



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TECNICO N° 28-2005

HORMONA DE CRECIMIENTO(SOMATROPINA)

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	Hospital Cayetano Heredia
Medicamento Solicitado:	Hormona de Crecimiento (somatropina) 16UI/ml
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud
Condición (es) clínica (s):	Tratamiento deficiencia de hormona de crecimiento u enanismo hipofisiario
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Pediatría:	0.1U/kg/día sc
Número de casos estimados bimestre:	3 (Marzo-Abril 2005)
Cantidad solicitada para un bimestre:	12fcos/mensual Marzo-Abril 2005

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002:	Ninguna
ATC:	H01AC01 SOMATROPINA
Grupo Terapéutico OMS:	18.Hormonas, otros tratamientos endocrinológicos
Precio de venta unitario:	El H. Cayetano Heredia reporta un costo mensual de S/. 7533.72 para 3 pacientes
Dosis Diaria Definida:	2U
Fecha de búsqueda bibliográfica	30 octubre 2005



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- La hormona de crecimiento o somatropina es un medicamento no considerado un medicamento esencial en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ¹, no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales Vigente. ²
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de polvo liofilizado para inyección en las presentaciones de 4UI, 8UI, 10UI, 15UI, 16UI, 18UI, 36UI, y cuenta con 11 Registros Sanitarios vigentes a agosto del presente año.³

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:			
Somatropina	4UI	Polvo liofilizado	03 R. S.
Somatropina	8UI	Polvo liofilizado	01 R. S.
Somatropina	10UI	Polvo liofilizado	02 R. S.
Somatropina	15UI	Polvo liofilizado	01 R. S.
Somatropina	16UI	Polvo liofilizado	01 R. S.
Somatropina	18UI	Polvo liofilizado	01 R. S.
Somatropina	36UI	Polvo liofilizado	01 R. S.

- La somatropina es una hormona proteica que es secretada y sintetizada por las células de la hipófisis anterior, tiene como efecto principal periférico estimular el crecimiento de los tejidos, principalmente músculos y masa ósea por medio de su intermediario el factor de crecimiento similar a la insulina. Otros efectos periféricos mediados por la hormona de crecimiento son aumento de la movilización de grasas, disminución de los depósitos de grasas, retención del nitrógeno urinario y activación de la lipasa. La hormona de crecimiento se degrada en el riñón, y se eleva en los casos de insuficiencia renal.⁹
- La hormona de crecimiento recombinante se administra principalmente por vía subcutánea, la hormona tiende a desaparecer luego de las 20 a 24h de la inyección. Los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento son significativamente menores luego de la administración subcutánea en comparación con la administración endovenosa, lo que sugiere algún grado



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

de degradación local. El sistema hormona de crecimiento (HC) y el factor similar a la insulina 1 (IGF-1) tienen cambios significativos respecto a la edad, maduración sexual, composición corporal y otros factores. Por lo tanto, no es posible restaurar la fisiología normal del eje HC/IGF-1 con una sola inyección de la hormona de crecimiento y el objetivo principal del tratamiento será la corrección de los síntomas clínicos asociados.¹⁰

- La FDA ha aprobado su uso en adultos para el tratamiento de la caquexia en pacientes con SIDA, para el tratamiento de falla en el crecimiento en pacientes con insuficiencia renal crónica, y en el síndrome de intestino corto; en niños la FDA aprobó su uso en el síndrome de Prader Willi, retraso del crecimiento idiopático.¹¹
- La dosis utilizada para el tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es de 0.006 a 0.025mg/kg/d y de 0.04mg/kg/semana vía subcutánea. En niños la dosis recomendada es de 0.04 a 0.08mg/kg/semana ó 0.004 a 0.016mg/kg/d vía subcutánea.¹¹
- En la clasificación de riesgo de embarazo la FDA lo designa como un medicamento de categoría C.⁴ Algunos estudios en animales han demostrado efectos adversos en el feto, no hay estudios controlados en mujeres y fetos. Existen reportes de casos de uso incidental de la hormona de crecimiento en mujeres embarazadas, sin un incremento en la frecuencia de malformaciones o daños indirectos en el feto humano.¹¹
- La evaluación crítica de la seguridad de la Hormona de Crecimiento recombinante humana por la Sociedad de Investigación de Hormona de Crecimiento refieren que en niños con diagnóstico de cáncer que recibieron tratamiento con la hormona de crecimiento no existe evidencia que aumente el crecimiento de tumores y los datos son limitados en lo que respecta al riesgo de producir cáncer secundario. En adultos hay un aumento de la incidencia de recurrencia de tumores en los pacientes con diagnóstico de hipopituitarismo, pero no hay evidencia que esté asociado al uso con hormona de crecimiento.¹²
- Los efectos adversos más comunes de la hormona de crecimiento son edemas, mialgias y en pacientes con diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes. En adultos, el reemplazo con hormona de crecimiento disminuye los niveles séricos de lipoproteína, en algunos estudios reportan sobre todo disminución de la fracción de baja densidad (LDL).^{11,12}



