


Endocrinología infantil

Vol. 1 N° 3, Noviembre 2020

- 
- **Detección Temprana, Derivación, Investigación y Diagnóstico de Niños con Trastornos del Crecimiento**
 - **Insuficiencia Renal Crónica y Tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante**
 - **Dispositivo para Monitorizar la Adherencia al Tratamiento con Hormona de Crecimiento**
 - **Programa Personalizado para Pacientes Tratados con Hormona de Crecimiento**
 - **Efectividad de la Hormona de Crecimiento Recombinante Humana en Niños Nacidos Pequeños para la Edad Gestacional**
 - **Clínica y Tratamiento de Niños con Síndrome de *Floating-Harbor***

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel
Allevato, Sebastián A.
Alvano, Pablo Bazerque,
Daniela Bordalejo,
Oscar Bruno, Carlos
Camilo Castrillón, Juan
C. Chachques, Luis A.
Colombato (h), Sixto R.
Costamagna, Carlos Crespo,
Carlos Damin, Jorge Daruich,
Eduardo de la Puente, Raúl
A. De Los Santos, Blanca

Diez, Ricardo Drut, Roberto
Elizalde, Miguel Falasco (h),
Germán Falke, Fernando
R. Filippini Prieto, Pedro
Forcada, Juan Gagliardi,
María E. Gómez del Río,
Alcides Greca, Vicente
Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Roberto
Iérmoli, Miguel A. Largaúa,
Oscar Levalle, Daniel Lewi,
Antonio Lorusso, Javier

Lettersberger, Olindo
Martinot, Jorge Máspero,
Marcelo Melero, José
M. Méndez Ribas, José
Milei, Alberto Monchablón
Espinoza, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan,
Angel Nadales, Carlos
Nery Costa, Beatriz Oliveri,
Domingo Palmero, Rodolfo
S. Pasqualini, Ricardo
Alfredo Pérez de la Hoz,

Daniel L. Piskorz, Eduardo
Pro, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Graciela B.
Salis, Oscar D. Salomón,
Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura,
Norberto A. Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo
Trivi, José Vázquez, Eduardo
Vega, Juan C. Vergottini,
Alberto M. Woscoff, Roberto
Yunes, Ezio Zuffardi.

Fuentes científicas

Acta Ginecológica
Acta Obstétrica et Gynecologica
Scandinavica
Actualización Gineco Obstétrica
Agencia Sistema de Noticias
Científicas (aSNC)
American Family Physician
American Journal of Clinical
Nutrition
American Journal of Clinical
Pathology
American Journal of Medicine
American Journal of Obstetrics
and Gynecology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
ANZJOG
Archives of Family Medicine
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archives of Pediatric & Adolescent
Medicine
Arquivos da Maternidade Dr.
Alfredo Costa
Artemis
Arthritis and Rheumatism
Arzneimittel Forschung (Drug
Research)
Atherosclerosis
Best Practice & Research Clinical
Obstetrics & Gynaecology
BMJ
Brazilian Journal of Infectious
Diseases British Medical Journal
of Obstetrics and Gynaecology
(ex-BJOG: An International Journal
of Obstetrics and Gynaecology)
Bulletin du Cancer
Bulletin of the World Health
Organization
Calcified Tissue International
Canadian Medical Association
Journal
Cancer
Cancer Causes and Control
Chinese Medical Journal
Climateric
Clinical Endocrinology
Clinical Infectious Diseases
Clinical Nutrition
Clinical Oncology
Clinical Therapeutics

Contemporary Obstetrics and
Gynecology
Contraception
Critical Care Medicine
Current Obstetrics & Gynaecology
Current Therapeutic Research
Current Women's Health Reports
Diabetes Care
Drug Safety
Drugs
Endocrine Reviews
European Journal of Clinical
Nutrition
European Journal of Contraception
and Reproductive Health Care
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics
& Gynecology and Reproductive
Biology
European Urology
Fertility and Sterility
Geriatrics
Gynaecology Forum
Gynecologic and Obstetric
Investigation
Gynecologic Oncology
Gynecological Endocrinology
Hormone Research
Hospital Practice
Human Reproduction
Hypertension
Hypertension in Pregnancy
Infectious Diseases in Clinical
Practice
International Journal of Cancer
International Journal of
Epidemiology
International Journal of Fertility
International Journal of
Gynecological Cancer
International Journal of
Gynecological Pathology
International Journal of Obstetric
Anesthesia
International Journal of
Urogynecology and Pelvic Floor
Dysfunction
International Urogynecology
Journal
JAMA
Journal of Bone and Mineral
Research

Journal of Clinical Endocrinology
and Metabolism
Journal of Clinical Oncology
Journal of Endocrinology
Journal of Family Planning and
Reproductive Health Care
Journal of Formosan Medical
Association
Journal of Human Hypertension
Journal of Infectious Diseases
Journal of Maternal-Fetal &
Neonatal Medicine
Journal of Medical Ultrasound
Journal of Nutrition
Journal of Obstetrics and
Gynaecology
Journal of Obstetrics, Gynecology
and Neonatal Nursing
Journal of Pediatric Nursing
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Perinatology
Journal of Reproductive Medicine
Journal of the American
Association of Gynecologic
Laparoscopists
Journal of the American Board of
Family Practice
Journal of the Society for
Gynecologic Investigation
Journal of Ultrasound in Medicine
Journal of Urology
Journal of Women's Health
Journal of Women's Health &
Gender-Based Medicine
Kaohsiung Journal of Medical
Sciences
Lancet
Maturitas
Mayo Clinic Proceedings
Médecine et Hygiène
Medicina Clínica
Medicina-Buenos Aires
Menopausal Medicine
Menopause
New England Journal of Medicine
New Zealand Medical Journal
Nutrition
Obstetrical and Gynecological
Survey
Obstetricia y Ginecología Latino-
Americana
Obstetrics & Gynecology

Obstetrics and Gynecology Clinics
of North America
Osteoporosis International
Pediatrics
Perspectives on Sexual and
Reproductive Health
Pharmacotherapy
Placenta
Plastic and Reconstructive Surgery
Postgraduate Medicine
Prenatal Diagnosis
Public Health
QJM
Radiotherapy and Oncology
Reproduction
Reviews in Endocrine & Metabolic
Disorders
Revista Brasileira de Ginecologia e
Obstetricia
Revista Colombiana de Menopausia
Revista Colombiana de Obstetricia
y Ginecología
Revista Cubana de Higiene y
Epidemiología
Revista de Colposcopia
Revista de Obstetricia y
Ginecología de Buenos Aires
Revista del Instituto Nacional de
Cancerología
Revista Ginecología y Obstetricia
de México
Revista Panamericana de Salud
Pública
Salud(i)Ciencia
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Infectious
Diseases
Sexually Transmitted Diseases
Southern Medical Journal
Time of Implantation of the
Conceptus and Loss of Pregnancy
Trabajos Distinguidos Cardiología
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica
Médica
Trabajos Distinguidos Factores de
Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría
Toxicological Sciences
Ultrasound in Obstetrics and
Gynecology
West Indian Medical Journal

Detección Temprana, Derivación, Investigación y Diagnóstico de Niños con Trastornos del Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Early Detection, Referral, Investigation, and Diagnosis of Children with Growth Disorders**

de Savage M, Backeljauw P, Yoo H y colaboradores

integrantes de Department of Endocrinology, William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido; Cincinnati Children's Hospital Medical Centre, Cincinnati, Ohio, EE.UU., y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Hormone Research in Paediatrics** 85(5):325-332, 2016

Introducción

El diagnóstico y el inicio temprano del tratamiento para los pacientes con talla baja permiten una mejor oportunidad para obtener respuestas de crecimiento a corto y largo plazo. La medición de la altura en los niños, conocida como “control del crecimiento”, como prueba de detección de trastornos del crecimiento, podría identificar alteraciones tratables en niños aparentemente saludables. La monitorización del crecimiento puede conducir a la identificación de causas primarias de talla baja –como displasias esqueléticas y síndromes dismórficos–, retraso del crecimiento secundario debido a trastornos endocrinos –como la deficiencia de hormona de crecimiento (DGH)– o enfermedades crónicas, como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn, entre otras. El diagnóstico temprano permite también el tratamiento a tiempo de las comorbilidades, como las disfunciones cardiovascular y ovárica en el síndrome de Turner (ST). En esta revisión, los autores analizaron los aspectos prácticos de la monitorización del crecimiento en diferentes países. Se evaluó la organización y los criterios de derivación del niño con talla baja, junto con los métodos de investigación que deben conducir al diagnóstico precoz. La finalidad es brindar una guía práctica para que el médico mejore la atención del niño con talla baja.

Beneficios de la detección y el diagnóstico tempranos

El crecimiento lineal durante la niñez y la adolescencia es un proceso dinámico que conduce a la estatura adulta en el momento de la madurez puberal, y a la fusión de las placas de crecimiento epifisarias.

Una tasa de crecimiento anormal y prolongada hará que la altura del niño esté por debajo de los percentiles de altura normal y se aleje de la talla objetivo genética (TOG). Por lo tanto, la edad a la que se puede realizar el diagnóstico de talla baja y el inicio de la terapia adecuada repercutirán en la estatura durante la infancia y la madurez.

Los beneficios del tratamiento temprano con GH recombinante humana (rhGH) se han demostrado claramente en varios trastornos. El ST, con frecuencia se diagnostica tarde (mediana de edad de 15.1 años) y expone al paciente no diagnosticado a complicaciones cardiovasculares, enfermedades autoinmunes y otras comorbilidades. Por el contrario, un diagnóstico temprano permite una excelente respuesta de crecimiento a la terapia con rhGH en el niño pequeño, y una ventaja en términos de aumento de altura en comparación con los sujetos diagnosticados y tratados más tarde. De igual manera, en la DGH, el diagnóstico temprano es beneficioso debido al reconocimiento de las deficiencias hormonales asociadas. El reemplazo temprano de rhGH permite un excelente crecimiento de recuperación y una respuesta óptima a largo plazo.

