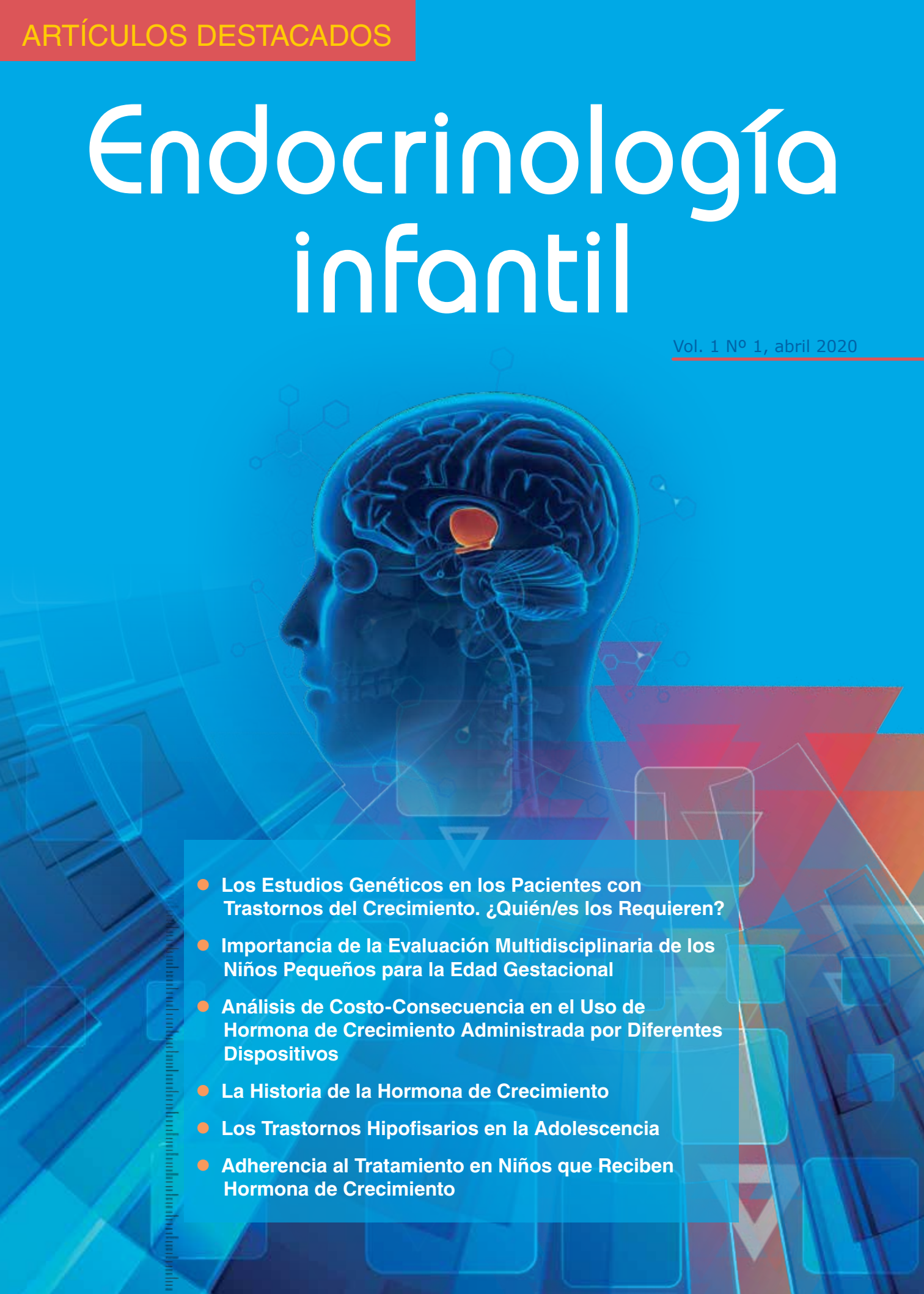


Endocrinología infantil

Vol. 1 N° 1, abril 2020

- 
- **Los Estudios Genéticos en los Pacientes con Trastornos del Crecimiento. ¿Quién/es los Requieren?**
 - **Importancia de la Evaluación Multidisciplinaria de los Niños Pequeños para la Edad Gestacional**
 - **Análisis de Costo-Consecuencia en el Uso de Hormona de Crecimiento Administrada por Diferentes Dispositivos**
 - **La Historia de la Hormona de Crecimiento**
 - **Los Trastornos Hipofisarios en la Adolescencia**
 - **Adherencia al Tratamiento en Niños que Reciben Hormona de Crecimiento**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel	Diez, Ricardo Drut, Roberto	Lettersberger, Olindo	Daniel L. Piskorz, Eduardo
Allevato, Sebastián A.	Elizalde, Miguel Falasco (h),	Martinot, Jorge Máspero,	Pro, Guillermo Roccatagliata,
Alvano, Pablo Bazerque,	Germán Falke, Fernando	Marcelo Melero, José	Gonzalo Rubio, Graciela B.
Daniela Bordalejo,	R. Filippini Prieto, Pedro	M. Méndez Ribas, José	Salis, Oscar D. Salomón,
Oscar Bruno, Carlos	Forcada, Juan Gagliardi,	Milei, Alberto Monchablón	Ariel Sánchez, Graciela
Camilo Castrillón, Juan	María E. Gómez del Río,	Espinoza, Oscar Morelli,	Scagliotti, Elsa Segura,
C. Chachques, Luis A.	Alcides Greca, Vicente	Amelia Musacchio de Zan,	Norberto A. Terragno,
Colombato (h), Sixto R.	Gutiérrez Maxwell, Alfredo	Angel Nadales, Carlos	Roberto Tozzini, Marcelo
Costamagna, Carlos Crespo,	Hirschon Prado, Roberto	Nery Costa, Beatriz Oliveri,	Trivi, José Vázquez, Eduardo
Carlos Damin, Jorge Daruich,	Iérmoli, Miguel A. Largaúa,	Domingo Palmero, Rodolfo	Vega, Juan C. Vergottini,
Eduardo de la Puente, Raúl	Oscar Levalle, Daniel Lewi,	S. Pasqualini, Ricardo	Alberto M. Woscoff, Roberto
A. De Los Santos, Blanca	Antonio Lorusso, Javier	Alfredo Pérez de la Hoz,	Yunes, Ezio Zuffardi.

Fuentes científicas

Acta Ginecológica	Contemporary Obstetrics and Gynecology	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Acta Obstétrica et Gynecologica Scandinavica	Contraception	Journal of Clinical Oncology	Osteoporosis International
Actualización Gineco Obstétrica	Critical Care Medicine	Journal of Endocrinology	Pediatrics
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)	Current Obstetrics & Gynaecology	Journal of Family Planning and Reproductive Health Care	Perspectives on Sexual and Reproductive Health
American Family Physician	Current Therapeutic Research	Journal of Formosan Medical Association	Pharmacotherapy
American Journal of Clinical Nutrition	Current Women's Health Reports	Journal of Human Hypertension	Placenta
American Journal of Clinical Pathology	Diabetes Care	Journal of Infectious Diseases	Plastic and Reconstructive Surgery
American Journal of Medicine	Drug Safety	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Postgraduate Medicine
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Drugs	Journal of Medical Ultrasound	Prenatal Diagnosis
Annals of Internal Medicine	Endocrine Reviews	Journal of Nutrition	Public Health
Annals of Pharmacotherapy	European Journal of Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	QJM
ANZJOG	European Journal of Contraception and Reproductive Health Care	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Radiotherapy and Oncology
Archives of Family Medicine	European Journal of Endocrinology	Journal of Perinatal Medicine	Reproduction
Archives of Internal Medicine	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Journal of Pediatric Nursing	Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Archives of Medical Research	European Urology	Journal of Perinatology	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine	Fertility and Sterility	Journal of Reproductive Medicine	Revista Colombiana de Menopausia
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa	Geriatrics	Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists	Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Artemis	Gynaecology Forum	Journal of the American Board of Family Practice	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Arthritis and Rheumatism	Gynecologic and Obstetric Investigation	Journal of the Society for Gynecologic Investigation	Revista de Colposcopia
Arzneimittel Forschung (Drug Research)	Gynecologic Oncology	Journal of Ultrasound in Medicine	Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Atherosclerosis	Gynecological Endocrinology	Journal of Urology	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	Hormone Research	Journal of Women's Health	Revista Ginecología y Obstetricia de México
BMJ	Hospital Practice	Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine	Revista Panamericana de Salud Pública
Brazilian Journal of Infectious Diseases	Human Reproduction	Kaohsiung Journal of Medical Sciences	Salud(i)Ciencia
British Medical Journal	Hypertension	Lancet	São Paulo Medical Journal
Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)	Hypertension in Pregnancy	Maturitas	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Bulletin du Cancer	Infectious Diseases in Clinical Practice	Mayo Clinic Proceedings	Sexually Transmitted Diseases
Bulletin of the World Health Organization	International Journal of Cancer	Médecine et Hygiène	Southern Medical Journal
Calcified Tissue International	International Journal of Epidemiology	Medicina Clínica	Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Canadian Medical Association Journal	International Journal of Fertility	Medicina-Buenos Aires	Trabajos Distinguidos Cardiología
Cancer	International Journal of Gynecological Cancer	Menopausal Medicine	Trabajos Distinguidos Cirugía
Cancer Causes and Control	International Journal of Gynecological Pathology	Menopause	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Chinese Medical Journal	International Journal of Obstetric Anesthesia	New England Journal of Medicine	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Climacteric	International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction	New Zealand Medical Journal	Trabajos Distinguidos Pediatría
Clinical Endocrinology	International Urogynecology Journal	Nutrition	Toxicological Sciences
Clinical Infectious Diseases	JAMA	Obstetrical and Gynecological Survey	Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
Clinical Nutrition	Journal of Bone and Mineral Research	Obstetricia y Ginecología Latino-Americana	West Indian Medical Journal
Clinical Oncology		Obstetrics & Gynecology	
Clinical Therapeutics			

Los Estudios Genéticos en los Pacientes con Trastornos del Crecimiento. ¿Quién/es los Requieren?



