

# Endocrinología infantil

- Terapia de Reemplazo Hormonal en Niños con Deficiencia de Hormona de Crecimiento: Impacto sobre el Perfil Inmunológico
- Uso de la Tecnología Electrónica Aplicada en Salud para los Trastornos del Crecimiento Pediátricos
- Problemas Psicosociales en Niños con Deficiencia de Hormona de Crecimiento
- Farmacogenómica Aplicada a las Respuestas a la Hormona de Crecimiento Recombinante en Niños con Baja Talla
- Tratamiento del Síndrome Metabólico en Niños
- Adherencia Subóptima a Hormona de Crecimiento Diaria en un Estudio de la Vida Real en EE.UU.: Una Necesidad Insatisfecha para el Tratamiento Pediátrico de la Deficiencia de 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
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			

# Terapia de Reemplazo Hormonal en Niños con Deficiencia de Hormona de Crecimiento: Impacto sobre el Perfil Inmunológico



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Hormone Replacement Therapy in Children with Growth Hormone Deficiency: Impact on Immune Profile**

de Caballero-Villarraso J, Aguado R, Santamaría M y colaboradores

integrantes de Clinical Analyses Service; University of Córdoba, Córdoba, España

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por Archives of Physiology and Biochemistry 127(3):245-249, Jun 2021

## Introducción

La hormona de crecimiento (GH) tiene diversos efectos tales como los relacionados con el crecimiento longitudinal, y presenta efectos sobre el metabolismo y acciones sobre la regulación, función y el desarrollo del sistema inmunitario. El sistema inmunitario y el sistema endocrino comparten una serie de ligandos y receptores. La GH y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) actúan como reguladores del desarrollo y la función del sistema inmunitario. Los estudios *in vitro* demostraron que la administración de GH mejora la función del sistema inmunitario. Sin embargo, los ensayos que evaluaron el efecto del tratamiento con GH en el sistema inmunitario de animales y seres humanos, tanto en niños como en adultos, arrojaron resultados contradictorios. El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil inmunológico tras el tratamiento con GH en niños prepuberales con deficiencia de esta hormona, para analizar sus efectos sobre la respuesta inmune celular y humoral mediante el análisis cuantitativo de diversos parámetros, como el recuento de linfocitos T y los niveles séricos de inmunoglobulinas y del sistema de complemento.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio en 2 fases con 71 niños con diagnóstico de deficiencia de GH. En la primera fase (retrospectiva), los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo A) 33 niños (17 varones y 16 mujeres) que habían recibido tratamiento con GH subcutánea a 0.03 mg/kg/d, durante un período promedio de  $2.37 \pm 1.70$  años (entre 6 meses y 7 años); grupo B) 38 niños (20 varones y 18 mujeres) no tratados, poco antes de iniciar su tratamiento con GH. En la primera fase, se compararon los grupos A y B (estudio de casos y controles). En la segunda fase (prospectiva), los niños del grupo B se evaluaron nuevamente después de 6 meses de tratamiento con GH (evaluación antes y después del tratamiento). Se analizó la inmunidad humoral: inmunoglobulina (Ig)A, IgG, IgM, inhibidor C1, C3 y C4 y la inmunidad celular: linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+, la relación CD4+/CD8+, CD19+ y células asesinas naturales (NK). También, se evaluaron el IGF-1 y la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3).

Se evaluó el perfil inmunológico (respuesta inmunitaria celular y humoral) con el tratamiento con GH en niños con deficiencia de esta hormona.

## Resultados

En la primera fase, se compararon los parámetros inmunológicos de 71 pacientes con deficiencia de GH, 33 tratados con GH y 38 sin tratamiento. Ningún niño sufrió efectos adversos relacionados con la terapia con GH recombinante o requirió internación debido a una enfermedad infecciosa o autoinmune. La edad promedio global fue de  $12.08 \pm 2.67$  años (5-17 años), con una distribución por sexos de 52.11% varones y 47.89% mujeres. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a la distribución por sexo y edad. En la primera fase, no se encontraron diferencias entre los grupos en los niveles séricos de inmunoglobulinas o del complemento. Los niveles de linfocitos CD3+, CD4+, CD19+, células NK y la relación CD4+/CD8+ mostraron

**Tabla 1.** Comparación de la inmunidad celular y humoral, IGF-1 e IGFBP-3 de los pacientes no tratados frente a los tratados.

Variable	Niños no tratados (n = 8) media ± DE	Niños tratados (n = 33) media ± DE	Valor de p
Leucocitos/ $\mu$ l	6258.10 ± 1268.49	6900.27 ± 2345.96	0.188
Linfocitos/ $\mu$ l	2576.21 ± 562.62	2519.09 ± 582.52	0.725 <sup>+</sup>
Monocitos/ $\mu$ l	423.10 ± 111.49	489.72 ± 203.18	0.063
Neutrófilos/ $\mu$ l	3706.90 ± 918.30	3620.45 ± 1708.65	0.373
IgM (mg/dl)	130.08 ± 63.76	119.85 ± 45.49	0.108
IgG (mg/dl)	1010.14 ± 160.59	1171.08 ± 239.61	0.093
IgA (mg/dl)	130.48 ± 49.07	140.41 ± 66.76	0.211
Inhibidor C1 (mg/dl)	32.90 ± 6.53	32.54 ± 6.61	0.847
C3 (mg/dl)	116.63 ± 17.98	120.49 ± 22.68	0.505
C4 (mg/dl)	23.21 ± 7.20	21.39 ± 7.52	0.397
CD8 (células/mm)	618.07 ± 229.92	610.70 ± 240.69	0.916
CD4 (células/mm)	937.81 ± 313.91	977.23 ± 350.19	0.687
CD4/CD8 (células/mm)	1.53 ± 0.38	1.67 ± 0.52	0.305
CD3a (células/mm)	1621.97 ± 571.41	1722.29 ± 527.13	0.542
NK (células/mm)	342.26 ± 177.70	390.40 ± 204.99	0.400 <sup>+</sup>
CD19 (células/mm)	313.27 ± 110.10	373.33 ± 117.83	0.079
IGFBP-3 ( $\mu$ l/ml)	2.32 ± 0.72	3.09 ± 0.50	0.001 <sup>*</sup>
IGF-1 (ng/ml)	216.81 ± 128.19	417.27 ± 178.47	0.000 <sup>*</sup>

+Realizado mediante la prueba de la U de Mann-Whitney (no paramétrica). \*Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . IgM, inmunoglobulina M; IgG, inmunoglobulina G; IgA, inmunoglobulina A; C1, componente del complemento 1; C3, componente del complemento 3; C4, componente del complemento 4; CD3, grupo (*cluster*) de diferenciación 3; CD8, grupo (*cluster*) de diferenciación 8; CD4, grupo (*cluster*) de diferenciación 4; CD4/CD8, relación CD4/CD8; NK, células *natural killer*; CD19, grupo (*cluster*) de diferenciación 19; IGFBP-3, proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; DE, desviación estándar.

un mayor recuento en el grupo tratado con GH en comparación con el grupo sin tratamiento. Los niveles de linfocitos T CD8<sup>+</sup> fueron levemente inferiores en el grupo tratado, pero sin significación estadística. Sin embargo, se observó un aumento estadísticamente significativo de los niveles de IGF-1 y de IGFBP-3 en el grupo tratado en comparación con el grupo no tratado. En la segunda fase, se compararon las mismas variables antes y después del período de tratamiento con GH. De los 38 niños iniciales, solo 34 completaron el estudio. La edad promedio de este grupo fue de  $12.12 \pm 2.31$  años (6-16 años), con 52.63% de varones y 47.37% de mujeres. En esta segunda fase, no hubo diferencias en las concentraciones séricas del complemento. Los niveles de linfocitos T CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, células NK e IgA disminuyeron levemente luego de 6 meses de tratamiento, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles de IgG e IgM, así como un aumento de los niveles de IGF-1 y de monocitos.

## Discusión y conclusión

Con el avance en los conocimientos sobre los mecanismos que vinculan los sistemas inmunitario y endocrino y el reconocimiento de las funciones de la GH y el IGF-1 en estas interacciones,

**Tabla 2.** Comparación de la inmunidad humoral y celular, IGF-1 e IGFBP-3 antes de iniciar el tratamiento con GH y después de 6 meses de tratamiento (34 niños).

Variable	Niños no tratados (n = 8) media ± DE	Niños tratados (n = 33) media ± DE	Valor de p
Leucocitos/μl	6417.00 ± 1273.45	6824.81 ± 1456.09	0.207
Linfocitos/μl	3562.00 ± 5875.31	2507.20 ± 561.43	0.182*
Monocitos/μl	404.80 ± 104.72	456.66 ± 166.43	0.043*
Neutrófilos/μl	3119.20 ± 937.59	3397.60 ± 1403.57	0.381
IgM (mg/dl)	137.48 ± 65.85	125.21 ± 58.45	0.047*
IgG (mg/dl)	985.68 ± 152.60	938.76 ± 163.03	0.012*
IgA (mg/dl)	125.44 ± 36.82	119.46 ± 32.25	0.086
Inhibidor C1 (mg/dl)	33.35 ± 6.11	31.51 ± 5.19	0.159
C3 (mg/dl)	114.91 ± 13.57	112.02 ± 17.68	0.384
C4 (mg/dl)	22.22 ± 7.17	20.07 ± 6.60	0.193
CD8 (células/mm)	603.42 ± 223.98	563.00 ± 152.16	0.289
CD4 (células/mm)	915.47 ± 335.39	876.56 ± 241.84	0.422
CD4/CD8 (células/mm)	1.55 ± 0.34	1.63 ± 0.30	0.061
CD3 (células/mm)	1621.69 ± 544.22	1534.72 ± 375.96	0.634
NK (células/mm)	342.97 ± 174.71	311.78 ± 122.33	0.583*
CD19 (células/mm)	308.81 ± 108.30	296.86 ± 123.94	0.260
IGFBP-3 (μl/ml)	2.40 ± 0.53	2.39 ± 0.87	0.889
IGF-1 (ng/ml)	218.45 ± 114.92	378.06 ± 163.94	0.000*

+Realizada mediante la prueba de la *t* de Wilcoxon (no paramétrica). \*Se consideró significativo un valor de *p* < 0.05. IgM, inmunoglobulina M; IgG, inmunoglobulina G; IgA, inmunoglobulina A; C1, componente del complemento 1; C3, componente del complemento 3; C4, componente del complemento 4; CD8, grupo (*cluster*) de diferenciación 8; CD4, grupo (*cluster*) de diferenciación 4; CD4/CD8, relación CD4/CD8; CD3, grupo (*cluster*) de diferenciación 3; NK, células *natural killer*; CD19, grupo (*cluster*) de diferenciación 19; IGFBP-3, proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; DE, desviación estándar.

cada vez más se realizan más estudios detallados sobre la influencia de la GH en las funciones inmunitarias.