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- El síndrome de deficiencia de hormona de crecimiento se caracteriza clínicamente por disminución de la masa corporal magra y disminución de la densidad mineral ósea, aumento de la adiposidad visceral, disminución de la fuerza muscular, perfil lipídico anormal y disminución de la calidad de vida.¹⁴
- Maison y colaboradores realizaron un metaanálisis de los efectos de la hormona de crecimiento en los parámetros cardiacos en pacientes adultos con diagnóstico de deficiencia de la hormona de crecimiento. Encontraron que el tratamiento con hormona de crecimiento se asocia a un aumento significativo de la masa del ventrículo izquierdo (+10.8g), aumento del grosor del septum interventricular (+0.28mm), aumento significativo del volumen de eyección (+10.3ml) y concluyen que el tratamiento con hormona de crecimiento se asocia a efectos significativamente positivos en los parámetros cardiacos que fueron evaluados por ecocardiografía.¹³
- Una revisión sistemática evaluó los efectos de la hormona de crecimiento en el índice de masa corporal, triglicéridos, perfil lipídico, presión arterial, en pacientes adultos con deficiencia de hormona de crecimiento y encontraron que el tratamiento disminuye los niveles de colesterol (-0.3mmol/litro), colesterol LDL (-0.05mmol/litro), la presión arterial diástolica (-1.8mmHg), y aumenta los niveles de glucosa plasmática en ayunas (+0.2mmol/litro) e insulina. Concluyen que el tratamiento de estos pacientes con hormona de crecimiento es beneficiosa en los niveles de colesterol total y LDL y la presión sanguínea, pero disminuye la sensibilidad a la insulina.¹³
- Hoffman en su revisión señala que en los estudios revisados hay una tendencia al aumento de la mortalidad de los pacientes con hipopituitarismo, pero no hay dato que impliquen que la deficiencia de la hormona de crecimiento sea la causa de esto. También señala que diversos metaanálisis han demostrado que la hormona de crecimiento tiene efectos beneficiosos en los factores de riesgo cardiovascular, mejora la densidad ósea luego de un tratamiento de 12 a 28 meses y estos cambios persisten luego de abandonar el tratamiento por 5 años, sin embargo se espera más estudios de tratamiento a largo plazo para tener una mayor seguridad en su utilización.¹⁴
- En un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado se estudió los efectos del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana en pacientes adultos con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Incluyó 166 pacientes, los cuales fueron asignados a dos grupos; a uno se le administró 0.125U/kg por una semana y luego a 0.25U/kg por 5 meses, concluyen que hay aumento de la IGF-1 incluso a



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

niveles suprafisiológicos, hay una modesta disminución del colesterol total y de la lipoproteína de alta densidad, disminución de la masa grasa del tronco, mejoramiento del perfil de riesgo cardiovascular, aumento sustancial de la masa magra y un modesto aumento de la calidad de vida.¹⁵

- Bryant y colaboradores realizaron una revisión sistemática para evaluar la efectividad clínica y costo efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la adultez y en la niñez, utilizando el impacto de la calidad de vida para la medición del resultado. Concluyen que la evidencia no demuestra datos concluyentes en los beneficios de la calidad de vida y que probablemente el tratamiento con hormona de crecimiento sea beneficioso en otros factores como densidad ósea y función cardíaca, pero estos factores no fueron evaluados en esta revisión.¹⁶
- La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos en la guía de uso clínico de la hormona de crecimiento recomienda que el tratamiento con hormona de crecimiento se encuentra indicado en niños con deficiencia de la hormona de crecimiento para la corrección de hipoglicemia e inducción del crecimiento de talla normal; la dosis semanal recomendada es de 0.3mg/kg vía subcutánea y dura hasta que se alcance una mejor talla o el paciente no responda al crecimiento.¹⁷
- Un estudio clínico evaluó los efectos del tratamiento con hormona de crecimiento en adolescentes con deficiencia severa de hormona de crecimiento en la mineralización ósea en pacientes postpúberes que fueron tratados con hormona de crecimiento hasta que alcanzaron talla final de adulto. Encontraron que la reinstitución del reemplazo de hormona de crecimiento mejoraba significativamente la progresión de la masa ósea pico con dosis 12.5mcg/kg/d.¹⁸
- Otro estudio clínico evaluó la eficacia y seguridad de la hormona de crecimiento de liberación sostenida en el tratamiento de pacientes pediátricos nuevos con deficiencia de la hormona de crecimiento, encontraron que la media del crecimiento fue de 7.8 cm/año en el grupo tratado con hormona de crecimiento y de 4.5 cm/año en el grupo placebo y los efectos adversos más reportados era dolor y eritema en el sitio de la inyección.¹⁹
- En un estudio clínico se realizó una comparación de la respuesta a la hormona de crecimiento en niños prepuberes con deficiencia de la hormona de crecimiento prepuberal durante 4 años y encontraron que la velocidad de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

crecimiento era de 9.7cm/año en el grupo con tratamiento y 1.5cm/año y hubo un mayor aumento de la edad ósea antes de llegar a la pubertad. Concluyen que el tratamiento diario con hormona de crecimiento en niños prepuberes es beneficiosa. ²⁰

