

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## TERAPIA EN LA PATOLOGÍA ENDOCRINA DESDE LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS

Francisco Rodríguez Lucerna

PATROCINAN:



## TERÁPIA ENDOCRINA EN LAS DISLIPEMIAS DESDE LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS: TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE Y DISLIPEMIA REFRACTARIA

### 1. INTRODUCCIÓN

El término "dislipemia" se emplea para describir trastornos que incluyen concentraciones anormalmente altas o bajas de lipoproteínas, además de patologías caracterizadas por alteraciones de la composición de estas partículas.

Las hiperlipemias por elevaciones de colesterol constituyen un mayor riesgo a padecer enfermedades vasculares. Su importancia clínica radica en que concentraciones elevadas de colesterol por aumento de aquel ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), bajas concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y aumento de los triglicéridos (TG); favorecen el desarrollo de la arteriosclerosis.

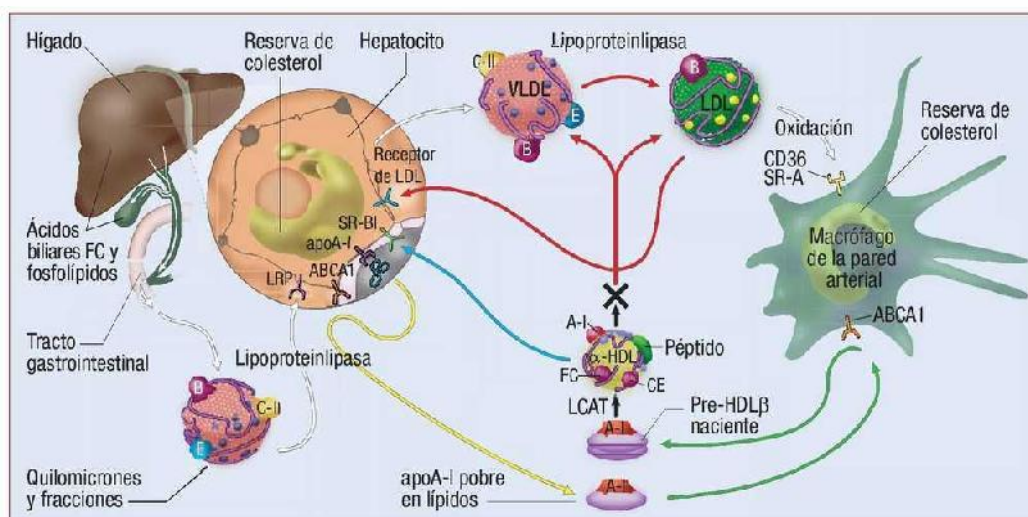


Figura 1. Esquema del transporte inverso del colesterol desde los tejidos extrahepáticos, hacia el hígado para su metabolismo y excreción. Fuente: Rev Esp Cardiol. 2010;63(3):323-33

## 2. CLASIFICACIÓN

Existen diferentes formas de clasificar las hiperlipidemias; la clasificación clásica en función de los lípidos y las lipoproteínas acumuladas en el plasma, es la clasificación fenotípica (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación clásica de las dislipoproteinemias (Frederickson-OMS 1970)**

Fenotipo	Lipoproteínas aumentadas	Concentración plasmática colesterol	Concentración plasmática TG	Aterogénesis
<b>I</b>	QM	+++	++++	Ninguna
<b>IIA</b>	LDL	++	Normal	+++
<b>IIB</b>	LDL y VLDL	++	++	+++
<b>III</b>	IDL	++	+++	+++
<b>IV</b>	VLDL	Normal o +	+++	+
<b>V</b>	QM y VLDL	+++	++++	+

LDL: lipoproteína baja densidad; IDL: lipoproteína densidad intermedia; QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas muy baja densidad.

Por otro lado, y más útil para la práctica clínica, se realiza una clasificación etiológica. Esta clasificación se divide en primarias o genéticas, por alteraciones del metabolismo lipoprotéico, y secundarias, en las que predominan factores ambientales u otras patologías (tabla 2):

Tabla2. Clasificación etiológica de las dislipemias primarias

<b>Hiperlipidemias primarias</b>	
<b>Hipercolesterolemias</b> (Colesterol >250 mg/dl; cLDL >130 mg/dl)	Hipercolesterolemia familiar dominante
	- Heterocigota (cLDL 190-500 mg/dL)
	- Homocigota (cLDL 500-1000 mg/dL)
	Hipercolesterolemia familiar recesiva
	Poligénica
	Hiperalfalipoproteinemia
	Hiperlipoproteinemia (a)
	Sitosterolemia
Déficit colesterol-1-alfa-hidroxilasa	
<b>Hiperlipidemias mixtas</b> (Colesterol >200 mg/ml y TG > 150 mg/dl)	Déficit lipasa ácida lisosomal
	Disbetalipoproteinemia familiar
	Hiperlipidemia familiar combinada
<b>Hipertrigliceridemias</b> (Leves-moderadas: 150<TG<880 mg/dl; Graves: >880 mg/dl )	Mutaciones de los genes de LPL, Apo-CII, LMF1, GPIHBP1, Apo-A5
<b>Hipolipidemias primarias</b>	
<b>Hipocolesterolemias</b>	Déficit de Apo-A1
	Déficit de Apo-CII
	Déficit de lecitina colesterol aciltransferasa (cHDL )
	Déficit de lipoproteína lipasa
	Déficit de glucocerebrosidasa (Gaucher)
	Enfermedad de Tangier (cHDL )
	Hipoalfalipoproteinemia familiar (cHDL )
	Hipobetalipoproteinemia familiar (cLDL )
<b>Hipotrigliceridemias</b>	Déficit de Apo-CIII
	Mutaciones de ANGPTL-3 y ANGPTL-4

Fuente: Lipidología clínica (España): Permanyer; 2017.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Las dislipemias secundarias están asociadas a enfermedades muy frecuentes, en las que predominan los factores ambientales y se pueden asociar a las siguientes patologías:

- ) Hipercolesterolemias secundarias: Anorexia nerviosa, colestasis, fármacos (ciclosporina, inhibidores de la proteasa, progestágenos, tiazidas, corticoides, etc.), hepatocarcinoma, hipotiroidismo, porfiria aguda intermitente o síndrome nefrótico.
- ) Hipertrigliceridemias secundarias: Acromegalia, alcohol, derivación ileal, diabetes mellitus, embarazo (sobretudo tercer trimestre), enfermedad renal, estrés, sepsis, quemaduras, fármacos (corticoides, antipsicóticos, betabloqueantes no cardiosselectivos, ciclofosfamida, estrógenos, resinas intercambio iónico, tamoxifeno, etc.), gammapatías monoclonales, glucogénesis, hepatitis aguda, lipodistrofias, LES, síndrome metabólico, sida o síndrome de cushing.

PATROCINAN:



### 3. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN, OBJETIVOS Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

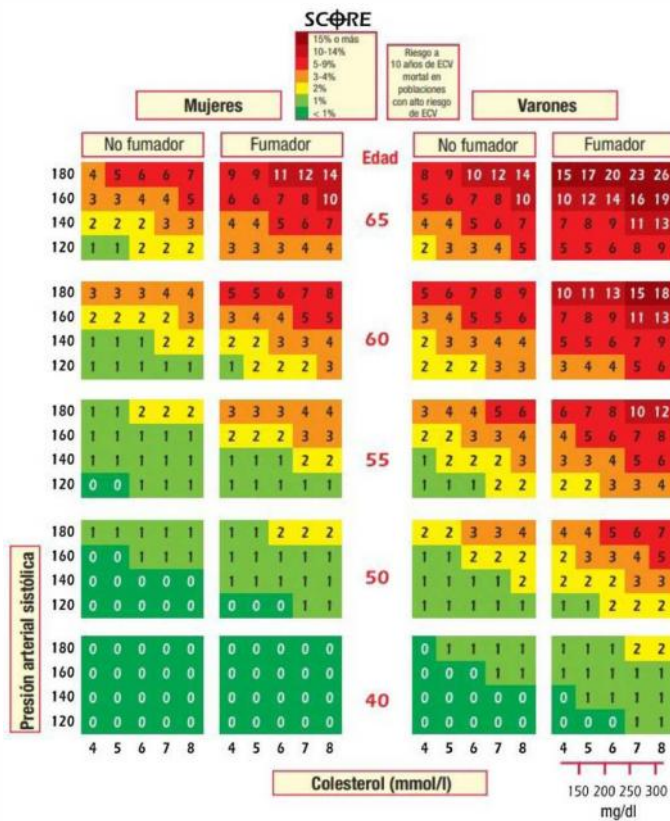
Las intervenciones sobre las dislipemias tienen como objetivo reducir el riesgo cardiovascular (RCV). La estimación total del RCV se realiza mediante puntos de corte que son arbitrarios, y están basados en los beneficios demostrados en ensayos clínicos.

#### 3.1. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

En población general mayor de 40 años se recomienda el empleo del sistema SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), que proporciona una estimación del riesgo de evento cardiovascular letal a 10 años. Para la valoración en esta estimación, se tiene en cuenta la edad, el sexo, tabaquismo, colesterol total y presión arterial sistólica. A continuación, indicamos la tabla SCORE publicada para países de bajo RCV, con la que corresponde calcularlo en población española (figura 1):

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS



Los adultos jóvenes con elevación importante de múltiples factores de riesgo no tienen un RCV absoluto alto, por lo que se aconseja el cálculo del riesgo relativo y de la edad vascular. De los sistemas utilizados en España, con el sistema SCORE se puede calcular el riesgo relativo (figura 2):