En los individuos sanos, los linfocitos T CD4+ corresponden al 60% y los CD8+ al 30% de los linfocitos circulantes, con un valor ideal de 1.5 a 2 para la relación CD4+/CD8+. Los linfocitos T tienen una función reguladora general con respecto a la inmunidad y organizan su actividad mediante la secreción de diferentes citoquinas. Los linfocitos T citotóxicos CD8+ son células con capacidad lítica una vez activadas. La actividad inmunitaria y la respuesta de los linfocitos T puede controlarse mediante la evaluación de la relación CD4+/CD8+, que indica la funcionalidad de las células T.

Previamente, se detectaron cambios en la respuesta inmune de adultos jóvenes con deficiencia de GH tratados durante 6 meses, con una mejoría en la inmunidad celular evidenciada con una tendencia al aumento en los niveles de linfocitos CD4+ y la relación CD4+/CD8+, y una tendencia a la disminución en los linfocitos CD8+. En el presente

No se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes con tratamiento con GH o sin él en los niveles séricos de inmunoglobulinas o del complemento. Se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles de IgG e IgM, así como un aumento de los niveles de IGF-1 y de monocitos luego de 6 meses de tratamiento con GH con respecto al inicio.

estudio, se observó una tendencia similar, aunque no estadísticamente significativa, al analizar los datos de la primera fase del estudio y de la segunda fase (pacientes tratados frente a los no tratados), con un aumento de los niveles de células CD3+, CD4+, NK y CD4+/CD8+, así como niveles más bajos de CD8+ en el grupo que recibió el tratamiento con GH.

En la fase 2 se encontró una disminución estadísticamente significativa de los niveles de IgG e IgM circulantes, así como un aumento en los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, y monocitos después de 6 meses de tratamiento con GH en los 34 pacientes a los que se les hizo un seguimiento. Según los autores el incremento en los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 se describió previamente; pero el aumento de monocitos observado en este estudio que realizó la comparación de antes y después del tratamiento no se había descrito previamente.

Una limitación de este trabajo podría ser que el período de seguimiento del estudio prospectivo no fue muy largo (6 meses).

Este estudio permitió demostrar que la GH tiene efectos pleiotrópicos y la administración de GH recombinante en niños con deficiencia de esta hormona no supone iatrogenia ni toxicidad a nivel inmunológico a corto o mediano plazo. Por el contrario, se observó cierta mejoría a nivel de los marcadores inmunitarios.

En conclusión, el presente estudio demostró cambios en los perfiles inmunológicos celulares y humorales en niños con deficiencia de GH que fueron tratados con esta hormona recombinante. La relevancia clínica no parece ser evidente a corto o mediano plazo, pero se desconoce el impacto que podría tener a largo plazo, especialmente después de suspender el tratamiento. Sin embargo, el mecanismo exacto por el que la GH modula el sistema inmunitario es todavía prácticamente desconocido y se requiere la realización de más investigaciones.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022  
www.siicsalud.com



# Uso de la Tecnología Electrónica Aplicada en Salud para los Trastornos del Crecimiento Pediátricos



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **An Health Framework for Managing Pediatric Growth Disorders and Growth Hormone Therapy** de Dimitri P, Fernandez-Luque L, Koledova E y colaboradores

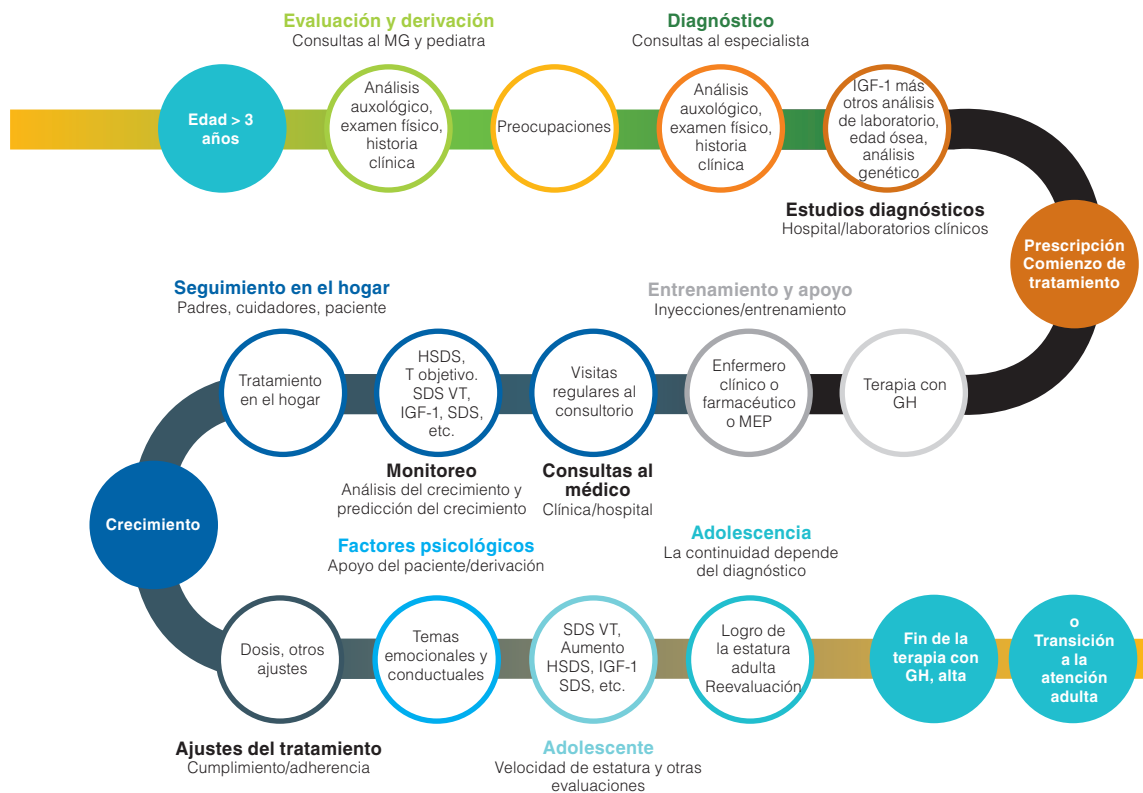
integrantes de **Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido; Adhera Health Inc, Palo Alto, EE.UU.; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania**

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Journal of Medical Internet Research** 23(5):e27446, May 2021

## Introducción

El uso de la tecnología electrónica aplicada en salud (eSalud o salud digital) aumentó rápidamente en la última década en todas las edades y especialidades médicas. La digitalización del sector de la salud conlleva múltiples ventajas, como la recolección de la historia clínica del paciente y la prestación de servicios de atención a distancia, conocida como telesalud. Estos avances tecnológicos permiten un cambio de paradigma hacia una atención de salud más integrada. Sin embargo, la aplicación de las tecnologías en un entorno tan complejo como el de la salud se enfrenta a numerosos retos, que incluyen tanto factores técnicos como humanos tales como cuestiones organizativas, integración de servicios, facilidad de uso, marcos legales y privacidad. La endocrinología pediátrica, desde hace décadas utiliza la tecnología aplicada en la salud para diversos trastornos, como es el caso de la diabetes mellitus, en la cual se aplican intervenciones basadas en juegos y tecnologías avanzadas más recientes, como la realidad aumentada y la robótica, que se integraron en la educación y la atención de esta enfermedad. Los enfoques de eSalud se centraron tradicionalmente en las enfermedades crónicas que requieren modificaciones intensivas del estilo de vida, en las que es frecuente la falta de adherencia terapéutica, con un impacto negativo y riesgo de complicaciones y de hospitalización. Una de las áreas que pueden beneficiarse de la aplicación de las nuevas herramientas de eSalud es el uso a largo plazo del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en el retraso del crecimiento pediátrico, indicado no solo para la deficiencia de GH sino también para el síndrome de Turner, la baja talla secundaria a la restricción del crecimiento intrauterino, el síndrome de Noonan, el síndrome de Prader-Willi, la enfermedad renal crónica y la baja talla idiopática, entre otras. El caso de la terapia con GH es diferente al de la diabetes, porque los pacientes no requieren modificaciones intensivas o a gran escala en el estilo de vida. Dado que la terapia con GH se administra mediante una inyección diaria por muchos años para alcanzar una estatura óptima en la adultez, la conducta de autocontrol más importante es la adherencia a la medicación, que afecta los desenlaces a largo plazo. La recolección de datos sobre la adherencia es de vital importancia para optimizarla y mejorar la talla final en la adultez. Además, varias de las enfermedades que requieren tratamiento con GH se clasifican como enfermedades raras (incidencia < 1 en 2500), lo que plantea desafíos adicionales. El conocimiento de los médicos frente a las enfermedades raras puede ser limitado, lo que a menudo conlleva retrasos en el diagnóstico y la interconsulta. Asimismo, el reducido número de pacientes crea dificultades en la recopilación de datos para generar conjuntos de datos grandes y significativos, a menos que se realice a escala internacional. Es de destacar que la GH influye no solo en el crecimiento, sino también en el metabolismo, la salud cardiovascular, la salud ósea y la calidad de vida a corto y largo plazo, con efectos que continúan en la vida adulta.

