enfermedades que tenían una talla baja y a través de diversos ensayos clínicos, establecer aquellas en las que la hormona funcionaba y digamos era clínicamente rentable. Estas entidades fueron reconocidas por las Agencias Europeas (EMA) y americanas (FDA) y consecuentemente por el Ministerio de Sanidad.

Actualmente son indicaciones aprobadas: Deficiencia de GH, GH bioinactiva, Disfunción Neurosecretora de GH, Síndrome de Turner, Insuficiencia Renal Crónica, Niños pequeños para su edad gestacional, Síndrome de Prader-Willi y las alteraciones del gen SHOX. Pasaremos a continuación a hacer una breve reseña de cada entidad y de la influencia de la GH en su crecimiento.

Deficiencia de Hormona del Crecimiento (DGH)

Ya hemos hablado un poco de ella. Es la primera indicación y es la única con carácter sustitutivo, es decir se pone porque el cuerpo no puede producir GH. Durante mucho tiempo fue la única indicación ante la escasez de GH.

Las causas como hemos indicado con anterioridad son variadas, la más frecuente la idiopática o desconocida. Después podemos encontrar defectos de desarrollo en la hipófisis o hipotálamo, causas genéticas, inflamatorias, tumorales, etc. Para conocer la razón de la deficiencia siempre es preciso realizar una Resonancia Magnética con contraste, importante para investigar las causas adquiridas.

Lo más difícil de esta causa es realizar un diagnóstico correcto. En el capítulo anterior vimos que la GH se produce de forma irregular durante el día y especialmente durante la noche. Por eso tenemos que estudiarla a través de pruebas de estímulo, que desgraciadamente no siempre son buenas para definir que niños tienen o no suficiente cantidad de GH. De hecho el nivel de corte de la normalidad es arbitrario y actualmente está en 7,4 ng/ml. Por encima de él, se estima que un paciente tiene suficiente cantidad de GH para crecer. Peor aún, muchos autores no están de acuerdo no sólo con este nivel de corte sino tampoco con la validez de dichas pruebas. Por esta razón se propugnan otros tests e incluso en ciertas condiciones un tratamiento de prueba para observar el crecimiento del niño.



En el caso de la DGH es muy importante intentar hacer un diagnóstico correcto y con la mayor profundidad. No sólo porque puede haber una causa grave que lo justifique, ni por un mayor conocimiento científico, sino por la mayor eficacia y rentabilidad clínica del tratamiento en los pacientes a los que se aplique.

En los casos con mayor deficiencia (que vamos a llamar graves) normalmente unidos a una menor edad de comienzo y en aquellos en los que se asocian deficiencias de otras hormonas hipofisarias, el diagnóstico suele ser más fácil, más precoz y el resultado medido sobre talla adulta, muy bueno consiguiéndose tallas cercanas a la esperada por la talla de la familia (diana). Especialmente buenos son los resultados sobre los pacientes que tienen falta de desarrollo sexual, lo que llamamos hipogonadismo.

En los demás pacientes el resultado depende más bien de la exactitud del diagnóstico. Es importante que miremos la talla adulta, ya que muchos pacientes tienen una ganancia de talla en el primer año, con aceleración de la edad ósea o no, y después la pubertad se adelanta o acorta y perdemos todo el beneficio previo. Retrasar la pubertad en estos casos, aunque sigue siendo una terapia experimental, podría ser una solución. Es importante que todos los pacientes sean revisados y tratados en unidades de Endocrinología Pediátrica que valoraran con mayor precisión estos datos. Cada año es bueno realizar una analítica y una valoración de la maduración ósea con objeto de predecir el resultado final.

La dosis de GH utilizada en estos pacientes es de 0,020-0,030 mg/K /día (en la pubertad puede ser algo mayor y está aprobada una dosis de hasta 0,067 mg/k/día en los pacientes en transición al adulto que comentaremos después), ya hemos dicho que por vía subcutánea, 6-7 días por semana. Es importante promover una participación del niño en el tratamiento, además de una mayor información sobre lo que se quiere conseguir y para que se hace.

Normalmente no se realiza ninguna educación a estos pacientes (al contrario que en otras enfermedades crónicas) y a cierta edad puede llevar a un incumplimiento de la terapia y a una pérdida de la ganancia de talla obtenida hasta entonces.

Recomiendo realizar un programa educativo para estos niños desde antes de empezar el tratamiento, explicando por qué se realizan las pruebas (en ocasiones traumáticas), que esperamos de ellas, y al final si se decide iniciar el tratamiento con GH informarle en todos los casos y contar con su aprobación. Es fundamental romper expectativas exageradas, ya que en la mayoría de los casos que tienen una DGH no grave y aislada, la ganancia de talla adulta suele ser como mucho de unos 7 cm sobre la predicha.



Síndrome de Turner

El síndrome de Turner fue la primera indicación aprobada para ser tratada con GH (fuera del DGH). El tratamiento ha probado ser seguro y efectivo cuando se aplica a una dosis correcta y con una edad precoz. La dosis en este caso es algo mayor, sobre 0,050 mg/k/día, ya que estas niñas tienen GH (según las pruebas), pero responden a dosis digamos farmacológicas (superiores a las normales).

Aunque en principio la indicación aprobada es después de los tres años de edad, se ha comprobado que también es eficaz a partir del primer año de vida, ya que algunas de estas niñas tienen un fallo de crecimiento de comienzo prenatal.

La talla adulta en pacientes Turner será aproximadamente 143 cm sin tratamiento y un objetivo factible es superar 150 cm. Aunque los estudios iniciales demostraban un efecto mayor, otros realizados con grupos y diseño al azar mostraron que la ganancia de talla con GH suponía un aumento de unos 7 cm sobre la talla del grupo no tratado.

Un tema fundamental que ocurre con las adolescentes Turner cuando tienen hipogonadismo (fallo en el desarrollo), es la edad en la que empiezan a ponerse hormonas femeninas. En los primeros estudios se observó que cuando más tarde empezaban, más talla alcanzaban. Sin embargo, las niñas no aceptaban bien el retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios



y el calcio que es depositaba en el hueso era menor. Otros estudios demostraron que no disminuía la ganancia de talla adulta si el tratamiento con estrógenos empezaba sobre los 12 años (una edad cercana a la normalidad), siempre que la niña hubiera sido tratada con GH durante al menos 3-4 años. Hoy día se propugna este tipo de terapia y un tratamiento y diagnóstico más precoz.

Al usarse una dosis más elevada es muy importante el control más cercano de efectos adversos, sobre todo aquellos relacionados con la diabetes, escoliosis y cardíacos (especialmente sobre raíz aórtica).

Es importante resaltar que hay que empezar el tratamiento con GH cuando la paciente tenga una baja talla, aunque la velocidad de crecimiento sea normal, ya que el efecto de la terapia está relacionado inversamente más con la edad de inicio del mismo, que con el retraso del crecimiento.

Síndrome de Prader-Willi

Es te síndrome es una entidad genética que afecta al cromosoma 15. En este caso la indicación de tratar con GH se refiere no sólo al incremento de la talla sino también al cambio y mejora de la composición corporal. Estos niños suelen tener un aumento de grasa y alteración del comportamiento alimentario que les lleva a un apetito desmesurado y por tanto a aumentar su peso y cantidad de grasa corporal. También tienen una disminución de su masa muscular, que les produce una disminución de la fuerza importante e hipotonía. Esto también mejora tras el tratamiento con GH.

La dosis indicada es de 0,025-0,050 mg/kg/día, como siempre 6-7 días por semana. El tratamiento con GH debe ir acompañado de una adecuada terapia dietética y conductual. La ganancia de talla, que puede ser de unos 10 cm sobre talla adulta va acompañada de un aumento de la masa muscular que facilita el ejercicio y la pérdida mayor de peso.