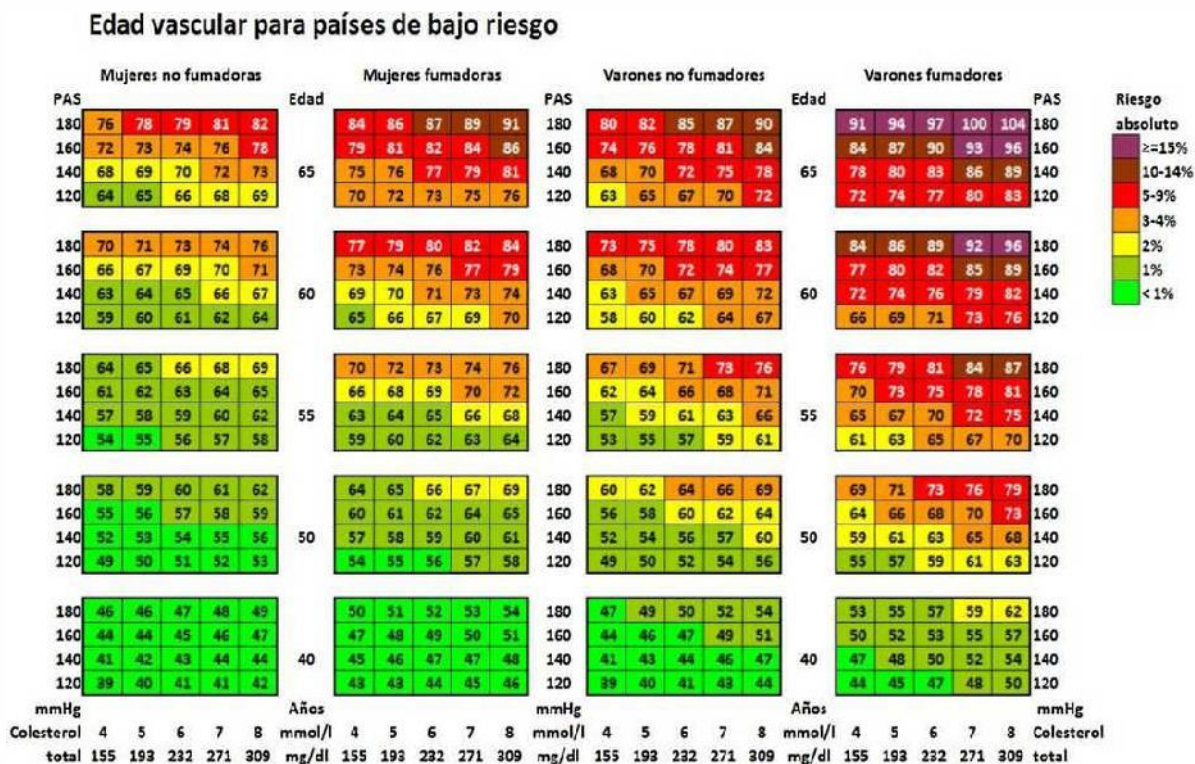
Presión arterial sistólica (mmHg)	No fumador					Fumador				
	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

Colesterol (mmol/l): 4 5 6 7 8

Clin Invest Arterioscl. 2019;31 Supl 1:1-43

Para la extrapolación a la edad vascular se puede estimar equiparando el riesgo obtenido para población adulta <40 años en la figura 2, con la edad correspondiente a un mayor de 40 años no dislipémico, no fumador y no hipertenso de la figura 1. Como ejemplo, un varón joven fumador, hipertenso y dislipémico (12% riesgo), presentaría una edad de riesgo vascular de 65 años.

En el caso de adultos mayores a 40 años, la edad vascular la podemos encontrar en la figura 3:



Por ellos, no solo se debe tratar a aquellos sujetos de alto riesgo con enfermedad cardiovascular (ECV) documentada, sino que también se establecen recomendaciones en cuanto a cambio en los estilos de vida para aquellos de riesgo moderado, o inicio de tratamiento farmacológico para controlar el perfil lipídico.



## 3.2. CATEGORÍAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En la siguiente tabla se definen los niveles de RCV total según las guías de la European Society of Cardiology (ESC), también incluidas en el algoritmo de decisión terapéutica corporativo de la "Agencia Valenciana de Salud" (tabla 3):

Tabla 3. Categorías de riesgo cardiovascular	
Muy alto RCV	<p>Sujetos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>) Enfermedad cardiovascular (ECV) documentada, por la clínica o mediante imagen. Incluye infarto agudo de miocardio previo, procedimientos de revascularización coronaria o arterial, síndrome coronario agudo, etc.</li> <li>) ERC grave (Tasa filtración glomerular (TFG) <math>&lt;30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>) Diabéticos tipo II o con lesión en órgano diana, como proteinuria, o un factor de riesgo principal, como tabaquismo, hipertensión o dislipemia</li> <li>) RCV según tablas SCORE <math>\geq 10\%</math> de riesgo ECV fatal a 10 años.</li> </ul>
Alto RCV	<p>Sujetos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>) Factores individuales de riesgo muy elevados, como dislipemia familiar, colesterol total <math>&gt;310</math>mg/dl e hipertensión grave (PA <math>\geq 180/110</math> mmHg).</li> <li>) RCV según tablas SCORE entre <math>5\%</math> y <math>&lt;10\%</math>.</li> <li>) ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>) Diabéticos sin otros factores de RCV</li> </ul>
Moderado RCV	<ul style="list-style-type: none"> <li>) Personas con un RCV según tablas SCORE <math>1\%</math> y <math>&lt;5\%</math> de riesgo de ECV fatal a 10 años.</li> </ul>
Bajo RCV	<ul style="list-style-type: none"> <li>) Personas con un RCV según tablas SCORE <math>&lt;1\%</math> de riesgo de ECV fatal a 10 años.</li> </ul>

Fuente: Algoritmo de decisión terapéutica corporativo de la Agencia Valenciana de Salud 2013.

### 3.3. TIPO DE INTERVENCIÓN SEGÚN RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL Y cLDL

Para la toma de decisiones a cerca del procedimiento y tratamiento a seguir en este tipo de paciente, se debe disponer del análisis del perfil lipídico en sangre: colesterol, triglicéridos, cHDL y cLDL y colesterol no cHDL. La determinación de cLDL no suele hacerse de manera directa, se calcula a partir de la fórmula de Friedewal:

$$cLDL = \text{colesterol total} - cHDL - \text{triglicéridos}/5 \text{ (mg/dl)}$$

Esta fórmula no puede aplicarse en pacientes con TG elevados (>400 mg/dl), en cuyo caso la determinación de cLDL se debe obtener por método directo. Los niveles de colesterol o triglicéridos deben confirmarse tomando perfiles seriados entre 2 y 8 semanas.

Además, el perfil lipídico se complementará con otras pruebas que ayuden a estimar los factores de riesgo del paciente y ayuden en la elección del tratamiento (hemograma, glucemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas y hormonas tiroideas). Se hará también análisis de orina y electrocardiograma.

Según los estándares publicados por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) las indicaciones de tratamiento hipolipemiante según riesgo cardiovascular y concentración de cLDL son las expuestas en la tabla 4:

Tabla 4. Categorías de riesgo cardiovascular en función del colesterol-LDL.

Riesgo vascular	Colesterol-LDL			
	< 70 mg/dl	70-115 mg/dl	115-190 mg/dl	> 190 mg/dl
Bajo o moderado	Recomendaciones de hábitos de vida. No precisa tratamiento	Recomendaciones de hábitos de vida. No precisa tratamiento	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Valorar tratamiento hipolipemiente	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Iniciar tratamiento hipolipemiente de alta intensidad
			Objetivo cLDL < 100 mg/dl	Objetivo cLDL < 100 mg/dl
Alto	Recomendaciones de hábitos de vida. No precisa tratamiento	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Iniciar tratamiento hipolipemiente si no se alcanzan objetivos	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Iniciar tratamiento hipolipemiente de alta intensidad	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Iniciar tratamiento hipolipemiente de alta intensidad
		Objetivo cLDL < 100 mg/dl	Objetivo cLDL < 100 mg/dl	Objetivo cLDL < 100 mg/dl
Muy alto	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Valorar tratamiento hipolipemiente	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Iniciar tratamiento hipolipemiente de alta intensidad	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Iniciar tratamiento hipolipemiente de alta intensidad	Modificación de hábitos de vida y alimentos funcionales. Iniciar tratamiento hipolipemiente de alta intensidad
		Objetivo cLDL < 70 mg/dl	Objetivo cLDL < 70 mg/dl	Objetivo cLDL < 70 mg/dl

Fuente: Clin Investig Arterioscler. 2019;31(S1):1-43

## 4. TRATAMIENTO

### 4.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es el control adecuado del perfil lipídico, centrándose principalmente en la disminución del cLDL para reducir el riesgo cardiovascular. Los objetivos del tratamiento hipolipemiante se basan en una estrategia de máximos a cumplir en cuanto a modificaciones en estilos de vida saludables y unas cifras de cLDL a alcanzar en función del riesgo cardiovascular inicial. Según las recientes guías publicadas por la ESC y la European Atherosclerosis society (EAS) en el año 2019 (tabla 5):

Tabaquismo	No exposición al tabaco	
Dieta	Baja en grasas saturadas, rica en productos integrales, vegetales, fruta y pescado	
Actividad Física	) 210-420 min/semana de actividad moderada ) 30-60 min/día	
IMC	IMC 20-25 kg/m <sup>2</sup> . Cintura: hombres <94 cm o mujeres <80 cm	
Presión arterial	<140/90 mmHg	
cLDL*	Muy alto riesgo	<55 mg/dl y reducir 50% respecto basales
	Alto riesgo	<70 mg/dl y reducir 50% respecto basales
	Moderado riesgo	<100 mg/dl
	Bajo riesgo	<116 mg/dl
TG	No existe un objetivo, pero <150 mg/dl indica menor RCV	
Diabetes	HbA <sub>1C</sub> <7%	

\*Para c-no-HDL añadir 30 mg/dl, para apoB añadir 10 mg/dl. Fuente: Resumen de los expertos. Guía ESC/EAS 2019 Sobre el tratamiento de las dislipemias. Madrid (España): Medical & Marketing Communications; 2019.

## 4.2. CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA

Las modificaciones del estilo de vida, a través de reeducación en buenos hábitos alimentarios, actividad física y tabaquismo, tienen un gran impacto en la salud en general y, sobre todo, en la prevención cardiovascular.

Existe una clara relación entre colesterol plasmático, cLDL, cHDL, y los TG con la enfermedad cardiovascular. Los cambios en el estilo de vida, pueden modificar favorablemente el perfil lipídico de una persona como podemos ver en la tabla 6:

Tabla 6. Modificaciones perfil lipídico según cambios en el estilo de vida

	Magnitud del efecto	Grado de evidencia
<b>Reducen valores de Triglicéridos y cLDL</b>		
Evitar grasas trans en la dieta	++	A
Reducir grasas saturadas en la dieta a un total de 5-6% del total de calorías ingeridas	+++	A
Aumentar consumo de fibra	++	A
Consumo de alimentos enriquecidos con fitoesteroles	++	A
Reducir peso	++	A
Aumentar actividad física habitual	+	B
<b>Aumentan valores de cHDL</b>		
Aumentar actividad física habitual	+++	A
Reducir peso	++	A
Reducir consumo hidratos de carbono, modificando por grasas insaturadas	++	A
Evitar grasas trans en la dieta	++	A
Evitar el tabaco	+	B

Fuente: European Heart Journal 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Para la mayor parte de los pacientes, ligeros cambios en la dieta habitual, suponen una reducción del peso y una reducción de factores de riesgo cardiovascular. Las recomendaciones dietéticas deben hacerse teniendo en cuenta las costumbres locales y promover la variedad de alimentos como vemos en la tabla 7:

Tabla 7. Recomendaciones dietéticas y frecuencias según la SEA 2018.