De hecho, un porcentaje de pacientes tratados en la edad pediátrica continúan con requerimiento de tratamiento con GH en la edad adulta. El apoyo y la participación de la familia y los cuidadores del paciente son cruciales para lograr los mejores resultados, dado que el tratamiento se extiende desde la primera infancia hasta la adolescencia, y las herramientas de eSalud deben considerar los cambios fisiológicos, psicológicos y del desarrollo del niño. Durante la



**Figura 1.** Trayectoria de los niños con retraso del crecimiento y de los que reciben terapia con hormona de crecimiento.

GH, hormona de crecimiento; HSDS, puntaje de desviación estándar de la estatura; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; MEP, médico especialista en pediatría; MG, médico generalista; SDS, puntaje de desviación estándar; T, talla; VT, velocidad de talla.

transición de la atención pediátrica a la adulta, las herramientas de eSalud demostraron ser importantes para ayudar a los pacientes a lograr resultados positivos y mejorar el compromiso continuo con la atención. Una talla adulta óptima se consigue mediante el reconocimiento y la comprensión, en estadios iniciales, de las diferentes causas de retraso del crecimiento (lo que lleva a la derivación, el diagnóstico y el inicio de la terapia oportuna con GH de forma temprana). Los resultados pueden mejorarse en todas las etapas del tratamiento mediante el monitoreo del crecimiento, la educación y el apoyo clínico, con el fin de lograr un alto nivel de cumplimiento terapéutico (Figura 1). Los autores sostienen que las herramientas de eSalud podrían desempeñar un papel importante en los trastornos del crecimiento y la terapia con GH mediante el apoyo y el monitoreo exhaustivos. El objetivo de los autores fue elaborar un marco que pueda orientar sobre el uso de estas herramientas en la identificación, la investigación y el diagnóstico del retraso del crecimiento para apoyar a los pacientes con estos trastornos que requieren terapia con GH.

## Métodos

Un total de 12 endocrinólogos pediátricos con experiencia en el tratamiento de trastornos del crecimiento y con interés o experiencia en actividades de eSalud (de Alemania, Argentina, Brasil, España, Finlandia, Francia, entre otros países), participaron en una serie de debates en línea. Se resumieron las discusiones de 3 talleres, realizados durante 2020, sobre el uso de las herramientas de eSalud en los trastornos del crecimiento, estructurados para proporcionar información sobre los retos, las oportunidades y las soluciones para la implementación de estas herramientas desde la derivación para el diagnóstico hasta el final de la terapia pediátrica. Las respuestas de las reuniones de los participantes para cada una de las 3 categorías de oportunidades, retos y herramientas de eSalud se clasificaron como relacionadas con el proceso (respuestas vinculadas con las tareas cotidianas que ayudaron a la logística de distancia y el tiempo requerido por las personas especificadas para la prestación de la asistencia médica), la etapa clínica (vinculadas con el trastorno médico, inclusive las relacionadas con el establecimiento del diagnóstico) o la educación (relacionadas con las tecnologías que pueden mejorar el aprendizaje, la comprensión y la terapia de la enfermedad, para los especialistas, los pacientes y las familias).



## Resultados

Se recogieron un total de 815 respuestas en dos actividades basadas en un cuestionario que abarcaba la derivación y el diagnóstico de los trastornos del crecimiento (419), así como las etapas posteriores de la terapia con GH en relación con los médicos, las enfermeras y los pacientes, los padres o los cuidadores (396). Surgieron varios temas clave, que se alinearon en todos los grupos temáticos considerados: médicos, pacientes, padres, cuidadores y enfermeros. Se incluyeron los comentarios obtenidos en esos debates en un marco elaborado como guía para la integración de las herramientas de eSalud a lo largo de las etapas transitadas por el paciente. Las respuestas se centraron en la mejora del enfoque clínico, como la supervisión del crecimiento y la automatización de la derivación para la detección precoz de los trastornos del crecimiento, con el fin de propiciar una evaluación y un diagnóstico rápidos. El apoyo a los pacientes incluyó el uso de la herramienta de eSalud para mejorar la comunicación; un mejor acceso al entrenamiento y la educación para el personal de salud, los pacientes, los padres y los cuidadores; mejorar la adherencia terapéutica con la identificación precoz de los problemas y el mayor apoyo médico y psicológico durante la terapia con GH. La telecomunicación tiene el potencial de mejorar la atención de los pacientes que pueden estar en comunidades aisladas o en zonas rurales alejadas, al permitir que los padres y cuidadores se comuniquen rápidamente con los profesionales. Los algoritmos que se han desarrollado para el seguimiento de las características sintomáticas para identificar la causa del retraso del crecimiento, podrían incorporarse a las herramientas de eSalud para ayudar a los médicos en las primeras etapas del proceso de derivación y diagnóstico. La simplificación del proceso de detección, derivación y diagnóstico puede acelerar las pruebas genéticas posteriores, en particular para las enfermedades raras asociadas con el retraso del crecimiento y, de esta forma, identificar a los pacientes elegibles para la terapia con GH en una etapa más temprana. Con la disponibilidad de datos de pacientes procedentes de dispositivos conectados, puede utilizarse la inteligencia artificial para predecir la adherencia y personalizar el apoyo a los pacientes. La digitalización puede mejorar la recopilación de datos de múltiples fuentes para la investigación en enfermedades de baja prevalencia, como las que se tratan con la GH, para optimizar prácticas y brindar un incentivo adicional para la colaboración en la investigación mediante herramientas de eSalud.

Se resumieron las discusiones de 3 talleres, realizados durante 2020, sobre el uso de las herramientas de tecnología electrónica aplicada en salud (eSalud) en los trastornos del crecimiento, desde la derivación para el diagnóstico hasta el final de la terapia pediátrica.

## Discusión y conclusión

Según los autores, no encontraron un estudio similar al suyo y consideran que es la primera vez que expertos mundiales en endocrinología pediátrica se reunieron para considerar la utilización de herramientas de eSalud para la atención de niños y jóvenes con trastornos del crecimiento. El uso de herramientas de eSalud en la terapia con GH tiene un gran potencial para mejorar el enfoque de los trastornos del crecimiento. La combinación de información clínica objetiva y datos sobre la adherencia del paciente es vital para apoyar la toma de decisiones y la elaboración de nuevas herramientas de eSalud. La participación de los médicos y los pacientes en el proceso de integración de estas tecnologías en la práctica clínica es esencial para implementar y acumular pruebas acerca de su utilidad en el seguimiento del paciente. El uso de herramientas de eSalud tiene el potencial de aumentar la eficiencia en la prestación de la atención al tiempo que mejora la rentabilidad. El aporte de pruebas que demuestren el valor y la utilidad de las herramientas de eSalud garantizará que sean ampliamente aceptadas, aporten confianza y se utilicen en la práctica clínica, pero deben abordarse los problemas de implementación tales como la adaptación a entornos clínicos específicos. En conclusión, las nuevas herramientas de eSalud tienen un potencial considerable para apoyar a los pacientes, sus familias y para los profesionales de la salud en la detección y el enfoque de los trastornos del crecimiento. Consideran que su trabajo puede servir de modelo para otras enfermedades crónicas que podrían beneficiarse de las herramientas de eSalud para optimizar la adherencia a largo plazo.

La herramienta de eSalud puede optimizar la comunicación, con un mejor acceso al entrenamiento y la educación; mejorar la adherencia terapéutica, con la identificación precoz de los problemas, y brindar un mayor apoyo médico y psicológico durante la terapia con GH.

# Problemas Psicosociales en Niños con Deficiencia de Hormona de Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Psycho-Emotional and Behavioral Problems in Children with Growth Hormone Deficiency**

de Aryayev M, Senkivska L, Lowe J

integrantes de **Odessa National Medical University, Odessa, Ucrania; University of the Sunshine Coast, Maroochydore, Australia**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Frontiers in Pediatrics** 9(707648):1-6, Sep 2021

## Introducción

La evaluación de los problemas psicosociales, emocionales y conductuales, así como la autoestima en los niños con deficiencia de la hormona de crecimiento (DGH), en el contexto del diagnóstico y el tratamiento integral, es un área de investigación importante, pero poco abordada. Una perspectiva prometedora para mejorar el tratamiento de la DGH es la identificación temprana de los niños con riesgo de sufrir problemas psicosociales, para poder brindar una atención psicoterapéutica adecuada y dirigida. El objetivo de este estudio fue identificar los problemas psicosociales y de autoestima en los niños con DGH y definir el papel de algunos determinantes clínicos y sociodemográficos en la conceptualización de los problemas de internalización y externalización, como criterios de funcionamiento psicosocial.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio clínico comparativo, de tipo abierto, en el departamento de endocrinología del *Odessa Regional Children's Clinical Hospital* (Odessa, Ucrania) en 2012-2020 (con la inclusión permanente de nuevos pacientes). Entre los 92 niños con DGH (23 mujeres y 69 varones), se seleccionaron todos los niños prepuberales (8-12.1 años) del grupo completo para los estudios psicológicos ( $n = 46$ ; 12 mujeres, 34 varones). El diagnóstico de DGH se basó en una evaluación integrada de los signos clínicos, las mediciones auxológicas, el déficit de crecimiento, la tasa de crecimiento anual, la edad ósea, la resonancia magnética nuclear cerebral y la liberación de hormona de crecimiento (GH)  $< 10$  ng/ml en pruebas de provocación con insulina y clonidina. La terapia básica se realizó con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) a una dosis de 0.033 mg/kg/día. El grupo control comprendió a 80 niños sanos de entre 8.1 y 12 años. Se evaluó el funcionamiento psicosocial mediante el cuestionario *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), elaborado por Goodman y colaboradores. El cuestionario consistió en 20 ítems distribuidos en cuatro escalas: (1) problemas emocionales, (2) problemas de conducta, (3) hiperactividad/desatención y (4) problemas con los pares. Los puntajes del SDQ se analizaron como variables continuas y los puntajes más altos indicaron más dificultades. El estudio de la autoestima de los niños se llevó a cabo mediante el método de Dembo-Rubinstein. Los niños completaron un formulario con siete líneas verticales (escalas) de 100 mm. El punto inferior de la escala indicó el puntaje más bajo, y el superior, el más alto. Los puntajes en el SDQ se utilizaron como variables predictivas. La asociación entre los determinantes clínicos y sociodemográficos y los problemas psicosociales se evaluó mediante *odds ratio* (OR).