El capítulo de efectos adversos en esta entidad requiere una especial consideración. Estos pacientes tienen obesidad y una importante resistencia insulínica que se puede incrementar tras el tratamiento con GH pudiendo producir diabetes tipo 2. Es importante vigilar el metabolismo hidrocarbonado ante esta eventualidad. Otros efectos importantes son la obstrucción de las vías áreas superiores (con posibilidad de muerte súbita), la insuficiencia adrenal no diagnosticada y la escoliosis.

La duración de la terapia en esta entidad está abierta a discusión ante el estado mental de estos pacientes y los posibles efectos adversos.



Pequeños para su edad gestacional

Aproximadamente el 10-15% de los niños que nacen pequeños para su edad gestacional (prematurados o no) no recuperan su talla después de los tres años de vida y permanecen bajos el resto de su vida.

Las indicaciones del tratamiento en estos niños se resumen en estos puntos:

- Edad superior a 4 años.



- Tener un peso o longitud al nacer inferior al percentil 3 a su edad gestacional.
- Tener una talla inferior a la 2,5 sds, lo que supone estar por debajo del percentil 1.
- Que la talla diana (referida a la talla paterna) sea superior a la del niño en una DS, que supone unos 6,5 cm.

Estos niños no precisan de ninguna prueba de estímulo para GH (tampoco el Turner o el Prader-Willi) y solo unos análisis que descarten una enfermedad en ese momento.

La dosis en estos pacientes es variable, se empieza por 0,035 y se puede aumentar hasta 0,067 mg/k/día según la respuesta. Ésta es bastante variable con una media de ganancia de 1-1,5 DS (7-10 cm). La mejor respuesta se obtiene cuando la edad de comienzo del tratamiento es menor. La variabilidad de la respuesta es lógica, ya que la causa del retraso de crecimiento también lo es.

En este grupo tan heterogéneo de pacientes están excluidos de la indicación aquellos que tengan un síndrome genético conocido o que hayan comenzado la pubertad.

Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con una insuficiencia renal crónica, antes de ser trasplantados, responden también a dosis elevadas de GH (0,050 mg/K/día). Estos pacientes sufren un retraso de crecimiento debido a importantes alteraciones metabólicas y a una resistencia a la IGF-I, que como sabemos es una especie de intermediario de la GH.

La respuesta es bastante buena, no únicamente en la mejora de su talla sino también en su aspecto anabólico, es decir constructor de tejidos. Es quizás la indicación menos frecuente de entre las que están permitidas. Alteraciones del gen SOHX

Este gen está situado en los cromosomas sexuales, es decir todos tenemos doble dotación (o dos X o un X y un Y). Su falta es una de las causas de talla baja del síndrome de Turner (falta de un cromosoma X).

Los pacientes pueden tener un fenotipo (aspecto externo) normal, o tener un acortamiento de extremidades (antebrazos y piernas) con aspecto atlético. Existe un fenotipo completo y afectación intensa que se denomina síndrome de Leri-Weil.

Es la indicación más reciente de tratamiento con GH. La dosis es de 0,050 mg/Kg/día y la respuesta esperada es similar a la de las pacientes con síndrome



de Turner. Los estudios de pacientes tratados a talla adulta son necesarios para asegurar que existe un aumento de la talla adulta.

En todos los casos referidos el tratamiento cesa al finalizar el crecimiento. Los pacientes que tengan una deficiencia aislada y sobre todo las que llevan más deficiencias hormonales se han de reevaluar después por si precisaran un tratamiento de adultos. Este tema se tratará en otro capítulo.

En otros países (EEUU y Canadá) con otra agencia (FDA) las indicaciones de tratamiento con GH se amplían a niños con talla baja idiopática (aquellos en los que no ha podido demostrar ninguna anomalía), bajo una serie de condiciones y a el síndrome de Noonan, una alteración genética que une una cardiopatía a la talla baja. Es posible que con el tiempo se incorporen estas indicaciones a las actuales de la Unión Europea (EMA), aunque hoy día los tratamientos se pueden realizar por vía de uso compasivo a cargo del paciente.

Desgraciadamente la GH no cura la patología social ni la familiar, denominada "Altismo" o culto a la altura. No debe utilizarse como terapia cosmética, ya que como potente factor de crecimiento puede producir, mal usado, problemas serios. Tampoco debe prescribirse a pacientes en los que no está indicada sin que haya una sólida demostración de su efecto bajo ensayo clínico. Este es un tema de carácter científico e incluso deontológico que no se debe relacionar con una simple cuestión de precio.

Resistencia a la GH. Tratamiento con IGF-I

En algunos casos, muy poco frecuentes, los pacientes poseen GH pero tienen defectos en el receptor de la misma a nivel de la membrana celular. Entonces, la GH no puede inducir la producción de IGF-I y por tanto se expresa con un importante retraso de crecimiento muy similar al fenotipo de los pacientes con deficiencia grave de GH. Afortunadamente existe un tratamiento sustitutivo, que es la IGF-I recombinante.

Esta terapia requiere, en general de diagnóstico genético y su aplicación (también subcutánea) puede producir diversos efectos adversos importantes, entre otros hipoglucemia (dada su semejanza con la insulina).

Conclusiones

- 1.- Los tratamientos con GH deben utilizarse bajo las indicaciones admitidas y con las dosis recomendadas.
- 2.- El diagnóstico, indicación del tratamiento y el seguimiento evolutivo deben realizarse en Unidades pediátricas especializadas, como las de Endocrinología Pediátrica.



3.- Hasta el momento los efectos adversos del tratamiento con GH son leves, aunque es preciso continuar la observación después de la suspensión del mismo.

4.- En muchas de las indicaciones es preciso asociar otro tipo de terapias propias de su enfermedad, incluyendo en ocasiones una evaluación y apoyo psicológico.

5.- Es fundamental realizar una información y educación del paciente que abarque todo el proceso.

Capítulo III

**CUESTIONES E INTERROGANTES SOBRE
GH. LOS PACIENTES PREGUNTAN**

Dr. Juan Pedro López Sigüero



A continuación paso a responder una serie de preguntas de padres preocupados que pueden ser compartidas por cualquiera de vosotros y que en general expresan el desconocimiento que se tiene de este problema y que es el objetivo fundamental de esta guía.

¿Cómo actuar para que mi hijo, de 5 años, nos deje ponerle la hormona del crecimiento sin que sea un suplicio. Lloro y no hay forma, sino cogiéndole y sujetándolo. Acabamos de empezar el tratamiento, ya que él no produce la hormona. Cuando sabe que no es la hora de ponérsela, lo comprende y sabe para qué es, pero a la hora de la verdad... Desde luego no es fácil. A esta edad los niños comprenden, quieren comprender, pero el miedo les puede. Quizás el mejor consejo sea ponérsela cuando esté dormido de momento. También es bueno que el elija el área de inyección, dentro de los permitidos, ya que es una manera de dejarle al menos una toma de decisión.

Tendré que empezar a administrarle a mi hijo de 4 años hormona del crecimiento. Es un pinchazo diario antes de irse a dormir. ¿Cómo se lo enfoco si es tan pequeño? ¿Cómo se lo explico? ¿Cómo puedo paliar el mal rato y que cada noche no sea un drama? Es una pregunta algo relacionada con la anterior, por lo que serviría en parte la respuesta. Quiero recalcar que al niño se le ha de explicar el por qué se pincha con argumentaciones a su nivel pero nunca falsas. Podemos incluir en el momento de la inyección a algún personaje, mejor de peluche, que sea su compañero para compartir las cosas malas y las buenas. No hay una estrategia ideal, salvo que él tiene que darse cuenta que bajo ningún concepto la inyección se va a omitir y que no es un castigo, sino muy al contrario, algo que le va a beneficiar.