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Genetics of Growth Disorders—Which Patients Require Genetic Testing?**

de Argente J, Tatton-Brown K, Lehwald D, Pfäffle R

integrantes de Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; St George's University Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido; University of Leipzig, Leipzig, Alemania

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por **Frontiers in Endocrinology** 10:1-15, Sep 2019

Introducción y objetivos

El crecimiento humano comienza en el estadio embrionario y fetal, cuando es regulado por la insulina y los factores de crecimiento, y afectado por la salud materna y placentaria. Durante la infancia, el crecimiento está determinado por el control del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal sobre la hormona de crecimiento (GH) y los efectos del factor de crecimiento tipo I similar a la insulina (IGF-I) sobre los tejidos. Durante la pubertad, toman protagonismo los niveles de gonadotropinas y esteroides sexuales, la GH y el IGF-I. Así, el crecimiento continúa hasta la adultez temprana. Más allá de lo antedicho, el crecimiento y la maduración normal del esqueleto dependen de numerosos factores, que pueden verse afectados por diversas alteraciones genéticas. De hecho, las diferencias genéticas influyen significativamente sobre la variación de la talla, uno de los fenotipos poligénicos más heredables.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las causas genéticas de los trastornos del crecimiento y las opciones terapéuticas disponibles.

Aspectos genéticos asociados con la talla baja

Es sabido que el crecimiento está influenciado por el eje GH-IGF-I, cuya estructura y función pueden verse afectadas por anomalías genéticas (Figura 1). También pueden observarse trastornos genéticos que afectan la función de los receptores de GH e IGF-I y generan resistencia. En general, dichos defectos se observan desde el nacimiento.

El déficit o la inactividad de la GH es una causa frecuente de trastornos del crecimiento y se asocia con anomalías genéticas, como los defectos o las deleciones del gen que codifica para la GH (*GH1*) o para el receptor de la hormona liberadora de GH (*GHRHR*). La GH también puede ser inactiva, como en el síndrome de Kowarski. Las ciliopatías suelen asociarse con trastornos esqueléticos y baja estatura, y pueden tener un origen genético. Esto se observa, por ejemplo, en pacientes con mutaciones del gen *IFT172*, que pueden asociarse con déficit funcional de GH y la disminución del nivel de IGF-I. Las mutaciones bialélicas del gen *RNPC3* también se asociaron con déficit familiar de GH e hipoplasia pituitaria. En los pacientes con déficit pituitario combinado, resulta más difícil identificar la causa genética subyacente.

Los trastornos genéticos que afectan a los factores clásicos de transcripción pueden causar un déficit hormonal específico vinculado con la afectación pituitaria. El cuadro más prevalente se asocia con la afectación del gen *PROP1* y, en general, se vincula, en algunos casos, con el agrandamiento de la glándula, en especial en niños y adolescentes. Otros genes que codifican para factores de transcripción y que pueden asociarse con talla baja incluyen *PITX*, *SOX2*, *SOX3* y *SPR*. En pacientes con un déficit pituitario combinado, las mutaciones más frecuentes se observan en el gen *PROP1*, seguidas por el gen *LHX3*. En cambio, los pacientes con déficit aislado de GH presentan mutaciones más frecuentemente en los genes *GH1* y *GHRHR*. Las anomalías genéticas también pueden afectar la respuesta al tratamiento en pa-

Las mutaciones bialélicas del gen *RNPC3* también se asociaron con déficit familiar de GH e hipoplasia pituitaria.

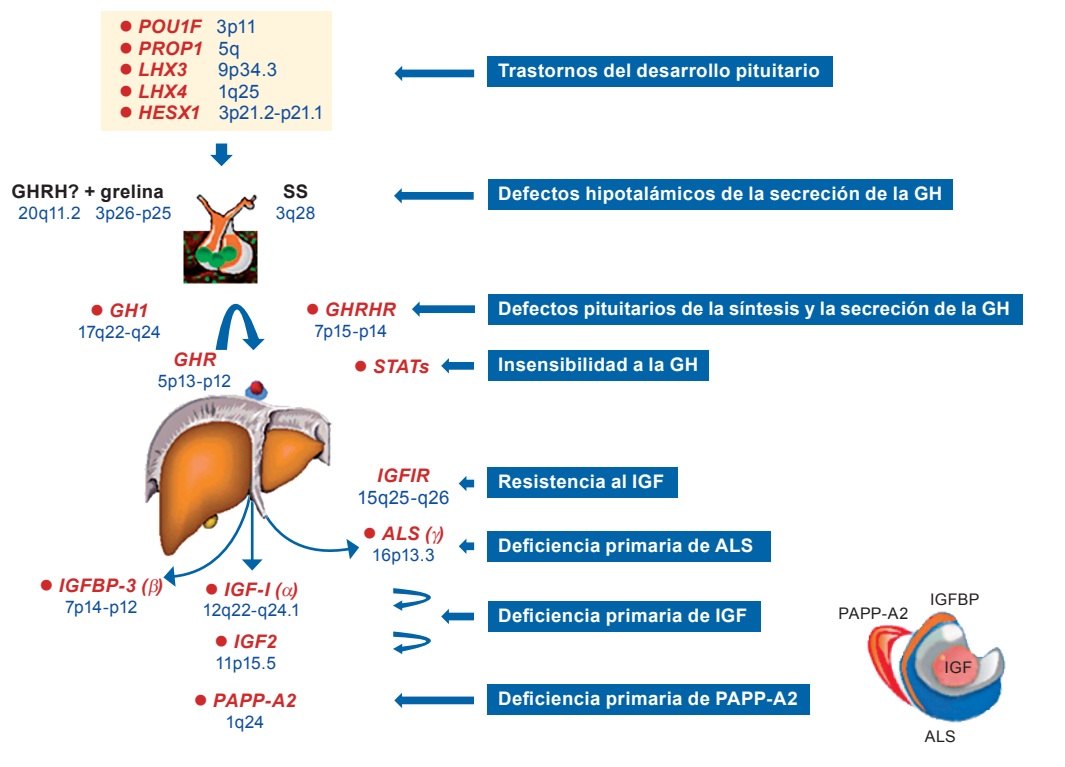


Figura 1. Defectos genéticos del eje hipotálamo-pituitario.

GH, hormona de crecimiento; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina, ALS: subunidad ácido-lábil; PAPP-A2, proteína plasmática asociada con el embarazo; IGFBP, proteína de unión a IGF; GHRH, hormona liberadora de hormona de crecimiento; SS, somatostatina

cientos que reciben GH. Concretamente, la identificación de una mutación se asoció con el aumento de la probabilidad de presentar una menor estatura y responder mejor al tratamiento. Existen anomalías genéticas que causan resistencia a la GH o déficit del IGF-I y se asocian con restricción del crecimiento intrauterino y tamaño pequeño para la edad gestacional. Las variantes genéticas pueden influir sobre la concentración total de IGF-I. En consecuencia, es importante la medición del nivel de IGF-I libre para definir el tratamiento a seguir. La elección de las pruebas genéticas a realizar de acuerdo con el fenotipo no es simple. Entre los hallazgos más frecuentes vinculadas con la resistencia a la GH en pacientes de talla baja se incluyen las mutaciones del receptor de GH (*GHR*), en su mayoría asociadas con el síndrome de Laron. También se encuentran mutaciones en el gen del transductor y activador de la transcripción *STAT5B*, que integra la cascada de señalización generada por el GHR.

Los defectos del gen que codifica para la proteína plasmática asociada con el embarazo (*PAPP-A2*) se relacionaron con los trastornos progresivos de crecimiento posnatal. Dicha proteína genera un clivaje en la proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP)-3 e IGFBP-5. Como resultado de esta mutación, se observa el aumento de los niveles de IGF-I, IGF-II y IGFBP-3, entre otras proteínas. No obstante, el resultado es la disminución de la inhibición de la síntesis y liberación de la GH. Según se demostró, las mutaciones del gen *PAPP-A2*, que resultan en una proteína inactiva, aumentan la unión y disminuyen la bioactividad del IGF-I, con la consiguiente disminución del crecimiento esquelético.

La resistencia a la GH también se asoció con mutaciones en los genes *IGF1* e *IGF2*. Los pacientes homocigotos para dicho defecto presentan una pérdida completa de la función del IGF-I, con el consiguiente trastorno del crecimiento. A esto se suma la sordera, la microcefalia y el retraso mental. Los trastornos del IGF-II también afectan el crecimiento y se asocian con el síndrome de Silver-Russell. Los defectos del *IGF1R* generan resistencia a la acción del IGF-I y se observan en pacientes con restricción del crecimiento, entre otros síntomas. En general, los pacientes presentan un aumento anormal de la concentración de IGF-I durante el tratamiento con GH. En la actualidad se cuenta con un algoritmo (Figura 2) destinado a la identificación de los pacientes con resistencia a la GH que requieren pruebas genéticas.



Figura 2. Algoritmo propuesto para la detección sistemática de pacientes con alteraciones genéticas relacionadas con el factor de crecimiento similar a la insulina.

IGF-I, factor de crecimiento tipo I similar a la insulina; SDS, puntaje de desviación estándar; PAPP-A2, proteína plasmática asociada con el embarazo.

Anomalías genéticas no asociadas con el eje GH-IGF-I

Existen numerosos genes asociados con la talla baja, aunque los mecanismos involucrados en esta relación no se conocen en su totalidad. Según lo informado, la biología de la placa de crecimiento desempeña un papel importante. Tanto la hipocondroplasia como la acondroplasia son displasias esqueléticas frecuentes que se asocian con talla baja y alteraciones del gen *FGFR3* que codifica para el receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3. Este factor inhibe la condrogénesis y las mutaciones aumentan su actividad, con la consiguiente disfunción de las placas de crecimiento e inhibición del alargamiento óseo. Si bien este cuadro puede heredarse en forma autosómica dominante, la mayoría de los casos se asocia con una mutación espontánea (aproximadamente 80%). El tratamiento con GH no está aprobado en estos pacientes, aunque se utiliza en Japón, y aumenta la velocidad de crecimiento durante los primeros años, en tanto que su efecto a largo plazo es limitado.

Las mutaciones de las proteínas pertenecientes al sistema paracrino *hedgehog* (IHH), involucrado en el control de la proliferación y la diferenciación de los condrocitos, pueden generar talla baja. También se describen alteraciones del gen *ACAN*, que codifica para la síntesis del proteoglicano agregano, asociadas con la talla baja idiopática, el envejecimiento óseo y la limitación del crecimiento. En este caso, la administración de GH puede brindar beneficios, aunque no se cuenta con estudios suficientes al respecto.

Las anomalías del gen *short stature homeoboxcontaining* (*SHOX*) o de sus elementos de regulación se asocian frecuentemente con diversos fenotipos caracterizados por la talla baja, con una prevalencia de hasta el 22%. La evaluación de dichas anomalías puede ser útil en pacientes con índices alterados entre los miembros inferiores y el tronco y antecedentes familiares y radiográficos. El tratamiento con GH está aprobado en niños con déficit de *SHOX*, ya que puede aumentar la talla adulta hasta 10 cm.