- Wilton reporta los resultados de 4 estudios que evaluaron el uso de la hormona de crecimiento recombinante humana versus la somatropina derivada de pituitaria. Se estudió a 131 niños con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento y con deficiencia de la hormona de crecimiento, concluye que el efecto de aumento de la talla es significativamente mayor con el uso de hormona de crecimiento recombinante humana que con la somatropina derivada de la pituitaria. ²¹
- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de hormona de crecimiento recombinante se tiene que:
 - Costo Tratamiento/día y Costo tratamiento completo en pacientes adultos:
 - La dosificación de hormona de crecimiento en adultos es de 0.006 a 0.025mg/kg/día lo que en promedio equivaldría a 1.2UI/día a 5UI/día lo que representa un costo mensual aproximado de S/. 3,000 a S/. 12,590 por paciente
 - Coste tratamiento/día y coste tratamiento completo en pacientes pediátricos:
 - La dosificación de hormona de crecimiento en niños es de 0.004 a 0.016mg/kg/día lo que en promedio equivaldría a dosis de 1.6UI/día a 1.9UI/día lo que representa un costo mensual de S/4,028 a S/.4,784 por paciente.
 - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 3
 - Coste estimado anual: Aproximadamente S/. 56,400 por paciente

III. CONCLUSIONES

- A. La hormona de crecimiento recombinante humana es un medicamento no incluido dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente y en el país cuenta con 11 registros sanitarios vigentes que contienen la somatropina en concentraciones diferentes.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- B. El uso de la hormona de crecimiento en adultos es controversial, no existen datos concluyentes de su coste efectividad en lo que respecta a su uso para la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares.
- C. La hormona de crecimiento es efectiva para el crecimiento y aumento de la masa ósea en niños prepúberes, pero aun no se ha demostrado su eficacia contundente en los postpúberes.
- D. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Hormona de crecimiento recombinante ampolla**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Cayetano Heredia
- Se encuentra justificada para el tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos prepúberes.
 - No se encuentra justificado para el tratamiento de la deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos y en pacientes pediátricos postpúberes.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Agosto 2005.
7. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist’s Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
9. Larsen. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders. 2003
10. Doga M, Bonadonna S, Gola M, Bruno S, et al. Current guidelines for Adult GH replacement. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2005;6:63-70
11. Drugdex Evaluations. Somatropin. Micromedex. Accesado Agosto 2005.
12. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency. Circulation 2003;108:2648-2652.
13. Maison P, Griffin S, Nichue M, Haddad N, et al. Impact of growth hormone treatment on cardiovascular risk factors en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento. J Clin Endocrinol Metabolism. 2004;89:2192-2199.
14. Hoffman A. Treatment of the adult growth hormone deficiency syndrome. Growth Horm IGF Res 2005;S48-S52.
15. Cuneo R, Judd S, Wallace, Perry D, Burger H, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone Treatment in GH deficient adults. J of Clin Endocrinol Metabol 1998;83:107-116.
16. Bryant J, Loveman E, Chase D, Mibavlova R. Health Techn Assessment 2002;6(19):1-113.
17. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice use Growth Hormone use in Adults and Children. Endoc Practice 2003;9(1):65-76.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**



”Año de la Infraestructura para la integración”

18. Shalet S, Shavrikova E, Cromer M, Child C, et al. Effect of growth hormone treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: A 2 year randomized, controlled, dose ranging study. J Clin Endocrinol Metabolism 2005;88(9):4124-4129.
19. Reiter E, Attie M, Moshang T, Silverman B, et al. A Multicenter Study of the efficacy and Safety of sustained release GH in the treatment of Naïve Pediatric Patients with GH deficiency. 2001;86(10):4700-4706.
20. MacGillivray MH, Baptista J, & Johanson A: Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone-deficient children. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1806-1809.
21. Wilton P & Gunnarsson R: Clinical experience with genotropin in growth hormone deficient children. Acta Pediatr Scand Suppl 1988; 343:95-101.

Lima, 19 de Noviembre del 2005

VDZ/SVL/SRR/srr

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