Fuente: Clin Investig Arterioscler. 2019;31(S1):1-43

Frecuencia de consumo	Diario	3 veces por semana máximo	Desaconsejado u ocasional
Grasas comestibles	Aceite de oliva virgen	Margarina	Freír con aceites de semillas
Huevos	No se desaconsejan los huevos enteros	Pacientes con diabetes	
Pescados <sup>a</sup>	Azul o blanco	Marisco	Pescado en salazón, ahumados
Carnes <sup>b</sup>	Aves y Conejo	Carnes rojas magras	Carnes procesadas y embutidos
Productos lácteos	Leche y yogur semidesnatados o desnatados (sin azúcar). Quesos frescos	Leche y yogur enteros (sin azúcar). Quesos curados	Mantequilla, nata. Quesos curados en pacientes hipertensos
Legumbres y cereales	Cereales integrales, legumbres	Arroz, pasta	Cereales de harina refinada
Frutos secos y cacahuetes	Crudos (30 a 45 g)	Tostados	Salados
Chocolate	Negro con cacao 70%	Negro con cacao < 70%	Chocolate con leche y blanco
Café y té	Té sin limitación. Café hasta 5 diarios, sin azúcar		
Frutas, verduras, féculas	4-5 raciones combinando los distintos tipos de frutas y verduras	Alimentos ricos en féculas (patatas)	Zumos de fruta comerciales y patatas fritas comerciales
Bebidas alcohólicas	Limitar a 30 g de alcohol en hombres bebedores y 15 g en mujeres. Preferentemente bebidas fermentadas (vino, cerveza) con las comidas		No aconsejable en los no bebedores
Productos con azúcares añadidos			Evitar cualquier alimento con azúcar añadido
Preparación de los alimentos	Preferiblemente cocidos, a la plancha o rehogados	Alimentos fritos en aceite de oliva virgen	Evitar ahumados, procesados y fritos con aceites refinados
Sal	Entre 2,5 y 4 g diarios		Salazones

a. Se recomienda consumirlo al menos dos veces a la semana; b. Las carnes, fuente de proteínas animales, deben alternarse con pescado, consumiendo una de estas por día (preferible carne blanca a carne roja). Fuente: Clin Investig Arterioscler. 2019;31(S1):1-43

### 4.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En la comunidad valenciana, las instrucciones que regulan la terapia hipolipemiante son:

- ) Criterios de consenso por los que se establece el algoritmo de decisión terapéutica corporativo de la Agencia Valenciana de Salud, para el manejo y prescripción de la Terapia Hipolipemiante: hipercolesterolemia pura, hipertrigliceridemia pura e hiperlipidemia mixta. (Documento de fecha 07.06.2013)
- ) Nota informativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre los criterios y procedimientos de utilización de Alirocumab (Praluent®) en el ámbito del sistema público de salud en la Comunidad Valenciana. (Documento de fecha 18.05.2016)
- ) Nota informativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre los criterios y procedimientos de utilización de Evolocumab (Repatha®) en el ámbito del sistema público de salud en la Comunidad Valenciana. (Documento de fecha 20.04.2016)

Numerosos metaanálisis muestran una reducción de episodios cardiovasculares mayores y mortalidad en pacientes con ECV establecida gracias al tratamiento con fármacos hipolipemiantes (resinas, estatinas, ezetimiba, iPCSK9).

Hay un consenso universal para el tratamiento de pacientes en prevención secundaria, pero hay diversidad de opiniones en cuanto a la prevención primaria, recomendando tratar solo a pacientes con RCV alto o muy alto como se exponía anteriormente en la tabla 4.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Desde el año 2016, las guías europeas recomiendan el tratamiento con estatinas en prevención secundaria con el objetivo de conseguir concentraciones de cLDL por debajo de 70 mg/dl en estos pacientes. También recomiendan la reducción del cLDL al menos del 50% cuando la concentración basal esté entre 70 y 135 mg/dl.

Aunque la sociedad española de aterosclerosis aún no lo incluya en sus recomendaciones, cabe destacar que, desde la actualización de estas guías europeas en 2019, el criterio es más restrictivo, y ya se incluye el tratamiento farmacológico en pacientes de muy alto riesgo con valores de cLDL entre 55 y 70 mg/dl.

Las medidas farmacológicas que han demostrado reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares en sujetos en prevención secundaria respecto del tratamiento hipolipemiante son:

1. Estatinas si  $cLDL > 70$  mg/dl para reducir en un 50% su concentración
2. Ezetimiba o iPCSK9 si no se consiguen las reducciones adecuadas con estatinas a las dosis toleradas y se precisan reducciones adicionales del cLDL
3. Fibratos si triglicéridos  $> 200$  mg/dl una vez controlado el cLDL con estatinas en pacientes de alto RCV
4. Ácidos grasos omega-3 a dosis elevadas en hipertrigliceridemias  $> 200$  mg/dl que persisten a pesar del tratamiento con estatinas en pacientes de alto RCV
5. Los suplementos vitamínicos o nutricionales no han demostrado ningún beneficio cardiovascular.

La dislipemia refractaria se considera cuando no se controla con las dosis máximas de hipolipemiantes. Se considera que un paciente es refractario a las estatinas cuando a pesar de ser adherente en al menos un 80%, seguir las

PATROCINAN:





recomendaciones higiénico-dietéticas establecidas y utilizar al menos dos estatinas diferentes a dosis máximas durante un periodo de al menos 8 semanas, su cLDL sigue siendo > 100 mg/dl.

Para el tratamiento farmacológico de las dislipemias se pueden utilizar son los siguientes fármacos, y en la tabla 8 se muestra la eficacia de las diferentes familias de hipolipemiantes:

Tabla 8. Eficacia hipolipemiantes en el perfil lipídico

Fármaco	Colesterol total	cLDL	cHDL	TG
<b>Estatinas</b>	↓ 19-37%	↓ 25-50%	↑ 4-10%	↓ 14-29%
<b>Ezetimiba</b>	↓ 13%	↓ 18%	↑ 1%	↓ 9%
<b>Resinas de intercambio</b>	↓ 7-10%	↓ 10-18%	↑ 3%	Neutral o ↑
<b>Fibratos</b>	↓ 19%	↓ 4-8%	↑ 11-13%	↓ 25-50%
<b>iPCSK9</b>	↓ 40-50%	↓ 50-60%	↑ 5-10%	↓ 5-25%

Fuente: Clin Investig Arterioscler. 2019;31(S1):1-43.

### 4.3.1. Estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina

Inhiben de manera competitiva la HMG-CoA reductasa, reduciendo la síntesis hepática de colesterol que da lugar a la receptación de cLDL y otras moléculas ricas en apoB. Son de elección en las hipercolesterolemias, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. Reducen los ECV e ictus, reducen la mortalidad de causa CV.

Presentan variabilidad interindividual en sus efectos alcanzados, numerosas interacciones (tabla 9) y efectos adversos, siendo la afectación miopática, efecto diabético, mialgias musculares y la elevación de las enzimas hepáticas los más comunes. Estos pacientes se catalogan como intolerantes a las estatinas.

**Tabla 9. Interacciones potenciales de las estatinas mediadas por CYP3A4 que incrementan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis.**

Antiinfecciosos	Antagonistas del Calcio	Otros
<b>Claritromicina</b>	Amlodipino	Amiodarona
<b>Eritromicina</b>	Diltiazem	Danazol
<b>Inhibidores proteasa VIH</b>	Verapamilo	Ciclosporina
<b>Itrakonazol</b>		Gemfibrozilo
<b>Ketoconazol</b>		Nefazodona
<b>Posaconazol</b>		Ranolazina
<b>Telitromicina</b>		Zumo de pomelo

Fuente: European Heart Journal 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

#### 4.3.2. Inhibidores de la absorción del colesterol: Ezetimiba

Inhibe la absorción del colesterol biliar y el de la dieta, sin afectar a la absorción de nutrientes liposolubles. De esta manera, el hígado consumirá mayor cantidad de colesterol endógeno para aumentar la producción de ácidos biliares, fomentando la actividad de receptores LDL, y disminuyendo la concentración de LDL circulante. Se trata del fármaco de elección de segunda línea cuando la terapia con estatinas a la máxima dosis tolerada no logra una reducción suficiente de cLDL. Además, no presenta efectos adversos relevantes.

#### 4.3.3. Resinas de intercambio: colestiramina, colestipol, colesevelam

Son secuestradores de ácidos biliares e impiden la reabsorción de estos para que pasen a la sangre, evitando el sistema enterohepático. Al igual que ezetimiba, logran una disminución de cLCL y el beneficio en ECV es proporcional a la reducción de colesterol.

Los efectos adversos gastrointestinales son muy frecuentes (flatulencia, diarrea, dispepsia, náusea), lo que genera problemas de adherencia.

#### 4.3.4. Fibratos: fenobibrato, gemfibrozilo

Son agonistas del receptor PPAR- $\alpha$  y actúan regulando el metabolismo lipídico y lipoprotéico a través de factores de transcripción. Disminuyen la concentración de TG y aumentan el cHDL, por lo que puede existir un beneficio en la reducción de ECV para este tipo de pacientes.

Se recomienda monitorizar niveles de enzimas hepáticas y creatinquinasa (CK), y evitar sobre todo la interacción de estatinas con gemfibrocilo. Esto se debe a sus efectos adversos gastrointestinales, cutáneos, miopatía, hepatotoxicidad y colelitiasis.

#### 4.3.5. Otros:

##### 4.3.5.1. Ácidos grasos omega-3

A través de un mecanismo no esclarecido, modulan los niveles de TG y VLDL, reduciendo los TG hasta un 45%. Estudios recientes no muestran beneficio en mortalidad global o ECV.

##### 4.3.5.2. Ácido nicotínico

Efecto modulador de los lípidos, reduce la liberación de VLDL hepático y aumenta la síntesis de HDL.

En la siguiente tabla se recoge el tratamiento farmacológico de elección para las distintas hiperlipidemias:

#### 4.3.6. Anticuerpos monoclonales anti PCSK9: Evolocumab y Alirocumab

La Proteína Convertasa Subtilisina Kexina 9 (PCSK9) es una proteína que regula la presencia de receptores de LDL (rLDL) en la superficie celular.

Los rLDL son sintetizados en el hígado y otras células. Tras la captación de LDL circulante, resisten a la acción enzimática de los lisosomas y estos rLDL son reciclados de nuevo a la superficie celular hasta 150 veces en 24 horas, siendo esta su vida media aproximada.