La deformidad de Madelung se asocia con defectos del gen *NPR2*, posiblemente vinculado con la familia *SHOX*, que codifica para el receptor del péptido natriurético tipo C. Esta proteína modula la diferenciación y la hipertrofia de los condrocitos en las placas de crecimiento, y se observa en hasta el 6% de los pacientes con talla baja idiopática. Los pacientes pueden presentar displasia esquelética grave, aunque hasta el momento se desconoce el fenotipo exacto. El tratamiento con GH no parece ejercer un efecto significativo, aunque no se cuenta con estudios sobre su eficacia a largo plazo (Tabla 1).

Tabla 1. Anormalidades genéticas asociadas con la resistencia a la GH y con la insensibilidad al IGF-I.

Síndrome	Fenotipo MIM	Gen	Herencia	Características clínicas	Hallazgos de laboratorio				
					GH	GHP	Prolactina	IGF-I	IGFBP-3 y ALS
Resistencia a la GH									
Síndrome de Laron	262500	<i>GHR</i>	AR (AD)	Déficit variable de crecimiento e hipoplasia facial media	↑	↑ → ↓		↓	↓
Insensibilidad a la GH con inmunodeficiencia	245590	<i>STAT5B</i>	AR	Hipoplasia facial media, inmunodeficiencia	↑	→	↑	↓	↓
Enfermedad autoinmune multisistémica de inicio en la infancia	615952	<i>STAT3</i> activador	AD	Enfermedad autoinmune multiorgánica de inicio temprano					
Inmunodeficiencia grave combinada ligada a X	300400	<i>IL2RG</i>	XLR	Ausencia de respuesta a las inyecciones de GH	→	→		↓	
Deficiencia de IGF-I	608747	<i>IGF1</i>	AR	Pequeño para la edad gestacional, microcefalia, sordera	↑	→↑		↓↓	↑
Restricción grave del crecimiento con facies distintiva	616489	<i>IGF2</i>	Herencia del paciente	Talla baja, anomalías faciales		→		→	↑ → ↓
Deficiencia de subunidad ácido lábil	615961	<i>IGFALS</i>	AR	Déficit leve de talla	→ ↓			↓	↓
Deficiencia primaria de proteasa	Aún no definido	<i>PAPP-A2</i>	AR	Microcefalia moderada, anomalías esqueléticas	↑			↑↑↑	↑↑↑
Inmunodeficiencia 15	615592	<i>IKBKB</i>	AR, AD	Inmunodeficiencia				↓	↓
Insensibilidad al IGF									
Resistencia a la IGF-I	270450	<i>IGF1R</i>	AD, AR	SGA, microcefalia	→↑			→↑	→↑

GH, hormona de crecimiento; IGF-I, factor de crecimiento I similar a la insulina; IGFBP, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; XLR, recesivo ligado a X; MIM, codificación según herencia mendeliana en el hombre (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>); SGA, pequeño para la edad gestacional; las flechas indican aumento, disminución o ausencia de cambios en los valores de laboratorio, más de un tipo de flecha indica variabilidad.

Conclusión

La realización de pruebas genéticas en pacientes con talla baja debe tener lugar con fines clínicos, para mejorar las opciones terapéuticas. El uso de estas pruebas en el marco de estudios de investigación debe ser un objetivo secundario.

Importancia de la Evaluación Multidisciplinaria de los Niños Pequeños para la Edad Gestacional



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age** de Boguszewski M, Mericq V, Jaramillo O y colaboradores

integrantes de **Federal University of Parana, Curitiba, Brasil; University of Chile, Santiago, Chile; Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica**

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **JBMC Pediatrics** 11(66):1-10, Jul 2011

Introducción y objetivos

La prevalencia de bajo peso al nacer, definido como menos de 2500 g, es elevada (14% a nivel mundial) y genera una carga significativa para el sistema de salud pública. Además, puede tener consecuencias negativas a corto y largo plazo. Mientras que en los países desarrollados la mitad de los niños con peso bajo nacieron pretérmino, en el resto del mundo son, en su mayoría, nacidos a término. Según lo estimado, aproximadamente dos tercios de los nacimientos en Asia, África y Latinoamérica no son informados, con lo cual la prevalencia de bajo peso al nacer sería superior en comparación con lo publicado (Tabla 1).

Los niños con bajo peso al nacer o pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen una morbimortalidad superior en comparación con aquellos con peso adecuado para la edad gestacional. Esto indica la importancia de contar con un tratamiento adecuado y oportuno con el fin de mejorar la evolución clínica. En 2007, las *International Societies of Pediatric Endocrinology* y la *Growth Hormone Research Society* crearon un consenso para el tratamiento de los niños PEG. Luego, se planteó el diseño de consensos similares en Latinoamérica, destinados específicamente al tratamiento de los niños PEG nacidos en esta región. En 2009 se logró la elaboración de un documento que permitió la generación de un consenso final, cuyo contenido se analizó en el presente estudio. Concretamente, los autores evaluaron los puntos clave discutidos en las conferencias sobre el diagnóstico clínico y el tratamiento óptimo de los niños PEG.

Tabla 1. Prevalencia de bajo peso al nacer por región.

Regiones	% de niños con bajo peso al nacer entre 1995 y 2000
Sur de Asia	26
África subsahariana	12
Oriente medio y norte de África	11
Latinoamérica y Caribe	9
ECE/CEI y países bálticos	9
Países menos desarrollados	18
Mundo	14
Países en vías de desarrollo	14
Países desarrollados	7

ECE, Europa Central y del Este; CIS, Comunidad de Estados Independientes.

Definición de PEG

Hasta el momento del presente estudio (2011) no se contaba con una definición clara del concepto de PEG. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un niño PEG o con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es aquel cuyo peso al nacer es inferior al percentil 10 correspondiente a su sexo y edad gestacional. No obstante, ante el desconocimiento de la edad gestacional, se considera que todos los recién nacidos cuyo peso es inferior a 2500 g tienen bajo peso al nacer.

En el presente consenso, un niño PEG es aquel cuyo peso o talla al nacer se ubica al menos 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de su edad gestacional media. Se recomienda no utilizar los términos PEG y RCIU en forma indistinta, ya que este último se refiere al crecimiento fetal insuficiente y debe definirse mediante evaluaciones específicas; en cambio, el término PEG se define según el tamaño del niño al nacer. La información sobre la incidencia de nacimientos de niños PEG es limitada; no obstante, se estima que puede alcanzar el 10%, según la definición aplicada.

Un niño PEG o con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es aquel cuyo peso al nacer es inferior al percentil 10 correspondiente a su sexo y edad gestacional.

Crecimiento en niños PEG

En la mayoría de los casos, los niños PEG recuperan su peso y talla. Aquellos que nacen a término generalmente están recuperados a los 2 años, en tanto que en los niños prematuros puede requerir más tiempo. La recuperación se considera completa cuando alcanzan su potencial genético, acorde con las características de los padres. No obstante, en hasta el 15% de los casos puede observarse una estatura baja durante la infancia y la adultez.

Si bien se estima que cerca del 90% de los niños PEG nacidos a término se recuperan durante los 2 primeros años de vida, esta recuperación puede observarse a las 12 semanas. En consecuencia, se recomienda que los niños PEG sean evaluados cada 3 meses durante el primer año de vida y cada 6 meses durante el segundo año, mediante el registro del peso, la talla y la circunferencia cefálica. En ausencia de compensación durante los 6 primeros meses o en niños de 2 años con un peso menor o igual a 2 DE, las evaluaciones deben ser más exhaustivas, con el fin de detectar enfermedades pediátricas comunes o disfunciones hipotalámicas o pituitarias.

En general, los niños que no recuperan la talla presentan niveles adecuados de hormona de crecimiento (GH) ante las pruebas farmacológicas de estimulación de la secreción. No obstante, en general se observan niveles bajos de factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) y alteración en los patrones de secreción de GH. En ausencia de disponibilidad de percentiles locales de peso y talla, se recomienda emplear las tablas de crecimiento elaboradas por la OMS desde el nacimiento hasta los 5 años.

Tratamiento con GH

La GH o somatotropina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el tratamiento a largo plazo de los niños PEG que no recuperan su crecimiento a los 2 años.

Es decir, el tratamiento debe administrarse a los niños mayores de 2 años de talla baja y peso al nacer de menos de 2500 g a una edad gestacional mayor o igual a 37 semanas, o que presentan un peso o una talla al nacer inferior al percentil 3 para su edad gestacional o un índice ponderal menor de -2 DE.

El tratamiento con GH también fue aprobado en Europa por el *Committee for Proprietary Medicinal Products*, para los niños nacidos PEG, con estatura baja, que no se recuperaron a la edad de 4 años.

Según un estudio reciente, los niños de 2 a 5 años tratados con GH aumentan su talla más rápido cuando reciben el tratamiento antes de los 4 años; en consecuencia, puede considerarse el inicio del tratamiento luego de los 2 años, especialmente si la velocidad de crecimiento es menor que el percentil 25 correspondiente a la edad.

Los niños de 2 a 5 años tratados con GH aumentan su talla más rápido cuando reciben el tratamiento antes de los 4 años.

Posología

La velocidad de aumento de la talla ante la administración de GH en niños nacidos PEG tiene un comportamiento dependiente de la dosis durante los primeros años de tratamiento. Cuanto más prolongado es el tratamiento con GH antes de la pubertad, mejores serán los resultados.

Además, el aumento de la talla asociado con el tratamiento prepuberal se mantiene hasta llegar a la talla definitiva. La dosis recomendada de GH para nacidos PEG en los EE.UU. es de hasta 0.48 mg/kg por semana (68.5 µg/kg/día) dividido en dosis diarias. En cambio, en Europa se recomienda el empleo de 0.035 mg/kg/día hasta llegar a la talla definitiva. En el presente consenso, los autores recomendaron una dosis inicial de GH de 0.33 mg/kg/semana (47 µg/kg/día o 0.15 UI/kg/día, aproximadamente). La dosis puede ajustarse según el aumento ponderal en niños con una talla menor de -2 y -3 DE. No obstante, en niños con una talla menor de -3 DE, que requieren una recuperación ponderal rápida, puede indicarse una dosis mayor (0.48 mg/kg/semana) sin necesidad de ajustar la dosis, hasta alcanzar 0.33 mg/kg/semana y niveles de IGF-1 en los límites normales superiores. Este tipo de esquema induce una recuperación rápida en los niños más comprometidos.

Evaluaciones iniciales y de seguimiento

Las evaluaciones requeridas para iniciar el tratamiento con GH incluyen parámetros hormonales y metabólicos como el perfil tiroideo y lipídico y el nivel de IGF-1, glucosa e insulina. Se recomienda un seguimiento minucioso durante el tratamiento, cada 3 a 6 meses, que incluya examen físico y de laboratorio, con el fin de analizar la modificación de la dosis de GH.