Sobre el tratamiento con GH. Mi hija lleva 1 mes y medio poniéndosela y, desde hace varios días, se queja con frecuencia de dolor de cabeza. ¿Es normal o debería verla el endocrino? Como habrá visto en el capítulo anterior, uno de los posibles efectos adversos es la inflamación del cerebro (leve) y uno de los síntomas que produce es el dolor de cabeza. Lo que debería hacer es acudir a su médico que le remitirá al oftalmólogo para que le realice un fondo de ojo.

Estamos empezando con este tema y no tenemos claros los efectos secundarios a corto y largo plazo que pueda tener el tratamiento con GH, aunque el endocrino insiste que no hay ninguno. Te remito al capítulo anterior donde se refieren los efectos secundarios. La verdad es que son muy poco frecuentes, por lo que su endocrino tiene razón, pero sí que existen: Edemas (hinchazón, hipertensión intracraneal con dolor de cabeza o visión borrosa, epifisiolisis de la cabeza del fémur, escoliosis, pancreatitis, etc. A largo plazo son necesarios estudios más prolongados, pero no se han detectado hasta la fecha efectos adversos en pacientes tratados en indicaciones y dosis aprobadas.



El hecho de poner GH en niños una vez que se han dormido, ¿hace disminuir su eficacia? Rotundamente, no.

Si le administro GH a mi hijo, no sé cuanto podrá crecer y ni siquiera te aseguran que crezca, aunque es lo más usual. Lo que pasa es que no se si va a merecer la pena. Sin pensar en el dinero pienso que se la pondría, pero es tan caro que no se qué hacer. En general todas las indicaciones aprobadas están sufragadas por la sanidad pública. Es verdad que en otros países se admiten otras indicaciones como la talla baja idiopática, pero también bajo coste privado. A pesar del riesgo que supone la opinión, pienso que la mayoría de los niños que se pueden beneficiar de la GH, lo podrían hacer a coste cero en España. Otra cosa es por qué sigue tan alto el precio de la GH (aunque está bajando).

Creo que mi hijo ha engordado por culpa de no segregar GH, ¿puede ser cierto? Los niños con deficiencia de GH tienen una alteración de la composición corporal, con mayor cantidad de grasa y menor de masa muscular. Está composición corporal revierte al ser tratado con GH.

He oído hablar de las hormonas dormidas, ¿Pueden darse casos? Es una interpretación poética, existen casos de falta de hormonas y también hay casos de glándulas poco estimuladas, que precisamente por eso no producen la suficiente cantidad de hormonas a pesar de tenerlas. En el caso de la GH hay muchos factores que pueden modular su secreción (estrés, nutrición, pubertad, etc.) y en ciertas condiciones no producirse.

¿A qué se refieren cuando se le diagnostica que tiene la GH biológicamente inactiva? A una molécula de GH que no es capaz de producir su efecto directo sobre el hueso o para estimular la producción de IGF-I. Puede tener un cambio en su composición, aunque al medirla parece que es normal. Es una entidad muy rara y susceptible de ser tratada con GH biosintética.

Mi hija con tres años mide 92 cm, tengo dos hermanas con déficit hormonal, ¿es hereditario? Primero habría que conocer como se ha diagnosticado la deficiencia hormonal y si sus hermanas son gemelas. Aunque la deficiencia hormonal casi nunca es hereditaria, existen casos que si lo son. Sería necesaria una historia familiar y estudios genéticos pertinentes.

Tengo un niño de 11 años mide 131.8 cm, le han hecho algunas pruebas (la edad ósea es de 9 años), la prueba de estimulación salió negativa por lo que le hicieron una prueba de esfuerzo, dando un resultado de 1.30 cuando el valor mínimo debía ser 20. A raíz de esto el endocrino ha decidido cursar la solicitud para tratarlo con la hormona de crecimiento. En ningún momento me han preguntado mi opinión,



por lo que he podido leer son necesarias como mínimo dos pruebas que establezcan la deficiencia de esta hormona. ¿Es correcta esta actuación o no?

Efectivamente son necesarias dos pruebas de estímulo para establecer el diagnóstico de deficiencia de GH, aunque hoy día hay dudas razonables sobre si las pruebas discriminan la población con talla baja que se podría beneficiar de un tratamiento hormonal.

Soy madre de una niña de 12 años tratándose desde hace dos años con GH. La hormona ha dado muy buen resultado, antes del tratamiento crecía 4 cm. anuales, ahora en dos años ha crecido 20 cm. Hace un año que empezó con el desarrollo, le parará el crecimiento cuando tenga la menstruación? Después de la menstruación la ganancia media de talla es alrededor de 7 cm, aunque eso ocurre en niñas sin problemas de crecimiento.

Soy madre de una niña de 12 años tratándose desde hace dos años con GH. La hormona ha dado muy buen resultado, antes del tratamiento crecía 4 cm. anuales, ahora en dos años ha crecido 20 cm. Hace un año que empezó con el desarrollo, le parará el crecimiento cuando tenga la menstruación? La prueba de estímulo con clonidina es una más de las que se utilizan para el diagnóstico de la deficiencia de GH. Se le administra una pastilla del fármaco y después se realizan varias extracciones para medir la respuesta de GH. Como efecto secundario puede dar sueño. Si su hija es diagnosticada de deficiencia de GH, su médico le hará las pruebas pertinentes para conocer, si es posible, la causa y empezar con el tratamiento sustitutivo.

Soy madre de una niña de 12 años tratándose desde hace dos años con GH. La hormona ha dado muy buen resultado, antes del tratamiento crecía 4 cm. anuales, ahora en dos años ha crecido 20 cm. Hace un año que empezó con el desarrollo, le parará el crecimiento cuando tenga la menstruación? Por lo que cuenta la evolución más probable será benigna, aunque habrá que hacerle un seguimiento con posteriores resonancias.

OTRAS PATOLOGÍAS RELACIONADAS

El diagnostico que me han dado es TALLA BAJA IDIOPÁTICA CON RETRASO MADURATIVO ÓSEO, ¿tengo alguna posibilidad de que me pongan la hormona si no dispongo del dinero necesario? Actualmente este diagnóstico no está incluido en Europa como indicación de tratamiento con GH y por tanto no tiene reembolso económico por la sanidad pública.



Mi hijo nació con el Síndrome Pierre Robin, la Seguridad Social nos han denegado tratamiento de Hormona de crecimiento. ¿Cuáles son los criterios para la aplicación de este tratamiento y la denegación se puede recurrir? Depende de que diagnóstico hayan hecho. Si el diagnóstico fuera de deficiencia, se podría recurrir; pero si fuera de pequeño para su edad gestacional, no, ya que en esta indicación se excluyen los pacientes con síndromes genéticos.

Tengo una niña de 5 años y solo mide 1m 4cm. La endocrina me ha mandado un estudio del cariotipo, ¿para qué es? Es para descartar una patología denominada síndrome de Turner. Estas niñas tienen una pérdida parcial o total de un cromosoma X y tienen talla baja además de otros problemas.

Me han diagnosticado Síndrome Kallman, según el endocrino aún tengo el cartílago abierto y dice que en cuanto empiece con el tratamiento creceré más de lo que crecería sin ésta enfermedad. ¿Es siempre así? Es una enfermedad genética que asocia un hipogonadismo terciario (es decir central no gonadal) a una falta de olfato (no siempre presente y a menudo difícil de diagnosticar). Efectivamente estos niños pueden crecer durante más tiempo que los demás hasta que se trate con hormonas sexuales.