La PCSK9 impide el reciclaje de los receptores LDL hepáticos ya que se une a estos e induce su degradación lisosomal. Esto provoca una reducción de los receptores LDL hepáticos y, con ello, una menor tasa de eliminación de LDL y un aumento de cLDL plasmático.

Por ello, los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (iPCSK9) provocan un aumento (o mayor tasa de reciclaje) de los rLDL y una disminución de LDL circulante.

La depleción de proteína PCSK9 empieza a recuperar a partir de dos semanas, condicionando la administración de estos iPCSK9 por vía subcutánea cada 15 días o incluso una vez al mes.

#### 4.3.6.1. *Indicación*

En función de los estudios disponibles, resoluciones de las agencias reguladoras, informes de posicionamiento terapéuticos de la AEMPS y resoluciones del sistema público de salud de la Comunidad Valenciana; estos fármacos se reservan para situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de cLDL (cLDL > 100 mg/dl) en las cuales las opciones de tratamiento son muy limitadas, siempre asociados a medidas higiénico-dietéticas y una buena adherencia al tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas.

Evolocumab y Alirocumab están indicados en los siguientes casos:

1. Pacientes adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota (HFHe) o no familiar) o dislipemia primaria mixta cuando:
  - a. Existe una contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas.
  - b. El tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.
2. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida: Como prevención secundaria de ECV también cumpliendo los dos supuestos anteriores respecto al tratamiento previo con estatinas.

3. Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo): -- EVOLOCUMAB-- pacientes  $\geq$  12 años de edad con diagnóstico de que tengan una mutación del receptor LDL defectuoso o mutación en el gen PCSK9, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Alirocumab y evolocumab se consideran opciones alternativas, salvo para la indicación de hipercolesterolemia familiar homocigótica, que solo está recogida para el evolocumab.

Se debe recordar que según el Informe de Posicionamiento Terapéutico y las resoluciones del sistema público de salud de la Comunidad Valenciana, sólo se financian estos tratamientos en prevención primaria para pacientes con Hipercolesterolemia familiar (heterocigota u homocigota) y para pacientes en prevención secundaria con enfermedad cardiovascular establecida y dislipemia refractaria confirmada.

#### 4.3.6.2. Posología

La posología será la misma para todas las indicaciones con excepción de la HFHo:

1. *Alirocumab*: 75 mg en inyección subcutánea (pluma precargada) cada 14 días. Para aquellos pacientes que requieran de un descenso cLDL >60%, se puede valorar comenzar con 150 mg SC cada 14 días, o en estos casos, 300 mg SC cada 4 semanas.

Los niveles de lípidos se pueden evaluar de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, aumentando o disminuyendo la dosis. Para una reducción adicional de cLDL en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2

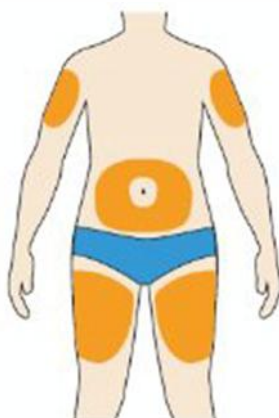
semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis se puede ajustar hasta la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

2. *Evolocumab*: 140 mg en inyección subcutánea (pluma precargada) cada 14 días o 420 mg SC cada 4 semanas, siendo estas dosis equipotentes.

Para el tratamiento de paicentes con HFHo, la dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

#### 4.3.6.3. *Forma de administración*

Los iPCSK9 se deben administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación, con hematomas, enrojecida o dura.



**Zonas de inyección subcutánea de fármacos iPCSK9.** Fuente: SEFH: Curso Farma-pex 2019

#### 4.3.6.4. Interacciones

Las estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes aumentan la producción de PCSK9, provocando el aumento del aclaramiento del fármaco mediante la intervención de la proteína diana. En comparación con un iPCSK9 en monoterapia, la exposición es aproximadamente un 15-40 % inferior cuando se administra concomitante con ezetimiba o estatinas.

#### 4.3.6.5. Reacciones adversas

- ) Alérgicos al látex deberán utilizar alirocumab, debido a la presencia de un derivado del látex en el capuchón de la pluma de evolocumab.
- ) Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes
- ) Otras reacciones adversas:
  - o Frecuentes (enrojecimiento, picazón, hinchazón, dolor/sensibilidad en la zona de inyección, dolor de garganta, secreción nasal, estornudos, picazón, urticaria);
  - o Frecuencia no conocida (cuadro tipo gripal, dificultad para respirar o angioedema).

#### 4.3.6.6. Conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y no congelar. Tanto alirocumab como evolocumab se pueden conservar fuera de nevera (por debajo de 25°C), protegido de la luz durante un único periodo de tiempo que no sobrepase los 30 días.

Después de sacarlo de la nevera, antes de la administración se debe esperar un mínimo de 30-60 minutos para atemperar la medicación contenida en el interior de la pluma.



# TERÁPIA ENDOCRINA EN LA CORRECCIÓN DE LA HIPONATREMIA DEBIDA AL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH) DESDE LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. DEFINICIÓN DE HIPONATREMIA

La hiponatremia (HN) se define como la concentración plasmática de sodio ( $[Na^+]_p$ ) inferior a 135 mEq/l. Sin embargo, el umbral de riesgo para iniciar tratamiento dependerá de la patología de base. En este sentido en el paciente neurocrítico se considera una  $[Na^+]_p < 140$  mEq/l, en el paciente con insuficiencia hepática una  $[Na^+]_p < 130$  mEq/l y en el paciente con insuficiencia cardiaca una  $[Na^+]_p < 130$  mEq/l.

### 1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPONATREMIA

En pacientes hospitalizados la HN presenta una incidencia próxima al 30% (si se considera  $< 135$  mEq/l).

Desde el punto de vista fisiopatológico, incrementos sutiles de la osmolalidad plasmática ( $O_{sm}$ ) de un 1-2%, serán detectados por los osmorreceptores hipotalámicos que estimularán el centro de la sed y sintetizarán hormona antidiurética o vasopresina-arginina (ADH). La ADH actuará a nivel del túbulo colector y a través de las acuaporinas tipo 2 (AQ2) se reabsorbe agua que normalizará la  $O_{sm}$  (280-296 mOsm/kg) y concentrará la orina.

Existen otros estímulos más potentes que la Osm<sub>p</sub> que liberarán ADH (la disminución del volumen circulante efectivo [VCE], el estrés, el dolor, las náuseas o fármacos). De esta manera una orina diluida (osmolalidad < 100 mOsm/kg) con potasio y sodio urinarios bajos ( $[Na^{++}+K^{+}]_u < [Na^{+}]_p$ ) indicará inhibición de la ADH.

La determinación simultánea de la concentración plasmática y urinaria de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y osmolalidad, así como la estimación del agua corporal total y de la volemia son elementos claves para conocer la etiología de la HN. En la figura 1 y en tabla 1 se resume de manera orientativa los escenarios clínicos más habituales y el comportamiento de los parámetros que ayudan a diferenciarlos aun cuando en algunos casos pueden diferir a los descritos (diuréticos) o no ser interpretables (insuficiencia renal).

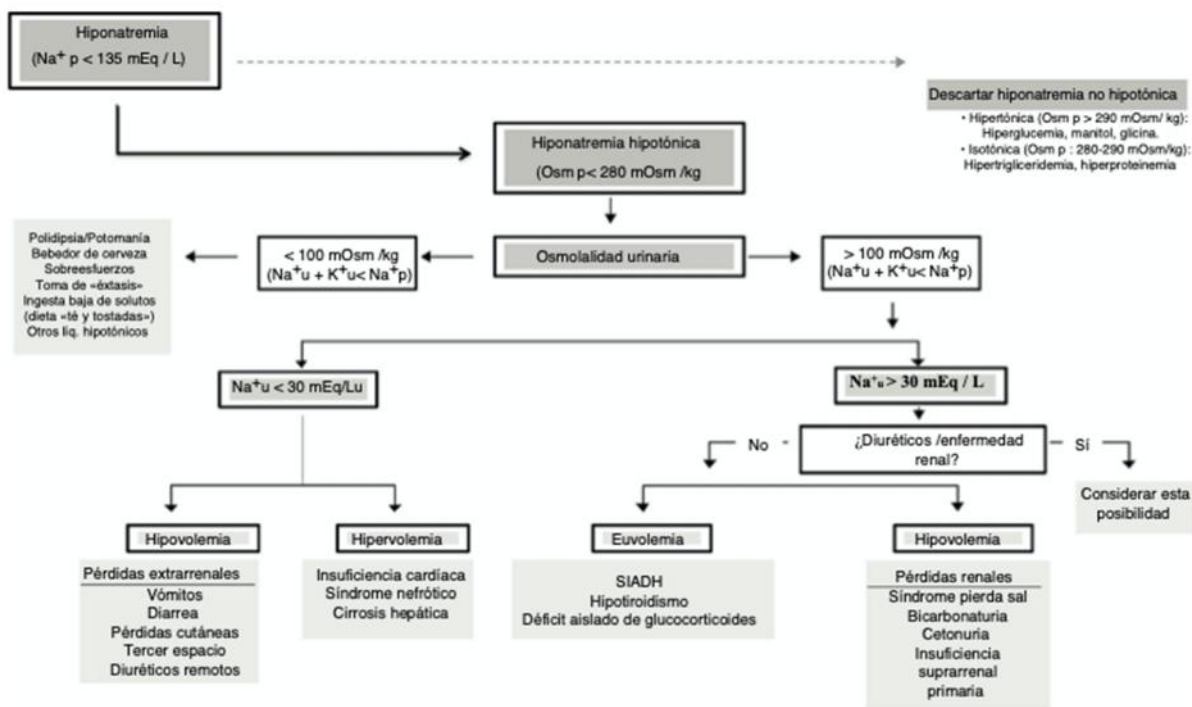


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia. Fuente: Med intensiva. 2019;43(5):302-16

**Tabla 1** Interpretación de los valores analíticos en hiponatremia hipotónica ( $Osm_p < 280$  mOsm/kg)

Agua corporal Total	Volemia (VCE)	Secreción ADH	Efecto ADH	$[K^+] + [Na^+]_u$ (excreción agua libre)	$Osm_u$ (mOsm/kg)	$[Na^+]_u$	Ejemplos	Tratamiento
Hipervolémica	Alto	Alta, no osmótica	Retención agua > sodio	$[K^+] + [Na^+]_u > [Na^+]_p$ (disminuida)	Alta ( $> Osm_p$ )	Variable	Cirrosis, ICC, síndrome nefrótico	Corrección VCE
Normovolémica	Normal	Alta, no fisiológica	No excreción patológica de agua	$[K^+] + [Na^+]_u > [Na^+]_p$ (disminuida)	Alta ( $> 100$ )	Alta	SIADH	Tratamiento SIADH
		Normal	No excreción suficiente de agua	$[K^+] + [Na^+]_u < [Na^+]_p$ (elevada, insuficiente)	Baja ( $< 100$ )	Baja	Polidipsia	Restricción hídrica
Hipovolémica	Bajo	Alta, osmótica	Retención agua > sodio	$[K^+] + [Na^+]_u > [Na^+]_p$ (disminuida)	Alta ( $> 100$ )	Baja	Deshidratación	Hidratación

ADH: hormona antidiurética; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva;  $[K^+] + [Na^+]_u$ : suma de concentración de sodio y potasio urinarios;  $[Na^+]_u$ : concentración de sodio urinario;  $Osm_p$ : osmolalidad plasmática;  $Osm_u$ : osmolalidad urinaria; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de ADH; VCE: volumen circulante efectivo.