Se evaluó el funcionamiento psicosocial mediante un cuestionario, así como la autoestima en niños con DGH, en comparación con un grupo control de niños sanos.

## Resultados

Este estudio indicó que la muestra de pacientes con DGH tuvo más problemas de internalización y menos autoestima. Los resultados en el SDQ demostraron un aumento en el puntaje de evaluación de los problemas psicosociales ("dificultades totales") y en los puntajes de "problemas emocionales" y "problemas con los compañeros" en los niños con DGH. Los puntajes

más altos en las escalas del SDQ significan mayor gravedad de los problemas relevantes y, por tanto, tienen un valor de pesquiza. La valoración global de los problemas psicosociales (“dificultades totales”) y la frecuencia de puntajes anormales de todas las escalas del SDQ no presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar a los niños con puntaje de desviación estándar (SDS, por su sigla en inglés) de la estatura  $< 3$  y  $-3 < \text{SDS} < -2$ . La comparación de las características psicosociales en los niños con déficit aislado de la GH y con deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias no demostró diferencias en el puntaje del SDQ o en la frecuencia de puntaje anormal en todas las escalas del SDQ. No se encontraron dificultades en la externalización en los niños con DGH. Se encontró que los niños con DGH tuvieron un nivel reducido de afirmaciones, baja autoestima y una discrepancia débil entre el nivel de afirmaciones y la autoestima. Algunos determinantes sociodemográficos (sexo masculino, edad  $< 9$  años y bajos ingresos familiares) y clínicos (bajo cumplimiento y respuesta de crecimiento subóptima después de 1 año de terapia con rhGH) tuvieron un impacto en la evaluación general de los problemas psicológicos en niños con DGH. Las dificultades de internalización se asociaron con ciertos determinantes clínicos (nivel de crecimiento y estado de tratamiento) y sociodemográficos (sexo femenino, edad  $< 9$  años).

La muestra de pacientes con DGH tuvo más problemas de internalización y menos autoestima.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio confirmaron la importancia médica y social de la baja estatura. Además, concordaron con investigaciones previas acerca de la disminución de la autoestima en niños con DGH y la mejoría en el bienestar psicosocial con una óptima respuesta de crecimiento a la terapia con rhGH. El estudio demostró el papel de los factores sociodemográficos más que de los aspectos relacionados con la estatura en la explicación de los hallazgos en los aspectos psicosociales. Según los autores, el suyo es el primer estudio que evaluó tanto los problemas psicosociales y la autoestima conjuntamente como indicadores de adaptación psicosocial en niños con DGH. Los resultados indicaron que los niños con DGH tuvieron un mayor riesgo de problemas de internalización. La investigación demostró una asociación entre algunos determinantes clínicos/sociodemográficos y los problemas psicosociales/problemas de internalización en los niños con DGH. Este hecho indica la necesidad de realizar un diagnóstico lo más temprano posible de la DGH en los niños para poder prescribir a tiempo la terapia de sustitución y el apoyo psicológico. La valoración global de los problemas psicosociales (“dificultades totales”) y la frecuencia de puntajes anormales en todas las escalas del SDQ en los niños con deficiencia aislada de la GH y con deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias, así como en aquellos con un retraso de crecimiento más significativo con respecto a aquellos con un retardo del crecimiento menos pronunciado, fueron similares. Este hecho muestra la posibilidad de elaborar un programa de apoyo psicológico común para los pacientes con diversas formas de DGH. Además, este estudio indica que la terapia que logra una respuesta de crecimiento óptima ayuda a restablecer el funcionamiento psicosocial en los niños con DGH, con disminución de los problemas de internalización. Se necesitan más investigaciones sobre el impacto de los diferentes tipos de déficit de crecimiento y las diversas formas de DGH en la calidad de vida y otros indicadores de inadaptación psicosocial.

En conclusión, la identificación de una baja autoestima y el alto puntaje en el SDQ para las escalas “dificultades totales”, “problemas emocionales” y “problemas con los compañeros” indican un desajuste psicosocial y en la conceptualización de los problemas de internalización, en los niños con DGH. No se encontraron dificultades de externalización en los niños con DGH. Algunos determinantes clínicos (bajo cumplimiento y respuesta de crecimiento subóptima después de 1 año de terapia con rhGH) y determinantes sociodemográficos (sexo masculino, edad  $< 9$  años y bajos ingresos familiares) tienen un impacto en la evaluación general del problema psicológico en niños con DGH, que pueden ser tenidos en cuenta en los programas de apoyo psicológico individual.

Los niños con DGH, ya sea aislada o como parte de una alteración multihormonal, tienen más problemas de internalización que el grupo de control. La identificación temprana de los problemas psicosociales y la baja autoestima pueden ser parte del control y seguimiento de rutina de la terapia para los niños con DGH.

# Farmacogenómica Aplicada a las Respuestas a la Hormona de Crecimiento Recombinante en Niños con Baja Talla



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Pharmacogenomics Applied to Recombinant Human Growth Hormone Responses in Children with Short Stature**

de **Stevens A, Perchard R, Murray P** y colaboradores

integrantes de **Division of Developmental Biology and Medicine School of Medical Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido**

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders** 22:135-143, 2021

## Introducción

La baja talla se define como una talla inferior al percentil 2 en las tablas de crecimiento estándar para la edad y el sexo. Se estima que aproximadamente el 15% de los niños tiene una causa identificable subyacente para la baja talla (deficiencia de hormona de crecimiento [DGH], síndrome de Turner, trastorno esquelético o afección sistémica como la enfermedad celíaca), mientras que en el 85% de los casos el diagnóstico se basa en la descripción de su patrón de crecimiento como pequeño para la edad gestacional (PEG), baja talla idiopática (BTI) o baja talla familiar. A mayor gravedad de la baja talla, mayor probabilidad de que se trate de trastornos endocrinos o genéticos. El tratamiento se basa en la hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) que es muy costoso, conlleva una alta carga para el niño debido a las inyecciones por períodos prolongados, y tiene potenciales consecuencias a largo plazo. Está indicado en la DGH, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Noonan, la BTI y los niños PEG. Si bien el tratamiento con rhGH es seguro, con pocos efectos adversos, restan determinar los efectos a largo plazo de dosis suprafisiológicas durante la edad pediátrica. La respuesta a la terapia con rhGH es altamente variable y depende de la edad subyacente y de la edad de comienzo del tratamiento; se estima una variabilidad en la respuesta de hasta el 60% según los modelos de regresión lineal. Hay datos sobre la naturaleza poligénica de la respuesta a la terapia con rhGH. Los autores analizaron los conocimientos actuales sobre la farmacogenómica del tratamiento con rhGH en niños con baja talla.

Se presenta un análisis de los conocimientos actuales sobre la farmacogenómica del tratamiento con rhGH en niños con baja talla.

## Farmacogenómica de la respuesta a la rhGH

La farmacogenómica es el estudio de cómo la variación genética en todo el genoma influye en la respuesta al fármaco. Los candidatos obvios para el impacto de la variación genética en la respuesta a la rhGH son los genes implicados en la generación de la función central dentro del eje hormona de crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina (GH-IGF). Cabe destacar que, aunque se estableció la variación genética en estas vías (gen *GH1* que codifica la GH, del receptor de GH, del IGF-1 y su receptor, y de la proteína 3 de unión al IGF [IGFBP-3]) y se relacionó con la respuesta al tratamiento con rhGH, las variantes en estos genes solo pueden explicar una fracción del efecto. La variación genética asociada con la respuesta a la rhGH también se observó en las vías biológicas inmediatamente proximales a las vías de la GH/IGF-1 y que se ven afectadas por ellas. Las variantes genéticas en *SOCS2*, un regulador negativo de la señalización del receptor de GH, influyen en la desviación estándar de la talla adulta después del tratamiento con rhGH en pacientes con síndrome de Turner y DGH. La variación genética en el receptor de la leptina, *LEPR*, también se involucró en la modulación de la respuesta a la rhGH. Se realizó un análisis funcional de algunas de las variantes genéticas asociadas con la respuesta de crecimiento del primer año de tratamiento (*IGFBP3*, *CYP19A1*, *SOS1*, *GRB10*) y se demostró