Tengo dos hijos con el Síndrome de Ellis Van Creveld que afecta al crecimiento, ¿Qué información o avances hay sobre ello? Esta entidad pertenece al grupo de las displasias óseas y actualmente no hay indicación para ser tratados con GH. Además dado que pueden tener anomalías cardíacas es preciso valorar posibles efectos adversos.

Tengo una hija afectada con una enfermedad genética que afecta a su crecimiento y a sus dientes, parece ser el problema la absorción de calcio y que hay un problema de osificación... Me gustaría darle vitamina D pero no sé si es lo adecuado y tampoco las dosis, además estaría bien conocer hábitos alimentarios y ejercicios. ¿Hay especialistas en talla baja relacionada con crecimiento intrauterino retardado? Creo que en el caso de tu hija lo mejor es que te dejes guiar por tu pediatra, que con seguridad te dirigirá al especialista adecuado.

¿Hay especialistas en talla baja relacionada con crecimiento intrauterino retardado? Cualquier especialista en Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario.

Tengo una niña de 2 años con síndrome Silver Russell, ¿Qué es eso? ¿Qué puede pasar a lo largo de los años? Es una entidad genética de carácter complejo que se caracteriza por un importante retraso de crecimiento intrauterino, que se mantiene en la vida adulta, con una cara especial, asimetría de miembros e incurvación de la falange del 5º dedo de la mano (clinodactilia). Estos niños



tienen hipoglucemias frecuentes, sudoración profusa y son muy malos comedores en los primeros años de vida. Posteriormente estos síntomas van desapareciendo. El rendimiento intelectual es variable. La talla baja se puede tratar con GH con resultados similares a los de los demás niños con retraso de crecimiento intrauterino de origen no genético.

Tengo 31 años y dos niños guapísimos. Al pequeño de 18 meses, su pediatra (que es endocrina infantil) nos ha dicho que tiene muy bajo los niveles de la hormona IGF1. Ya le han hecho las pruebas de la hormona de crecimiento, precisamente por lo mismo, pero la sorpresa es que la hormona de crecimiento la tiene dentro de lo que esta establecido como normal sin embargo la IGF1 la sigue teniendo baja. De momento tengo que esperar, se supone que hay un medicamento, (increlex), que pronto estará a la venta. ¿Es un Síndrome Laron? No nos has dicho si el niño tiene una longitud baja, porque sino el valor de IGF-I tiene poca importancia, ya que en los lactantes suele ser bajo y hasta los 3 años no es muy valorable (mejor determinar la IGFBP3). En cualquier caso la IGF-I recombinante está ya a la venta.

Tengo un niño de 12 meses que nació a término y pesa 8kilos, su pediatra nos ha derivado para pruebas de metabolismo, hormonales... pero lo que más me preocupa es que sea debido al uso de medicamentos durante el embarazo. Estuve con tratamiento para la tensión del ojo por haberme operado de miopía. Calculo que estuve utilizando el medicamento en los 10 primeros días de gestación. La influencia de la toma de medicación durante el embarazo se suele manifestar con un peso y/o longitud baja al nacer, a veces ocasionada por la propia enfermedad que ha determinado la toma del medicamento. Creo si no es así, se puede descartar como causa.

Mi niña de dos años y dos meses mide 74 cm. y pesa 8 Kg. le están haciendo pruebas desde los 6 meses y ahora dicen que es Síndrome de Silver Russell ya lleva un tiempo con muchas hipoglucemias, siempre tiene el azúcar más bajo de lo normal, la semana pasada le pusieron un sensor subcutáneo para controlárselo más y a los tres años empezarían con la hormona de crecimiento ¿pueden informarme un poco más? Creo que esta respuesta es la misma que una de las preguntas anteriores.

PREGUNTAS SOBRE CRECIMIENTO

Mi hijo es muy bajo en relación a todos sus compañeros. ¿Hay alguna tabla para ver si hay algún problema? Actualmente contamos con unas tablas españolas actualizadas (2010), y que además tienen en cuenta el momento del desarrollo de la pubertad (temprano o retrasado).



¿Cuáles son los síntomas de que se está creciendo y a qué edad se deja de crecer?
No hay síntomas que se relacionen con el crecimiento, ni siquiera el dolor en las piernas vespertino. La edad media en la que se deja de crecer es aproximadamente 18 años en los niños y 16 en las niñas.

Tengo un hijo de 11 años de edad, estatura y peso son de un niño de 7, ¿cómo puedo hacer para que crezca más ya que esto le está afectando en su autoestima? ¿Se sabe algo acerca de los tratamientos que hay para retrasar el cierre del cartílago de crecimiento y cuál es el nombre del tratamiento? Si el niño tiene un crecimiento lento lo mejor es que lo consulte a su pediatra y el valore el diagnóstico y posible tratamiento. Efectivamente y sólo en niños hay tratamientos que retrasan el cierre epifisario (anastrozol), pero su uso puede traer consecuencias negativas y no hay muchos estudios que demuestren su eficacia.

Tengo una hija de 2 años y mide 84 centímetros, esto, que aún es considerado normal ya que está dentro del límite de las curvas normales de crecimiento, no deja de ser bastante sorprendente siendo su padre y yo de estatura media-normal (1,80 y 1,64 cm respectivamente) mi intuición me dice que pudiera tener un problema de crecimiento. ¿Qué debo hacer? Debería acudir a un endocrino ya o esperar a que sea más mayor? Como dice, la longitud actual es normal y como ya he indicado antes, los lactantes cambian bastante de percentil hasta una edad aproximada de tres años. Mi sugerencia es que realice un seguimiento por su pediatra.

¿Qué debe comer y qué debo hacer con un niño de siete años que presenta problema de crecimiento? Debe hacer una dieta saludable y normal adecuada a su edad y sexo.

Tengo 14 años y mido tan solo 1.51, mis padres no son muy bajos, pero yo veo que no crezco, ¿puedo llegar a dar un estirón / Tengo 14 años y mido 1'80 y parece que tengo 16 años porque soy muy alto y estoy más desarrollado que los de mi edad. ¿Creceré más? Las dos preguntas expresan la variabilidad de la talla en un niño que seguramente se relaciona con los muy diferentes momentos del desarrollo puberal. Es posible que al final los dos acaben con una talla normal, aunque diferente. En ambos casos la valoración por un endocrino pediátrico aclarará la situación.

Hace tiempo que me preocupa el crecimiento de mi hijo, tiene 8 años y mide 1,20. En los últimos 7 meses ha crecido 1 cm. Nosotros, como padres no somos muy altos y lo cierto es que mi hijo no se ha estancado y, aunque despacio, no deja de crecer. ¿Debería preocuparme? Es cierto que la velocidad de crecimiento de su hijo en los últimos 7 meses es baja, aunque él está en 5º percentil. Debería consultar a su pediatra.



Soy un padre con dos niños de 3 años y medio y dos años, que se encuentran ligeramente por debajo del percentil 3 (en talla). El niño, además, tiene una edad ósea de un año menos y está muy delgado, muy por debajo de su percentil 3. Yo soy bajito, 1,63, y mi mujer 1,59 (ya no es tan baja) y con estos datos el endocrino nos dice que todo es normal. Pero a mí la verdad, no me cuadra. Veo en mis hijos una diferencia exagerada respecto a los niños de la misma edad. Una diferencia que cuando yo era pequeño, no era tan grande (tengo 42 años y éramos más bajitos). ¿Debo insistir en que se les mire más o me he de conformar? Mi sugerencia es esperar un año aproximadamente, ver su velocidad de crecimiento y si ésta es normal, continuar el seguimiento con menor preocupación. La edad ósea a esa edad tiene poco valor.