En niños pequeños para la edad gestacional, la edad temprana al inicio de la terapia con rhGH es más beneficiosa, dado que el número de años prepúberes de terapia con rhGH se correlaciona positivamente con el aumento de altura a largo plazo.

La edad al inicio de la terapia con rhGH tiene una correlación negativa constante con el aumento de altura a largo plazo.

Monitorización del crecimiento

El seguimiento del crecimiento de manera organizada no está disponible en todo el mundo. Cuando existen programas de seguimiento del crecimiento, su objetivo es detectar trastornos tratables antes de que aparezcan los síntomas. Las alturas registradas se comparan con estándares de corte preestablecidos que definen el crecimiento normal de la población local. Un programa de tamizaje de altura ideal debe tener la sensibilidad suficiente para detectar enfermedades, así como la especificidad suficiente para evitar la derivación de individuos sanos.

Criterios de derivación desde la atención primaria

El sistema holandés se basa en la derivación de la atención primaria a la secundaria. En 1998 se utilizaron tres parámetros de detección: la distancia entre la altura y los puntajes de desviación estándar (SDS, *standard deviation scores*) de TOG, los SDS de la altura y la “deflexión de la altura” a lo largo del tiempo (es decir, el cambio en los SDS de la altura). Luego se publicó un protocolo basado en la evidencia en el que se incluyeron parámetros de detección, en términos de sensibilidad (verdaderos positivos) y especificidad (falsos positivos); en lactantes de 0 a 3 años de peso normal al nacer, con SDS de estatura < -3 o SDS de estatura < -2, en dos o más ocasiones dentro de 1 año, dio la mejor sensibilidad para el diagnóstico positivo, con una tasa baja de falsos positivos; en el caso de los niños de 3 a 10 años, se utilizó la combinación de SDS de altura – SDS de TOG < -1,6 y SDS de altura < -2,5, junto con la “deflexión de altura”, es decir, el cambio > 1 SDS en altura durante un intervalo de tiempo indeterminado. El análisis de estos criterios resultó en un algoritmo para la derivación de niños con trastornos del crecimiento (Figura 1).

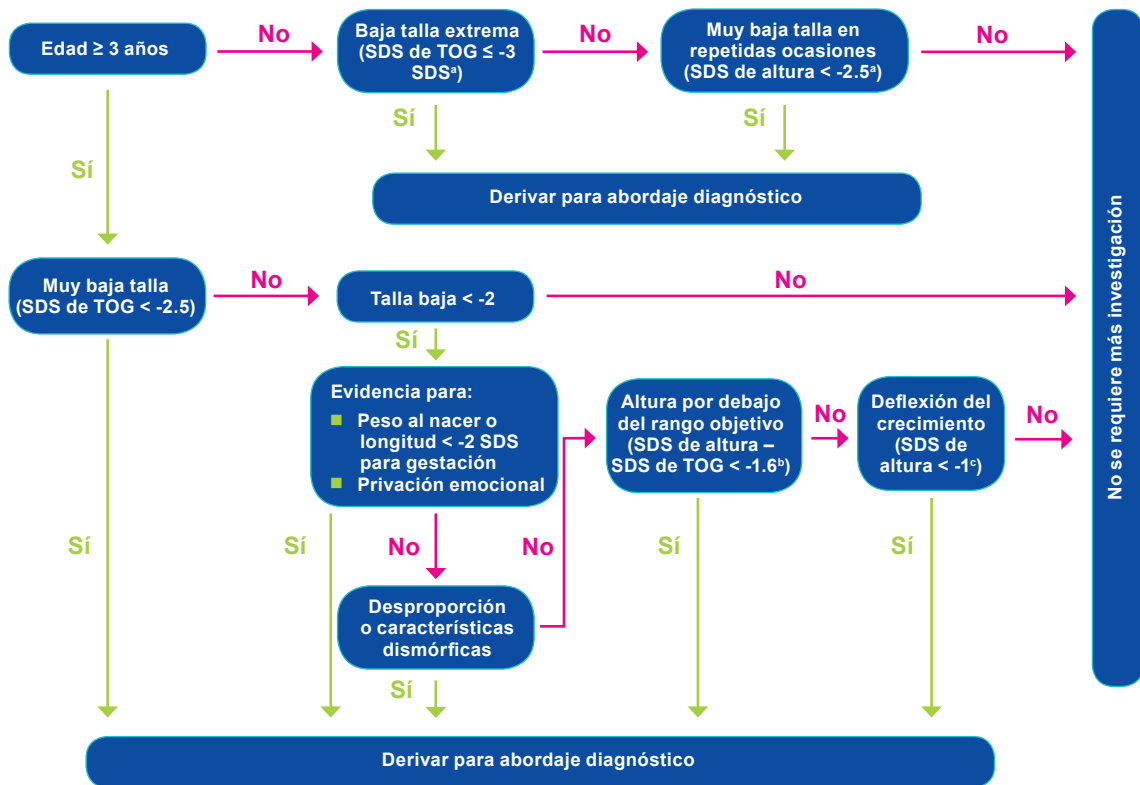


Figura 1. Guía de derivación de niños de 3 a 10 años con baja talla.

TOG, talla objetivo genética; SDS, puntaje de desviación estándar.

^a Los criterios de derivación solo se aplican a niños con peso al nacer ≥ 2500 g. ^b Los niños con trastornos del crecimiento y padres altos pueden pasar desapercibidos si el niño tiene ≥ 3 años y la altura es > 2.5 SDS por debajo de la TOG. Independientemente del SDS de altura, se debe considerar la derivación y hacer más investigaciones. ^c Estas pautas se proponen únicamente con fines de identificación. En casos individuales, especialmente cuando la deflexión del crecimiento ocurrió recientemente: independientemente del SDS de altura, se debe considerar la derivación y mayor investigación.

Detección automatizada de trastornos del crecimiento mediante registros médicos electrónicos

En Finlandia, existe una tradición de seguimiento del crecimiento infantil desde hace más de 50 años, y son las enfermeras de atención primaria las más capacitadas en técnicas de antropometría. El primer paso en dicho país es establecer referencias de crecimiento poblacional e informatizar los registros primarios de salud; luego, se utilizan tres características para definir el crecimiento lineal anormal: distancia del SDS de la estatura desde la altura media, distancia del SDS de la estatura desde la TOG (calculada a partir de las alturas de los padres) y cambio en el SDS de la estatura a lo largo del tiempo.

Un estudio que informó los resultados del sistema de monitorización automatizada del crecimiento (AGM, por su sigla en inglés) (que incluye, además, la integración adicional del algoritmo de reglas de detección en los registros médicos electrónicos de cada niño y la transferencia automática de valores anormales a un endocrinólogo pediátrico para revisar los datos de crecimiento) mejoró la identificación de los trastornos del crecimiento. La AGM se ha convertido ahora en el método de referencia para el seguimiento del crecimiento.

Al comparar tres programas (holandés, finlandés y británico), los criterios que dieron las sensibilidades más altas fueron: SDS de altura – SDS de TOG, en las directrices holandesas y británicas, y SDS de altura, en las directrices finlandesas. Un mensaje muy importante de este análisis es que un historial médico detallado y un examen físico, seguidos de un buen juicio médico, no pueden ser reemplazados por pautas relacionadas con la auxología.

La AGM se puede implementar en países en los que existe una tradición de buena medición de crecimiento en la atención primaria, un sistema de registros médicos electrónicos, la infraestructura tecnológica necesaria y la voluntad de los médicos de atención terciaria para vincularse con la atención primaria.

¿Qué estándares de crecimiento usar?

El debate frente a si las tablas publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2006 (utilizadas por 125 países) son las más apropiadas para monitorizar el crecimiento en niños menores de 5 años, continúa. La fuerte influencia de la genética sobre la altura, sugiere que estas tablas sirven más para detectar el peso anormal que la altura anormal.

En pacientes con ST en los que el retraso del crecimiento puede ser el único marcador de la enfermedad, la identificación mediante las tablas de la OMS a los 2 años habría sido significativamente menos sensible (36%) que con los gráficos basados en la población (72%). Se informaron resultados similares en niños de 2 años con fibrosis quística. Al parecer, para la detección temprana de la talla baja, los estándares específicos de población actualizados tendrían una ventaja.

La importancia de comprometerse con un diagnóstico

El diagnóstico precoz y la terapia adecuada son objetivos clave en el tratamiento de la talla baja. Se debe considerar el enfoque escalonado, el cual presta importancia a la medicina clínica (un historial cuidadoso seguido de un examen clínico completo), con énfasis en la exclusión de las características dismórficas y la desproporción. Las investigaciones generales y especializadas conducirán posteriormente al diagnóstico. Sin embargo, el desarrollo y la disponibilidad de técnicas como la resonancia magnética de la hipófisis y el análisis genético pueden retrasar el compromiso del médico con el diagnóstico.

Finalmente, la evidencia y la comprensión de que la terapia con rhGH debe individualizarse de acuerdo con los predictores de la respuesta del crecimiento, solo puede conducir a un beneficio clínico. La elección y el compromiso con un diagnóstico para el cual la terapia ha recibido aprobación son esenciales. Por ejemplo, los pacientes con DGH grave, DGH leve, pequeños para la edad gestacional o talla baja idiopática requieren diferentes enfoques y dosis personalizadas de terapia con rhGH, de acuerdo con el modelo continuo de respuesta a la GH.

Conclusión

El diagnóstico precoz de la talla baja patológica depende, en gran medida, de la aplicación de criterios auxológicos basados en la evidencia y de la derivación del niño que cumpla estos criterios. Sin embargo, el abordaje óptimo también depende de una evaluación clínica de cali-

dad. El objetivo de esta revisión fue destacar la importancia del diagnóstico precoz y poner en perspectiva el papel del seguimiento del crecimiento, ya que es un componente importante para la promoción de la salud en la infancia. En este contexto, los gobiernos deberían promover la implementación de procedimientos eficientes de monitorización del crecimiento y llevarlo cabo en colaboración con las sociedades científicas.