Fuente: Med intensiva. 2019;43(5):302-16

### 1.3. REPERCUSIÓN NEUROLÓGICA DE LA HIPONATREMIA

La HN aguda puede provocar edema cerebral debido al gradiente osmótico generado por la hipoosmolalidad que provoca la entrada de agua en las células gliales. Existen mecanismos de adaptación cerebral a la HN (salida de iones inorgánicos [K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>] gracias a las bombas Na-K-ATPasa y de metabolitos osmóticos) que se desarrollan si se produce en más de 48 horas y que disminuirán el edema cerebral. Existen situaciones con peor adaptación a la hiponatremia como es el caso de mujeres fértiles y pacientes con hipoxemia, pues los estrógenos y la hipoxemia bloquean las bombas Na-K-ATPasa impidiendo la salida de agua desde el espacio intracelular.

Por otra parte, establecidos los mecanismos de adaptación cerebral, la corrección rápida de la HN producirá un ambiente extracelular hipertónico que puede ocasionar deshidratación celular y lesión neuronal estructural, que conocemos como síndrome de desmielinización osmótica cerebral (SDO), cuyas consecuencias pueden ir desde un déficit de atención hasta coma y muerte. Factores que favorecen su desarrollo son la malnutrición, hipokalemia, alcoholismo, cirrosis y cifras muy bajas de natremia entre otros.

## 2. DIAGNÓSTICO DE SIADH

La hormona antidiurética producida en el hipotálamo que se almacena y libera a través de la neurohipófisis. Actúa en los túbulos distales y colectores de la nefrona, aumentando su permeabilidad al agua, por lo que favorece su absorción a estos niveles. A su vez, también se llama vasopresina porque produce una vasoconstricción, por la que aumenta la presión arterial.

Los estímulos que provocan el aumento de su síntesis y liberación son la hiperosmolaridad del líquido extracelular y la hipovolemia, siendo a la inversa la inhibición de su producción.

El SIADH se produce por liberación no fisiológica de ADH (en la pituitaria o ectópica) o por mayor actividad de la misma debida a un trastorno genético en sus receptores. La ADH disminuye la excreción renal de agua libre con excreción de  $\text{Na}^+$  normal, provocando una hiponatremia hipoosmolar euvolémica.

Para el diagnóstico de SIADH es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

1.  $[\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} < 135 \text{ mEq/l}$
2. Osmolalidad plasmática  $< 275 \text{ mOsm/kg}$
3. Osmolalidad urinaria  $> 100 \text{ mOsm/kg}$
4.  $[\text{Na}^+]_{\text{urinaria}} > 30 \text{ mmol/l}$  con aporte de  $\text{Na}^+$  adecuado
5. Filtrado glomerular  $> 60 \text{ ml/min}$
6. Función tiroidea y suprarrenal normal, euvolemia, ausencia de diuréticos y ausencia de estímulos fisiológicos de ADH (cirugía, dolor, afectación torácica, pulmonar o cerebral).

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Entre las causas de SIADH (tabla 2), destacan neoplasias, enfermedades del SNC, patología pulmonar, fármacos y drogas, causas transitorias y genéticas (mutación del gen del receptor V2).

Además, se ha visto que en pacientes con hemorragia subaracnoidea el 70% de las HN normovolémicas son por SIADH y el 10% por déficit de cortisol, de ahí la importancia de recordar que debemos disponer de todos los criterios para un diagnóstico correcto, ya que el tratamiento será diferente.

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

Tabla 2. Causas del SIADH

### **Oncológicas**

Carcinoma microcítico de pulmón, timoma, mesotelioma, tumor gastrointestinal, páncreas, vejiga, uretra, próstata, útero, recto, linfoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, nasofaringe.

### **Neurológicas**

Infecciones (encefalitis, absceso, meningitis), accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, tumores cerebrales, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, esclerosis múltiple, arteritis de la temporal, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal, sección del tallo pituitario, adenomectomía transesfenoidal, hidrocefalia.

### **Neumológicas**

Infecciones (tuberculosis, neumonía bacteriana y vírica, absceso, empiema), aspergilosis, asma, atelectasia, fallo respiratorio agudo, neumotórax, ventilación mecánica con presión positiva, fibrosis quística.

### **Farmacológicas**

Oxitocina, clorpropamida, tolbutamida, rosiglitazona, clofibrato, enalapril, teofilina, carbamacepina, oxcarbacepina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, levetiracetam, venlafaxina, haloperidol, valproato, quetiapina, barbitúricos, lormetazepam, morfina, antidepresivos tricíclicos, IMAO, nicotina, tiazidas, vincristina, vimblastina, ciclofosfamida, cotrimoxazol, ciprofloxacino, omeprazol, piroxicam, diclofenaco, indometacina.

### **Posquirúrgicas**

Cirugía mayor abdominal o torácica, e hipofisiaria transesfenoidal.

### **Infecciosas**

VIH, varicela, listeriosis, mononucleosis infecciosa, criptococosis, lepra.

### **Otras**

Enfermedades psiquiátricas (psicosis aguda, etc.), delirium tremens, autoinmunitarias (LES, síndrome de Sjögren), porfiria aguda intermitente, pericarditis, estrés, dolor, náuseas, atrofia senil, ejercicio muy prolongado, idiopático.

### 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SIADH

Se puede utilizar los vaptanes en el tratamiento del SIADH cuando la restricción hídrica (RH) no sea factible y no presente síntomas neurológicos graves (tabla 1).

Se debe controlar la natremia a las 6-8 h de la administración de los vaptanes, para ajustar las siguientes dosis.

El tratamiento del SIADH debe iniciarse controlando los estímulos fisiológicos que liberan ADH. La RH y el aporte de solutos (cápsulas de ClNa, proteínas) se plantearán en pacientes con síntomas leves o de instauración crónica y la administración de solución salina hipertónica (SSH) al 3% en casos de síntomas graves e instauración aguda. La restricción hídrica sigue estando como primera línea de tratamiento en las guías recientemente publicadas en el manejo de HN por SIADH.

#### 3.1. TOLVAPTAN

En España, el tolvaptan está aprobado para el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) refractario a las medidas de primera línea, o cuando no es posible llevarlas a término. Se recomienda iniciar el tratamiento en el ámbito hospitalario y no aplicar simultáneamente RH ni aportar SSH 3% por riesgo de sobrecorrección. Por la misma razón, en pacientes con alteraciones en el mecanismo de la sed (intubados o sedados), hay que asegurar el aporte de fluidos.

##### 3.1.1. Mecanismos de acción

Es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V2 con una afinidad superior para el receptor V2 que la de la vasopresina endógena.

Compite con la ADH por los receptores V2 de las células epiteliales del conducto colector, de forma que bloquea el transporte a través de las acuoporinas inhibiendo la



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

reabsorción excesiva de agua causada por el incremento inadecuado de la hormona antidiurética. Así aumenta la excreción de agua libre sin afectar a la de sodio y potasio. Normaliza, por tanto, la osmolalidad urinaria, reduciéndola, y la concentración plasmática de sodio, aumentándola.

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## 3.1.2. Posología y forma de administración

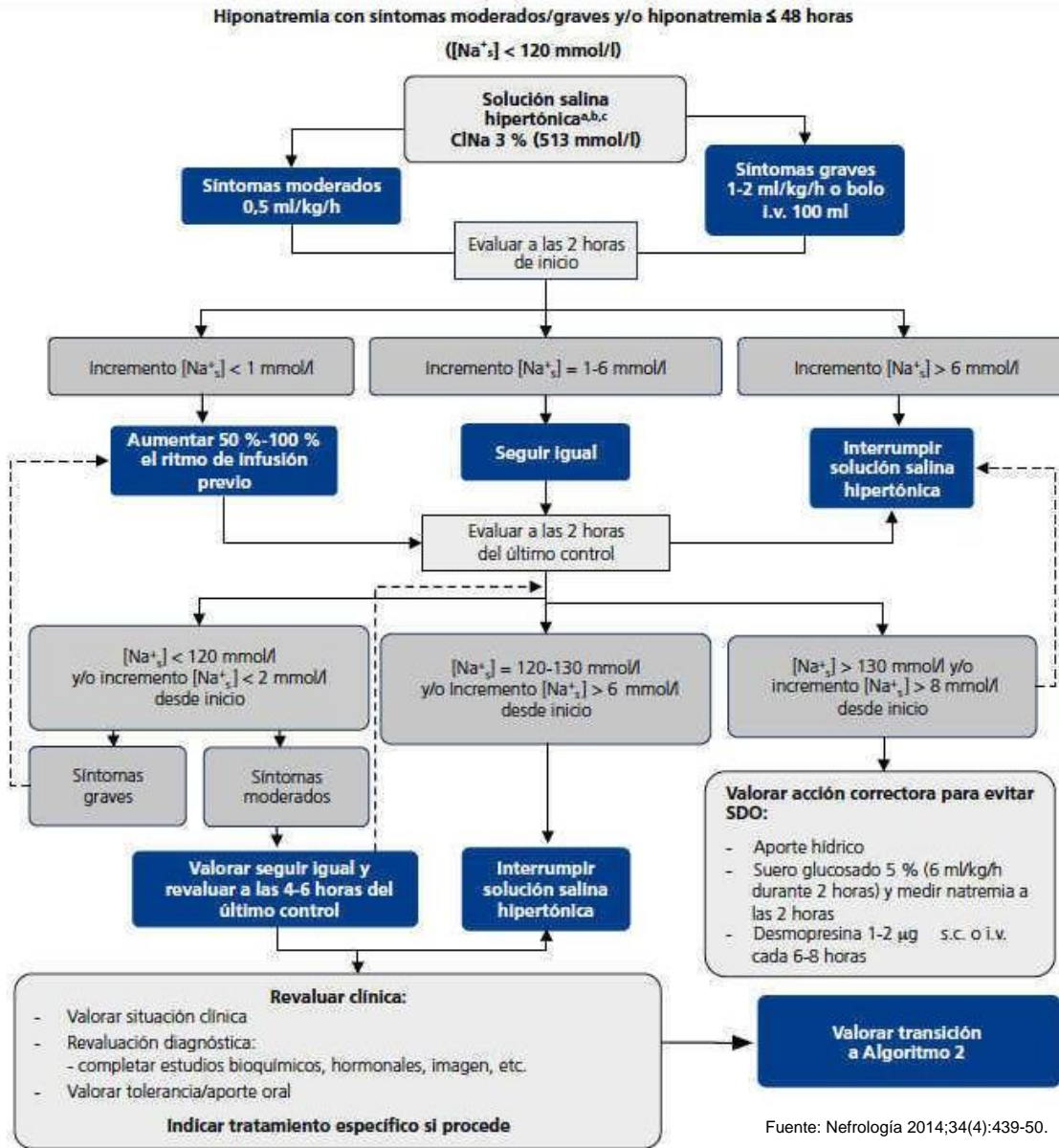
Tolvaptán se debe iniciar a una dosis de 15 mg una vez al día. La dosis podría incrementarse hasta un máximo de 60 mg una vez al día según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de  $[Na^+]_p$ .

