



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

TRATAMIENTO CON HORMONA DE
CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE PRADER-
WILLI: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

GROWTH HORMONE TREATMENT IN PRADER-
WILLI SYNDROME: LITERATURE REVIEW

Autor:
José Miguel Rodellar Sanz

Director:
Dr. José Ignacio Labarta Aizpún

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y
SALUD PÚBLICA

CURSO ACADÉMICO: 2021-2022

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	8
1. Hormona de crecimiento.....	8
2. Síndrome de Prader Willi	10
2.1 Epidemiología	10
2.2 Base genética.....	11
2.3 Consejo genético	12
2.4 Manifestaciones clínicas.....	12
2.5 Diagnóstico	15
2.6 Tratamiento	16
2.7 Pronóstico y mortalidad	18
OBJETIVOS	20
METODOLOGÍA	21
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	23
1. Tratamiento con GH.....	23
1.1 Generalidades.....	23
1.2 Tratamiento en niños	24
- Dosis y comienzo	24
- Beneficios.....	25
o GH y cognición.....	26
- Efectos adversos	27
o Diabetes y dislipemia	28
o Escoliosis.....	28
o SAOS y muerte súbita.....	28
o Disminución de la densidad mineral ósea.....	30
1.3 Tratamiento en adultos	30
- Transición: tratamiento en adolescencia y edad adulta joven.....	30
- Beneficios y diferencias	32
2. Nuevos enfoques terapéuticos	34
2.1 Oxitocina.....	34
2.2 Diazóxido	34
2.3 Ghrelina	34
2.4 GLP-1 y ARGLP-1	35
2.5 Agonistas del receptor de melanocortina-4.....	35
CASO CLÍNICO: PACIENTE CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI	36
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	54
Anexo I: Pautas e indicaciones aprobadas por el Comité Asesor de la Hormona de Crecimiento en España para el tratamiento con GH en el SPW	54

Trabajo Fin de Grado | Medicina UNIZAR
José Miguel Rodellar Sanz

Anexo II: Hallazgos de los ensayos clínicos sobre el tratamiento con GH en el SPW desde 2011 hasta 2019.	57
Anexo III: Gráficas de crecimiento por talla, peso e IMC.	68

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Prader-Willi es un trastorno genético raro causado por la pérdida o inactivación de genes paternos en la región q11-q13 del cromosoma 15. La obesidad y los déficits hormonales, especialmente el de hormona de crecimiento, son las manifestaciones con mayor implicación terapéutica. El tratamiento con hormona de crecimiento, la estimulación precoz y las pautas de alimentación y ejercicio iniciados precozmente han mejorado notablemente la evolución de este síndrome.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica a partir de la evidencia publicada en relación con el tratamiento con hormona de crecimiento en el Síndrome de Prader-Willi.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica, mediante la búsqueda de artículos, fundamentalmente en castellano e inglés, a partir de palabras clave, y utilizando las bases de datos PubMed, SciELO, Web of Science y Cochrane Plus, entre otras.

Resultados: En el Síndrome de Prader-Willi la hormona de crecimiento mejora la composición corporal, el rendimiento físico, la cognición, el desarrollo psicomotor, la función respiratoria y la calidad de vida. En adultos existe menor evidencia disponible.

Conclusiones: El tratamiento con hormona de crecimiento es efectivo y seguro, siempre que se acompañe de una estrecha monitorización y debe ser instaurado de forma precoz tras diagnóstico de confirmación.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi, Hormona de Crecimiento Humana, Hormona del Crecimiento, Terapia, Tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Prader-Willi syndrome is a rare genetic disorder caused by paternal gene loss or inactivation in the q11-q13 region of chromosome 15. Obesity and hormonal deficits, especially growth hormone deficiency, are the manifestations with the greatest therapeutic implication. Treatment with growth hormone, early stimulation and dietary and exercise guidelines initiated early have significantly improved the evolution of this syndrome.

Objectives: To carry out a bibliographic review based on the evidence published in relation to growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome.

Material and methods: A review of the literature was carried out by searching for articles, mainly in Spanish and English, using key words, and using the databases PubMed, SciELO, Web of Science and Cochrane Plus, among others.

Results: In Prader-Willi Syndrome, growth hormone improves body composition, physical performance, cognition, psychomotor development, respiratory function and quality of life. In adults less evidence is available.

Conclusions: Growth hormone treatment is effective and safe, provided it is accompanied by close monitoring and should be started early after a confirmed diagnosis.

Key words: Prader-Willi syndrome, Human Growth Hormone, Growth Hormone, Therapy, Pharmacological treatment.