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

Insuficiencia Renal Crónica y Tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Clinical Practice Recommendations for Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Kidney Disease** de Drube J, Wan M, Haffner D y colaboradores

integrantes de **Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases; Center for Congenital Kidney Diseases, Center for Rare Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Alemania**

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Nature Reviews** 15:577-589, Sep 2019

Introducción

Los niños con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan fallas en el crecimiento; aproximadamente el 40% de aquellos con IRC en etapa terminal tienen una talla final baja (por debajo del tercer percentil), en comparación con la de los controles sanos de la misma edad y sexo. La talla baja impacta negativamente sobre la calidad de vida, la autoestima y se asocia con aumento de la mortalidad.

La etiología del retraso del crecimiento en la IRC es multifactorial e incluye restricción del crecimiento intrauterino, desnutrición, trastorno mineral y óseo (MBD, por su sigla en inglés), acidosis metabólica, pérdida de electrolitos y alteraciones de los ejes hormonales somatotrópico y gonadotrópico. En la IRC avanzada hay un estado de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GH), caracterizado por la deficiencia del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1).

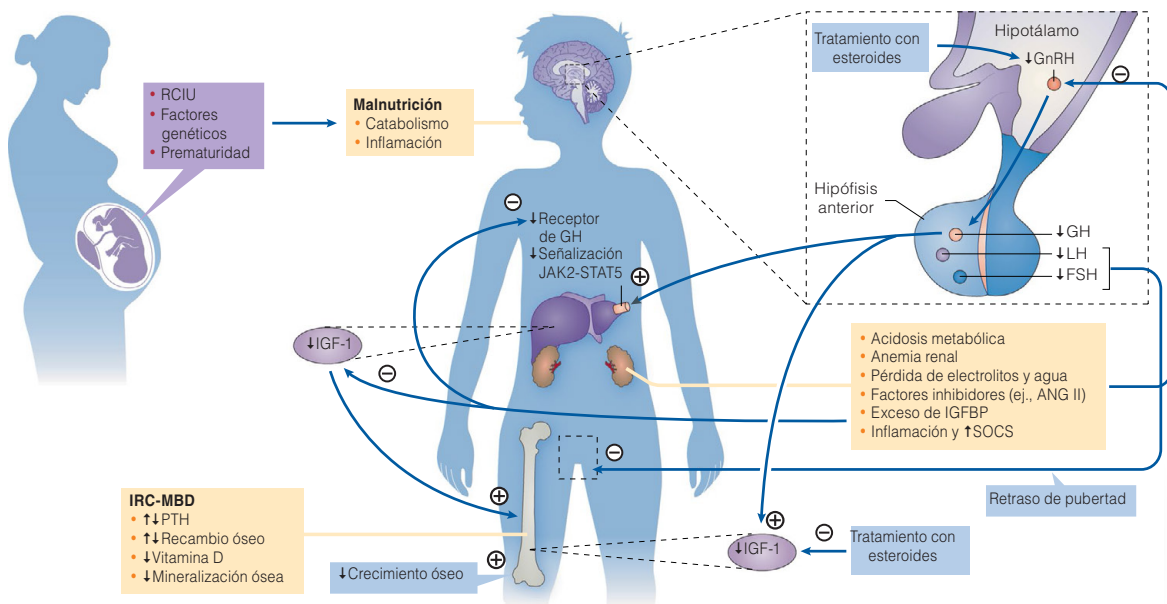


Figura 1. Factores que contribuyen al retraso del crecimiento en niños con insuficiencia renal crónica.

RCIU, restricción del crecimiento intrauterino; IRC, insuficiencia renal crónica; MBD, trastorno mineral y óseo; PTH, hormona paratiroidea; IGF-1, factor de crecimiento 1 similar a la insulina; GH, hormona de crecimiento; STAT5, transductor de señales y activador transcripcional; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; ANG II, angiotensina II; IGFBP, proteína de unión al IGF; SOCS, supresión de la señal de citoquinas.

La etiología del retraso del crecimiento en la IRC es multifactorial e incluye la RCIU, factores genéticos como la altura de los padres y la nefropatía primaria, la prematuridad y la desnutrición, que limita especialmente el crecimiento en niños con IRC congénita. Otros factores que contribuyen al retraso del crecimiento son IRC-MBD, acidosis metabólica, anemia, pérdida de electrolitos y agua, y alteraciones de los ejes de las hormonas somatotrópicas y gonadotrópicas. En la IRC hay insensibilidad a la GH por deficiencia de IGF-1 funcional debido a la expresión reducida del receptor de GH en órganos diana como el hígado, y la señalización alterada del receptor de GH (a través de JAK2-vía del STAT5, debido a la expresión del SOCS inducida por inflamación y al aumento de la capacidad de unión a IGF debido al exceso de IGFBP). Por último, la liberación reducida de GnRH, debido a factores inhibidores relacionados con la uremia, como la ANG II y el tratamiento con esteroides, podría causar niveles circulantes reducidos de LH bioactiva, hipogonadismo y reducción del crecimiento.

Esta insensibilidad a la GH se puede tratar mediante la administración de dosis suprafisiológicas de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH), la cual estimula la síntesis de IGF-1, normaliza la bioactividad de la somatomedina, promueve el crecimiento longitudinal y, probablemente, mejora la altura adulta (Figura 1).

Los grupos de trabajo de IRC-MBD, Diálisis y Trasplante de la *European Society for Paediatric Nephrology* (ESPN) han elaborado recomendaciones de práctica clínica para el uso de rhGH en niños con IRC en diálisis y después del trasplante renal. Las recomendaciones se basan en la evidencia y, cuando no fue posible, en la opinión de los expertos.

Metodología

Para la realización de las guías se reunieron tres grupos: un grupo de liderazgo central, un comité asesor externo y un comité de votación. Se incluyeron nefrólogos pediatras, endocrinólogos pediatras, pacientes y miembros del grupo de trabajo de IRC-MBD de la ESPN. Las preguntas PICO (*Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome*) fueron la base de la recomendación.

Se incluyeron niños con IRC en diálisis y después de un trasplante, en tratamiento con rhGH, en comparación con ningún tratamiento o placebo. Los expertos abordaron las recomendaciones para el inicio, la continuación y la interrupción de la terapia con rhGH; los efectos promotores sobre el crecimiento, y su seguridad. La búsqueda de estudios se realizó en PubMed hasta el 15 de mayo de 2018 e incluyó estudios controlados aleatorizados, observacionales, prospectivos no controlados y registros.

Los trabajos incluidos se limitaron a los publicados en inglés, con al menos 6 meses de seguimiento, y que contuvieran información sobre la altura estandarizada antes y al final del estudio, el estadio de la IRC (según la evaluación de la tasa de filtración glomerular [TFG] o el grado de insuficiencia renal), la modalidad de terapia de reemplazo renal, niños entre 0 y 18 años y con al menos cinco pacientes tratados con rhGH. La búsqueda recuperó 530 resultados, de los cuales fueron analizados 62 artículos.

La calidad de la evidencia se calificó como alta (A), moderada (B), baja (C), muy baja (D) o no aplicable (X) (situaciones excepcionales en las que no se pueden realizar estudios de validación y predomina el beneficio o el daño). La fuerza de una recomendación se calificó como fuerte, moderada, débil o discrecional (cuando no se puede hacer una recomendación). Se realizó un análisis de rentabilidad sobre la base de una ganancia esperada en la altura final de 7.2 cm con la implementación del tratamiento durante 2 a 5 años, y un costo medio de 22 € por 1 mg de rhGH en dos escenarios clínicos: un niño de 5 años en el inicio de la terapia con rhGH y un adolescente de 12 años al inicio de la terapia con rhGH, ambos en el percentil 25 para el peso relacionado con la edad y el sexo.

Recomendaciones

Recomendaciones para el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento con rhGH

El personal capacitado debe evaluar periódicamente la longitud (antes de los 2 años de edad) y la altura (a partir de los 2 años de edad) utilizando equipos calibrados y técnicas estandarizadas, y compararlas con los cuadros de referencia de sexo y edad para niños sanos. Los investigadores recomiendan:

- La altura (o longitud en decúbito supino para pacientes menores de 2 años) se mide regularmente según la edad y el estadio de IRC. La velocidad de crecimiento debe calcularse durante un período mínimo de 6 meses, y tanto la altura como la velocidad de crecimiento deben compararse con tablas de crecimiento estandarizadas (grado A, recomendación fuerte). La velocidad de crecimiento por encima del percentil 75 indica recuperación del crecimiento.
- El potencial de crecimiento se evalúa mediante el cálculo de la altura objetivo genética, sobre la base de la altura de los padres, y el grado en el que la epífisis de la muñeca izquierda está abierta en la radiografía (grado A, recomendación fuerte). No se recomienda la aplicación de métodos de predicción de la estatura en adulto para niños con IRC (grado C, recomendación débil).
- Se debe tener en cuenta la edad, la enfermedad renal primaria, los trastornos sistémicos o genéticos, el estadio de IRC, la idoneidad de la diálisis (para pacientes en diálisis) y la función

del injerto, y el tratamiento con glucocorticoides (en niños postrasplante) al considerar el tratamiento con rhGH (grado B, recomendación moderada).

- Los factores limitantes del crecimiento asociados con la IRC, como la desnutrición proteico-calórica, la anemia, la acidosis metabólica, las alteraciones electrolíticas (hiponatremia), la deshidratación y la desregulación mineral, incluido el hiperparatiroidismo secundario, deben controlarse antes de considerar la terapia con rhGH (grado A, recomendación fuerte).
- Antes del inicio de rhGH, solicitar:
 - Creatinina sérica y TFG estimada, urea, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total, bicarbonato, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), albúmina, glucosa en ayunas y niveles de hemoglobina glucosilada.
 - Concentraciones séricas de hormona tiroidea (TSH) y T3 libre e IGF-1.
 - Fundoscopia para descartar papiledema.
 - Radiografía de la muñeca izquierda para establecer edad ósea.
 - Estado puberal según la clasificación de Tanner (grado C, recomendación moderada).