La evaluación de la glucemia, la función tiroidea y el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) debe ser anual, excepto en pacientes con resistencia a la insulina o HbA_{1c} de 6% al inicio del tratamiento. En cuanto al IGF-1, se recomienda la evaluación anual, aunque en pacientes con resistencia a la insulina puede ser necesario efectuar 2 análisis por año, así como medir los niveles de insulina y los indicadores de sensibilidad a esta.

Los eventos adversos de la GH no son más frecuentes en pacientes nacidos PEG en comparación con otros grupos. En pacientes con antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 se recomienda efectuar una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa al inicio del tratamiento y durante el seguimiento.



Las evaluaciones requeridas para iniciar el tratamiento con GH incluyen parámetros hormonales y metabólicos como el perfil tiroideo y lipídico y el nivel de IGF-1, glucosa e insulina.

Discontinuación del tratamiento con GH

El tratamiento con GH debe interrumpirse en adolescentes cuando la velocidad de crecimiento es menor de 2 cm/año y la edad ósea es mayor de 14 y 16 años para las mujeres y los varones, respectivamente. Esto se corresponde con el cierre epifisario.

Efectos adversos

Si bien el tratamiento con GH no se asocia con eventos adversos graves, dadas las características clínicas de los nacidos PEG, se recomienda evaluar la homeostasis glucídica y el aumento ponderal. Según lo informado, la discontinuación del tratamiento con GH a largo plazo se asoció con la normalización de los niveles de insulina en pacientes que habían presentado incrementos significativos durante la terapia. En niños con concentraciones plasmáticas de IGF-1 mayores de 2 DE, se recomienda reducir la dosis de GH.

Conclusión

La mayoría de los niños nacidos PEG recuperan su peso y talla. El tratamiento con GH es de utilidad para potenciar el crecimiento en los niños de baja talla nacidos PEG. Se recomienda evaluar la función gonadal en pacientes de ambos sexos tratados con GH, especialmente durante la pubertad. Debe evitarse el aumento ponderal rápido en niños nacidos PEG, ya que se asocia con trastornos metabólicos. El seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario.

Análisis de Costo-Consecuencia en el Uso de Hormona de Crecimiento Administrada por Diferentes Dispositivos



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Cost-Consequence Analysis for Human Recombinant Growth Hormone (r-hGH) Treatment Administered Via Different Devices in Children with Growth Hormone Deficiency in Italy**

de Foo J, Maghnie M, Colombo G y colaboradores

integrantes de Global Health Economics, Mapi Group (An ICON plc Company), Houten, Países Bajos, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por ClinicoEconomics and Outcomes Research 11:525-537, 2019

Introducción y objetivos

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) se administra en niños y adultos con deficiencia de esta hormona. Es sabido que el inicio temprano del tratamiento con rhGH y su continuidad a largo plazo aumenta la talla y, en algunos casos, permite alcanzar una estatura normal. No obstante, el uso de rhGH posee ciertas limitaciones, como el incumplimiento del tratamiento. Esto tiene consecuencias negativas a nivel individual y social, afecta la calidad de vida y aumenta el gasto en salud. También debe mencionarse que la respuesta a la rhGH puede ser insuficiente, aunque existen recomendaciones para mejorarla.

En la actualidad existen diferentes sistemas para administrar la rhGH. En líneas generales, pueden agruparse en jeringas con aguja, dispositivos tipo lápiz para autoaplicación o para inyección por parte de terceros, dispositivos sin agujas y dispositivos electrónicos. El dispositivo electrónico tiene la ventaja de monitorizar el cumplimiento del tratamiento al registrar las aplicaciones o la ausencia de estas. Además, la dosis puede definirse con anticipación y es posible ajustar ciertas variables de aplicación.

Conocer el nivel de cumplimiento del tratamiento con rhGH puede mejorar su costo-efectividad. El dispositivo electrónico brinda la información necesaria para identificar a los pacientes que cumplen el tratamiento, pero que no responden debido a que presentan una disminución de la sensibilidad a la hormona de crecimiento (GH), es decir, son resistentes a la GH. En este caso pueden emplearse dosis superiores de GH. Además, el dispositivo electrónico ajusta la dosis en forma automática, con lo cual se minimiza el desperdicio de producto.

En el presente estudio, los autores evaluaron la costo-efectividad del uso del dispositivo electrónico de autoaplicación en comparación con los dispositivos convencionales empleados para el tratamiento con rhGH en niños con deficiencia de GH residentes en Italia. El análisis de costo-consecuencia llevado a cabo permitió evaluar parámetros relacionados con la salud según su costo y el valor relativo de las alternativas disponibles. Con este fin, se aplicó un modelo analítico de simulación para definir el indicador de costo-consecuencia asociado con la administración de rhGH mediante el dispositivo electrónico. Este tratamiento se comparó con otros en una cohorte hipotética de niños con deficiencia de GH. Como resultado, se apreciaron las ventajas del dispositivo electrónico en comparación con los dispositivos convencionales en términos de la detección temprana y precisa de los pacientes que no cumplen o que no responden al tratamiento.

Métodos

En el presente estudio se aplicó un modelo de costo-consecuencia conformado por un árbol de decisiones, que representó la evaluación del cumplimiento y la respuesta al tratamiento por parte de los pacientes, y un modelo de Markov, que indicó las diferencias del uso de rhGH durante el tratamiento. También se registró el costo acumulado promedio y el aumento de la talla en

El inicio temprano del tratamiento con rhGH y su continuidad a largo plazo aumenta la talla y, en algunos casos, permite alcanzar una estatura normal.

centímetros. El análisis se llevó a cabo en una cohorte de 10 000 pacientes, evaluados desde la edad de inicio del tratamiento hasta la edad de madurez ósea. Luego, se estimó el costo total del tratamiento farmacológico, el aumento ponderal logrado en cada paciente al momento de la madurez ósea, los costos inherentes al desperdicio de drogas y los costos correspondientes a cada centímetro de altura ganado.

El modelo elaborado incluyó la generación de 10 000 perfiles de pacientes hipotéticos con características determinadas en términos de sexo, edad y talla. Las muestras tuvieron características uniformes en cuanto al porcentaje de varones, la edad de inicio del tratamiento y la desviación estándar correspondiente a la altura (HtSDS [*height standard deviation score*]) al inicio del tratamiento. La definición de la maduración ósea completa se correspondió con la edad en la cual se alcanzó la altura adulta, 18 y 19 años para las mujeres y los varones, respectivamente, y coincidió con el final del tratamiento. Las razones consideradas ante la ausencia de incremento de la talla fueron la falta de cumplimiento o la falta de respuesta al tratamiento debido a la resistencia a la rhGH. Como parte del modelo, se asumió que los pacientes con sensibilidad baja a la droga requirieron una dosis más alta, en tanto que los pacientes que no adhirieron al tratamiento no obtuvieron los beneficios máximos.

El modelo incluyó el tiempo transcurrido hasta la identificación de la causa de ausencia de crecimiento. Esta variable afecta la talla adulta en los pacientes que no responden al tratamiento debido a que la dosis de rhGH no se ajustó en forma oportuna. Se asumió, además, que el uso del dispositivo electrónico permitió identificar a los pacientes con falta de cumplimiento o respuesta al tratamiento luego de un ciclo de 6 meses de administración del fármaco. En cambio, para los pacientes que empleaban otros dispositivos, se asumió que la causa de falta de crecimiento se dilucidó una vez completados los dos primeros ciclos (12 meses) de tratamiento. Esto se debe a que en dichos casos no se cuenta con información fehaciente sobre el cumplimiento y el parámetro evaluado es la respuesta al tratamiento. Además, en este caso se asumió que una proporción de pacientes que no cumplieron con el tratamiento se consideró, en forma errónea, que no respondieron.

Los indicadores considerados permitieron estimar el porcentaje de pacientes que recibieron un aumento innecesario de la dosis de rhGH y, en consecuencia, generaron un aumento del costo del tratamiento. También se definió el porcentaje de pacientes que no respondieron que requirieron un aumento de la dosis de rhGH y generaron un incremento del costo del tratamiento. Finalmente, los pacientes que no respondieron, que no fueron identificados como tales, se correspondieron con aquellos que no recibieron un aumento de la dosis, pero tampoco incrementaron su talla y mantuvieron el mismo valor de HtSDS hasta la edad de maduración ósea. Así, cada paciente podía transitar por diferentes estados dentro del modelo: continuo, intermitente, discontinuado o de madurez esquelética, según haya recibido rhGH en forma continua o con omisión de algunas dosis o haya interrumpido el tratamiento o alcanzado la madurez ósea, respectivamente.

El criterio principal de eficacia del tratamiento con rhGH fue la normalización del crecimiento lineal y el alcance de una estatura normal adulta, con un costo y un riesgo mínimos. El aumento de la talla durante el primer año se analizó con el valor del HtSDS. Además, se tuvo en cuenta la edad, el nivel de cumplimiento, la resistencia y la duración del tratamiento.

El costo del tratamiento se estimó de acuerdo con la dosis de rhGH por kilo y el índice de masa corporal, el aumento de la dosis en pacientes resistentes y el cumplimiento del tratamiento en pacientes con uso intermitente del fármaco. Tanto la dosis por kilo como el aumento de la dosis influyeron sobre los costos del tratamiento. Los precios del tratamiento se definieron con los valores del mercado habituales en Italia.

El uso del dispositivo electrónico es manual, ya que el paciente puede aplicarse dosis parciales cuando está por terminarse el contenido con el fin de evitar su desperdicio. Asimismo, el dispositivo puede usarse en modo automático, lo cual evita la aplicación de 2 inyecciones ante la necesidad de cambiar el cartucho. Ante el uso de una dosis inferior a la establecida, el dispositivo ajusta la dosis siguiente en modo compensatorio, una vez insertado el cartucho nuevo. De este modo, el paciente no recibe una dosis inferior o superior a la requerida y el contenido de cada cartucho se utiliza en forma completa. El desperdicio del fármaco se estimó según la dosis requerida y el volumen de droga contenido en cada cartucho.

El criterio principal de eficacia del tratamiento con rhGH fue la normalización del crecimiento lineal y el alcance de una estatura normal adulta, con un costo y un riesgo mínimos.

Resultados

Los resultados del análisis indicaron que los pacientes que utilizaron el dispositivo electrónico alcanzaron un aumento de la talla de 12.6 cm, en tanto que el uso de otros dispositivos se asoció con un incremento de 9.4 cm. Es decir, el uso del dispositivo electrónico se vinculó con un aumento adicional de 3.2 cm. Además, el empleo del dispositivo electrónico se asoció con un costo inferior en comparación con el de otras empresas farmacéuticas. No obstante, el costo del uso del dispositivo electrónico por centímetro ganado fue el segundo más bajo. Además, los costos inherentes al desperdicio del fármaco fueron los más bajos ante el uso del dispositivo electrónico.