Se debe considerar una dosis de 7,5 mg en pacientes con riesgo de corrección demasiado rápida del sodio (p. ej., pacientes con enfermedades oncológicas, niveles basales de sodio sérico muy bajos, que toman diuréticos o que toman suplementos de sodio).

PATROCINAN:

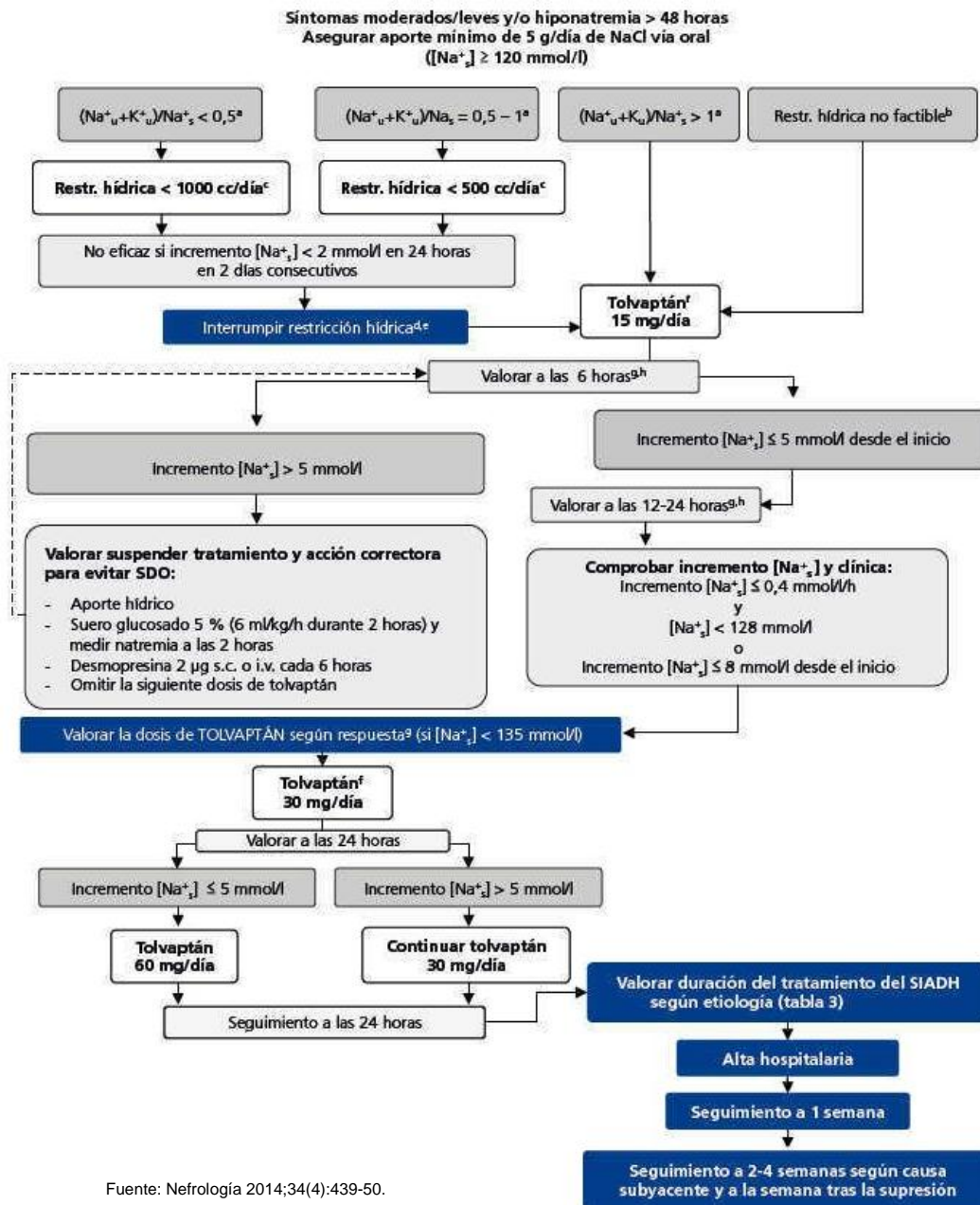


a. Algoritmo de tratamiento agudo de la hiponatremia grave



Fuente: Nefrología 2014;34(4):439-50.

b. Algoritmo de tratamiento hiponatremia leve/moderada (Fuente:)



Durante el tratamiento con tolvaptán, se debe monitorizar tanto [Na<sup>+</sup>]<sub>p</sub> como el estado volémico de los pacientes.

El uso de tolvaptán en combinación con otras opciones puede aumentar el riesgo de una corrección demasiado rápida del sodio sérico [Na<sup>+</sup>]<sub>p</sub>.

La duración del tratamiento queda determinada por la enfermedad subyacente y su tratamiento. Se espera que el tratamiento con tolvaptán continúe hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico.

### 3.1.3. Interacciones

1. *Inhibidores del CYP3A aumenta la exposición al tolvaptán:* aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina o zumo de pomelo.

Valorar reducir la dosis de tolvaptán si es necesario un tratamiento concomitante.

2. *Inductores del CYP3A disminuyen la exposición al tolvaptán:* rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamacepina e hipérico o hierba de San Juan.
3. *Otros:* Digoxina u otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (p. ej. dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con tolvaptán. Tampoco se recomienda la administración de tolvaptan con análogos de la vasopresina

### 3.1.4. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son sed, diarrea, equimosis, prurito, polidipsia, poliuria, astenia, pirexia, sangre en orina, elevación enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina y otros trastornos hepáticos.

La corrección rápida de la hiponatremia es de elevada incidencia y puede dar lugar a la aparición de síntomas neurológicos.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS

## TERÁPIA ENDOCRINA EN PEDIATRÍA DESDE LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS: HORMONA DEL CRECIMIENTO

### 1. INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (GH) o somatotropina es una proteína secretada a nivel hipofisario por las células somatotropas; ejerce su acción principal sobre el hueso y tejido conectivo, provocando la elongación de los huesos y el crecimiento en longitud del individuo.

La secreción de GH por la adenohipófisis es pulsátil, mediante un ritmo circadiano. La secreción de GH se encuentra regulada por un complejo sistema, pudiendo estimularse en casos de estrés, hipoglucemia, hipotensión o ejercicio. La hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) también se llama hormona somatotrópica, y la hormona inhibidora de hormona de crecimiento (GHIH) se llama somatostatina, debido a que activan o inhiben el crecimiento de todo el organismo (tejido y vísceras).

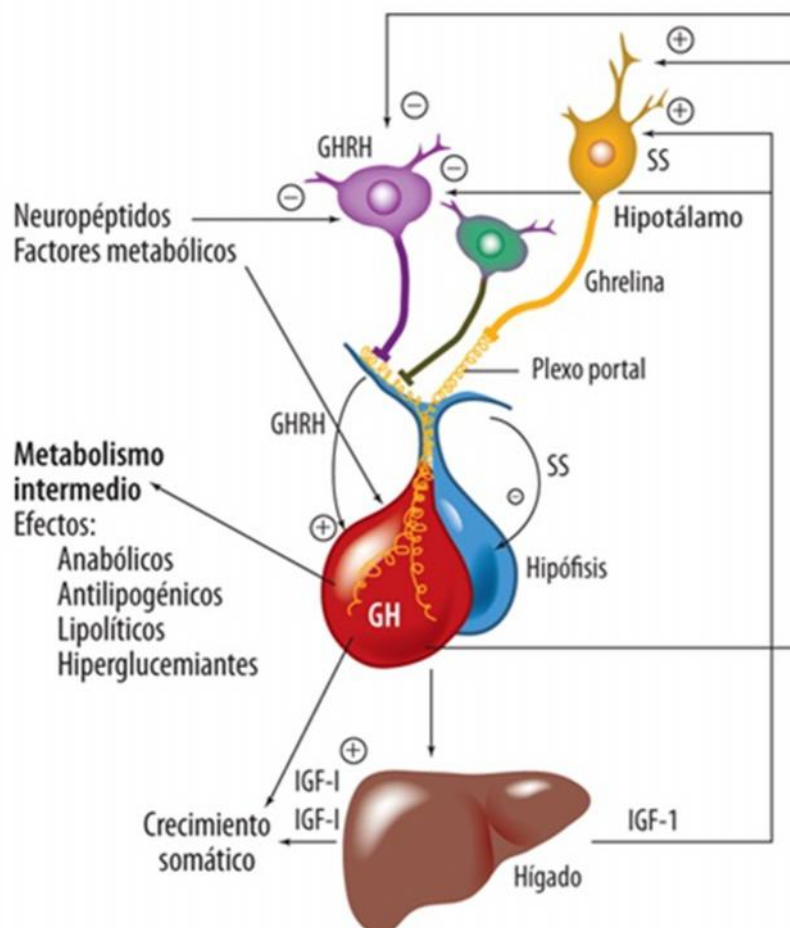
PATROCINAN:



Eje somatotropo. Fuente: Jesús A. Fernández-Tresquerres: Fisiología humana, 4e:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/>.

Derechos © McGraw-Hill Education.



Fuente: SEFH: Curso Farma-pex 2019 [Internet].