Recomendaciones para evaluar las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento con rhGH

- Analizar los pros y contras del tratamiento con rhGH con los pacientes y sus familias, antes de iniciar el tratamiento. Discutir la terapia es muy importante, sobre todo en los pacientes inmovilizados y en aquellos con enfermedades renales sindrómicas (grado X, recomendación moderada).
- Los niños con IRC en estadio 3-5 o en diálisis son candidatos para la terapia con rhGH si tienen un retraso del crecimiento persistente, una vez que se hayan abordado de manera adecuada otros factores de riesgo potencialmente tratables. En niños que han recibido un trasplante de riñón y cumplen los criterios de crecimiento anteriores, se recomienda el inicio de la terapia con rhGH un año después del trasplante, si no se produce un crecimiento de recuperación espontáneo y la inmunosupresión sin esteroides no es una opción viable.
- Considerar el tratamiento con rhGH para niños con IRC en estadio 3-5 o en diálisis mayores de 6 meses que presentan una estatura entre los percentiles 3 y 10, pero una velocidad de crecimiento baja persistente (por debajo del percentil 25), una vez que se haya tratado otro riesgo y que se hayan abordado adecuadamente los factores que explican el retraso del crecimiento (grado D, recomendación débil).
- En niños con IRC debido a cistinosis nefropática que tienen un retraso del crecimiento persistente, se debe considerar la terapia con rhGH en todas las etapas de la IRC (grado C, recomendación moderada).
- No se debe iniciar la terapia con GH:
 - En pacientes con epífisis cerradas (grado X, recomendación fuerte).
 - En pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes (grado X, recomendación fuerte).
 - En caso de falta de voluntad del paciente o su familia (grado X, recomendación fuerte).
 - En pacientes con hiperparatiroidismo secundario grave (hormona paratiroidea >500 pg/ml) (grado X, recomendación moderada).
 - En pacientes con retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa grave (grado X, recomendación moderada).
 - Durante el primer año tras el trasplante renal (grado X, recomendación moderada).
 - En pacientes con enfermedad crítica aguda (grado X, recomendación fuerte).
 - En pacientes con malignidad activa (grado X, recomendación fuerte).

Retraso de crecimiento persistente: altura por debajo del tercer percentil para la edad y el sexo, y velocidad de crecimiento por debajo del percentil 25, más allá de un período de 3 meses en bebés o de 6 meses en niños y adolescentes.

Relación costo-beneficio de la terapia con rhGH

Los costos totales relacionados con el fármaco para un paciente de 5 o 12 años al inicio del tratamiento oscilan entre 13 000 € y 37 900 € y entre 27 100 € y 80 100 €, respectivamente, dependiendo de la duración del tratamiento (2-5 años). El costo incremental correspondiente por centímetro ganado en altura adulta para un paciente de 5 o 12 años al inicio del tratamiento, se encuentra entre 1800 € y 5300 € y entre 3800 € y 11 100 €, respectivamente, dependiendo de la duración del tratamiento.

El inicio temprano de la terapia con GH en un paciente joven sería más rentable si se evita la diálisis a largo plazo mediante un trasplante renal temprano. Por lo tanto, la recomendación es considerar la relación costo-beneficio antes de iniciar el tratamiento con rhGH en niños de talla baja con IRC (grado D, recomendación débil).

Recomendaciones para el tratamiento con rhGH y el seguimiento

- Dosis de rhGH: 0.045-0.05 mg/kg de peso corporal por día mediante inyecciones subcutáneas por la noche (grado B, recomendación moderada).
 - Alentar a los niños de aproximadamente 8 a 10 años a que se apliquen las inyecciones de rhGH por su cuenta, si se garantiza un cumplimiento adecuado (grado D, recomendación débil).
 - Se recomiendan los productos de referencia de rhGH como los productos biosimilares de GH para su uso en niños de talla baja con IRC (grado B, recomendación moderada).
 - Seguimiento cada 3 a 6 meses o con más frecuencia para pacientes jóvenes y aquellos con IRC avanzada (grado D, recomendación débil).
 - Si la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento con GH es < 2 cm por año sobre el valor inicial, evaluar la adhesión del paciente a la rhGH, incluida la medición de IGF-1 y la dosis de rhGH ajustada al peso (grado B, recomendación moderada).
- Detener la rhGH:
 - Cuando se demuestra el cierre epifisario (grado X, recomendación fuerte).
 - En el momento del trasplante renal (grado X, recomendación fuerte).
 - En pacientes con hiperparatiroidismo secundario grave persistente ($PTH > 500$ pg/ml). La rhGH se puede restablecer cuando los niveles regresen al rango objetivo de PTH (grado X, recomendación moderada).
 - Si aparece hipertensión intracraneal (grado X, recomendación fuerte).
 - En pacientes con deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral (grado X, recomendación fuerte).
 - Si el paciente no responde adecuadamente al tratamiento a pesar de un óptimo control nutricional y metabólico (grado X, recomendación moderada).
 - En pacientes con maduración ósea acelerada (grado X, recomendación moderada).
 - En caso de una disminución inexplicable de la TFG estimada (grado X, recomendación moderada).
- Cese del tratamiento con rhGH:
 - Cuando el paciente alcanza su percentil de altura objetivo genético. La rhGH puede reinstaurarse si se produce un crecimiento compensatorio (grado X, recomendación moderada).
 - Cuando el paciente alcanza la altura de su objetivo genético (grado X, recomendación moderada).

El aumento esperado de la altura final después de 2 a 5 años de tratamiento con rhGH, asciende a aproximadamente 7.2 cm.

Conclusión

La baja estatura es una complicación frecuente en niños con IRC (definida como $< 50\%$ de la función normal), incluso después de un trasplante renal. Los investigadores recomiendan que los niños con IRC en estadio 3-5 o aquellos en diálisis mayores de 6 meses de edad, sean candidatos para la terapia con rhGH si tienen un retraso del crecimiento persistente. En los niños que han recibido un trasplante renal, la terapia con rhGH puede iniciarse un año después del trasplante si no se produce un crecimiento de recuperación espontáneo. Se administra rhGH mediante inyecciones subcutáneas diarias durante varios años, hasta alcanzar la altura final o hasta el trasplante renal. Los efectos adversos del tratamiento con rhGH son raros e incluyen intolerancia a la glucosa y aumento de la presión craneal. Los beneficios del tratamiento con rhGH con respecto al aumento de estatura deben sopesarse con la carga de las inyecciones subcutáneas diarias de forma individual.

Dispositivo para Monitorizar la Adherencia al Tratamiento con Hormona de Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Analysis of Real-world Data on Growth Hormone Therapy Adherence Using a Connected Injection Device** de Koledova E, Tornincasa V, van Dommelen P integrantes de Endocrinology Global Medical, Safety and CMO, Merck KGaA, Darmstadt, Germany
El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **BMC Medical Information and Decision Making** 20:176, 2020

Introducción

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) se utiliza para el tratamiento de varios trastornos del crecimiento. Los resultados clínicos subóptimos con rhGH pueden ser causados por la falta de adherencia al fármaco, debido a factores como el esquema terapéutico, el acceso limitado a la salud y las características de la pubertad. Los nuevos ecosistemas basados en *eHealth* con registro automático de adherencia y transmisión de datos, permiten el seguimiento en tiempo real del cumplimiento y alertan a los profesionales de la salud para que tomen medidas en caso de que se identifique baja adherencia. La habilidad de los dispositivos electrónicos para comunicarse, interactuar, ser controlados y monitorizados de forma remota por otros dispositivos mediante la conectividad a Internet, se conoce como "Internet de las cosas" (IoT, por su sigla en inglés). En endocrinología, son pocas las soluciones basadas en IoT para el seguimiento y la comprensión de la adherencia en pacientes que requieren tratamientos inyectables, como aquellos que presentan deficiencia de la hormona del crecimiento (DGH) y que requieren tratamiento con rhGH durante largos períodos.

El dispositivo de inyección de rhGH conectado para monitorización (*easypod*TM) fue desarrollado para pacientes con DGH, para cumplir con los requisitos de un dispositivo de inyección confiable, fácil de usar y conveniente, con funcionalidad de IoT, y es el primer dispositivo conectado basado en IoT que registra electrónicamente la información de adherencia (dosis completadas y omitidas) para pacientes que reciben rhGH. Los médicos pueden acceder a los datos de cumplimiento mediante el portal en línea *easypod*TM connect a través de una aplicación móvil y, de esta forma, asesorar a los pacientes y ajustar las dosis (Figura 1).

Los avances en las aplicaciones basadas en IoT en la salud han permitido la recopilación de información del mundo real de una amplia gama de dispositivos conectados.

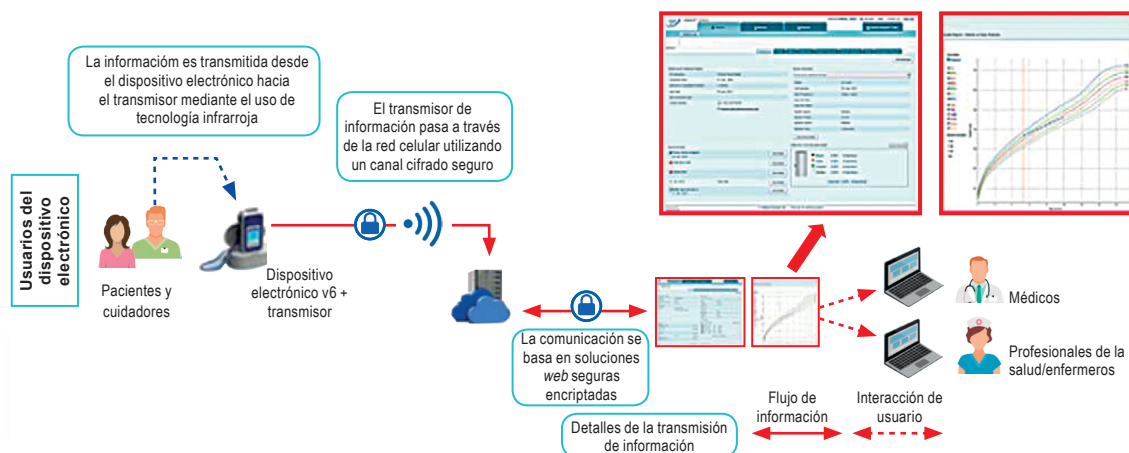


Figura 1. EcoSistema de Conexión EasypodTM.