Mi hijo lleva un más de un año sin crecer ni un sólo cm. y no sé si es normal. Mide 169, mi marido 174 y yo 163 (lo digo por si es relevante). Hace seis meses lo llevé a la pediatra comentándole el tema, me dijo de hacerle un seguimiento y volver a medirle a los seis meses. Volvimos y seguía igual. ¿Es normal que desarrolle como adolescente, voz, vello... y que no crezca nada de nada?. El médico, ya no su pediatra, prácticamente se ha reído de nosotros y nos ha dicho que qué esperábamos si nosotros no somos altos y no ha querido hacerle prueba alguna. ¿Es normal que no haya crecido NADA en más de un año? Es muy posible, por lo que dice, que haya terminado el crecimiento. Para saberlo, lo ideal es hacer una edad ósea.

Mi hijo cuando nació midió 53 cms, a los seis meses empezó a bajar de percentil y hoy con 3 años es el más bajo de la clase, mide como los niños de 2 años más o menos, yo mido 1.64 y mi marido 1.67. Le han hecho analíticas y todo bien. ¿Si nació tan grande porqué ha ido bajando, será bajito o no? Como ya he comentado antes los niños cambian de percentil hasta los 3 años y a partir de ahí cogen el llamado canal de crecimiento hasta la pubertad, donde también pueden cambiar de percentil y normalmente mejorar. En todo caso y siguiendo la misma recomendación que he dado en el capítulo, hay que realizar un seguimiento pediátrico midiéndolo secuencialmente.

Capítulo IV
PROTOCOLOS DE TRANSICIÓN

Dr. Juan Pedro López Sigüero



ÍNDICE

- 1.- Definición
- 2.- ¿Por qué hacer una transición?
- 3.- ¿Hay que continuar el tratamiento con GH en el adulto?
- 4.- ¿En qué casos hay que mantener el tratamiento?
- 5.- Temas que tratar durante la transición
- 6.- Planificación de la transición

1. DEFINICIÓN

Frente al antiguo concepto de "transferencia" puramente administrativa (dar de alta al paciente con un informe escrito), las Sociedades Científicas Internacionales propugnan que la transición debe ser un proceso planificado y negociado entre el paciente, la familia y los equipos asistenciales pediátricos y de adultos que permita minimizar su impacto negativo. Es un proceso educativo y terapéutico, no exclusivamente administrativo. Se trata de un nuevo concepto a aplicar en cualquier patología crónica, no solamente endocrinológica, que implique a adolescentes. Este proceso obviamente no es un acto único, sino que puede tener una duración variable cercana al año.

Esto significa que no basta al "dar de alta" a un paciente, decirle adiós, sino que hay que planificar con antelación el momento, explicar que es lo que se va a hacer y comunicarlo con el especialista que lo va a seguir y preferentemente presentárselo. Tampoco basta con entregar un informe de alta, lo que hoy se hace en los mejores casos. Es la diferencia entre transferencia y transición.

2. POR QUÉ HACER UNA TRANSICIÓN EN LOS CASOS DE DEFICIENCIA DE GH?

Como en otras enfermedades crónicas la razón principal que justifica realizar una transición es evitar la "pérdida" del paciente. En general los adolescentes terminan hartos del tratamiento que han seguido durante muchos años y el objetivo que ellos se han planteado sobre su estatura ya se ha alcanzado, con mayor o menor fortuna. Muchas veces también los padres piensan y sienten lo mismo.

Otras razones, también importantes, son que la dosis de GH va cambiando progresivamente durante este período y que los objetivos también. Ya no es la única meta alcanzar la máxima velocidad de crecimiento.

3. ¿HAY QUE CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON GH EN EL ADULTO?

Hasta los años 80 el tratamiento con GH estaba reservado a los niños con deficiencia de GH y posteriormente con otras indicaciones. Una vez alcanzada



la talla adulta, el tratamiento se suspendía y al paciente se le daba de alta.

Posteriormente se observó que algunos pacientes adultos con deficiencia de GH en la infancia y que habían dejado el tratamiento, manifestaban una serie de síntomas y alteraciones bioquímicas y hormonales, que afectaban en algunos casos, profundamente a su calidad de vida.

Entre estos signos y síntomas se encuentran, aumento de la grasa corporal y disminución de la masa muscular (magra), aumento del riesgo de fracturas, disminución de energía vital, baja autoestima, disminución de la capacidad de hacer ejercicio físico y lo que es peor alteración de la función cardiovascular con incremento del riesgo vital.

A partir de 1998, en España está autorizado y reembolsado el tratamiento con GH en el adulto, eso sí, siempre a través de una solicitud remitida por un Servicio de Endocrinología, que se evalúa por un comité de expertos.

4. ¿EN QUE CASOS HAY QUE MANTENER EL TRATAMIENTO?

En principio habría que dividir las causas en aquellos déficits que provienen de la infancia y otros que han empezado en la vida adulta. Nos vamos a referir exclusivamente a los primeros ya que van a ser los que tienen que ver con la transición.

En general los déficits múltiples, es decir aquellos que tengan al menos 3 deficiencias de hormonas hipotálamos-hipofisarias (tiroides, suprarrenales, sexuales) y los que tengan una deficiencia orgánica (tumores, traumatismos, radiaciones), son permanentes y precisan de un tratamiento sustitutivo de por vida. Sin embargo los que denominamos déficits aislados (que sólo tienen deficiencia de GH) en su mayor parte no persisten en la vida adulta y tampoco precisan mantener el tratamiento. En todo caso es bueno que estos pacientes sean reevaluados con nuevas pruebas (que son diferentes y con distintos niveles de normalidad que en el niño) para comprobar que la deficiencia no persiste.

El objetivo del tratamiento es evitar los síntomas y alteraciones metabólicas derivadas de la deficiencia. La dosis debe ser individualizada y mucho más baja que la del niño, para evitar efectos secundarios y porque no se necesita para el crecimiento. Pero de momento, eso sí, hay que seguir con inyecciones diarias. La duración del tratamiento debe ser evaluada por el médico responsable que determine su eficacia y aparición de efectos adversos.



5. TEMAS A TRATAR DURANTE LA TRANSICIÓN

Los temas a tratar tendrán un doble origen, aquellos que provienen del área pediátrica y los del área de adulto.

Labor del pediatra-endocrinólogo.

El endocrinólogo pediatra preparará al paciente y a su familia para este evento a partir de mediada la pubertad, cuando la dosis cambia y también pueden hacerlo los objetivos.

Informará de la existencia de la deficiencia en el adulto, el modo de diagnóstico y la posibilidad de continuar con el tratamiento después de finalizar el crecimiento.

Una vez el tratamiento ha concluido y después de un período corto (en general 3 meses) valorará la necesidad de realizar una reevaluación diagnóstica u otras pruebas que permitan conocer si la deficiencia se mantiene. Si es así se pondrá en marcha el contacto y la transferencia con el endocrinólogo de adultos.

Es importante potenciar la autonomía del paciente en relación con las responsabilidades de su tratamiento. Hay que tener entrevistas con el adolescente y explicarle los objetivos del posible tratamiento en vida adulta, además de reevaluar la técnica de aplicación de la GH, que hasta ahora en la mayoría de las ocasiones la han realizado los padres. Es evidente que todo el proceso mejorará si el niño ha sido educado y formado desde el principio, ha sido participe de las decisiones y ha tenido autonomía terapéutica. Es muy frecuente que padres que han sido absolutamente responsables del tratamiento y su aplicación, cuando llegan los 14 años, dicen "bueno, esto se acabo, ahora te toca a ti". Esto realizado de un día para otro y sin la menor comunicación ni formación previa. No es raro que la mayoría de los adolescentes en este caso, no cumplan bien con el tratamiento.