La acción de la GH se lleva a cabo indirectamente, ya que los receptores no están en los condrocitos. La GH estimula diferentes tejidos y entre ellos, los hepatocitos del hígado que secretan somatomedinas hepáticas, o péptidos con moléculas similares a la insulina y reciben el nombre de factores de crecimiento insulínicos (IGF). Estos IGF son los que estimulan directamente a las células del cartílago para que se produzca el crecimiento longitudinal.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Asimismo, posee acciones metabólicas como la estimulación de la lipólisis y la síntesis proteica, ejerce una acción anti-insulínica y mejora la mineralización ósea, entre otras.

Además, otras hormonas y factores nutricionales median el proceso del crecimiento. Depende de diversos estímulos hormonales que, a parte de la GH, incluyen al IGF, esteroides sexuales y hormona tiroidea, entre otros factores. Un retraso en el crecimiento puede ser la primera manifestación de diferentes procesos patológicos subyacentes congénitos o adquiridos. La desnutrición entorpece la actividad de condrocitos, genera resistencia a GH y disminuye concentraciones circulantes de IGF-1 e IGFBP3.

Los niños que presenten un estancamiento de la talla o de la velocidad de crecimiento, talla inferior a la talla genética o talla en -2 desviaciones estándar (DE) deben ser estudiados. El estudio de la talla debe realizarse con curvas de crecimiento actualizadas, en función del sexo y la etnia, utilizando las curvas de estudios transversales para mediciones aisladas, y de estudios longitudinales para poder valorar la velocidad del crecimiento.

Por ello, la valoración inicial del niño con talla baja debe incluir una anamnesis exhaustiva, una exploración física completa y estudios analíticos y radiológicos para poder descartar otras causas de talla baja como anemia, hipotiroidismo, diabetes, displasias óseas, raquitismo, enfermedades renales o patologías metabólicas (tabla 1).

PATROCINAN:





<b>Edad ósea</b>	Estudios radiológicos de tobillo y pie (niños < 2 años) o de muñeca (> 2 años)
<b>Estudios analíticos</b>	Bioquímica, hemograma y perfil férrico Perfil fosfocálcico y vitamina D Anticuerpos enfermedad celíaca Coprocultivo o parásitos Función tiroidea (TSH, T4 libre) Función eje hormona crecimiento: IGF-1 e IGFBP-3 (influenciado por edad, estado nutricional y desarrollo puberal)
<b>Otros</b>	Cariotipo Cortisol libre en orina 24h

Fuente: SEFH: Formación Activa en Pediatría de Atención Primaria 2015 [Internet].

A modo resumen, los factores que intervienen o interaccionan en la correcta evolución de la talla son:

- Factores endógenos: genéticos (talla diana, patrón de desarrollo y maduración), hormonales, étnicos, metabólicos y receptividad de los tejidos diana.
- Factores exógenos: nutritivos, afectivos, ejercicio (la práctica regular de ejercicio adecuado es beneficioso, al contrario que el de competición o alto rendimiento).

## 2. DÉFICIT DE GH

El principal objetivo de la terapia en el déficit de GH en el niño es la normalización de la talla durante la niñez, conseguir que los pacientes alcancen una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una estatura baja.

Las principales causas de déficit de hormona del crecimiento son:

1. *Déficit idiopático*: donde se engloban la mayoría de los casos.
2. *Déficits genéticos*: El único criterio necesario para sospecharlos es la presencia de un déficit grave de GH. La consanguinidad de los padres aumentará la sospecha de un trastorno recesivo.
3. *Déficits secundarios a lesiones hipotálamo-hipofisarias*: malformaciones del SNC (displasias septoópticas, holoprosencefalia, disgenesia hipofisaria y otras anomalías de la línea media), o bien ser secundaria a lesiones adquiridas como tumores (craneofaringioma, germinoma), histiocitosis, traumatismo craneoencefálico grave, radioterapia craneal.
4. *Alteraciones en la secreción de GH*: alteración en el control neuroregulador de la GH que produciría una secreción alterada o disminuida.
5. *Alteración en el mecanismo de acción de la GH*: destaca el síndrome de Laron o síndrome de insensibilidad a la GH, donde existe un defecto molecular en el receptor de GH que conduce a una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF-1.
6. *Déficit múltiple de hormonas hipofisarias*: Hipotiroidismo, diabetes mellitus, hipogonadismo, pubertad precoz e hiperplasia suprarrenal congénita, hipercortisolismo, hipoparatiroidismo, iatrogenia (corticoterapia: reduce

producción de GH, interfiere en la producción hepática de IGF y actúa sobre la síntesis proteica en el cartílago de crecimiento).

Existen diferentes pruebas que permiten estudiar la funcionalidad de los elementos vinculados en el eje GH-IGF-1:

1. Ejercicio físico y registro durante el sueño espontáneo o de 24 horas.
2. Estimulación de la secreción de GH con distintos fármacos (insulina, clonidina, L-dopa, propranolol, arginina, ornitina, glucagón, GHRH). Deben realizarse en ayunas, dado que la presencia de niveles elevados de glucemia o de ácidos grasos libres puede interferir.

En cuanto a la interpretación de los resultados, el pico de respuesta mínimo de GH es de 10 ng/ml para considerar que la respuesta es positiva, para considerar normal la secreción de GH

Las determinaciones de IGF-1 e IGFBP-3 representan una ayuda complementaria en el diagnóstico de la deficiencia de GH. El test de generación de IGF-1 tras administración de GH, puede ser de utilidad para el diagnóstico de los síndromes de insensibilidad a la GH y para la evaluación del tratamiento con hormona de crecimiento en adultos. Los casos en que se demuestre la deficiencia primaria de IGF-1 se utilizará el tratamiento con IGF-1 recombinante.

### 3. INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento que se utiliza como tratamiento, inicialmente se extraía de hipófisis humanas y la escasa disponibilidad condicionaba que se limitara su uso únicamente al déficit severo de GH. Los avances en las técnicas genéticas permitieron el desarrollo de la hormona de crecimiento recombinante (rGH), idéntica a la natural, lo que optimizó los tratamientos y permitió el estudio y aplicación en otras patologías.

Las indicaciones aprobadas actualmente por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante son:

1. Déficit clásico o defecto de hormona de crecimiento.
2. Trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner.
3. Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.
4. Síndrome de Prader-Willi.
5. Trastorno del crecimiento asociado a niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), sin crecimiento recuperador.
6. Deficiencia de crecimiento asociado a alteración en el gen SHOX.
7. En otros países, además de estas indicaciones, el tratamiento ha sido aprobado para niños con talla baja idiopática y niños con trastorno de crecimiento asociado a síndrome de Noonan, pero de momento estas indicaciones no han sido aprobadas en España.

### 3.1. DÉFICIT CLÁSICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO:

Puede debutar en periodo neonatal con clínica de hipoglucemia, ictericia prolongada y malformaciones genitales, aunque en la mayoría de los casos se manifiesta como deterioro progresivo de la talla en los primeros años de vida.

El déficit de GH neonatal no precisa del cumplimiento de ningún requisito auxológico para iniciar el tratamiento; ayuda al manejo de la clínica metabólica asociada como la hipoglucemia.

La característica clínica del déficit de GH de aparición más tardía es el retraso del crecimiento. Los criterios definidos por el comité asesor para poder iniciar el tratamiento en este caso sí que son fundamentalmente auxológicos:

- ) Talla inferior a -2 DE o inferior a 1 DE de la talla media parental y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE.
- ) Velocidad de crecimiento disminuida de manera mantenida, durante al menos seis meses, encontrándose por debajo del percentil 10 para su edad ósea correspondiente.
- ) Retraso de la maduración ósea en más de un año con respecto a la edad cronológica, salvo en el caso de que se asocie a pubertad precoz central secundaria a radioterapia.

En caso de sospecha clínica de déficit de GH se debe determinar la somatomedina C (IGF-1) y la proteína transportadora (IGFBP-3). La IGF-1 es un polipéptido que producen algunos tejidos, como el hígado, en respuesta a la GH hipofisaria. Una vez sintetizada, forma un complejo en el plasma al unirse a la IGFBP-3 y la subunidad ácido lábil (ALS) para poder ejercer su acción en los diferentes tejidos. A diferencia de la hormona de crecimiento, la IGF-1 y la IGFBP-3 no tienen una

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

secreción pulsátil, lo que facilita su interpretación. Cuando sus cifras se encuentran disminuidas, se debe sospechar un déficit de GH siempre que se descarten otros factores que en ocasiones pueden modificarlas como la malnutrición, el hipotiroidismo o algunas hepatopatías.

Finalmente, para completar el estudio, se deben realizar pruebas de estimulación de GH que nos permitan valorar el pico máximo de secreción de la hormona, resultandos patológicos en caso de presentar picos de GH inferiores a los valores de referencia según el laboratorio.

PATROCINAN:    

### 3.2. TRASTORNO DE CRECIMIENTO ASOCIADO A SÍNDROME DE TURNER:

Trastorno cromosómico producido por la monosomía total o parcial del cromosoma X.

La presentación clínica es muy variable; en ocasiones se detecta en periodo prenatal, y en otras puede pasar desapercibida hasta la adolescencia, donde se manifiesta como amenorrea primaria. Por ellos, es recomendable realizar un cariotipo en toda niña con talla baja sin otra causa aparente, para descartarlo, aunque el fenotipo no lo sugiera, debido a su frecuencia de aparición.

Las manifestaciones más características de este síndrome, además del fenotipo típico (pterigium colli, tórax ancho, mamilas separadas, inserción baja de pelo, cubitus valgo, hábito pseudohercúleo, alteraciones dentales y ungueales), en ocasiones poco llamativo, son la disgenesia gonadal y la talla baja.

### 3.3. RETRASO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC):

Se relaciona con múltiples factores etiológicos, entre los que se encuentran la propia enfermedad renal, la inadecuada nutrición, la osteodistrofia renal, la acidosis metabólica y la insensibilidad a la GH.

Se indica el inicio de tratamiento en niños con insuficiencia renal crónica, a partir de los dos años de edad, y en estado prepuberal, que se encuentren en tratamiento crónico de diálisis, siempre que presenten un retraso de crecimiento diagnosticado, pudiendo llegar a alcanzar tallas dentro de la normalidad.



Niños con IRC que finalmente reciben un trasplante renal, el tratamiento con rGH debe ser suspendido, y en caso de que persista el retraso del crecimiento, a pesar de tener una función renal normal, se puede valorar el reinicio del tratamiento.





### 3.4. SÍNDROME DE PRADER-WILLI:

Es la forma de obesidad sindrómica más frecuente en la infancia. Está producido por una inactivación o pérdida de los genes de la región 15q11-q13 heredados del padre, que no pueden ser complementados por genes maternos, ya que se encuentran silenciados por mecanismo genético.