Los investigadores evaluaron la adherencia al tratamiento con rhGH en niños con trastornos del crecimiento, durante 48 meses, mediante *easypod™* y *easypod™ connect*; ambos, dentro de un sistema de apoyo a la decisión de adherencia (ADSS, por su sigla en inglés). También, analizaron el efecto de la edad y el sexo sobre el cumplimiento.

Metodología

Antes de la participación en el análisis observacional, retrospectivo, del mundo real, tanto los padres de los pacientes pediátricos como los pacientes adultos revisaron y firmaron voluntariamente un consentimiento informado para la utilización de la información registrada.

El dispositivo se utilizó dentro de un ecosistema que recopiló datos longitudinales para estudiar patrones de adherencia. Se analizó la información de los niños que transmitieron > 10 inyecciones durante 13 años.

Para las estadísticas descriptivas en cada momento, fueron incluidos los niños que todavía estaban en tratamiento. La adherencia (mg inyectados/mg prescritos) se clasificó como alta ($\geq 85\%$), intermedia ($> 56\%$ - 84%) o baja ($\leq 56\%$), y se evaluó en siete momentos desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses. La adherencia se investigó a lo largo del tiempo y se clasificó por etapa de pubertad y sexo. La tasa de transmisión media en cada categoría de adherencia (número total de transmisiones/número total de niños) en cada momento se calculó como una medida indirecta del compromiso con el abordaje de la enfermedad y el tratamiento. Se realizaron análisis descriptivos.

Resultados

Se obtuvieron registros longitudinales de 13 553 niños. En general, el 71% ($n = 9578$) tuvo un cumplimiento alto, el 22% ($n = 2989$) intermedio y el 7% ($n = 986$), bajo. La proporción de niños con adherencia alta disminuyó con el tiempo, del 87% ($n = 12 964$) al 65% ($n = 957$) (Figura 2) y fue mayor en los niños prepúberes que en los púberes (niñas: 80% [$n = 1270$] frente a 70% [$n = 4496$]; niños 79% [$n = 2573$], en comparación con el 65% [$n = 5214$]).

Los niños con adherencia alta tuvieron mayor número medio de transmisiones (12.5 [desviación estándar, DE: 24.9]) que los niños con una adherencia intermedia (7.2 [DE: 15.3]) o baja (3.5 [DE: 5.7]) (Tabla 1).

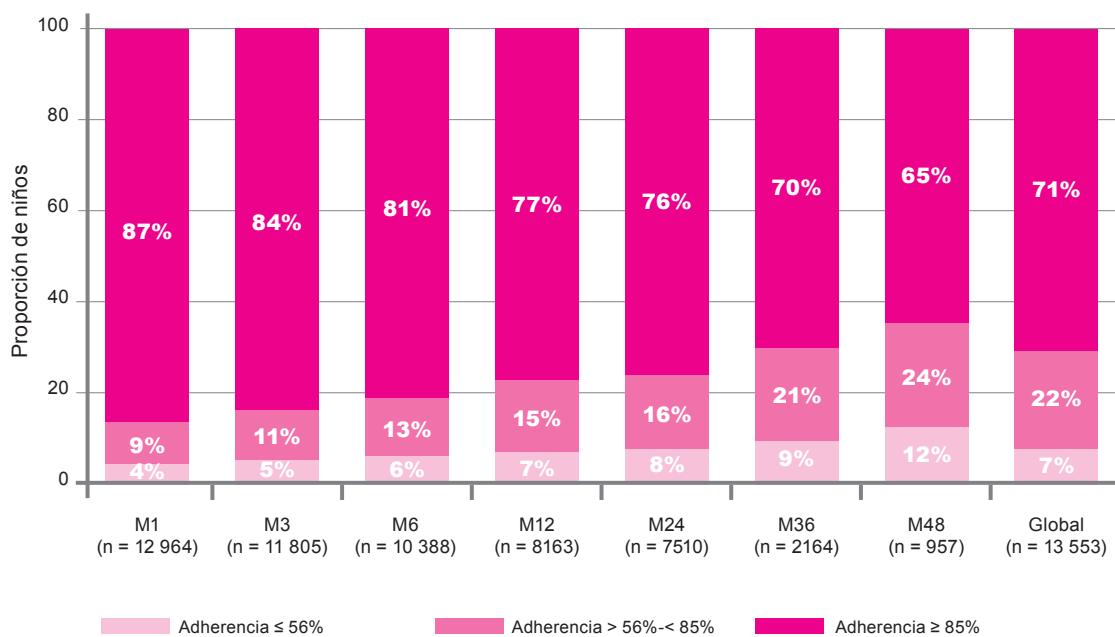


Figura 2. Proporción de niños en cada categoría de adherencia en cada momento. M, mes.

Tabla 1. Características demográficas globales según el índice de adherencia.

	Adherencia ≥ 85% (n = 9578)	Adherencia > 56% a < 85% (n = 2989)	Adherencia ≤ 56% (n = 986)
Niños, media de edad (DE)	12.8 (5.3) años	15.0 (6.6) años	15.3 (7.6) años
Número de niños < 12 años/+12 años	2026/3377	417/1384	130/453
Niñas, media de edad (DE)	12.2 (5.2) años	14.3 (7.9) años	15.8 (10.6) años
Número de niñas < 10 años/+10 años	1018/3157	195/993	57/346
Media (DE) del número de transmisiones	12.5 (24.9)	7.2 (15.3)	3.5 (5.7)
Media (DE) de la duración de la adherencia global, días	599 (530)	694 (565)	630 (539)

DE, desviación estándar.

Discusión

La mayoría de los niños que recibieron tratamiento con rhGH a través del dispositivo conectado tuvieron adherencia alta. Una mayor proporción de niños prepúberes que púberes y una proporción ligeramente mayor de niñas que de niños se encontraron en la categoría de adherencia alta. El dispositivo fue una herramienta útil, ya que es único en proporcionar la medición más objetiva del cumplimiento terapéutico del paciente a la aplicación de rhGH. La monitorización mediante el dispositivo se basa en el registro en tiempo real de las dosis administradas, en comparación con las prescritas, en lugar de los métodos de registros indirectos o incidentales. Los pacientes que utilizan métodos de monitorización objetivos todavía pueden sobreestimar el nivel de adherencia al tratamiento con rhGH, debido a una combinación de factores.

Hubo una tendencia a que los niños que cumplieran en mayor medida con el tratamiento fueran más propensos a transmitir los resultados de la información de inyección con regularidad, que aquellos que eran menos adherentes. Esta asociación entre la adherencia y la transmisión de información puede indicar que compartir información con los profesionales de salud afecta de forma positiva las tasas de adherencia.

Los niños púberes tienen mayor riesgo de adherencia subóptima y pueden beneficiarse de una participación más estrecha. Los recordatorios de inyección electrónicos son una característica del dispositivo *easypod*TM; sin embargo, la adherencia puede mejorarse aún más mediante recordatorios y aplicaciones para teléfonos móviles.

Aunque este estudio refleja una gran cantidad de información, también debe tenerse en cuenta que las prácticas de recopilación pueden diferir entre países, lo que dificulta las comparaciones.

Conclusión

Los resultados muestran el potencial de desarrollar un sistema de apoyo a la decisión de adherencia para analizar tendencias en los datos de adherencia en el mundo real. Se observó una adherencia alta en los pacientes que administraban rhGH utilizando el dispositivo con monitorización, y los niños con mayor adherencia (prepúberes) tuvieron más probabilidades de transmitir información con regularidad. Esto puede resultar útil para dirigir las intervenciones médicas y mejorar el cumplimiento terapéutico.

Programa Personalizado para Pacientes Tratados con Hormona de Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Designing a Personalized Digital Patient Support Program for Patients Treated with Growth Hormone: Key Design Considerations**

de Malik S, Moloney C, Weinman J y colaboradores

integrantes de Atlantis Healthcare, Londres, Reino Unido; Endocrinology, Global Medical, Safety and CMO, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por *Journal of Medical Internet Research* 22(7):e18157, Jul 2020

Introducción

La evidencia ha demostrado la eficacia de la hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) para mejorar el crecimiento en los niños con deficiencia de hormona de crecimiento (DGH). El impacto de la DGH puede continuar hasta la edad adulta, especialmente si persiste la talla baja, lo que limita el éxito personal y aumenta el riesgo de ciertas enfermedades, como la cardiovascular. Los resultados óptimos con el tratamiento no siempre se logran, y una de las principales razones es la mala adherencia.

El enfoque conocido como “la rueda de cambio de comportamiento” proporcionó el marco para el diseño de intervenciones sobre el paciente. En la rueda de cambio de comportamiento se incluyen la capacidad (física o psicológica para participar en el comportamiento), la oportunidad (factores externos que hacen posible participar en el comportamiento), la motivación (pensamientos y emociones internas que influyen en la toma de decisiones individual en relación con la conducta) y el modelo de conducta (COM-B).

Dentro de la rueda del cambio de comportamiento es crucial la selección de técnicas apropiadas para cambiar el comportamiento. Proporcionar intervenciones de autogestión personalizadas para satisfacer las necesidades individuales es la forma más eficaz de garantizar que los pacientes entiendan y adopten comportamientos específicos, incluida la adherencia al tratamiento con rhGH. Además, las intervenciones y el apoyo personalizados son más rentables.