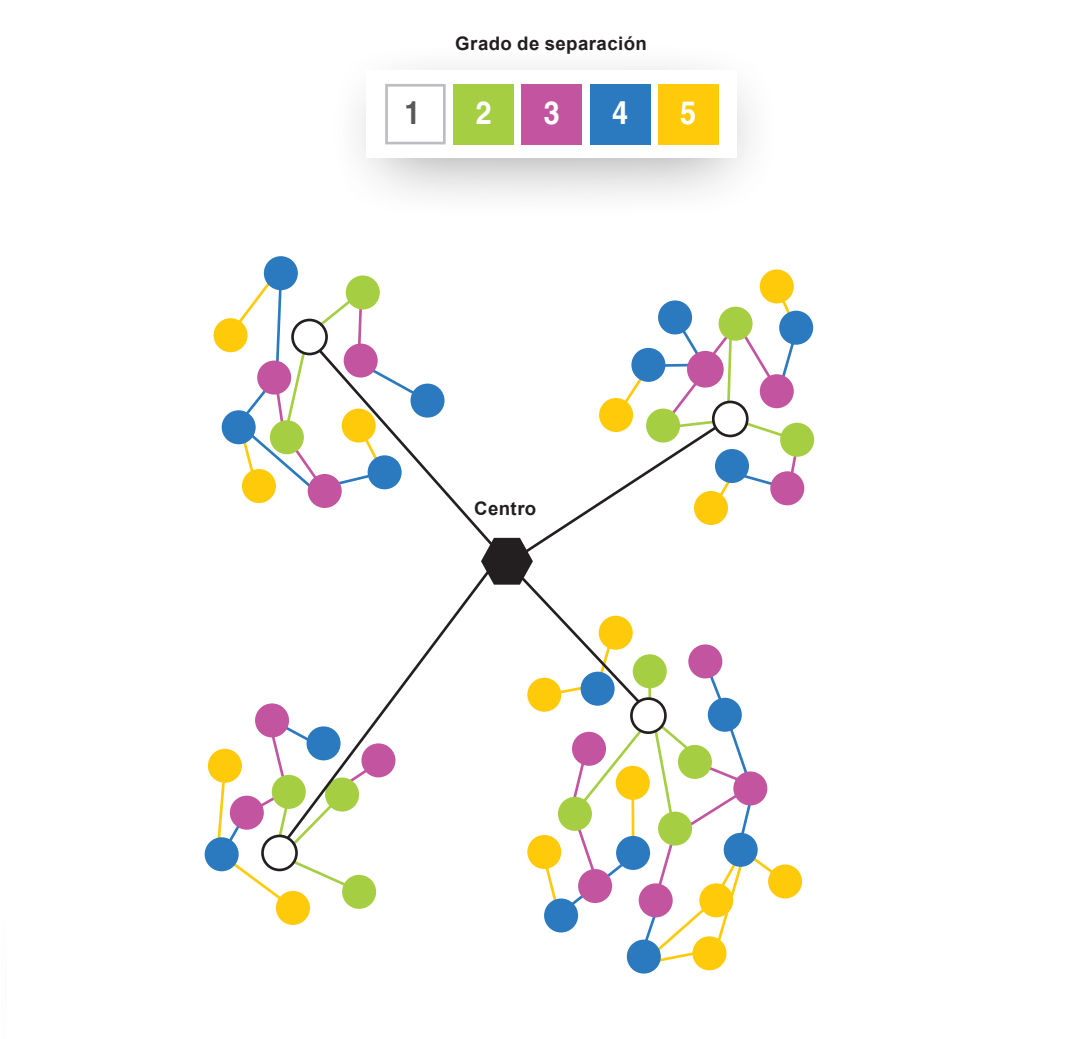
que las variantes genéticas de estos genes tienen un impacto aditivo en la respuesta de crecimiento del primer año. El análisis funcional y la investigación de los efectos aditivos proporcionan pruebas que apoyan una relación mecánica de las variantes genéticas con la respuesta a la rhGH. En conjunto, estos datos implican una respuesta genética compleja que sustenta la alta variación observada en los pacientes.

La respuesta a rhGH probablemente sea poligénica, según surge de los datos de un estudio de asociación de genoma completo (GWAS, *genome wide association study*) con la respuesta a rhGH en el primer año de tratamiento, publicado en 2020.

La  
respuesta  
al tratamiento  
con rhGH  
probablemente  
sea poligénica.

## El papel de los datos transcriptómicos en la comprensión del impacto de la genética compleja

Si la respuesta a la rhGH es poligénica, es probable que la variación genética asociada esté repartida por todo el genoma y comprenda muchas variantes no codificantes. Se propuso que las redes reguladoras de los genes tienen suficiente conectividad como para que todos los genes expresados en el tejido relevante para la enfermedad puedan afectar a la función de las vías principales que controlan el trastorno. Esta idea se modeló en los datos de GWAS de la talla humana y se demostró que la mayor parte de la heredabilidad puede ser explicada por genes fuera de las vías principales, debido a la propiedad de “mundo pequeño” de las redes biológicas (Figura 1).



**Figura 1.** Propiedad de “mundo pequeño” de los modelos de red. Las redes biológicas se caracterizan por la agregación de grupos de genes/proteínas (nodos) alrededor de unidades, centrales que proporcionan una función clave. El grado de separación de cada gen/proteína de la unidad central está representado por el color del nodo. Los vecindarios locales están representados por grupos de nodos.

Los datos transcriptómicos representan el impacto de todo el genoma en la muestra de tejido, y la modelización de la red asociada vincula los genes con expresión diferencial con el trasfondo genómico completo por medio de la hipótesis omnigénica. El modelo omnigénico explica la falta de relación percibida entre los hallazgos del GWAS de la respuesta a la rhGH y el efecto esperado de las vías principales vinculadas con el crecimiento. En una enfermedad rara, como la DGH, un problema importante de la investigación genética es que el número de pacientes nunca será suficiente para realizar un análisis completo con GWAS, y esto se ve agravado por el posible impacto de variantes mendelianas raras.

El transcriptoma refleja el efecto combinado de múltiples variantes genéticas en la expresión del ARNm, y la capacidad de detectar un efecto será mayor que con los GWAS.

### **Especificidad tisular del transcriptoma: función versus biomarcadores. Interacciones con el fenotipo del desarrollo y el ambiente en la respuesta al tratamiento**

En comparación con otras muestras de tejido en adultos y niños, la sangre es fácilmente accesible y los datos transcriptómicos en ella pueden generarse mediante un procesamiento rutinario. Aunque la relevancia funcional del transcriptoma sanguíneo para una enfermedad investigada, como un trastorno del crecimiento, puede ser cuestionada, la presencia de biomarcadores del transcriptoma sanguíneo puede ser relevante para medir la respuesta al tratamiento. En el caso de la terapia con rhGH, el transcriptoma sanguíneo puede no indicar una relación funcional directa con lo que ocurre en las placas de crecimiento, pero podría ser una fuente de biomarcadores transcriptómicos que reflejen indirectamente la respuesta de crecimiento. Por ejemplo, los monocitos de sangre periférica generan una respuesta transcriptómica a la GH, por lo que es posible obtener marcadores transcriptómicos en sangre de la respuesta a la rhGH. Más recientemente se encontró que considerar la expresión a nivel de tejido, en relación con el fenotipo de la enfermedad, puede mejorar la clasificación de las enfermedades raras, y que las variantes genéticas que influyen en la expresión de los genes en múltiples tejidos tienen más probabilidades de influir en múltiples rasgos complejos. En conjunto, estos hallazgos muestran que un tejido aparentemente no relacionado con un fenotipo complejo puede reflejar la función de la enfermedad. Según los autores, en el caso de la respuesta a la rhGH, el hecho de que el transcriptoma en sangre cambie en relación con la exposición a la GH sugiere una utilidad que no se había explorado hasta hace poco.

Se demostró que la edad de un niño se relaciona con el transcriptoma en sangre de una manera que corresponde a las etapas de desarrollo infantil (desde la lactancia a la pubertad). La respuesta a la rhGH se relacionó con la variación de medidas fenotípicas mediante modelos lineales. Se informaron interacciones de las variantes genéticas con el fenotipo del desarrollo de los niños que reciben tratamiento con rhGH. A diferencia de las variantes genéticas, que en teoría permanecen constantes, la variación del transcriptoma está relacionada tanto con factores ambientales como con el propio proceso de desarrollo.

### **Los datos transcriptómicos como herramienta para investigar la respuesta al tratamiento**

Recientemente, se investigó el uso del transcriptoma sanguíneo en la predicción de la respuesta a la rhGH en la DGH y el síndrome de Turner. Ningún gen predictivo estaba presente en las redes centrales vinculadas con el crecimiento clásico, unos pocos genes estaban próximos a las vías principales y la mayoría eran distantes del centro. Este resultado concuerda con la hipótesis omnigénica. Un logro de la modelización de la red utilizada para refinar los datos transcriptómicos asociados con la predicción de la respuesta a la rhGH es que se definieron conjuntos de genes que podían utilizarse tanto en la DGH como en el síndrome de Turner, para predecir eficazmente tanto la buena como la mala respuesta al tratamiento.

Hay datos que apoyan el valor predictivo de la expresión génica y presentan la posibilidad de que los marcadores epigenómicos también puedan utilizarse para la predicción de la respuesta al tratamiento.

El fenotipo previo al tratamiento de los pacientes con baja talla puede usarse para predecir la respuesta a la rhGH mediante modelos lineales. Las pruebas obtenidas a partir de estos modelos del fenotipo apoyan la observación de que el primer año de tratamiento con rhGH genera la

mejor respuesta a esta, aunque esta observación es probable que sea colineal con la edad. El estudio del transcriptoma en sangre indicó que la respuesta en todos los años del estudio podía predecirse mediante los datos basales. Se requieren más evaluaciones para la elaboración de una prueba genética/ transcriptómica accesible para apoyar la clasificación de la respuesta a la rhGH para su uso clínico.

## Conclusión

El GWAS, combinado con los datos farmacogenómicos existentes, demostró que la respuesta a la rhGH es, en gran medida, poligénica. La utilidad actual de los modelos lineales para predecir la respuesta a la rhGH se establecieron en el contexto de los hallazgos genéticos. Se evaluó la capacidad de los datos farmacogenómicos y transcriptómicos para proporcionar valor predictivo adicional. Es necesaria la realización de más investigaciones para confirmar la utilidad de estos enfoques, pero prometen mejorar el error de predicción. Según los autores, se cuenta con conocimientos suficientes del panorama farmacogenómico de la respuesta a la rhGH para empezar a avanzar hacia la elaboración de pruebas clínicas, y el candidato potencialmente factible es el transcriptoma en sangre.