Los resultados del análisis indicaron que los pacientes que utilizaron el dispositivo electrónico alcanzaron un aumento de la talla de 12.6 cm. Es decir, el uso del dispositivo electrónico se vinculó con un aumento adicional de 3.2 cm, en comparación con otros dispositivos.

El análisis de sensibilidad llevado a cabo resultó en la ubicación del tratamiento con el dispositivo electrónico en el cuarto lugar en términos de costo más bajo por centímetro ganado. Puede indicarse que la mejoría del cumplimiento del tratamiento y la posibilidad de identificar a los pacientes con resistencia asociada con el uso de dispositivo electrónico resultó en una talla 3.2 cm superior en comparación con el empleo de otros dispositivos. Finalmente, la aplicación de un análisis de escenarios indicó que el uso del dispositivo electrónico se asoció con el costo más bajo por centímetro ganado en comparación con el resto de las opciones disponibles (Tabla 1).

Tabla 1. Talla promedio al momento de la maduración ósea completa. Análisis de casos base.

Parámetro	Uso de dispositivo electrónico	Uso de otros dispositivos	Diferencia
Talla final	164.88	161.73	
Talla obtenida (cm)	12.56	9.44	3.15

Discusión y conclusión

El dispositivo electrónico es valioso cuando se considera la posibilidad de identificar en forma oportuna a los pacientes con resistencia real al tratamiento o que no cumplen con este. Además, el dispositivo mejora el cumplimiento del tratamiento. Esto se trasladó al aumento adicional de 3.2 cm de talla en comparación con otros dispositivos. El análisis de escenarios también indicó un costo relativamente bajo ante el uso del dispositivo electrónico por centímetro ganado, en tanto que los costos inherentes al desperdicio del fármaco fueron mínimos en todos los análisis efectuados. Los resultados obtenidos coincidieron con lo hallado en estudios anteriores.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores destacaron la ausencia de estudios comparativos frente a drogas diferentes de la rhGH.

De todos modos, puede concluirse que el tratamiento con rhGH mediante el dispositivo electrónico mejora el incremento de la talla en comparación con otros tratamientos, mediante el aumento del cumplimiento y la identificación oportuna de los pacientes resistentes. A esto se suma el ahorro vinculado con la ausencia de desperdicio del fármaco.

La Historia de la Hormona de Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Growth Hormone — Past, Present and Future**

de Ranke M, Wit J

integrantes de University Children's Hospital, Tübingen, Alemania; Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por **Nature Reviews Endocrinology** 14(5):285-300, May 2018

Introducción

Dada su importancia clínica, la investigación de la hormona de crecimiento (GH) avanza de manera constante. Por un lado, la alteración del eje GH-factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) está relacionado con numerosos trastornos. Por otro, la GH humana recombinante (rhGH) se utiliza en la actualidad para tratar otros trastornos además de la deficiencia de GH (DGH). Los hallazgos en el eje GH-IGF se acompañan de tecnologías y tratamientos nuevos.

El objetivo de la presente revisión fue describir la historia de la investigación y el uso clínico de la GH, haciendo foco en los trastornos infantiles. Además, se analizó el uso de la rhGH en diversos trastornos del crecimiento, los riesgos de la terapia con GH y las nuevas herramientas terapéuticas.

Descubrimiento, purificación y síntesis

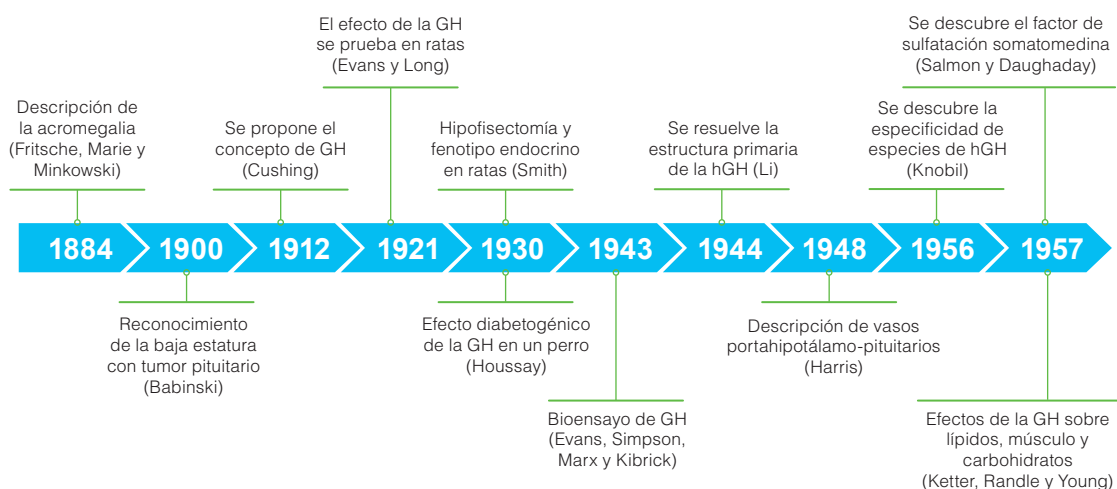


Figura 1. Línea de tiempo de los descubrimientos importantes en la investigación del eje hormona de crecimiento (GH)-factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) hasta 1957.

hGH, hormona de crecimiento humana.

Eje GH-IGF

El eje GH-IGF funciona como una red. La integridad anatómica y funcional de los vasos portales hipotálamo-hipofisarios es fundamental para la producción de hormonas hipofisarias. Las malformaciones hipofisarias y cerebrales provocan hipopituitarismo congénito. El desarrollo de las células hipofisarias sucede en una secuencia específica compleja, gobernada por factores de transcripción con control genético. La GH tiene dos sitios de unión al receptor de GH (GHR) ubicados en lugares opuestos. Las formas genéticamente expresadas de hGH pueden sufrir modificaciones postranscripcionales en la sangre. Las mutaciones del gen *GH1* causan formas hereditarias de DGH aislada. Además, las mutaciones puntuales de este gen provocan variantes bioinactivas de GH en niños de baja estatura. Existen, además, otras mutaciones del gen *GH2*. La hormona liberadora de GH (GHRH) estimula la producción y la liberación de GH en la hipófi-

sis, mientras que la somatostatina ejerce el efecto contrario. La grelina y la leptina relacionan el intestino, la homeostasis energética y la regulación neuroendocrina de la GH y las gonadotropinas. La secreción de la GH es en forma pulsátil y su calidad y cantidad pueden verse afectadas por numerosos factores. De la transducción de la señal de la GH participan el GHR, la proteína de unión a la GH (GHBP), la interacción GH-GHR y los procesos intracelulares subsecuentes. La alteración de alguno de estos afecta el efecto de la GH. Esta hormona se une al GHR para modificar su conformación y traducir la señal. La concentración de GHBP en sangre parece reflejar el estado de expresión del GHR. Además, la GHBP prolongaría la vida media de la GH. En el medio intracelular, la unión de GH-GHR provoca la transcripción de genes que codifican el IGF, entre otros. Los IGF incrementan la proliferación celular, promueven la diferenciación celular, ejercen efectos metabólicos y provocan acciones antiapoptóticas. Los componentes claves para el crecimiento posnatal dependen de la GH y conforman un complejo. La GH y los IGF parecen desempeñar una función sustancial y parcialmente mediada por el sistema endocrino en la regulación del crecimiento (Figura 1).

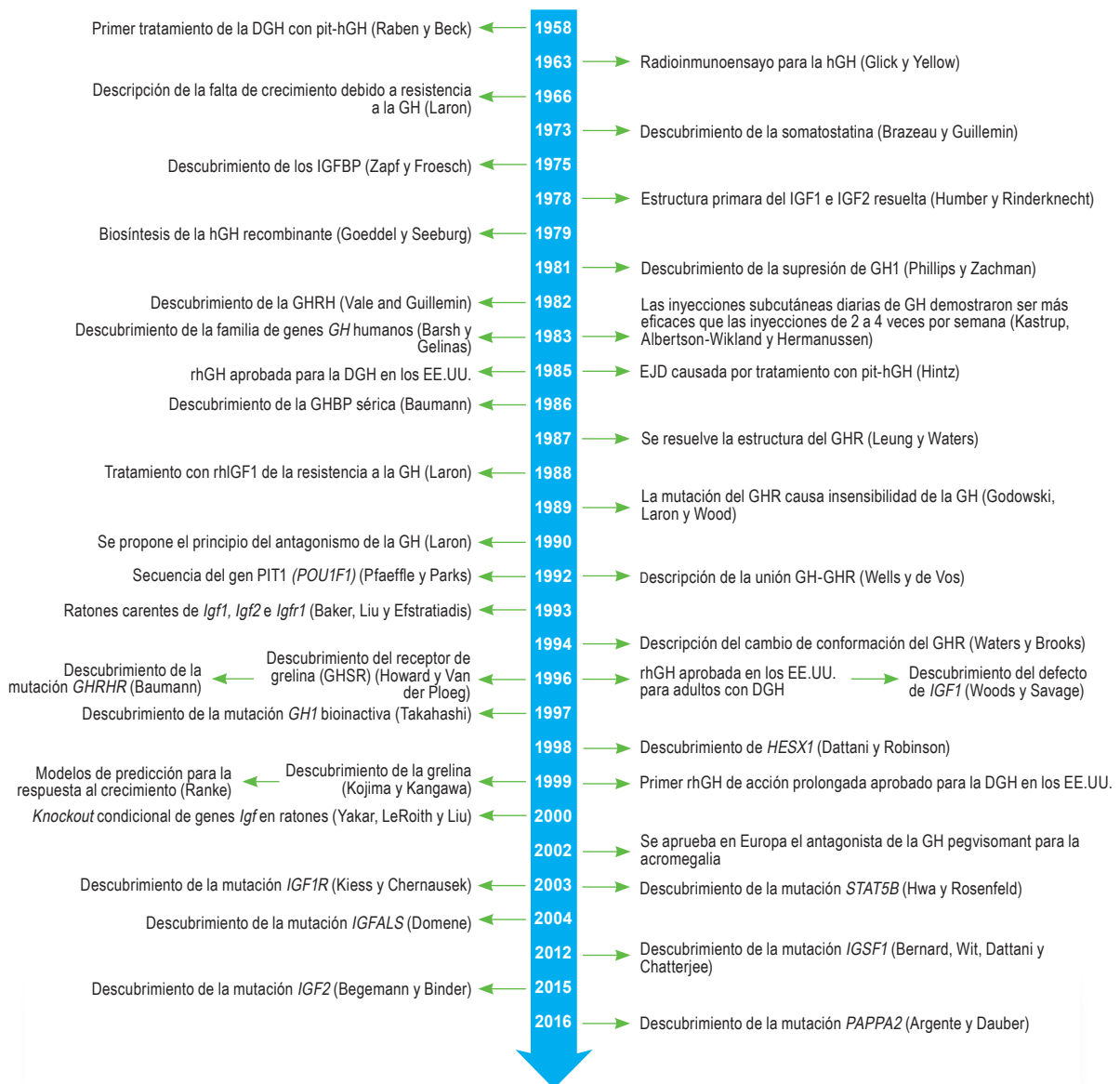


Figura 2. Línea de tiempo de descubrimientos importantes en la investigación del eje GH-IGF desde 1958 al presente. EJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; GH, hormona de crecimiento; GHBP, proteína de unión a GH; DGH, deficiencia de GH; GHR, receptor de la GH; GHRH hormona liberadora de GH; hGH, GH humana; IGF1, factor de crecimiento 1 similar a la insulina; IGF2, factor de crecimiento 2 similar a la insulina; IGFBP, proteína de unión al IGF; pit-hGH, GH humana pituitaria; rhGH, GH humana recombinante; rhIGF1, IGF1 humano recombinante.