Se realizará un informe clínico escrito donde constarán las incidencias que el paciente ha presentado desde su diagnóstico, las posibles complicaciones, objetivos y respuesta terapéutica. También incluirá las pruebas que se han realizado al finalizar el tratamiento con objetivo de valorar la persistencia de la deficiencia.

Labor del endocrinólogo de adultos:

Por su parte, el endocrinólogo de adultos, debe realizar otras importantes funciones, tales como:

- Crear un ambiente de empatía dentro del grupo. Este tema es el más importante y depende mucho de la relación previa que puedan tener ambos servicios.



Adecuar el tratamiento a un nuevo periodo evolutivo, la adolescencia y edad adulta. Plantear soluciones ante nuevos problemas derivados de su edad (salidas nocturnas, alcohol, sexo, riesgo de complicaciones psiquiátricas, etc).

-Elaborar un programa de educación terapéutica específica dirigido al adolescente conjuntamente con enfermería, que consiga la mayor implicación y motivación posibles. Este programa debería haberse consensuado y compartido con el área de enfermería pediátrica.

-En el caso de la mujer, hacer énfasis en el uso adecuado de medidas de control concepcional y, en su caso, programación de embarazos.

6. PLANIFICACIÓN DE LA TRANSICIÓN

El proceso de transición habitualmente se llevará a cabo entre los 14 y los 18 años de edad, aunque hay que informar de ella desde el principio del tratamiento. No debe basarse exclusivamente en una edad, sino que estará condicionado por diversos factores, siendo el más importante la adquisición por parte del adolescente de la capacidad de manejo autónomo de su enfermedad. Debe ser flexible y consensuado entre el paciente, sus padres y los Servicios implicados.

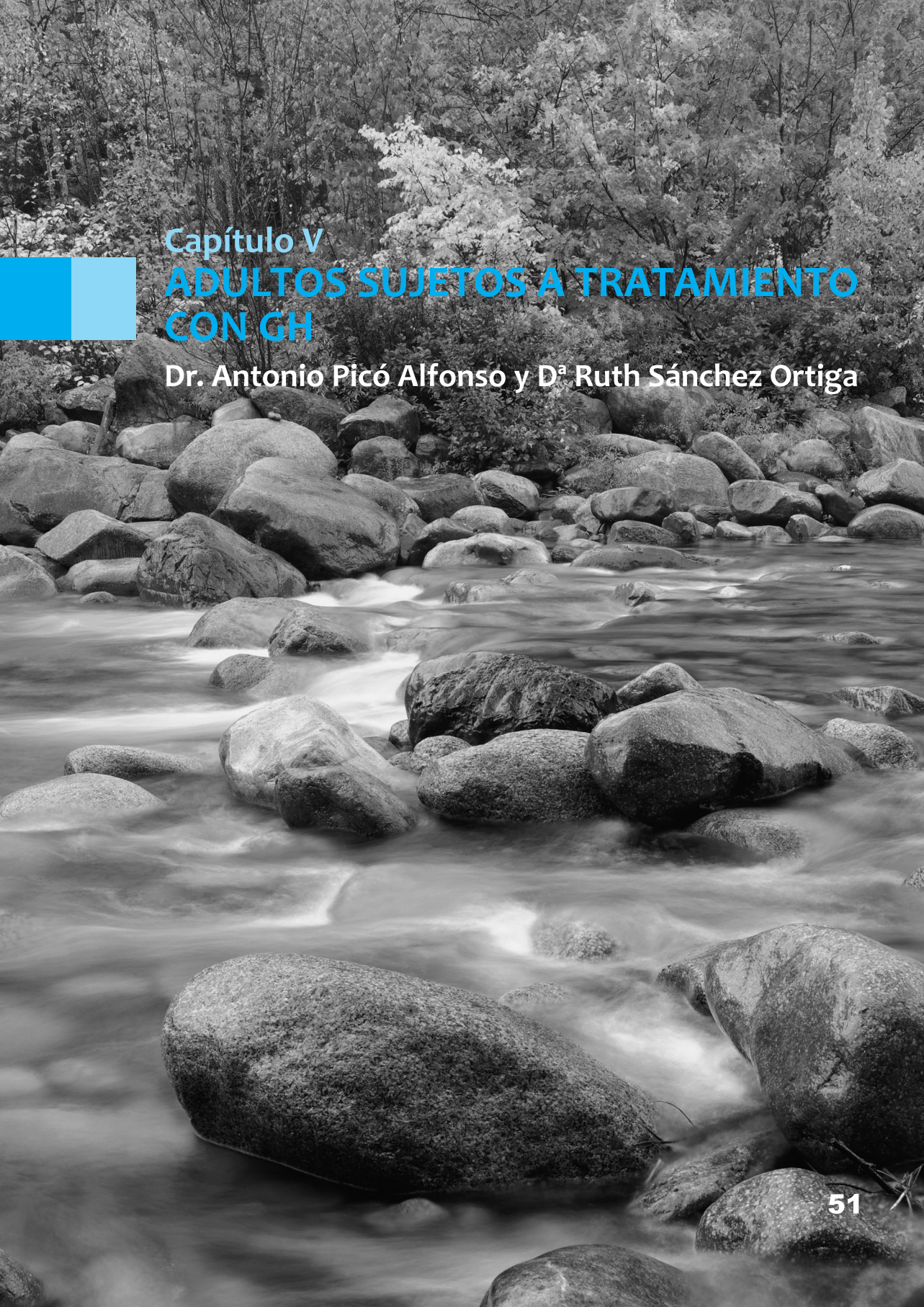
La realización práctica de los encuentros conjuntos es un tema complicado por la escasez de espacios físicos y temporales además de problemas



administrativos que desgraciadamente abundan en los servicios sanitarios públicos.

Es bueno que haya habido unas reuniones previas que permitan discutir el protocolo a emplear en dependencia de las características de cada centro. Posteriormente las posibilidades son múltiples: pasar una visita conjunta, hacer consultas de ida y vuelta (de forma independiente), realización de consultas grupales en general por enfermería, historia única donde podemos leer escritos de ambos servicios, etc.

Es bueno que dentro de los equipos exista un responsable único de cada área, que sea el que haga una evaluación del programa y permita conocer si hay pérdidas de pacientes y si ellos están conformes con lo que se está haciendo



Capítulo V

ADULTOS SUJETOS A TRATAMIENTO CON GH

Dr. Antonio Picó Alfonso y D^a Ruth Sánchez Ortega



El tratamiento de adultos con GH está autorizado para aquellos pacientes con déficit de hormona del crecimiento (DHC) instaurado en la infancia o casos secundarios a lesiones estructurales o traumatismos. En cuando a los pacientes adultos con DHC idiopático (de origen desconocido), en España no está aprobado su tratamiento con GH aunque otros países, como Estados Unidos por ejemplo, sí contemplan su utilización. Como en el caso de la infancia, la aprobación del tratamiento está supeditada a la valoración de los comités regionales.

a) Causas

La causa más frecuente de DHC en adultos son los adenomas hipofisarios (tumores benignos localizados en la glándula hipofisaria), aunque la presencia del déficit va a depender del tamaño del adenoma. Los tumores mayores de 1 cm pueden ocasionar disminución en la secreción de las hormonas hipofisarias (hipopituitarismo) en un 30-60% de los casos. En algunas ocasiones la pérdida de la función hipofisaria va a deberse al tratamiento del propio adenoma, ya sea mediante cirugía o radioterapia.

En el caso de la cirugía, la probabilidad de provocar un déficit hormonal con la misma va a depender del tamaño del tumor y el grado de infiltración de estructuras adyacentes. Aún así, en muchos pacientes en lugar de pérdida de función hipofisaria se consigue la recuperación de déficits hormonales que existían antes de la intervención quirúrgica, si bien es cierto que la secreción de GH es la que más raramente mejora.