Hay datos suficientes como para empezar a avanzar hacia la elaboración de pruebas clínicas para la predicción de la respuesta al tratamiento con GH y el candidato potencialmente factible es el transcriptoma en sangre.

# Tratamiento del Síndrome Metabólico en Niños



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Treatment of Metabolic Syndrome in Children**

de **Tagi V, Samvelyan S, Chiarelli F**

integrantes de **University of Chieti, Chieti, Italia**

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por **Hormone Research in Paediatrics** 93:215-225, Oct 2020

## Introducción

A pesar de la existencia de más de 40 definiciones de síndrome metabólico (SM) en niños y adolescentes, no se cuenta con criterios diagnósticos estandarizados. La mayoría de los autores consideran a la resistencia a la insulina (RI), la obesidad central, la hipertensión y la dislipidemia como componentes principales del SM. Recientemente, se consideran también características adicionales como la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), la hiperuricemia y trastornos del sueño. Si bien, el SM es un factor de riesgo conocido para la aparición de enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) en adultos, sus criterios diagnósticos parecen no tener el mismo valor predictivo en la edad pediátrica. Este hecho podría deberse a que muchos de los factores considerados como criterios diagnósticos, como la RI, aumentan fisiológicamente durante la pubertad y se normalizan cuando culmina el desarrollo puberal. Otra limitación reside en la propia definición de RI. No obstante lo cual, como recomienda la *American Academy of Paediatrics* (AAP), cada componente del SM debe ser reconocido como un factor de riesgo cardiovascular y tratado individualmente, más si se tiene en cuenta que la prevalencia de SM está en aumento, en concordancia con la epidemia de obesidad. El primer enfoque recomendado para el tratamiento del SM en niños y adolescentes son las modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico, cambios conductuales), pero la adherencia es baja, especialmente en los adolescentes. El objetivo de esta reseña fue presentar las pruebas más recientes sobre el tratamiento de la RI, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la EHGNA en niños y adolescentes, centrándose en las recomendaciones actuales sobre los cambios en el estilo de vida, los fármacos disponibles y la cirugía bariátrica.

La mayoría de los autores consideran a la RI, la obesidad central, la hipertensión y la dislipidemia como componentes principales del SM en niños y adolescentes.

## Intervención en el estilo de vida

La intervención en el estilo de vida es el primer paso en el tratamiento de los niños con SM. La magnitud de la disminución del peso requerida para lograr mejoras no se ha establecido. Un estudio prospectivo, de observación, publicado en 2016, encontró beneficios en cuanto a la hipertensión y el perfil lipídico, con una reducción del puntaje de desviación estándar del índice de masa corporal (IMC) de 0.25 o más, mientras que un descenso superior a 0.5 duplicó el efecto. Las normas de práctica clínica de la *Endocrine Society* recomiendan un mínimo de 20 minutos de actividad física (AF) de moderada a vigorosa al día, con un objetivo de 60 minutos y un máximo de 1-2 h al día de tiempo recreativo frente a las pantallas para desalentar el sedentarismo. La AF se asocia no solo con la pérdida de peso, sino también con mayor sensibilidad a la insulina (SI), independientemente de la adiposidad. Aunque se desconoce el tipo de ejercicio preferible para los niños y adolescentes con SM, se recomendó una combinación de ejercicios aeróbicos y de resistencia porque parecen mejorar la SI en niños con sobrepeso y obesidad, independientemente de los cambios en el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal. Además, la AF conlleva beneficios en cuanto al aumento de la fuerza muscular, la mejoría en la autoestima y de la adherencia al programa. Cualquier tipo de ejercicio, ya sea aeróbico, de resistencia o combinado, parece ser beneficioso para reducir la presión arterial. Los hábitos de



sueño también pueden afectar al peso y la SI, ya que la corta duración del sueño y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se asocian con la RI en niños obesos.

No hay consenso sobre el enfoque nutricional óptimo en el SM. Diversos estudios destacaron los beneficios de la ingesta de un alto contenido en fibra debido a su efecto de volumen al añadir alimentos poco energéticos a la dieta, el entolecimiento del vaciado gástrico y la absorción del contenido de carbohidratos y grasas de la dieta, el aumento de la saciedad, los efectos sobre los marcadores inflamatorios y las hormonas intestinales. Los alimentos de alto índice glucémico pueden aumentar el riesgo de obesidad, DBT2 y ECV. Los datos de los estudios sobre los efectos de la dieta con bajo índice glucémico en pacientes con RI fueron variables y controvertidos entre los niños y los adultos, con algunos que demostraron efectos beneficiosos y otros que no lo hicieron. La AAP recomienda adoptar el enfoque DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) para frenar la hipertensión con una dieta rica en frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa, cereales integrales, pescado, aves de corral, frutos secos y carnes rojas magras, y escasa en azúcar, dulces y sodio, para niños y adolescentes con hipertensión.

## Tratamiento farmacológico

### Obesidad

Los medicamentos para adelgazar pueden ser útiles en determinadas situaciones. Hasta la fecha, el orlistat, un inhibidor de la lipasa intestinal, capaz de reducir el peso en alrededor del 3% en un mes, y la fentermina, una amina simpaticomimética, son los únicos fármacos para adelgazar aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. para adolescentes  $\geq 12$  y  $\geq 16$  años, respectivamente. Por el contrario, la *European Medicines Agency* (EMA) no aprobó fármacos para el tratamiento de la obesidad en niños. Las reacciones adversas habituales del orlistat son la esteatorrea y la flatulencia, que se toleran mal, mientras que los mareos, el dolor de cabeza, las palpitaciones, la diarrea o el estreñimiento son los efectos secundarios más comunes de la fentermina en adultos. El topiramato y la zonisamida son dos medicamentos anticonvulsivos, el primero aprobado para el tratamiento de la epilepsia a partir de los 2 años. Se demostró que los adultos tratados con topiramato o zonisamida suelen experimentar pérdida de peso. Sin embargo, se dispone de datos escasos y variables sobre sus efectos en el peso en la población pediátrica. En una investigación preliminar publicada en 2016, se encontró que ambos fármacos lograron una disminución significativa del peso en una muestra pediátrica, sin diferencias entre ambos en su eficacia. Ambos fármacos mostraron una buena tolerabilidad. Las reacciones adversas más comunes, que dependen de la dosis y de la titulación en la mayoría de los pacientes y son menos comunes en los niños, comprenden somnolencia, deterioro cognitivo y mareos; más específica para los niños y adolescentes es la oligohidrosis. La fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina demostraron su eficacia para inducir la pérdida de peso en adultos obesos a corto plazo, pero estos efectos se pierden a largo plazo. En los casos de obesidad y RI, el agente farmacológico de primera línea es la metformina. En los adultos con RI, se demostró que la metformina reduce el riesgo de presentar diabetes y produce una leve pérdida de peso. Está aprobada por la FDA para la DBT2 en niños  $\geq 10$  años, y es el único tratamiento evaluado en ensayos clínicos en niños y adolescentes con prediabetes, aunque con datos incongruentes y sin evaluaciones a largo plazo en pediatría. Los datos sobre su efecto en la SI en niños también son escasos y controvertidos. Los efectos secundarios habituales, como el dolor abdominal, las náuseas, el sabor metálico, la hinchazón y la diarrea, pueden evitarse o reducirse sustancialmente si se comienza con una dosis de 500 mg/día, se aumenta lentamente y se utilizan formulaciones de liberación prolongada. La dosis puede aumentarse, según la tolerabilidad, hasta un total de 2000 mg/día (o incluso más en algunos pacientes) en dosis divididas. Aunque se demostró su seguridad y eficacia, se necesitan más estudios sobre sus beneficios a largo plazo; además, las normas publicadas por la *Endocrine Society* en 2017 la recomiendan solo en casos seleccionados. Entre las posibles opciones farmacológicas para el tratamiento de la RI y la obesidad, se encuentran los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1, como la liraglutida, aprobada por la FDA, además de la intervención en el estilo de vida, para el tratamiento de adultos obesos o con sobrepeso con al menos una enfermedad coexistente relacionada con el peso. Se necesitan ensayos clínicos en poblaciones más amplias para confirmar su eficacia en la pérdida de peso y para determinar su papel en el tratamiento de la RI en los niños. El cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, como la sotagliflozina oral, demostró mejorar el control glucémico, con un descenso en la hemoglobi-

na glucosilada en adultos con diabetes tipo 1 y 2. Sin embargo, los datos sobre el tratamiento de adultos y niños con RI todavía son insuficientes. Todavía no hay pruebas sobre el efecto de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 en los niños, pero pueden representar una alternativa válida para el tratamiento de la RI en este grupo etario.

### Dislipidemia

En 2008, la AAP sugirió añadir el tratamiento farmacológico a las modificaciones del estilo de vida en pacientes de 8 años o más con niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)  $\geq 190$  mg/dl, o  $\geq 160$  mg/dl con antecedentes familiares de ECV prematura o presencia de factores de riesgo, o  $\geq 130$  mg/dl en presencia de diabetes mellitus. Para los niños menores de 8 años, recomendaron el uso de fármacos solo en caso de valores de LDLc  $\geq 500$  mg/dl. En 2011, el *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) recomendó no tratar farmacológicamente a los niños menores de 10 años a menos que presenten hiperlipidemia primaria grave o una afección de alto riesgo asociada con una morbilidad médica grave (hipercolesterolemia homocigótica, nivel de LDLc  $\geq 400$  mg/dl, hipertrigliceridemia primaria con un nivel de triglicéridos  $\geq 500$  mg/dl y ECV evidente en las dos primeras décadas de vida tras un trasplante cardíaco). En cambio, el NHLBI sugiere considerar la medicación en niños de 10 años o más con niveles de LDLc constantemente superiores a 190 mg/dl, después de una prueba terapéutica de 6 meses de intervención en el estilo de vida. Las estatinas se recomiendan como tratamiento de primera línea para los pacientes pediátricos. Las estatinas presentaron una eficacia variable en los ensayos clínicos en pediatría. Con la vida media terminal más larga, la rosuvastatina demostró tener la mayor potencia, seguida de la atorvastatina. Los efectos adversos fueron infrecuentes y leves, como dolor de cabeza, mareos, mialgias y síntomas gastrointestinales.