Definición y diagnóstico de DGH

La DGH en niños puede ser congénita o adquirida; no obstante, con frecuencia, la causa se desconoce. Si no se trata, provoca una estatura baja permanente. El diagnóstico de DGH en la infancia se basa en los antecedentes y las características clínicas, el análisis del crecimiento y los resultados de pruebas bioquímicas y radiológicas. Los niveles de hGH en sangre tomados al azar reflejan de manera escasa la secreción de la GH. Para cuantificar la secreción de GH se estimula su secreción mediante hipoglucemia inducida por insulina y se evalúa con la prueba de tolerancia a la insulina. No obstante, la cuantificación de la secreción espontánea de GH es superior. Los parámetros relacionados con el IGF también se utilizan para diagnosticar la DGH, ya que la GH y el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) parecen estar interrelacionados como otros sistemas endocrinos. La DGH en adultos altera la composición corporal, provoca alteraciones metabólicas y aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular. Solo en caso de la DGH grave se utiliza tratamiento con GH en adultos. El análisis frecuente para el diagnóstico de DGH no es útil en este grupo de edad.

Tratamiento y seguridad con GH

En niños, el objetivo del tratamiento con GH es normalizar el crecimiento, la composición corporal, el metabolismo y la calidad de vida. También es importante la seguridad y la costo-efectividad del tratamiento; este agente parece tener mejores resultados en comparación con la pit-hGH. La rhGH se utiliza también en niños con trastornos del crecimiento en los que no está involucrado el eje GH-IGF. Los efectos beneficiosos de la GH dependen tanto de la frecuencia de las inyecciones como de la dosis. La dosificación de esta hormona depende del tamaño corporal, y en los adultos en los niveles de IGF-1. En niños, la frecuencia de los efectos adversos depende de las enfermedades subyacentes tratadas con GH. En general, el tratamiento con rhGH se considera seguro tanto en niños como en adultos. Si bien la rhGH no parece ejercer efectos adversos a largo plazo, aún se discute cuál es el método ideal para analizar este tema.

En niños, el objetivo del tratamiento con GH es normalizar el crecimiento, la composición corporal, el metabolismo y la calidad de vida.

Futuro

Los avances en el campo del diagnóstico genético permitieron descubrir numerosos trastornos genéticos que provocan DGH, que anteriormente se clasificaban de forma errónea. La determinación precisa de la etiología de la DGH permitiría explicar la diferencia en la respuesta del crecimiento al tratamiento con rhGH.

La hGH de acción prolongada parece una alternativa al tratamiento convencional que actualmente está en estudio. La terapia genética ha demostrado resultados promisorios en la DGH en estudios de laboratorio. También se han propuesto numerosos algoritmos de predicción para individualizar la terapia con GH, y los tratamientos guiados por el IGF son uno de ellos. También se evalúan los preparados de GH eficaces, pero que requieran ser inyectados con menor frecuencia, lo que podría mejorar la adherencia al tratamiento y, por consiguiente, la respuesta de crecimiento. El pegvisomant es un análogo de la GH y antagonista del GHR que parece útil para tratar la acromegalia. En pacientes ancianos sanos, la hGH demostró revertir de manera parcial la sarcopenia. Además, la GH parece ejercer un efecto de antienvjecimiento. Sin embargo, los estudios sobre el incremento de la actividad del eje GH-IGF obtuvieron resultados contradictorios. Se ha sugerido que los pacientes con defectos en el gen que codifica el GHR tienen menor riesgo de cáncer y mayor expectativa de vida. No obstante, el papel de los componentes endocrinos en el envejecimiento humano es muy complejo y todavía no se comprende por completo.

A mediados del siglo XX comienza el tratamiento de la DGH en los seres humanos con pit-hGH, momento que coincide con el descubrimiento de los IGF y su sistema. Los avances posteriores en el área de la genética molecular permitieron el hallazgo de rhGH y el entendimiento de los componentes del eje GH-IGF y su regulación genética, así como los trastornos asociados del crecimiento en los seres humanos. El diseño de agonistas y antagonistas de la GH promete un tratamiento más eficaz de los trastornos del eje GH-IGF y el uso de estos agentes para las enfermedades metabólicas y el cáncer.

Los Trastornos Hipofisarios en la Adolescencia



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Dealing with Transition in Young Patients with Pituitary Disorders**

de **Sbardella E, Pozza C, Isidori A, Grossman A**

integrantes de **Sapienza University of Rome, Roma, Italia; University of Oxford, Oxford, Reino Unido**

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por **European Journal of Endocrinology** 181:155-171, Jul 2019

Introducción

La edad de transición es la etapa que va desde el fin de la pubertad (adolescencia temprana) hasta el logro del pico de masa ósea (adultez). Durante este período se producen cambios físicos, psicológicos y socioculturales. En general, el comienzo de la transición ocurre a los 14.7 años en los niños y a los 14.0 años en las niñas y finaliza a los 23.1 años en los varones y 19.9 años en las mujeres. En la transición a la adultez, el adolescente con enfermedades hipofisarias comienza a autorregular el tratamiento farmacológico, lo que repercute en la adherencia al tratamiento. Los trastornos hipofisarios en la edad de transición requieren atención para que la transición hacia la edad adulta sea satisfactoria y apropiada. El objetivo de la presente revisión fue realizar una evaluación actualizada del período de transición y evaluar las necesidades específicas de los sujetos jóvenes con enfermedades hipofisarias crónicas.

Deficiencia de la hormona de crecimiento en la edad de transición

La deficiencia de la hormona del crecimiento (DGH) es un trastorno poco frecuente de difícil diagnóstico. La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) es eficaz para el tratamiento de esta enfermedad. Los trastornos en el crecimiento infantil pueden deberse a defectos genéticos, desnutrición, enfermedades crónicas, trastornos endocrinos o la privación psicosocial, entre otros. El tratamiento con GH durante el período de transición es complejo y varía más que en la niñez. Esta terapéutica promueve el crecimiento, pero también ejerce efectos metabólicos favorables. La interrupción del tratamiento con GH en la edad de transición se ha asociado con el aumento en la masa grasa y de marcadores de riesgo cardiovascular.

Además, en pacientes adolescentes con DGH grave, la interrupción del tratamiento al finalizar el crecimiento lineal limita el logro de la masa ósea máxima, que se relaciona con osteoporosis y riesgo de fracturas por fragilidad. Además, la interrupción de la GH durante el período de transición tiene un efecto negativo en la calidad de vida. Las normas actuales recomiendan que los pacientes con DGH continúen la terapia de reemplazo de GH durante los años de transición para lograr la maduración esquelética completa y un mejor perfil metabólico. El tratamiento se reserva a los pacientes con DGH permanente.

Asimismo, se recomienda que en aquellos con DGH de inicio en la infancia se confirme el diagnóstico al completar el crecimiento de la estatura, excepto para los pacientes con causas orgánicas o genéticas de DGH. La dosis óptima de GH durante el período de transición no está bien definida y debe modificarse respecto de la dosis utilizada en la infancia. Las *Endocrine Society Guidelines* recomiendan que, en caso de DGH persistente, la terapia con GH continúe después de alcanzar la estatura adulta para obtener la maduración esquelética y muscular completa durante el período de transición, aproximadamente hasta los 25 años, y, a partir de entonces, los pacientes se evalúan como adultos. El aumento gradual de los esteroides gonadales debe ajustarse con sus pares que no tienen DGH al momento del inicio de la menarca en las niñas o la virilización en los niños con DGH. En general, el tratamiento con GH es seguro. El efecto adverso más frecuente es el dolor de cabeza, y existe un leve aumento del riesgo de trastornos glucídicos y resistencia a la insulina (Figura 1).

Se recomienda que los pacientes con DGH continúen la terapia de reemplazo de GH durante los años de transición, para lograr la maduración esquelética completa y un mejor perfil metabólico.