El objetivo de este estudio fue describir cómo se aplicaron los pasos de la rueda de cambio de comportamiento al desarrollo de un programa de apoyo al paciente (con elementos digitales y humanos), para maximizar las posibilidades de éxito del tratamiento en los individuos con DGH bajo terapia con rhGH; la duración de los tratamientos varía según la edad al momento del diagnóstico (generalmente en la primera infancia) y el momento en que se alcanza la talla objetivo o se detiene el crecimiento óseo (cuando el individuo alcanza la estatura adulta).

La intervención dentro del cambio de comportamiento debe ser relevante para el usuario, es decir, abordar una necesidad insatisfecha y adaptarse a la situación, las necesidades y las motivaciones específicas

Metodología

Los investigadores siguieron una serie de pasos que se alinean con los principios de la rueda del cambio de comportamiento, entre ellos, la revisión de la literatura para identificar qué conductas deben cambiar, los posibles impulsores y las barreras para lograr la adherencia, la selección de estrategias de intervención digitales y las técnicas de cambio de comportamiento. Se propusieron 9 intervenciones posibles: educación, persuasión, incentivación, coacción, capacitación, restricción, reestructuración ambiental, modelado y habilitación; asimismo, se utilizaron los criterios APEASE (aceptabilidad, viabilidad, efectividad o rentabilidad, asequibilidad, seguridad o efectos secundarios y equidad) para guiar la selección de las funciones de intervención más relevantes.

El siguiente paso fue definir la lista de técnicas de cambio de comportamiento relevantes para abordar cada factor COM-B y, por último, se planificó la intervención completa, que implicó la selección de canales de entrega (mensajes de texto SMS, llamadas dirigidas por enfermeras, aplicación Growlink), la aplicación de las técnicas de cambio de comportamiento adecuadas

y el diseño de un cuestionario de personalización para adaptar la experiencia del paciente. Además, se diseñó una estrategia de medición para evaluar la efectividad de la intervención (Figura 1).

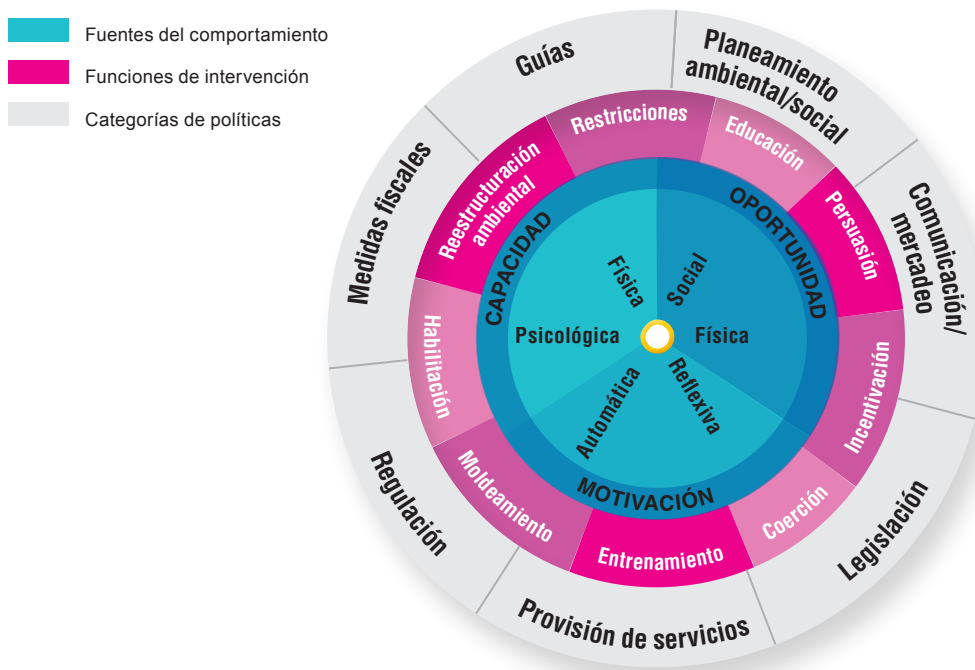


Figura 1. Rueda de cambio de comportamiento.

Resultados

Los autores identificaron una serie de factores potencialmente modificables que influyen en la adherencia del paciente al tratamiento con rhGH, como el desconocimiento de la enfermedad, la falta de comprensión de las consecuencias de omitir dosis de rhGH, el olvido de la administración del medicamento o la mala técnica de administración, el contacto inadecuado con los proveedores de atención médica, la inadecuada calidad en la relación entre el proveedor de atención médica y el paciente, la incomodidad y el dolor asociados con las inyecciones diarias, la larga duración del tratamiento y la insatisfacción con los resultados. Las intervenciones más relevantes fueron la educación, la persuasión, la formación, el modelado y la habilitación.

Los conocimientos adquiridos se utilizaron para guiar el desarrollo de un programa de apoyo al paciente, conformado por cuatro elementos: 1) un cuestionario de personalización para adaptar el apoyo de forma individualizada, 2) recordatorios personalizados y mensajes de texto SMS de apoyo, 3) llamadas telefónicas dirigidas por enfermeras, y 4) *Easypod™ connect*, un dispositivo de administración de fármacos autoinyector, electrónico, automatizado y con un transmisor y una plataforma de conexión para rhGH que permite el registro, el almacenamiento y la transmisión automática de datos sobre el uso del fármaco, lo que proporciona información sobre la adherencia subóptima.

Discusión

Los investigadores utilizaron un enfoque estructurado basado en la rueda del cambio de comportamiento y el sistema COM-B, para identificar los impulsores del comportamiento y explorar de forma sistemática cómo podrían abordarse por medio de un programa de apoyo al paciente, financiado por la industria farmacéutica.

El diseño final del programa de apoyo al paciente incorporó un componente digital centrado en el individuo, con una aplicación en línea vinculada al dispositivo de inyección y envío frecuente de

mensajes de texto SMS. La plataforma digital permite que los pacientes, los cuidadores y los proveedores de atención médica interactúen, compartan y revisen los datos de adherencia de cada paciente. Los mensajes de texto SMS permiten enviar a los enfermos mensajes recordatorios de adherencia personalizados y contenido de intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico.

Conclusión

El programa de apoyo al paciente diseñado se está probando actualmente con estos, con el fin de evaluar el compromiso con el programa y determinar su impacto en los resultados, los cuales se utilizarán para perfeccionar aún más el programa y garantizar que satisfaga las necesidades de los usuarios, como lo es mejorar la adherencia.

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

Efectividad de la Hormona de Crecimiento Recombinante Humana en Niños Nacidos Pequeños para la Edad Gestacional



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Growth and Metabolic Effects of Long-term Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age: GH-RAST Study**

de Labarta J, de Arriba A, Sánchez-Cenizo y colaboradores

integrantes de Pfizer S.L.U., Madrid; Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism** 33(7):923-932, Jul 2020

Introducción

Se define a un niño pequeño para la edad gestacional (PEG) como aquel con una longitud al nacer o peso al nacer < -2 en el *standard deviation score* (SDS) por debajo de la media de referencia para la edad gestacional. Gran parte de los bebés PEG logran un crecimiento de recuperación posnatal; sin embargo, el 10% de ellos tendrá talla baja de por vida (estatura adulta por debajo del rango normal o menor que la talla objetivo genética [TOG]). Los mecanismos fisiopatogénicos que explican la falta de recuperación del crecimiento aún no están esclarecidos, aunque se reconoce la presencia de alteraciones en el eje de la hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1).

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) induce un crecimiento de recuperación y mejora la estatura adulta en la mayoría de los niños PEG, aunque la respuesta de crecimiento es muy variable. El abordaje óptimo de la terapia con rhGH en niños PEG requiere diagnóstico correcto, duración suficiente del tratamiento, ajuste dinámico de la dosis de rhGH a la situación específica del paciente, seguimiento regular de la respuesta del crecimiento y adherencia al tratamiento.

Los niños PEG, especialmente aquellos con crecimiento espontáneo rápido, tienen mayor riesgo de presentar trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina y diabetes, obesidad o enfermedades cardiovasculares, durante la edad adulta. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con rhGH es bien tolerado en niños PEG; sin embargo, la monitorización regular es obligatoria para identificar cambios en el metabolismo de la glucosa, la presión arterial y el perfil de lípidos, y excluir cualquier posible efecto adverso de la rhGH.

El objetivo principal del presente estudio fue estudiar la eficacia de la rhGH a largo plazo en niños PEG de talla baja. Otros objetivos secundarios fueron identificar factores predictivos de la respuesta del crecimiento y analizar la influencia de la rhGH sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Metodología

El estudio fue retrospectivo, observacional y multicéntrico, en 305 niños PEG con talla baja, tratados con rhGH durante una media \pm desviación estándar (DE) de 5.03 ± 1.73 años, a una dosis media \pm DE de 37 ± 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. La información previa al estudio, al inicio y durante los primeros tres años del tratamiento con rhGH se obtuvo de los registros clínicos. Los criterios de inclusión fueron: niños nacidos PEG, con talla o peso < -2 SDS para su edad gestacional y sexo; niños tratados con rhGH durante al menos tres años, por ser PEG según los criterios internacionales (edad mínima al inicio del tratamiento de 4 años), y consentimiento informado.

La información perinatal que se incluyó fue la edad gestacional, el peso, la longitud, la circunferencia de la cabeza y el puntaje de Apgar al nacer. También se evaluó el crecimiento 6 meses

Los niños PEG, especialmente aquellos con crecimiento espontáneo rápido, tienen mayor riesgo de presentar trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina y diabetes, obesidad o enfermedades cardiovasculares, durante la edad adulta.

antes del inicio de la terapia y, luego, de forma anual durante los primeros tres con rhGH y al final del tratamiento (se refiere a la información obtenida cuando se suspendió el tratamiento, no necesariamente si el paciente alcanzó la talla adulta o la talla cercana a la adulta [AH/nAH, por su sigla en inglés]). Los parámetros auxológicos analizados incluyeron altura, peso, índice de masa corporal (IMC), edad cronológica (EC) y edad ósea (EO).