El tratamiento con radioterapia, ya sea dirigido a tumores hipofisarios o para el tratamiento de otros tumores cerebrales, causa con frecuencia hipopituitarismo. De forma característica es de lenta instauración, es decir, los déficits hormonales aparecen progresivamente con el tiempo. A los 10 años del tratamiento con radioterapia convencional la mitad de los pacientes presentan pérdida en la secreción de alguna hormona hipofisaria.

Los traumatismos craneales producen hipopituitarismo hasta en un 25% de los casos, afectando a la secreción de GH en torno a un 8%. Estos déficits pueden aparecer con el paso del tiempo, incluso después de 6 meses del traumatismo. La causa por la que se pierde la función hipofisaria parece estar relacionada con infartos o hemorragias de la glándula, o compresión de la misma por el edema cerebral secundario al traumatismo. Incluso se ha descrito hipopituitarismo tras pequeños traumatismos repetidos, como los que acontecen en el caso de boxeadores. La hemorragia subaracnoidea provoca DHC con una frecuencia y de forma similar a los traumatismos craneales.



b) Diagnóstico

En la etapa adulta las características clínicas del DHC son inespecíficas: aumento de la grasa corporal con disminución de la masa muscular, menor energía y calidad de vida; y no se dispone de un criterio tan válido como la velocidad de crecimiento durante la infancia, por lo que sólo debe valorarse la secreción de GH en aquellos pacientes en los que exista una probable causa para DHC y sean candidatos a tratamiento.

La GH se segrega en forma de pulsos, es decir, intermitentemente, a lo largo del día, por lo que su medición aislada no es útil para el diagnóstico de DHC. En cuanto a la IGF-I, hormona producida principalmente en el hígado, pero también en otros tejidos, en respuesta a la GH, sólo es diagnóstico por sí mismo cuando está disminuido y existe déficit de más de 3 hormonas hipofisarias, en cualquier otro caso el diagnóstico debe apoyarse en tests de estímulo de GH. Estas pruebas consisten en la administración de fármacos que en personas sin alteración en la secreción de GH provocan un aumento en la concentración de la misma, pero en el caso de pacientes con DHC esto no ocurre.

El test de hipoglucemia insulínica (ITT) es la única prueba de estímulo validada para el diagnóstico del DHC en el adulto. Se realiza mediante la administración de una dosis de insulina capaz de provocar una hipoglucemia (bajada en las concentraciones sanguíneas de azúcar) que active la secreción de GH y cortisol (hormona producida en la glándula suprarrenal) para incrementar la concentración de glucosa (azúcar) en sangre. Los pacientes con DHC son incapaces de aumentar la concentración de GH. El problema con esta prueba es que es molesta para el paciente, puesto que la hipoglucemia provoca malestar general, nerviosismo, y está contraindicada en pacientes cardiopatas, ancianos (con excepciones) y pacientes con antecedentes de epilepsia. El test de estímulo con glucagón debe ser considerado como alternativa en pacientes con contraindicación para realizar ITT, aunque paradójicamente esta prueba puede provocar hipoglucemia tardía en ocasiones por lo que también requiere monitorización.

De forma práctica:

- Pacientes con panhipopituitarismo completo (con 3 o 4 deficiencias en hormonas hipofisarias) y un valor de IGF1 inferior a 80-100 ng/ml (dependiendo de los valores de referencia del laboratorio), no es necesario realizar pruebas de estímulo.
- Pacientes con 2 déficits asociados, a pesar de presentar concentraciones de IGF1 menores de 80-100 ng/ml deberán presentar al menos un test de estímulo alterado.
- Pacientes con menos de 2 déficits asociados, requerirán concentraciones de IGF1 menores de 80-100 ng/ml y dos pruebas de estímulo alteradas.



c) Contraindicaciones

No está indicado el tratamiento con GH en los siguientes supuestos:

- 1.- Pacientes con lesión hipotálamo- hipofisaria pendiente de intervención quirúrgica.
- 2.- Pacientes con lesión hipotálamo- hipofisaria intervenida quirúrgicamente donde persisten restos tumorales susceptibles de tratamiento con radioterapia.
- 3.- Enfermedad cardiocirculatoria (infarto de miocardio, ictus, etc.) en fase aguda.
- 4.- Enfermedad hepática aguda o crónica descompensada.
- 5.- Insuficiencia renal crónica grave.
- 6.- Antecedente de neoplasia maligna con menos de 5 años de remisión.
- 7.- Enfermedad psiquiátrica grave.
- 8.- Embarazo y lactancia.

En determinadas situaciones se puede aceptar el tratamiento de pacientes con:

- 1.- Lesión hipotálamo- hipofisaria intervenida quirúrgicamente donde persisten restos tumorales tratados con radioterapia como mínimo un año antes o pequeños restos hipofisarios no susceptibles de tratamiento con radioterapia.
- 2.- Diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa.
- 3.- Antecedentes de síndrome de túnel carpiano.
- 4.- Antecedentes de cardiopatía o hepatopatía, actualmente compensada.
- 5.- Hipertensión arterial grave y/o no controlada.





Bibliografía:

Gabellieri E, Chiovato L, Lage M, Castro AI, Casanueva FF. Testing growth hormone deficiency in adults. *Front Horm Res.* 2010;38:139-44. Epub 2010 Jul 5.

Casanueva FF, Castro AI, Micic D, Kelestimur F, Dieguez C. New guidelines for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res.* 2009 Jan;71 Suppl 1:112-5. Epub 2009 Jan 21.

Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. 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. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):695-700.

Gómez JM, Espadero RM, Escobar-Jiménez F, Hawkins F, Picó A, Herrera-Pombo JL, Vilardell E, Durán A, Mesa J, Faure E, Sanmartí A. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Mar;56(3): 329-34.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6): 1587-609.

Capítulo VI

**RESULTADOS Y BENEFICIOS, CUESTIONES E
INTERROGANTES EN TRATAMIENTOS CON
DÉFICIT DE GH ADULTOS**

Dr. Antonio Picó Alfonso y Dra. Ruth Sánchez Ortega



Se han realizado numerosos estudios para determinar el posible beneficio del tratamiento con GH en pacientes adultos con DHC. Hay aspectos sobre los que la mayoría de estudios coinciden y, por tanto, la evidencia es mayor, como por ejemplo el beneficio en la composición corporal y la calidad de vida; sin embargo, el tratamiento con GH no ha sido capaz de demostrar descenso en la mortalidad en ensayos clínicos (estudios más formales en los que se compara el tratamiento con placebo y donde ni el paciente ni el médico conocen si el paciente recibe tratamiento o placebo)

a) Composición corporal y capacidad de ejercicio

Los pacientes con DHC presentan cambios característicos en la composición corporal. Se ha descrito el aumento de la masa grasa principalmente a expensas de la grasa visceral, es decir, acumulada en abdomen frente a la grasa del tejido subcutáneo; junto con disminución de la masa magra (muscular). El tratamiento con GH se ha mostrado capaz de revertir estos cambios, con disminución en la masa grasa y aumento, aunque en menor medida, de la masa muscular tras 6 meses de terapia. Múltiples estudios han tratado de discernir si los cambios en la masa muscular afectan a la capacidad de ejercicio, demostrando aumento en la fuerza isométrica (capacidad de contracción muscular sin movimiento) en muchos de ellos. Otros autores han valorado el consumo máximo de oxígeno y la capacidad de trabajo (considerados marcadores de la capacidad de ejercicio) encontrando mejoría en estos parámetros con el tratamiento con GH.