### Hipertensión

La norma de práctica clínica de la AAP, *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents* (2017), recomienda comenzar con monoterapia para tratar a los niños que continúan con hipertensión a pesar de una prueba terapéutica con modificaciones del estilo de vida de al menos 6 meses, o que tengan hipertensión sintomática o cualquier estadio de hipertensión asociada con la diabetes mellitus de tipo 1 o con la enfermedad renal crónica (ERC). La AAP recomienda iniciar un único tratamiento farmacológico con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA), un antagonista de los canales de calcio de acción prolongada o un diurético tiazídico. En los niños con hipertensión y ERC, proteinuria o diabetes mellitus, se recomienda un IECA o ARA II como medicación antihipertensiva de primera línea, a menos que exista una contraindicación absoluta.

### Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Además de la intervención en el estilo de vida, no se recomienda tratamiento farmacológico; aunque la vitamina E no parece ser eficaz para mejorar la histología hepática y reducir los niveles de aminotransferasas, es capaz de mejorar el edema hepatocelular en aproximadamente el 40% de los pacientes con EHGNA.

### Tratamiento quirúrgico

Las directrices del *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBS) *Paediatric Committee* recomienda considerar la intervención quirúrgica en adolescentes, de entre 10 y 19 años, con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, solo en presencia de comorbilidad grave, como DBT2, SAOS, hipertensión intracraneal benigna o esteatohepatitis no alcohólica. También, consideran como candidatos potenciales a los adolescentes con IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> y comorbilidades menos graves.

### Conclusión

Actualmente, no se cuenta con una definición y un esquema terapéutico únicos para el SM y sus componentes en niños y adolescentes. El objetivo principal del tratamiento en pediatría es evitar la ECV. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos y las técnicas de cirugía bariátrica.

# Adherencia Subóptima a Hormona de Crecimiento Diaria en un Estudio de la Vida Real en EE.UU.: Una Necesidad Insatisfecha para el Tratamiento Pediátrico de la Deficiencia de Hormona de Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Suboptimal Adherence to Daily Growth Hormone in a US Real-world Study: An Unmet Need in the Treatment of Pediatric Growth Hormone Deficiency**

de Loftus J, Chen Y, Wajnrajch M y colaboradores

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por **Current Medical Research and Opinion** 1-11, Oct 2021

## Introducción

La deficiencia de la hormona de crecimiento pediátrica (DGHP) se encuentra en aproximadamente 1 de cada 4000-10 000 niños, y su principal manifestación es la baja talla. El diagnóstico comprende la valoración auxológica, la evaluación radiográfica de la edad ósea, la medición del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y de la proteína 3 de unión al IGF (IGFBP-3), resonancia magnética de cráneo, pruebas de provocación de la hormona de crecimiento (GH) y pruebas genéticas. El tratamiento de la DGHP requiere la inyección diaria por vía subcutánea de somatropina y hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH), y el objetivo principal del tratamiento es mejorar la velocidad de talla. La adherencia al tratamiento en la práctica clínica habitual suele ser subóptima, principalmente atribuible a la necesidad de inyecciones diarias, y esta falta de adherencia (definida como más de una dosis semanal perdida) es del orden del 36% al 49%, mientras que la interrupción de la terapia durante un mes o más (no persistencia), se estima que ocurre en aproximadamente el 25% de los niños y el 33% de los adolescentes. Entre los factores que influyen en la adherencia terapéutica se encuentran la correlación con la edad (superior en los adultos, inferior en los adolescentes e intermedia en los niños prepuberales); los obstáculos relacionados con la terapia (falta de conocimiento de la enfermedad y de los beneficios del tratamiento); el uso inadecuado del dispositivo; el dolor asociado con la inyección; los obstáculos vinculados con los prestadores (autorizaciones y revisiones anuales o más frecuentes); los obstáculos emocionales (presión de los compañeros); el olvido de las dosis; las barreras socioeconómicas/familiares, y la mala relación médico-paciente. Se demostró que la adherencia subóptima influye en los resultados, con peor crecimiento y potencial para impactar en otros desenlaces clínicos y la calidad de vida.

A pesar de las consecuencias negativas asociadas con la falta de adherencia al tratamiento con GH, existe poca información referida a la caracterización de la adherencia de los pacientes a las inyecciones diarias de rhGH. Los estudios previos generalmente evaluaron la adherencia o la persistencia, independientemente del diagnóstico subyacente para el tratamiento con GH, o no limitaron el análisis a los niños con DGH; se centraron en los dispositivos específicos utilizados para administrar la GH o en su elección; las muestras incluidas fueron generalmente de escaso tamaño y hay una falta de estudios publicados que hayan utilizado medidas cuantitativas validadas y objetivas para examinar la adherencia y la persistencia al tratamiento en los EE.UU.

Los criterios de valoración primarios de este estudio fueron describir las tasas de adherencia y de interrupción al tratamiento entre los pacientes pediátricos con diagnóstico de DGH tratados con somatropina durante 4 años, con la utilización de una gran base de datos de los EE.UU. (*Commercial Claims*). Los criterios de valoración secundarios fueron caracterizar los perfiles demográficos y clínicos de los niños con DGH tratados con inyecciones diarias de somatropina que tienen una buena adherencia y aquellos que tienen una adherencia subóptima, así como identificar los factores de riesgo para la adherencia subóptima.

## Métodos

Este estudio de cohorte retrospectivo utilizó la base de datos *Optum Clinformatics Data Mart*, que incluye información sobre datos demográficos y de incorporación de los pacientes, así como servicios de hospitalización y ambulatorios, y la prescripción de medicamentos indicados para más de 200 millones de personas cubiertas por los seguros comerciales y Medicare en los EE.UU. Estos datos proceden de los reclamos presentados por todos los servicios de atención médica y de farmacia, y comprenden una población geográficamente diversa, que abarca los 50 estados. Este estudio se limitó a las personas que contaban con seguros comerciales. Se realizó un análisis de cohorte retrospectivo de los pacientes de entre 3 y < 16 años con seguro comercial y diagnóstico de DGH, con tratamiento reciente con somatropina. La fecha índice se definió como la primera prescripción de somatropina entre el 1 de julio de 2002 y el 30 de septiembre de 2019. Se identificaron cinco cohortes de pacientes no excluyentes (> 3, 12, 24, 36 y 48 meses de incorporación continua después de la fecha índice). La adherencia subóptima se definió como la tasa de posesión de la medicación inferior al 80%, y fue el criterio principal de valoración entre las cohortes con 12 a 48 meses de seguimiento. La interrupción se definió como la fecha en la que se produjo un intervalo de más de 60 días entre las prescripciones de somatropina durante un período de seguimiento variable de entre 3 y 48 meses. Otras variables

incluidas fueron las características demográficas, como la edad en la fecha índice del estudio, el sexo, la región geográfica de EE.UU. (noreste, sur, centro-norte, oeste, otras), la raza/etnia (negra, blanca, hispana, asiática, otra/desconocida), las características clínicas basales y las comorbilidades.

Se realizaron análisis descriptivos para todas las variables del estudio; se calcularon la media y la desviación estándar para todas las variables continuas, así como los recuentos de frecuencia y los porcentajes para las variables categóricas.

Se realizaron modelos de regresión logística ajustados y no ajustados para determinar las características basales asociadas con buena adherencia al tratamiento. Sin embargo, los modelos de regresión logística múltiple no produjeron resultados interpretables y, por lo tanto, solo se presentan los modelos no ajustados. Se calcularon los *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para cada una de las características. Para

examinar el tiempo hasta la interrupción del tratamiento, se realizó un análisis de Kaplan-Meier y modelos de regresión de Cox ajustados y no ajustados; se calcularon los *hazard ratios* (HR), con los IC del 95% para cada una de las características. Se realizaron análisis de sensibilidad.