La secreción de GH se obtuvo en 182 pacientes mediante diferentes pruebas de estimulación, y se recolectaron datos sobre glucosa basal y anual, insulina, resistencia a la insulina mediante el modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), IGF-1, factor de crecimiento insulínico de unión 3 (IGFBP-3), colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos. Las variables categóricas se describieron como número de casos en cada categoría y porcentajes, referidos a toda la población de estudio. Las diferencias entre los grupos se examinaron con la prueba de chi al cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas fueron descritas como media \pm DE o intervalo de confianza del 95% (IC 95%), con respecto a los estándares poblacionales españoles para EC y sexo. Los datos emparejados se analizaron con la prueba de la *t* de Student emparejada o la prueba de Wilcoxon para comparar variables cuantitativas. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

La media de EC \pm DE al inicio del tratamiento fue de 7.11 ± 2.78 años. El 93% de los pacientes inició tratamiento antes de la pubertad. El pico medio de GH en 182 pacientes en los que se obtuvo fue de 13.8 ng/ml. La dosis media \pm DE de rhGH fue de 37 ± 8 μ g/kg/día, y la duración del tratamiento fue de 5.03 ± 1.73 años.

Tabla 1. Evolución de los parámetros metabólicos durante el tratamiento con rhGH. N y media \pm DE antes, al inicio y durante los años de tratamiento con rhGH y al final del tratamiento.

	Inicio del tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3	Final del tratamiento ^b
Glucosa, mg/dl					
n	257	251	260	249	40
Media + DE	81.45 \pm 10.50	86.13 \pm 9.991 ^a	86.66 \pm 9.41	86.76 \pm 9.44	86.03 \pm 9.26
Insulina, μU/ml					
n	162	188	181	190	23
Media + DE	6.01 \pm 5.35	7.35 \pm 5.41	7.66 \pm 4.48	8.97 \pm 6.59	9.66 \pm 6.99
Índice HOMA-IR					
n	158	185	177	184	23
Media + DE	1.18 \pm 1.04	1.61 \pm 1.24 ^a	1.67 \pm 1.05	1.93 \pm 1.48	2.13 \pm 1.55
Colesterol total, mg/dl					
n	242	239	246	242	38
Media + DE	172.24 \pm 31.01	170.74 \pm 26.50	170.72 \pm 26.04	167.32 \pm 31.38	167.61 \pm 36.55
LDLc, mg/dl					
n	170	198	200	201	21
Media + DE	101.90 \pm 37.60	97.30 \pm 26.21	96.54 \pm 28.78	93.46 \pm 29.11	98.59 \pm 46.97
HDLc, mg/dl					
n	180	202	207	204	25
Media + DE	59.78 \pm 13.67	60.75 \pm 13.97	62.66 \pm 13.67	61.74 \pm 13.42	60.56 \pm 15.85
Triglicéridos, mg/dl					
n	219	223	223	226	32
Media + DE	59.97 \pm 29.03	66.12 \pm 25.65	67.07 \pm 22.94	68.29 \pm 31.66	72.91 \pm 36.15

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR, modelo homeostático de resistencia a la insulina; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; DE, desviación estándar.

^a $p < 0.05$ frente al inicio del tratamiento.

^b El final del tratamiento se refiere a los datos obtenidos cuando se interrumpió el tratamiento y no se refiere a la estatura adulta/cercana a la adulta.

La estatura y el peso mejoraron significativamente hasta el final del tratamiento, desde una media de -2.72 SDS (IC 95%: -2.81 a -2.63) a -1.16 SDS (IC 95%: -1.44 a -0.88, $p < 0.001$) y de -1.62 SDS (IC 95%: -1.69 a -1.55) a -0.94 SDS (IC 95%: -1.14 a -0.74), respectivamente. La media de ganancia de altura fue 1.27 SDS (IC 95%: 0.99 a 1.54). Los pacientes prepúberes mostraron mayor ganancia de altura que los niños púberes (media = 1.44 [IC 95%: 1.14 a 1.74] frente a 0.73 [IC 95%: 0.22 a 1.24], $p = 0.02$). El SDS de la ganancia de altura durante el tratamiento se correlacionó negativamente con la EC y el retraso de la EO, y se correlacionó positivamente con la duración del tratamiento, la ganancia de altura durante el primer año de tratamiento, los años en el tratamiento prepúber y el SDS de la estatura desde la TOG.

La glucosa, la insulina y los triglicéridos aumentaron significativamente, pero se mantuvieron dentro del rango normal. Los niveles de colesterol total y de LDLc disminuyeron significativamente ($p < 0.05$), mientras que los de HDLc se mantuvieron sin cambios (Tabla 1).

Discusión

La eficacia del tratamiento con rhGH en niños de baja talla nacidos PEG, en este estudio, fue similar a lo informado previamente en la literatura. El mayor aumento en el SDS de estatura se produjo durante el primer año de tratamiento; sin embargo, la respuesta de crecimiento en el primer año es menor que la encontrada por otros autores, lo que puede deberse a la edad avanzada y la dosis más baja utilizada en el presente estudio, ya que las edades más jóvenes y las dosis más altas se asocian con mayor respuesta a corto plazo.

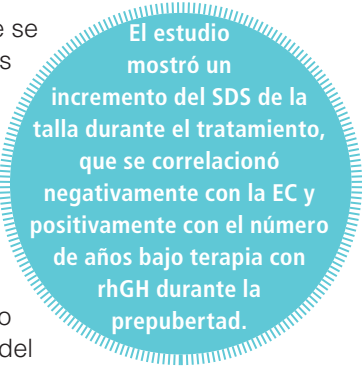
La respuesta de crecimiento es comparable en niños PEG de talla baja, independientemente de la respuesta a la GH en las pruebas de estimulación. Los autores encontraron una aceleración de la EO moderada, pero significativa, durante el tratamiento con rhGH, ya que la relación EO/EC aumentó durante la terapia desde una media de 0.72 (IC 95%: 0.70 a 0.74) al inicio del tratamiento, hasta 1.04 (IC 95%: 1.01 a 1.08) al final de este. Es cuestionable si la recuperación de la EO influye negativamente en la AH/nAH, ya que se ha informado que la maduración ósea aumenta proporcionalmente a la ganancia de altura. Por lo tanto, la aceleración de la EO observada puede explicarse por los efectos de la rhGH, pero también puede atribuirse a la progresión de la EO espontánea en niños PEG. También se debe considerar el papel de la adrenarquia en la progresión ósea, que tiende a ser pronunciada en niños PEG. Los investigadores remarcan que el SDS de estatura al final del tratamiento fue significativamente más alto que en la edad adulta o casi adulta.

El estudio mostró un incremento del SDS de la talla durante el tratamiento, que se correlacionó negativamente con la EC y positivamente con el número de años bajo terapia con rhGH durante la prepubertad. Esto demuestra la necesidad de iniciar la administración de rhGH a edades tempranas, lo que permite un mínimo de dos años de tratamiento antes del inicio de la pubertad.

El tratamiento con rhGH en niños PEG de baja talla puede producir cambios metabólicos con posibles efectos a largo plazo. Los investigadores encontraron aumento en la concentración sérica, tanto de IGF-1 como de IGFBP-3, así como en los niveles de glucosa en ayunas, insulina en ayunas e índice HOMA-IR, en comparación con el valor inicial, aunque se mantuvieron dentro de los rangos de normalidad. Varios estudios demuestran que la interrupción del tratamiento se asocia con la recuperación de los niveles metabólicos iniciales.

Conclusión

El tratamiento con rhGH en niños PEG de talla baja fue eficaz para normalizar la altura en la mayoría de los pacientes, y mostró un perfil metabólico seguro. Los niños que más se benefician son los que tienen mayor distancia de SDS de estatura desde la TOG, retraso en la EO, mayor duración del tratamiento e inicio de la terapia antes de la pubertad.



El estudio mostró un incremento del SDS de la talla durante el tratamiento, que se correlacionó negativamente con la EC y positivamente con el número de años bajo terapia con rhGH durante la prepubertad.

Clínica y Tratamiento de Niños con Síndrome de *Floating-Harbor*



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Growth and Clinical Characteristics of Children with Floating-Harbor Syndrome: Analysis of Current Original Data and a Review of the Literature**

de Homma T, Freire B, Jorge A y colaboradores

integrantes de Universidade de São Paulo (FMUSP), San Pablo, Brasil

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por **Hormone Research in Paediatrics** 92(2):115-123, 2019

Introducción

El síndrome de puerto flotante (FHS, *floating-harbor syndrome*) es una afección genética poco frecuente que se caracteriza por baja talla con retraso en la edad ósea (EO), déficit de lenguaje expresivo y apariencia facial distintiva. El FHS es causado por variantes truncadas en los exones finales (34 y 33) de *SRCAP* (proteína activadora de CBP relacionada con SNF-2 [*SNF2-related CBP activator protein*]). El mecanismo exacto que subyace al deterioro del crecimiento causado por las mutaciones *SRCAP* aún no está aclarado por completo. Los estudios de casos clínicos han propuesto la asociación del FHS con una deficiencia de hormona de crecimiento (GH), disfunción neurosecretora de GH y defecto en la señalización del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). También se sugiere que los pacientes con FHS podrían tener una alteración en la proliferación y diferenciación de los condrocitos. Las investigaciones han propuesto a la GH recombinante humana (rhGH) para mejorar la talla en pacientes con FHS. La respuesta al tratamiento con GH se ha descrito en algunos informes de casos o pacientes.

El objetivo del presente estudio fue describir una cohorte de pacientes con FHS y revisar la literatura sobre la respuesta a la terapia con rhGH.