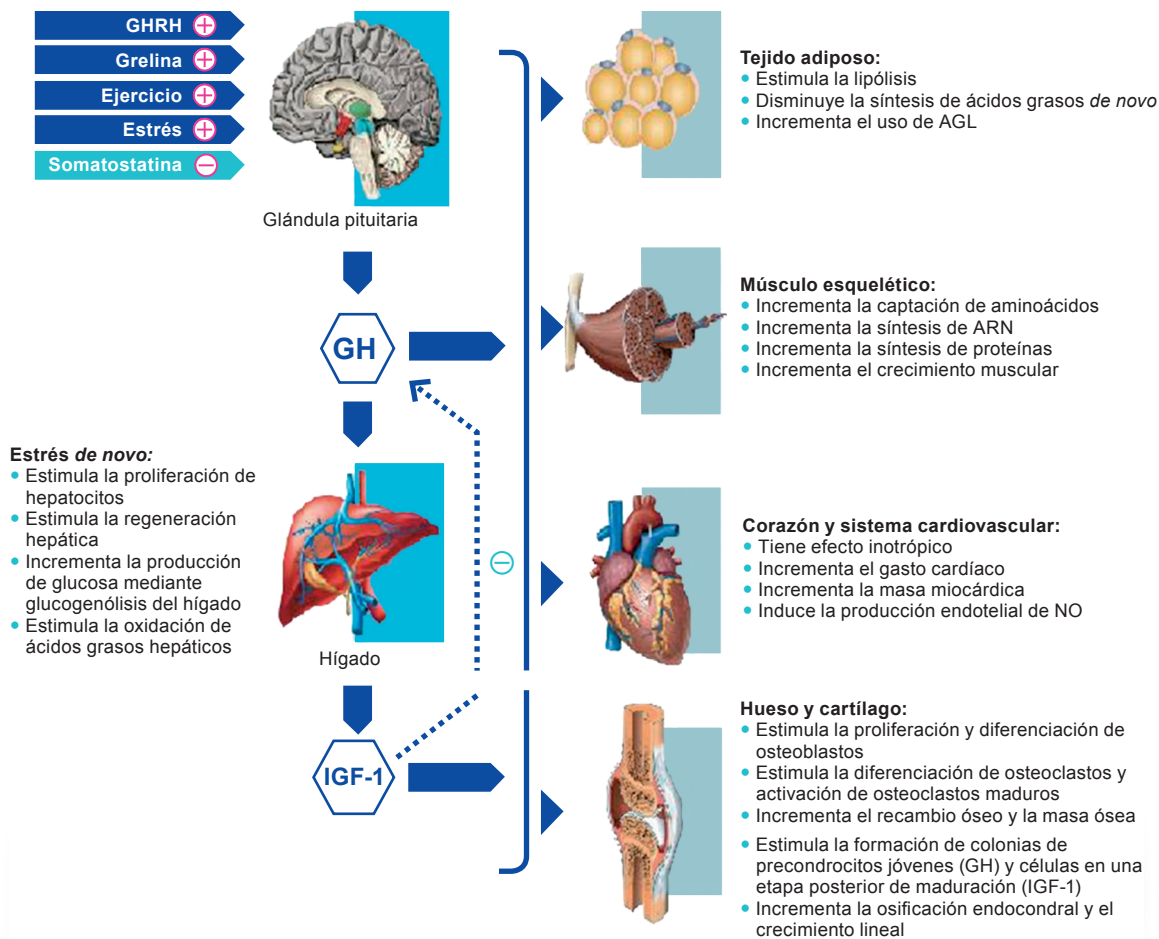


Figura 1. Principales acciones de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento 1 similar a la insulina sobre el hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético, el corazón y el sistema cardiovascular, el hueso y el cartílago. AGL, ácidos grasos libres; NO, óxido nítrico.

Hipogonadismo hipogonadotrófico en la edad de transición

La pubertad está influenciada por factores genéticos y ambientales. El momento de inicio es variable, entre los 8 y 13 años en las mujeres y entre los 9 y 14 años en los varones. La pubertad gonadal comienza con la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El inicio de la pubertad se diagnostica clínicamente por el desarrollo mamario en las niñas y el agrandamiento de los testículos en los niños. El hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) puede ser congénito, adquirido o funcional. Durante la adolescencia, el objetivo del tratamiento del HH es el desarrollo de características sexuales secundarias, normalizar el crecimiento e inducir la maduración gonadal. El HH idiopático puede revertirse, por lo que estos pacientes deben ser controlados de por vida. El factor psicológico es muy importante, ya que los adolescentes con HH tienen niveles altos de ansiedad y síntomas depresivos.

En varones adolescentes con hipogonadismo se recomienda la inducción o progresión de la pubertad; en algunos casos, este tratamiento es complejo. La inducción de la pubertad con esteroides sexuales es similar a la demora constitucional de la pubertad, pero el tratamiento puede iniciarse a una edad más temprana si el diagnóstico se confirma (12 años). Además de evaluar la virilización física, en los niños que comienzan terapia con testosterona se realiza un análisis bioquímico y hematológico.

La terapia con testosterona no provoca el crecimiento testicular ni la espermatogénesis en los varones, sino que la inducción posterior de la fertilidad requiere tratamiento con GnRH pulsátil o gonadotropinas exógenas. El tratamiento con testosterona es seguro. Los efectos adversos

más frecuentes son la eritrocitosis, el aumento de peso y la hiperplasia prostática y, en dosis elevadas, el cierre epifisario precoz.

En las mujeres, primero se induce la pubertad; posteriormente, la ovulación y el embarazo pueden lograrse mediante la administración pulsátil de GnRH o la terapia combinada con gonadotropinas. La edad cronológica adecuada para comenzar el tratamiento es entre los 10 y los 12 años, pero la dosis y el momento de inicio de la terapia con estrógenos se adaptan en cada caso. La terapia con estrógenos se inicia en dosis bajas y se aumenta gradualmente cada 4 a 6 meses. El objetivo consiste en la evolución de las características secundarias a lo largo de 2 a 3 años. El desarrollo de las características sexuales secundarias, la maduración ósea y el volumen uterino, asociados con la evaluación de la presión arterial y la densidad ósea, se utilizan para valorar la respuesta a la terapia. En niñas con HH en la edad de transición, el tratamiento se personaliza de acuerdo con las necesidades y las preferencias de la paciente, y sus preocupaciones con respecto a la fertilidad futura. Los efectos adversos más frecuentes de los estrógenos son la toxicidad hepática, el aumento de los niveles de algunas proteínas de unión plasmática, mayor riesgo de tromboembolismo e hipertensión arterial.

Pubertad precoz

La prueba de estimulación con GnRH es el método diagnóstico de referencia, en tanto que el tratamiento de referencia consiste en la administración de análogos de la GnRH.

La pubertad precoz se define en caso de desarrollo mamario antes de los 8 años en las niñas o de crecimiento testicular antes de los 9 años en los niños. La maduración esquelética temprana asociada con la pubertad precoz puede provocar la reducción del crecimiento. La prueba de estimulación con GnRH es el método diagnóstico de referencia, en tanto que el tratamiento de referencia consiste en la administración de análogos de la GnRH de depósito. Los cambios físicos asociados con la pubertad precoz pueden afectar la vida social del paciente. Después del cese de la administración de análogos de la GnRH no se observan efectos adversos graves en el sistema reproductivo. Sin embargo, el momento preciso de la discontinuación de los análogos debe discutirse con el paciente para proporcionar una transición adecuada a la pubertad.

Hipotiroidismo central en la edad de transición

El hipotiroidismo central (HC) puede deberse a un trastorno inflamatorio o neoplásico grave de la hipófisis o el hipotálamo. Los signos y los síntomas más frecuentes del hipotiroidismo en la edad de transición son sutiles e inespecíficos, e incluyen fatiga, intolerancia al frío, piel seca, aumento de peso o estreñimiento, retraso del crecimiento lineal y de la pubertad o ciclos menstruales alterados, o ambos. La levotiroxina es el tratamiento de elección, administrada una vez al día, 15 a 30 minutos antes del desayuno. Diversos alimentos y medicamentos interfieren en la absorción de la levotiroxina. Los objetivos del tratamiento consisten en mantener el eutiroidismo clínico y bioquímico y asegurar el crecimiento y el desarrollo lineal normal durante la infancia y la adolescencia. La monitorización se realiza mediante los niveles de levotiroxina libre en plasma, no de TSH. El uso simultáneo de otras hormonas de reemplazo en el HC requiere ajustar la dosis de la levotiroxina. Las dosis excesivas de este agente durante períodos prolongados provocan un estado hipermetabólico asociado con trastornos cardíacos.

Insuficiencia suprarrenal central

La insuficiencia suprarrenal central (ISC) es potencialmente mortal. Este trastorno puede presentarse solo o con otras alteraciones hormonales. En la edad de transición, la deficiencia de glucocorticoides se acompaña de infecciones frecuentes, debilidad, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, mialgias y artralgias o hipoglucemia grave; sin embargo, en algunos casos puede ser asintomática. Para evaluar los cambios fisiológicos del metabolismo del cortisol durante la infancia y la adolescencia a veces se utiliza la medición del cortisol en saliva. El tratamiento de la ISC se basa en la terapia con hidrocortisona. El comienzo del tratamiento con hormona tiroidea, sin reemplazar previamente los glucocorticoides, puede provocar una crisis suprarrenal, en tanto que el tratamiento con GH puede desenmascarar la ISC. La complicación más grave de la ISC es la crisis suprarrenal, cuyo tratamiento consiste en la reposición de líquidos y la administración de glucocorticoides en dosis mayores. La educación es fundamental para mejorar la calidad de vida y minimizar la morbilidad del paciente. El exceso de glucocorticoides puede provocar síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, ósea y neurológica.

Patrones de sueño en la adolescencia

Durante la adolescencia, los patrones de sueño tienden a volverse irregulares. La posología se adapta a estos cambios y al estilo de vida del paciente.

Diabetes insípida craneal

La diabetes insípida craneal (DIC) es la forma más frecuente de diabetes insípida. Sus síntomas incluyen poliuria y polidipsia persistentes. El objetivo principal del tratamiento es lograr un estado euvolémico. En los pacientes con DIC con mecanismo de sed intacto y capaces de tolerar fluidos por vía oral no se restringen los líquidos, aunque se debe evitar su consumo excesivo.

La diabetes insípida adípica es una complicación poco frecuente de algunos trastornos hipotalámicos, con morbilidad y mortalidad elevadas; la ausencia de polidipsia y poliuria en este cuadro retrasa el diagnóstico y provoca complicaciones graves.

Los adolescentes con enfermedades hipotálamo-hipofisarias en general reciben glucocorticoides y desmopresina simultáneamente; por lo tanto, los médicos y los pacientes deben ser conscientes de la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en caso de comorbilidades y verificar los electrolitos antes de la administración adicional de desmopresina para prevenir la hiponatremia dilucional. Es necesario educar al paciente sobre cómo dosificar la desmopresina e instruirlo para evitar la sed y la micción frecuente. El efecto adverso más habitual de la desmopresina es la hiponatremia.

Conclusiones

En el tratamiento de los trastornos hipofisarios en la adolescencia es importante el enfoque multidisciplinario con asesoramiento psicológico. El médico debe tener en cuenta todos los cambios que experimentan los adolescentes en esta etapa y el tratamiento farmacológico debe adaptarse al estilo de vida del paciente. La sociedad ubica a los adolescentes ante grandes desafíos en la transición de la dependencia infantil a la madurez independiente, y las endocrinopatías agregan dificultad y estrés. La relación cercana con el paciente y sus cambios y demandas en su estilo de vida permitirán una transición adecuada a la edad adulta.