Otro cambio que se produce en los pacientes con DHC tras el tratamiento sustitutivo es el aumento del agua corporal total. Este aumento va a depender de la dosis utilizada y es la causa de la aparición de edemas periféricos (sobre todo en pies y piernas) que aparece hasta en el 15% de los adultos que reciben este tratamiento.

b) Densidad Mineral Ósea (DMO)

La osteopenia (disminución en la mineralización de los huesos) es muy común en los adultos con DHC, presentando osteoporosis hasta el 20% de los mismos. La gravedad de la osteopenia se relaciona con el grado de déficit de GH y con la edad de instauración del mismo, siendo peor cuanto más joven y no teniendo prácticamente repercusión en cuanto a la DMO cuando el déficit se produce a partir de los 60 años. Debido a estas alteraciones, los pacientes con DHC presentan fracturas de 2 a 5 veces más frecuentemente que la población general.

El tratamiento sustitutivo con GH ha demostrado en la mayoría de estudios aumento en torno a 4-10% en la DMO tras 18 a 24 meses. Puede existir una disminución temporal en la DMO en los primeros 12 meses por lo que no se



recomienda su valoración precoz tras el inicio del tratamiento. Se ha descrito incremento progresivo en la DMO por encima de los 10 años de tratamiento. Parece que los hombres responden mejor que las mujeres y se está estudiando el efecto de la asociación con bifosfonatos (fármaco de primera elección para el tratamiento de la osteoporosis) en los pacientes en que a pesar del tratamiento persista la osteopenia.

c) Marcadores de riesgo cardiovascular

Los pacientes con DHC presentan alteraciones en algunos marcadores relacionados con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo la proteína C reactiva o el grosor de la íntima-media de la arteria carótida, y el tratamiento sustitutivo ha conseguido revertir estos cambios en numerosos estudios. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayor parte del riesgo cardiovascular de estos pacientes está relacionado con la hipertensión, dislipemia (alteración en las concentraciones de colesterol y triglicéridos plasmáticos), inflamación y resistencia a la insulina.

Si bien parece que el tratamiento con GH consigue disminuir discretamente la hipertensión arterial y las concentraciones de colesterol, no existen estudios que permitan comparar o conocer el efecto aditivo que tiene este tratamiento sobre los fármacos antihipertensivos o las estatinas (tratamiento de elección para la dislipemia). Además un meta-análisis reciente (estudio que aglutina los resultados de varios ensayos clínicos) ha mostrado asociación entre la terapia con GH y el incremento de las concentraciones plasmáticas en ayunas de glucosa e insulina, es decir, que existen datos que orientan a que este tratamiento puede empeorar la insulín-resistencia.

d) Mortalidad

Estudios epidemiológicos (descripción de series de pacientes) han mostrado mayor mortalidad en los pacientes con hipopituitarismo que en la población general principalmente a expensas de enfermedad cerebrovascular y cardíaca. Sin embargo, hay múltiples causas para este aumento en la mortalidad en dichos estudios: muchos pacientes recibieron radioterapia craneal, diferentes pautas de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, hormona tiroidea o sexuales, diferentes abordajes para el tratamiento de la hipertensión o la dislipemia, etc. En la actualidad no existen estudios bien diseñados que hayan sido capaces de demostrar beneficio en cuanto a mortalidad con el tratamiento con GH en pacientes con DHC.

e) Calidad de vida

La calidad de vida se estudia mediante diferentes cuestionarios, existiendo algunos específicos de determinadas enfermedades como es el caso del DHC.



Aún así, existe bastante variabilidad en cuanto a los resultados de los cuestionarios específicos en adultos con DHC, presentando peores puntuaciones cuando la instauración del déficit ocurre en la edad adulta frente a la infancia. Las áreas más alteradas son la energía y vitalidad.

El tratamiento con GH mejora la calidad de vida en la mayoría de los pacientes, aunque existen estudios en los que no se describen cambios en los cuestionarios. El grado de mejoría en la calidad de vida es proporcional al grado de alteración, por lo que los pacientes con peor calidad de vida son los que más se benefician del tratamiento en este aspecto mientras que aquéllos sin alteración en los cuestionarios de calidad de vida no obtendrán ningún beneficio.

Efectos secundarios

Como todos los tratamientos, la administración de GH no está exenta de posibles efectos indeseados. Ya se ha comentado que hasta un 15% de los pacientes presentan edemas periféricos. Debido al aumento de agua corporal también se han descrito parestesias, rigidez articular, artralgias y mialgias (dolor articular y muscular, respectivamente). El síndrome del túnel carpiano (presión sobre el nervio mediano, el nervio de la muñeca que proporciona sensibilidad y movimiento a partes de la mano) puede darse hasta en un 2% de los pacientes. Además empeora la resistencia a la insulina, pudiendo ser necesario realizar ajustes en la medicación hipoglucemiante de pacientes diabéticos.

Bibliografía

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6): 1587-609.

Eficacia suficientemente demostrada Composición corporal Calidad de vida
Datos a favor de efectos positivos Densidad Mineral Ósea Marcadores de riesgo cardiovascular
Ausencia de evidencia Mortalidad
Evidencia a favor de empeoramiento Edemas Resistencia a la insulina Mortalidad

Capítulo VII

DOSIS DE MANTENIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON DHC

Dr. Antonio Picó Alfonso y Dra. Ruth Sánchez Ortega





El tratamiento con GH en pacientes adultos debe iniciarse a dosis bajas, entre 0,2-0,5 mg/día, individualizando en función de la edad (dosis más bajas en pacientes ancianos), sexo y estado estrogénico (hormonas sexuales femeninas, que disminuyen tras la menopausia). Las dosis tienen que ser ajustadas en función de las concentraciones de IGF-I (que deben mantenerse entre los percentiles 25 y 75 para la edad del paciente), la respuesta clínica y la aparición de efectos secundarios.

Este enfoque en la dosificación del tratamiento es diferente al que se realiza durante la infancia, donde se ajusta en función del peso del paciente. De hecho, cuando se aprobó el tratamiento de pacientes adultos se inició la misma estrategia que en niños utilizando, por tanto, dosis superiores a las empleadas actualmente, pero el porcentaje de efectos secundarios descritos fue inadmisibles y se optó por iniciar el tratamiento con dosis bajas.

En cuanto al seguimiento y ajuste de dosis, dependiendo de los protocolos regionales se recomienda visitas trimestrales/semestrales durante el ajuste de dosis, posteriormente anuales durante los dos primeros años y, si el paciente se encuentra estable, controles bianuales. Los parámetros a evaluar durante el seguimiento serán las concentraciones de IGF-I y criterios de efectividad del tratamiento, valorando los cambios en la composición corporal, densidad mineral ósea (a los 18-24 meses de iniciado el tratamiento), cuestionario específico de calidad de vida, perfil lipídico y glucemia. Además deberá registrarse si existen efectos secundarios atribuibles al tratamiento.

El tratamiento debería retirarse en caso de ineficacia del mismo (no mejoría en calidad de vida, composición corporal, DMO o parámetros analíticos), mal cumplimiento por parte del paciente a la hora de seguir las indicaciones terapéuticas o aparición de efectos secundarios que no mejoran tras la disminución en la dosis administrada.

Bibliografía

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):1587-609.



PARTICIPANTES

PARTICIPANTES

Dr. Juan Pedro López Sigüero, Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil de Málaga

Dr. Picó Alfonso, Endocrinólogo de Adultos. Jefe de la Sección de Endocrinología Hospital Gral. Universitario Alicante

Dra. Ruth Sánchez Ortiga, Médico adjunto, especialista en Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de Alicante

D. David Villaverde Page, Abogado del Estado. Subsecretaría de Sanidad, Política Social e Igualdad del Ministerio de Sanidad

Dña. M^a Antonia Uceda, Vicepresidenta Asociación Nacional para Problemas de Crecimiento, CRECER