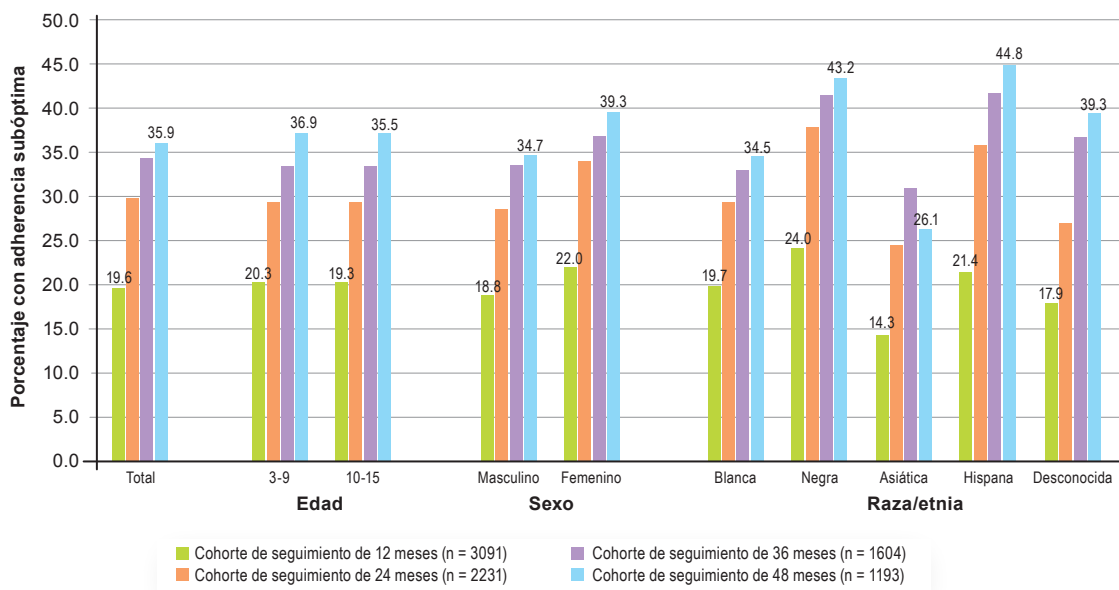
## Resultados

Inicialmente, se identificaron 21 260 personas con 2 o más prescripciones de somatropina entre el 1 de julio de 2002 y el 30 de septiembre de 2019. Aproximadamente un tercio de los pacientes (6739) tenían > 0 = a 3 años y < 16 años y diagnóstico de DGHP durante el período de referencia. De ellos, 4112 no tenían ningún otro criterio de exclusión y contaban con 6 meses de datos basales. El análisis final incluyó 5 cohortes no exclusivas definidas por la duración disponible del seguimiento posterior a la fecha índice: cohorte de seguimiento de 3 meses (n = 3969), cohorte de seguimiento de 12 meses (n = 3091), cohorte de seguimiento de 24 meses (n = 2231), cohorte de seguimiento de 36 meses (n = 1604) y cohorte de seguimiento de 48 meses (n = 1193). La edad promedio de los pacientes en todas las cohortes fue de 11 años, y aproximadamente 3 de cada 4 pacientes fueron varones. Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio procedían del sur de EE.UU., el 21% del medio-oeste, el 16% del noreste y el 12% del oeste. La mayoría de los pacientes (74.4% en la cohorte de 48 meses) fueron de raza blanca no hispanos, mientras que el 10% (9.7% en la cohorte de 48 meses) fueron hispanos y solo un 3% (3.1% en la cohorte de 48 meses) pertenecían a la raza negra. Las comorbilidades más frecuentes fueron otros trastornos nutricionales, endocrinos y metabólicos; infecciones respiratorias, y otros trastornos endocrinos; menos del 2% de la cohorte presentaba obesidad. La mayoría de los participantes de este estudio recibieron otros medicamentos además de la somatropina.

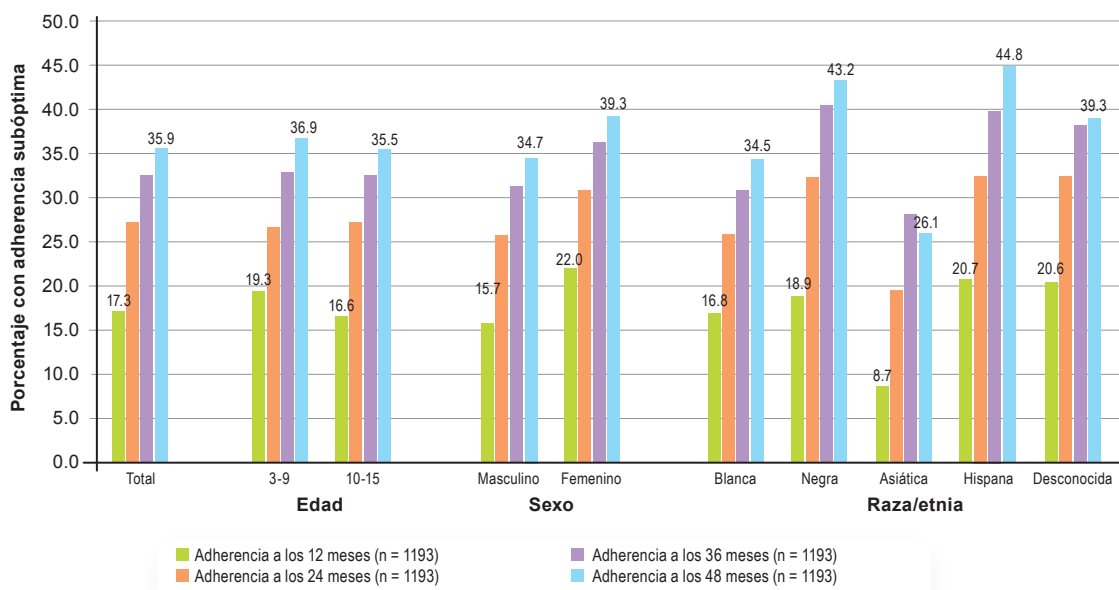
La media (IC 95%) de la adherencia entre los niños con 12, 24 36 y 48 meses de seguimiento fue de 0.89 (0.88-0.89), 0.85 (0.84-0.85), 0.83 (0.82-0.84) y 0.82 (0.81-0.83), respectivamente.

Se realizó un análisis de cohorte retrospectivo de los pacientes de entre 3 y < 16 años con seguro comercial y diagnóstico de DGH, con tratamiento reciente con somatropina inyectable diaria, con el fin de describir las tasas de adherencia y de interrupción del tratamiento.

**A**



**B**



**Figura 1.** Adherencia subóptima a la somatotropina (TPM < 80%) durante 4 años en los niños con diagnóstico de DGHP. (A) Proporción de pacientes con adherencia subóptima a la somatotropina (TPM < 80%) en 4 cohortes de DGHP con 1, 2, 3 y 4 años de seguimiento. (B) Proporción de pacientes con adherencia subóptima a la somatotropina (TPM < 80%) a 1, 2, 3 y 4 años de seguimiento entre los niños con DGHP y 4 años de seguimiento continuo.

DGHP, deficiencia de la hormona de crecimiento pediátrica; TPM, tasa de posesión de la medicación.

El porcentaje de pacientes con adherencia subóptima al tratamiento entre las cohortes de seguimiento de 12, 24, 36 y 48 meses de los pacientes con DGHP fue del 19.6%, 29.8%, 34.2% y 35.9%, respectivamente. Se observaron tendencias similares en los porcentajes de adherencia subóptima entre los pacientes de 3 a 9 años, en comparación con los de 10 a 15 años para las cohortes seguidas durante 12 a 48 meses. La adherencia subóptima fue más pronunciada en los niños de raza negra e hispanos, y empeoró con el tiempo. No se observó ninguna tendencia clara relacionada con el número de medicamentos concomitantes al inicio del estudio y la adherencia subóptima. Los resultados del análisis de sensibilidad, que examinaron la adherencia

subóptima a lo largo del tiempo entre los miembros de la cohorte con 48 meses de seguimiento, demostraron que la proporción de pacientes con adherencia subóptima se duplicó aproximadamente con el tiempo, pasando del 17.3% a los 12 meses al 35.9% a los 48 meses.

En el análisis de regresión logística, residir en el noreste de los EE.UU. se asoció significativamente con una buena adherencia (todas las cohortes de seguimiento).

Entre todos los pacientes pediátricos con DGH con al menos 3 meses de seguimiento continuo (n = 3969), el 42.2% interrumpió el tratamiento con somatropina. Entre los que interrumpieron el tratamiento, el tiempo promedio hasta la interrupción fue de 524.4 días (desviación estándar 374.6, mediana 442). En el análisis de regresión logística ajustado, la tasa de interrupción (HR [IC 95%]) fue superior para la edad de 10-15 años, en comparación con 3-9 años (1.74 [1.53-1.98]), el sexo femenino (1.35 [1.21-1.50]), la raza negra o hispana (1.50 [1.18-1.90]) y 1.27 [1.09-1.49], respectivamente, en comparación con la raza blanca) y la obesidad (1.69 [1.19-2.40]).

Los niños residentes en el noreste de EE.UU. tuvieron un riesgo inferior de interrupción del tratamiento (HR = 0.63, IC 95%: 0.53 a 0.75), en comparación con el grupo de referencia (región del Medio Oeste). El análisis de sensibilidad confirmó la significación de estos predictores, aunque las magnitudes variaron levemente. Entre todos los pacientes seguidos durante al menos 3 meses después de la fecha índice (n = 3969), se estima que un 20.4% de los pacientes interrumpió el tratamiento con somatropina un año después del inicio.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que un porcentaje considerable de niños con DGH demostró una adherencia subóptima a la somatropina administrada como inyección diaria; la proporción de pacientes tratados con adherencia subóptima se incrementó con el aumento de la duración del seguimiento. En esta cohorte, la adherencia subóptima a la somatropina entre los niños con DGH aumenta con el tiempo, con más de 1 de cada 3 niños con una adherencia subóptima a los 48 meses del inicio del tratamiento con somatropina. El riesgo de interrupción de la terapia fue superior entre los niños mayores de 10 años, las mujeres y los de raza negra o hispana.

Las estrategias que facilitan la adherencia a la rhGH, como las formulaciones de GH inyectables de acción prolongada administradas semanalmente, pueden contribuir a mejorar los desenlaces clínicos. Además, las iniciativas adaptadas a subgrupos específicos de pacientes que corren el riesgo de una adherencia subóptima y de interrumpir el tratamiento podrían ayudar a mejorar la atención de estos grupos y los resultados en estas poblaciones.

Los hallazgos del estudio frente a la adherencia subóptima pueden estar subestimados debido a que la estimación de la adherencia se basó en la prescripción de los medicamentos y no en su administración.

En conclusión, la adherencia subóptima al tratamiento con somatropina inyectable diaria aumenta con la duración del tratamiento, y el riesgo de interrupción está relacionado con la edad, el sexo femenino, la raza/etnia negra o hispana y la obesidad. Las estrategias que facilitan la adherencia entre los niños en riesgo de interrupción terapéutica pueden mejorar los desenlaces clínicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022  
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte  
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección  
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, junio 2022. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.