Adherencia al Tratamiento en Niños que Reciben Hormona de Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effect of Adherence to Growth Hormone Treatment on 0–2 year Catch-up Growth in Children with Growth Hormone Deficiency**

de van Dommelen P, Koledova E, Wit J

integrantes de TNO, Leiden, Países Bajos; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **Plos One** 13(10):1-12, Oct 2018

Introducción

En niños con deficiencia de hormona de crecimiento (DGH), en los primeros años el tratamiento consiste en la recuperación del crecimiento, que permite que el paciente adquiera una talla cercana a la talla objetivo genética (TOG); no obstante, la respuesta al tratamiento es variable. Casi la mitad de la variación se debe a las características clínicas, como la gravedad de la enfermedad, la edad, el retraso de la edad ósea y el peso al nacer, entre otras. Además, la adherencia al tratamiento (AT) ejerce un efecto significativo, aunque no es un factor tenido en cuenta al momento de analizar la respuesta al tratamiento, debido a que no puede evaluarse con precisión. Generalmente, la AT se valora por períodos breves y mediante el informe personal del paciente o la prescripción. Por lo tanto, según los autores, es importante establecer los parámetros más adecuados de crecimiento para analizar la asociación de la AT con la respuesta al tratamiento con GH. Hasta el momento del presente estudio (2018), los parámetros utilizados dependían de la edad y la altura evaluada con el *Standard Deviation Score* (SDS) al inicio del tratamiento, aunque no representan la forma real de la recuperación del crecimiento en los primeros años de tratamiento con GH en niños con DGH. Además de la AT, diversos estudios indicaron que hay otros parámetros clínicos que influyen en la respuesta al tratamiento, por lo que es necesario ajustar los factores de confusión en el análisis. Por último, debe encontrarse un método confiable para medir la AT.

El objetivo del presente estudio fue investigar el efecto de la AT en la respuesta al tratamiento de 2 años con GH en niños prepúberes con DGH aislada idiopática, que participaron en el estudio de observación ECOS, que evaluó de manera continua la AT en la práctica diaria mediante un dispositivo electrónico de administración de fármacos.

Métodos

Los datos de la AT se obtuvieron del dispositivo electrónico de administración de fármacos junto con los datos clínicos de las medidas de resultado. Los datos se reunieron tanto de manera retrospectiva como prospectiva y fueron analizados en un análisis agrupado multinacional.

Los criterios de inclusión en el estudio ECOS fueron la administración de GH mediante un dispositivo electromecánico y edad menor de 18 años, o mayor de 18 años en pacientes sin fusión de placas de crecimiento.

Para investigar el efecto de la AT en el estudio ECOS, los criterios de inclusión del presente trabajo fueron pacientes sin experiencia previa con GH; diagnóstico de DGH aislada idiopática, alturas parentales conocidas para poder calcular la TOG; edad < 10 años en niñas y < 12 años en niños al final del período de estudio de 2 años; al menos 3 medidas disponibles de altura desde el inicio del tratamiento; puntaje de altura en el SDS (HSDS [*height standard deviation score*])

< -2.0 al inicio del tratamiento y al menos 2 mediciones del crecimiento y de la AT en el primer y segundo año después del inicio del tratamiento. El límite de edad, por un lado, limitó el análisis a niños prepúberes; por otro, más allá de estos límites de edad, la desviación estándar (DE) de los cuadros de referencia de crecimiento de la población muestra un patrón no lineal

Los datos de la AT se obtuvieron del dispositivo electrónico de administración de fármacos.

de un aumento seguido de una disminución, debido a las diferentes edades a la que comienza la pubertad en la población general.

La AT se calculó con el número de inyecciones recibidas, dividido por el número de inyecciones indicadas durante el período considerado. Los análisis de la tasa de AT se basaron en semanas completas. Los criterios principales de valoración para la respuesta de crecimiento al tratamiento con GH en los 2 primeros años fueron el cambio en el HSDS; el índice de respuesta (IR), y los parámetros de dos funciones de la curva de crecimiento de recuperación, la curva de crecimiento monomolecular y el polinomio de segundo grado. Cada curva resume la primera fase de recuperación del crecimiento en tres parámetros. Se realizaron ajustes para posibles factores clínicos de confusión relacionados con la AT en los 2 primeros años. Las referencias de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud se utilizaron para calcular los valores del SDS. La TOG del SDS se calculó como $0.72 \times (\text{HSDS del padre} + \text{HSDS de la madre})/2$.

Resultados

En el estudio ECOS se identificaron 490 pacientes sin tratamiento previo con DGH; 95 fueron incluidos en el presente análisis. El 76% era de sexo masculino.

En el primer año, el promedio de AT fue alto, con escasa variación, mientras que en el segundo año la AT disminuyó y la variación aumentó. La partición recursiva de la AT resultó en una división > 98% en el primer año, > 91% en el segundo año y > 78% en los 2 primeros años. Con estas divisiones, en el primer año, 32 niños (34%) tuvieron AT alta (> 98% como límite) y 63 (66%), baja (< 98% como límite). Para el segundo año, estas cifras fueron de 50 (53%; > 91% como límite) y 45 (47%; < 91% como límite), respectivamente. Durante los 2 primeros años, estas cifras fueron de 68 (72%; > 78% como límite) y 27 (28%; < 78% como límite), en ese orden. Las asociaciones más fuertes se encontraron entre la AT alta contra la AT baja en el segundo año y el IR en el segundo año, entre la AT y el cambio en el HSDS durante los 2 años, y entre la AT alta contra la AT baja en los 2 primeros años y el cambio en el HSDS durante los 2 años. El promedio del IR a los 2 años fue de 0.19 en el grupo de AT alta y -0.44 en el grupo de AT baja. Después del ajuste por los factores clínicos de confusión, la diferencia en el promedio de la altura entre el grupo de la AT alta y la AT baja aumentó de +0.28 DE a +0.34 DE. El tamaño del efecto de la AT en los 2 primeros años sobre el HSDS durante ese período se calculó multiplicando la estimación del modelo por el porcentaje del aumento de la AT.

Discusión

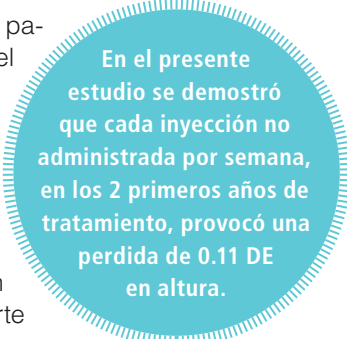
El tamaño del efecto de la AT subóptima depende del porcentaje de las inyecciones no aplicadas, con un límite del 78%, con una pérdida del aumento de la altura de aproximadamente 2 cm a 2.5 cm después de 2 años de tratamiento con GH.

En el primer año, el promedio de la AT no se asoció con la respuesta de crecimiento del primer año, a diferencia de lo que se observó en el segundo año y en ambos años combinados. Esto se debe a que la AT en el primer año es alta, con poca variación, tiene distribución sesgada y el efecto de la GH en el crecimiento es mayor en el primer año de tratamiento.

Para determinar el efecto de la AT subóptima sobre la respuesta se usa un parámetro de resultado que representa la forma natural de la recuperación del crecimiento. La elección de este parámetro depende del número de años después del inicio del tratamiento con GH. Debe considerarse que, una vez que comienza la pubertad, el efecto de la AT es imposible de analizar debido al crecimiento puberal. Además, es necesario realizar ajustes por los parámetros clínicos que repercuten en la respuesta del crecimiento en el tratamiento con GH. En el presente estudio, la AT en los 2 primeros años se correlacionó fuertemente con el aumento de la altura del inicio a los 2 años, incluso sin ajustar por los predictores clínicos. No obstante, este efecto se hizo más fuerte cuando se efectuaron ajustes por los factores de confusión.

El beneficio más importante del registro automático es que le da información al médico para intervenir e intentar mejorar la AT. La eficacia del tratamiento depende principalmente de la AT, tanto de los pacientes como de sus padres; por ello, se recomienda evitar la administración de fármacos en horarios complejos.

En el presente estudio se demostró que cada inyección no administrada por semana, en los 2 primeros años de tratamiento resultó en una pérdida de 0.11 DE en altura. La falta total de AT



En el presente estudio se demostró que cada inyección no administrada por semana, en los 2 primeros años de tratamiento, provocó una pérdida de 0.11 DE en altura.

a la GH es fácil de detectar, pero las AT subóptima o intermitente, o ambas, son más difíciles de evaluar. Las entrevistas regulares a los pacientes y a sus padres son un método eficaz para detectar el grado de AT. La edad temprana de administración personal, el peso al inicio del tratamiento y la adolescencia se asocian con menor AT al tratamiento con GH (Figura 1).

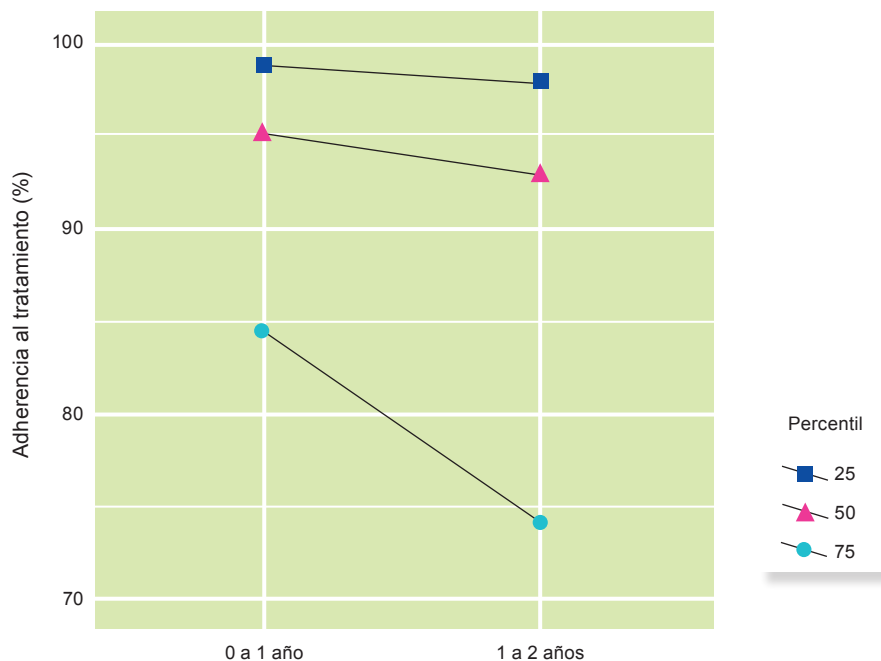


Figura 1. Adherencia al tratamiento en los 2 primeros años después de iniciar la terapia con hormona de crecimiento.

Conclusión

El control electrónico de la AT permite obtener información confiable en la práctica diaria y muestra un efecto estadísticamente significativo sobre la respuesta del crecimiento en los 2 primeros años de tratamiento en niños con DGH.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624
(C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 702-1011
www.siicsalud.com

Los textos de Artículos Destacados (AD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos de AD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, abril 2020. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.