Metodología

Este fue un estudio observacional de 7 pacientes con diagnóstico de FHS de una clínica ambulatoria especializada para trastornos del crecimiento. La información de registros médicos sobre el peso y la talla al nacer, y las medidas de peso, estatura de sentado y estatura de pie se convirtieron a un puntaje de desviación estándar (SDS, *standard deviation score*) utilizando una normativa específica de sexo. Se calculó la talla objetivo genética ($[\text{altura del padre} + \text{altura de la madre} \pm 13 \text{ cm}]/2$) y se expresó como SDS. La estatura baja se definió como un SDS de estatura ≤ -2 o un SDS de estatura parental corregida ≤ -1.6 . Las radiografías de la mano y la muñeca izquierdas se evaluaron mediante el método de Greulich y Pyle. El IGF-1 en suero y la proteína de unión al factor de crecimiento tipo 3 similar a la insulina (IGFBP-3, *insulin-like growth factor-binding protein 3*) se midieron en 6 de 7 pacientes mediante un ensayo inmunométrico quimioluminiscente.

El diagnóstico de deficiencia de GH (DGH) se consideró en pacientes que tuvieron dos pruebas de provocación con un pico de GH $< 5 \mu\text{g/l}$. Cuatro pacientes recibieron terapia con GH y uno de ellos fue tratado con una combinación con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para extender el período de crecimiento.

La rhGH se administró por vía subcutánea a una dosis media de $50 \mu\text{g/kg/día}$, que se ajustó según el peso en cada visita. Todos los niños fueron evaluados al inicio y cada 4 meses durante el tratamiento con rhGH. Se calcularon la velocidad de estatura (cm/año) para el año anterior a la implementación de la terapia con rhGH y la velocidad de estatura durante el primer año de tratamiento.

Los pacientes con diagnóstico clínico de FHS se seleccionaron para detectar variantes en el gen *SRCAP*. Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed para todos los estudios que evaluaron el tratamiento con rhGH en pacientes con FHS, hasta julio de 2019 (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y evaluación genética de pacientes con FHS.

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	7
Mutación <i>SRCAP</i>	c.7330C>T; p.Arg2444*	c.7227dupA; p.Ala2409fs	c.7303C>T; p.Arg2435*	c.7262dupG; p.Arg2421fs	c.7684G>T; p.Glu2562*	c.7330C>T; p.Arg2444*	c.7330C>T; p.Arg2444*
Diagnóstico	Clínico	Clínico	Clínico	Clínico	Clínico	Después de WES	Después de WES
Sexo	M	M	F	M	M	M	F
Edad gestacional (semanas)	38.3	32	39	39.6	39.2	39	39.2
SDS del peso al nacer	-1.6	-2.2	-0.6	-2.7	-1.2	-1.4	-2.6
SDS de la talla al nacer	-2.2	-0.2	-2.2	-3.2	-3.6	-2.5	NA
SDS de la circunferencia craneal	--	--	--	--	--	--	--
SDS de la estatura objetivo	0.4	NA	-0.6	-1.9	0.3	-1.0	-1.8
CA, años	2.2	4.3	3.2	7.4	13.7	5.3	9.0
EO-EC, años	-2.1	NA	-1.2	-4.4	2.3	-1.6	-1.1
SDS de la estatura	-1.4	4.4	-3.8	-3.3	-2.0	-2.4	-2.7
SDS de SH:H	0.8	NA	-0.2	-1.3	NA	0.2	0.1
SDS del IMC	-1.3	-0.1	-2.1	0.6	-0.6	3.4	-0.3
SDS del PC	-2.0	-0.8	-1.8	-0.9	-1.9	-1.4	-2.0
Edad de pubertad, años	9.4	11.0	Prepubertad	9.8	< 12	10	8.5
Estatura adulto, cm	NA	141	NA	NA	150	NA	147
IGF1R, puntaje clínico ^a	3	2	3	3	1	1	4
Facies típica	+	+	+	+	+	No	+
Retraso del lenguaje	+	+	+	+	+	+	+
Incapacidad intelectual	Limítrofe normal	Leve	Limítrofe normal	Leve	Leve	Grave	Leve
Trastornos del comportamiento	Déficit de atención	Déficit de atención, hiperactividad	--	Déficit de atención, hiperactividad	--	--	--
Anormalidades esqueléticas	--	Acortamiento del 5° metacarpiano, <i>pectus excavatum</i> , hiperlordosis, espina bifida	--	Acortamiento del 5° metacarpiano, <i>pectus excavatum</i>	Acortamiento del 5° metacarpiano	Acortamiento del 5° metacarpiano, epífisis en forma de cono	Acortamiento del 2° y 5° metacarpianos, fusión de los cuerpos de vértebras lumbosacras
Otros hallazgos	Cuello corto, interatrial	Cuello corto, varicocele, asimetría lateral, bazo accesorio, miopía, hipotiroidismo	Quiste aracnoideo, apéndice preauricular	Hidrocele, criptorquidia, hipoacusia	Fenómeno de Raynaud, hidrocele, hernia inguinal, hipoacusia	Peladar hendido, convulsiones, hipotiroidismo central, asma, estreñimiento intestinal	Microcefalia, paladar hendido, hipertrofia adenoidea
Pico de GH, µg/l ^b	11.5	NA	NA	7.7	19.0	1.2	NA
SDS del IGF-1 ^c	0.3	-0.9	1.6	2.1	NA	-1.8	4.2
SDS de la IGFBP-3 ^c	1.7	-0.4	2.1	1.4	NA	-1.4	1.3
Tratamiento con GH	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Tasa de crecimiento antes del tratamiento, cm/año	3.5	--	6	4.6	--	--	5.9
Tasa de crecimiento en el primer año de tratamiento, cm/año	8.2	--	8.5	6.5	--	--	6.4d
Δ del SDS de la estatura en el primer año de tratamiento	+0.7	--	+0.5	+0.3	--	--	+0.2d
SDS del IGF-1 ^c durante el tratamiento con rhGH	1.7	--	3.3	2.6	--	--	3.9d
SDS de la IGFBP-3 ^c durante el tratamiento con rhGH	1.7	--	3.2	1.1	--	--	1.2

SDS, puntaje de desviación estándar; EC, edad cronológica; EO, edad ósea; SH:H, estatura sentado:estatura; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro cefálico; IGF-1, factor de crecimiento 1 similar a la insulina; IGFBP-3, proteína de unión al factor de crecimiento tipo 3 similar a la insulina; M, hombre; F, mujer; NA, no disponible; WES, secuenciación completa del exoma.

^aPuntaje clínico para la insensibilidad a IGF-1; un puntaje positivo de 3 o más de los criterios indica la necesidad de un análisis de *IGF1R*.

^bDespués de la prueba de estimulación con clonidina o la prueba de tolerancia a la insulina.

^cValores de referencia de laboratorio para sexo y edad.

El análisis estadístico se realizó por medio de análisis descriptivos y comparativos entre variables utilizando el programa SigmaStat versión 3.5. Las diferencias entre los grupos se efectuaron mediante la prueba de la *t* de Student o las pruebas exactas de Kruskal-Wallis y de Fisher, según correspondiera. Se asumió significación estadística para un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los 7 pacientes nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG). En la primera evaluación, 6 pacientes tenían un SDS de estatura ≤ -2 , y uno tenía baja estatura en relación con su talla objetivo genética.

La EO generalmente estaba retrasada, aunque avanzó rápidamente durante la pubertad. Se observaron con frecuencia anomalías esqueléticas inespecíficas, y niveles de IGF-1 en plasma normales a elevados en todos los individuos, excepto en un paciente con DGH. Se analizó información sobre 20 pacientes con FHS tratados con rhGH (4 de la cohorte en estudio y 16 tomados de la literatura). La mediana de los cambios de estatura durante el período de tratamiento (aproximadamente 2.9 años) fue 1.1 SDS (rango de -0.4 a 3.1). Los pacientes no tratados tenían un SDS de estatura adulta de -4.1 ± 1.2 ($n = 10$) frente a -2.6 ± 0.8 SDS ($n = 7$, $p = 0.012$) para aquellos tratados.

Discusión

La baja estatura es uno de los principales criterios clínicos para el diagnóstico de FHS; los pacientes habían nacido PEG y no demostraron un crecimiento de recuperación. El diagnóstico también se basa en características faciales distintivas y déficits del lenguaje expresivo. Cuatro de 7 pacientes con FHS cumplieron los criterios clínicos que indicaban el análisis del gen *IGF1R*. Los defectos en el *IGF1R* se consideran uno de los diagnósticos diferenciales de FHS, y se sugiere que existe un deterioro de la señalización del

IGF-1 en estos pacientes. Varios de los participantes se ajustaron a los criterios clínicos observados en pacientes con insensibilidad parcial al IGF-1 (baja estatura, microcefalia, SDS alto de IGF-1). Por esta razón, los autores recomiendan un panel de secuenciación multigénica que incluya *SRCAP* para pacientes con sospecha de insensibilidad al IGF-1 que presentan secuenciación normal del *IGF1R*.

La proliferación o la maduración condrocitaria alteradas respaldan la idea de que los efectos directos sobre el cartílago de crecimiento pueden influir en el fenotipo de crecimiento de estos pacientes. Se propone que se debe a la interacción de *SRCAP* con varias vías de señalización.

Actualmente, varios estudios han demostrado el uso de la terapia con rhGH para mejorar la velocidad de crecimiento y aumentar la estatura de los pacientes con talla baja síndromica, generalmente bajo la indicación clínica aprobada de ser secundario a nacer PEG.

Conclusión

Los autores observaron un perfil de laboratorio compatible con la insensibilidad a IGF-1 en algunos pacientes con FHS. Sin embargo, el presente estudio sugiere que los niños con FHS pueden considerarse candidatos para la terapia con rhGH. Se necesitan más investigaciones para establecer el beneficio real y la seguridad del tratamiento con rhGH en estos pacientes.

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, octubre 2020. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.