Los niños con síndrome de Prader-Willi pueden presentar clínica ya en el periodo prenatal. Posteriormente, en el periodo neonatal, se puede observar hipotonía severa, criptorquidia o clítoris hipoplásico, y problemas para la alimentación, dando lugar a un fallo de medro progresivo en los primeros meses de vida. En la infancia precoz, comienza la hiperfagia compulsiva, produciendo obesidad, que se acompaña en algunos casos del deterioro progresivo de la talla.

Los objetivos del tratamiento con rGH difieren de otras indicaciones: mejorar la composición corporal en cuanto a grasa y densidad mineral ósea.

### 3.5. TRASTORNO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG):

Un niño es considerado PEG cuando presenta una longitud y/o peso al nacimiento igual o inferior a -2 DE para su población de referencia, edad gestacional y sexo.

La mayoría de estos niños presentan un crecimiento recuperador, o catch-up, en los primeros dos años de vida, y pudiendo llegar a alcanzar una talla adulta normal. Sin embargo, hasta un 10% de estos niños no presentan ese crecimiento recuperador.



El tratamiento con hormona de crecimiento debe ser considerado cuando un niño nacido PEG que no presenta un crecimiento recuperador en los primeros cuatro años de vida, se mantiene con una talla inferior a -2,5 DE y/o menor de -1 DE ajustada a la talla diana.

El tratamiento con rGH necesita dosis mayores que las empleadas en el déficit clásico de GH, ya que se piensa que podría existir resistencia relativa a la hormona y sus derivados.



### 3.6. RETRASO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO A ALTERACIÓN DEL GEN SHOX:

El gen short stature homeobox (SHOX) se localiza en la región pseudoautosómica 1 o PAR1 del brazo corto de ambos cromosomas sexuales (X e Y), escapándose a la inactivación del cromosoma X, y sufriendo recombinación durante la meiosis.

La clínica derivada de la alteración del gen SHOX afecta fundamentalmente a la talla y es dosis dependiente; por ello, en función de la cantidad del material genético alterado, el espectro y la gravedad pueden ser variables. Algunos de estos pacientes pueden presentar exclusivamente talla baja, otras alteraciones radiológicas características de la discondrosteosis de Léri-Weill, existiendo además formas graves como la displasia mesomélica de Langer, en la que existe alteración de los dos alelos del gen SHOX.

### 3.7. OTRAS INDICACIONES:

El tratamiento de rGH se utiliza en otros países con otras indicaciones, entre las que se encuentran los niños con síndrome de Noonan y los pacientes con talla baja idiopática (TBI) en los que no se encuentra ninguna causa que lo justifique, una de las indicaciones más polémicas. En España, de momento, no está autorizado su uso para estas indicaciones.

#### 4. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

La rGH se dispensa en las indicaciones autorizadas por el ministerio, con cargo a los presupuestos de la Sanidad Pública, pero se exige para ello el diagnóstico hospitalario y la aprobación por parte de un comité de expertos (nacional o autonómico) de un protocolo de tratamiento, con consentimiento informado y revisión anual.

En la comunidad valenciana, las instrucciones que regulan la utilización de la hormona del crecimiento son:

- )] Circular 23/89 del director del Servicio Valenciano de Salud por la que se crea el Comité Asesor SVS para la utilización de la Hormona de Crecimiento y Sustancias relacionadas.
  - o Modificada posteriormente por varias resoluciones.
- )] Circular 1/2010 del director gerente de la Agencia Valenciana de Salud, relativa al Procedimiento para la tramitación de solicitudes de tratamiento Hormona de Crecimiento y Sustancias Relacionadas.

#### 4.1. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La GH se administra por vía SC, diariamente y preferentemente por la noche, independientemente de la indicación. La dosis varía dependiendo de la indicación (Tabla 2).

Tabla 2. Indicaciones y posologías del tratamiento con GH	
Indicación	Posología
<b>Déficit de GH</b>	0,025-0,035 mg/kg/día (0,7-1,0 mg/m <sup>2</sup> /día) SC
<b>Pequeña edad gestacional (PEG) Síndrome de Prader-Willi</b>	0,035 mg/kg/día (1,0 mg/m <sup>2</sup> /día) SC
<b>Alteración gen SHOX* Insuficiencia renal crónica Síndrome de Turner</b>	0,045-0,050 mg/kg/día (1,4 mg/m <sup>2</sup> /día) SC
<b>Déficit primario de IGF-1 grave**</b>	IGF-1 humano recombinante rIGF-1: 0,04-0,12 mg/kg SC dos veces al día (en torno a comidas)

\*Sólo marca Humatrope® \*\*Increlex® 10 mg/ml

El tratamiento debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla final, es decir, cuando la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm/año o bien cuando se objetiva la fusión de las epífisis de los huesos largos.

En el caso de la deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias además de GH, debe realizarse la correcta monitorización y tratamiento de los diferentes déficits hormonales asociados (T4, cortisol, hormonas sexuales y hormona antidiurética). Se administran esteroides gonadales en déficit de gonadotropinas cuando la edad ósea alcanza la edad en la que suele producirse la pubertad.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Se deberá realizar el seguimiento del niño a tratamiento con GH cada 3-6 meses. El incremento de la talla y velocidad de crecimiento son los parámetros más importantes en la monitorización.

Los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 permiten garantizar la adherencia y seguridad del tratamiento.

PATROCINAN:    

## 4.2. CONTRAINDICACIONES

La GH no debe administrarse a pacientes con:

- ) enfermedades críticas agudas causadas por complicaciones de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.
- ) pacientes pediátricos con epífisis cerradas
- ) pacientes con infección activa o sepsis
- ) pacientes con neoplasias activas, así como en sujetos con antecedentes de cáncer de menos de uno dos años. La terapia con GH debe interrumpirse con sospecha de neoplasia.
- ) microangiopatía diabética en etapa terminal, incluida la retinopatía proliferativa o nefropatía
- ) hipertensión craneal benigna.
- ) enfermedad asociada a mayor riesgo de neoplasias: síndrome de Bloom, Down o Fanconi.

### 4.3. SEGURIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los riesgos derivados del tratamiento con GH son escasos e infrecuentes. Sin embargo, la experiencia de seguridad del tratamiento se basa en niños con déficit clásico de GH, siendo escasos los estudios en niños sin déficit, en los que los niveles de GH pueden llegar a duplicar o triplicar la producción endógena normal. Por ello, se debe ser cauto a la hora de valorar los riesgos del tratamiento a medio y largo plazo.

Los efectos secundarios descritos actualmente en los pacientes en tratamiento con rGH son:

1. Adelanto en el cierre epifisario.
2. Lipoatrofia, lipohipertrofia o eritema en zonas de inyección.
3. Hipotiroidismo transitorio, hiperglucemia e intolerancia a la glucosa.
4. Hipertensión intracraneal benigna
5. Ginecomastia.
6. Náuseas.
7. Edemas periféricos por retención hídrica.
8. Artralgias, mialgias, parestesias.
9. Pigmentación cutánea, aumento de los nevos o epifisiólisis de cadera.

Fuente: SEFH: Curso Farma-pex 2019 [Internet].



## 5. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN ADULTOS

Los criterios de indicación para el tratamiento con GH en adultos, son aquellos que presentan déficit absoluto de hormona de crecimiento incluidos en uno de estos dos grupos:

- J) Pacientes con malformaciones, tumores, cirugía o radiación en área hipotálamo-hipofisaria.
- J) Pacientes que han presentado traumatismo craneoencefálico o hemorragia subaracnoidea sin recuperación de niveles normales de GH a los 12 meses después.

No se contempla el tratamiento en pacientes adultos con déficit idiopático aislado de origen en edad adulta.

Los criterios de exclusión o contraindicación son los mismos que en edad pediátrica.

### 5.1. DIAGNÓSTICO

1. Pacientes que no han recibido GH en edad pediátrica: Por norma general, a través de un test de estimulación patológico con hipoglucemia insulínica o glucagón (valores inferiores a 3 ng/ml) y valor de IGF-1 < 100. Existen excepciones en los que no hace falta realizar el test (panhipopituitarismo completo).
2. Pacientes adultos que ya estaban en tratamiento con GH en edad pediátrica: por causa orgánica conocida y déficits asociados de hormonas hipofisarias. En los casos en los que se requiere test de estímulo se consideran valores patológicos inferiores a 6 ng/ml. También se establece como requisito que tras suspender el

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

tratamiento con GH durante 4 semanas, al realizar la determinación de IGF-1 este sea inferior a 100.

## 5.2. POSOLOGÍA

La dosis inicial recomendada en las primeras 4 semanas es de 0,2-0,5 mg/día, siendo las dosis más altas para personas jóvenes.

La dosis de mantenimiento será aquella que mantenga los valores de IGF-1 entre el percentil 25 y 75 recomendados para su edad y sexo, sin que la dosis diaria sea superior a 1 mg/día.

PATROCINAN:



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## 6. CRITERIOS DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO CON GH

- ) Ineficacia del tratamiento (en pediatría si no se modifica la velocidad de crecimiento)
- ) Mal cumplimiento del tratamiento
- ) Efectos adversos
- ) Otros.

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, et al. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. Clin Investig Arterioscler. 2019;31(S1):1-43
2. Masana Marín L, Plana Gil N, Ibarretxe Gerediaga D, Rodríguez Borjabad. Lipidología clínica. Barcelona (España): Permanyer; 2017. Capítulo 1, Aspectos generales; p. 1-57.
3. Lozano Granero C, Zamorano Gómez JL. Resumen de los expertos. Guía ESC/EAS 2019 Sobre el tratamiento de las dislipemias. Madrid (España): Medical & Marketing Communications; 2019.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. SEFH: Curso Farma-pex 2019 [Internet]. Tema 12 Endocrinología (Alteraciones del crecimiento y dislipemia refractaria). Disponible en: <http://formasefh.sefh.es/r-farma/>
6. Broch Porcar MJ, et al. Documento práctico del manejo de la hiponatremia en pacientes críticos. Med Intensiva. 2019;43(5):302-16
7. Franco Hidalgo S, Prieto de Paula JM, Nalotto L, et al. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por fármacos. Semergen. 2011;37(3):142—147
8. Runkle I, Villabona C, Navarro A, et al. Tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética: algoritmo multidisciplinar español. Nefrología 2014;34(4):439-50
9. Rojo Portolés MP, Carcavilla Urquí A, García-Donas MC, et al. Formación Activa en Pediatría de Atención Primaria 2015 [Internet]. Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones y aspectos prácticos para la consulta de Atención Primaria. vol. 8, nº 3-10. Disponible en: <https://fapap.es>