ABREVIATURAS

ACTH	Corticotropina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEM	Agencia Europea del Medicamento
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ARGLP-1	Agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
ARN	Ácido ribonucleico
BP	Punto de rotura (de un gen)
CAG	Comportamiento adaptativo general
CI	Coeficiente intelectual
CIT	Coeficiente intelectual total
CO2	Dióxido de carbono
CPAP	Presión positiva continua en vía aérea
DGH	Déficit de hormona de crecimiento
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMO	Densidad mineral ósea
DUPm	Disomía uniparental materna
DS	Desviaciones estándar
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos
GH	Hormona de crecimiento
GHR	Hormona de crecimiento recombinante

GHRH	Hormona liberadora de hormona de crecimiento
GLP-1	Agonista del péptido similar al glucagón tipo 1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-IR	Índice de resistencia insulínica
HTA	Hipertensión arterial
IAH	Índice apnea-hipopnea
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IHG	Índice de habilidades generales
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
OCA2	Albinismo óculo-cutáneo tipo 2
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RMC-4	Receptor de melanocortina-4
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SPW	Síndrome de Prader-Willi

INTRODUCCIÓN

1. Hormona de crecimiento

La hormona del crecimiento (GH) o somatotropina es una hormona anabólica que es sintetizada y secretada por las células somatotropas del lóbulo anterior de la glándula pituitaria (1).

Su principal función fisiológica la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos (2): constituye el principal estímulo de crecimiento longitudinal postnatal y del desarrollo (1). Además, tiene importantes funciones metabólicas: produce un balance nitrogenado positivo, favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular, permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenolisis), aumenta la densidad mineral ósea y mejora la función cardíaca (2).

Los efectos observados de la GH están mediados por el factor de crecimiento, inicialmente denominado "somatomedina" y posteriormente identificado como factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) (1).

La secreción de GH por la adenohipófisis es pulsátil: se alcanzan los picos más altos durante el sueño profundo y puede llegar a ser completamente indetectable en otros momentos del día. La secreción de GH se encuentra regulada por un complejo sistema, pudiendo estimularse en casos de estrés, hipoglucemias, hipotensión o ejercicio.

La hipersecreción de GH da lugar a gigantismo o acromegalia, una condición asociada a una importante morbilidad y mortalidad, mientras que la deficiencia de GH da lugar a un retraso del crecimiento en los niños y al síndrome de deficiencia de GH en los adultos (3).

Por deficiencia de GH, entendemos una combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por la falta o insuficiencia de GH. De forma muy resumida, se debe sospechar e investigar un déficit de hormona de crecimiento (DGH) en niños o adolescentes en estas situaciones:

- Talla baja, inferior a -2 desviaciones estándar (DS) (o bien más de 1,5 DS por debajo de la talla media parental), y velocidad de crecimiento medida en un año inferior a -1 DS.
- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento inferior a -2 DS medida en un año o inferior a -1,5 DS en dos años (2).

La hormona de crecimiento se utiliza como tratamiento desde mediados del siglo XX. Inicialmente se extraía de hipófisis humanas cadavéricas. Debido a la escasa disponibilidad de la misma (3), y tras reconocerse que podía transmitir la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (1), su uso se limitó únicamente al déficit severo de GH (3).

Los avances en las técnicas genéticas permitieron el desarrollo de la hormona de crecimiento recombinante (GHR), idéntica a la natural, lo que optimizó los tratamientos y permitió el estudio y aplicación en otras patologías. De esta forma, la GHR se ha utilizado desde hace 30 años, y durante ese tiempo su seguridad y eficacia en los niños ha sido objeto de investigación.

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

- Déficit clásico o defecto de hormona de crecimiento.
- Trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner.
- Trastorno del crecimiento asociado a niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), sin crecimiento recuperador.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.
- Deficiencia de crecimiento asociado a alteración en el gen SHOX.
- Síndrome de Noonan.

En otros países, además de estas indicaciones, el tratamiento ha sido aprobado para niños con talla baja idiopática, pero de momento esta indicación no ha sido aprobada en España (3).

El objetivo principal del tratamiento con GHR en pacientes con GHD es normalizar la estatura durante la infancia y la adolescencia y alcanzar una estatura adulta dentro del rango normal y dentro del rango de estatura objetivo (potencial genético).

Aunque se puede emplear una dosis fija de GHR, la mayoría de endocrinólogos pediátricos comienzan con dosis mínimas y luego aumentarlas en función de la respuesta del paciente a la terapia midiendo las concentraciones de IGF-1 para asegurar que el paciente no está sobre tratado o infratratado.

Si bien el tratamiento de los niños con GHD con GHR ha sido generalmente seguro, se recomienda un seguimiento cuidadoso por parte de un endocrinólogo pediátrico en colaboración con el pediatra o el médico de atención primaria (4).

El SPW constituye una indicación de tratamiento con GH, aunque la talla esté conservada y no se cumplan los criterios auxológicos ni bioquímicos de DGH. Este

síndrome, caracterizado por retraso psicomotor, obesidad e hipogonadismo, se considera un trastorno hipotalámico que produce además signos de déficit de GH, tales como talla baja, aumento de la masa grasa, disminución de la masa muscular y perfil lipídico alterado. En esta indicación se emplea la hormona a dosis sustitutivas calculadas por el peso ideal, buscando mejorar el crecimiento y la composición corporal de estos niños (3).

2. Síndrome de Prader Willi

El síndrome de Prader Willi es una enfermedad genética con discapacidad intelectual, multisistémica y compleja. Está causada por la pérdida o inactivación de genes paternos en la región q11-q13 del cromosoma 15. La prevalencia estimada es de 1:15.000 a 1:25.000 recién nacidos.

El SPW presenta unas manifestaciones características, tales como dificultades en la succión, hipotonía, excesivo letargo y fallo de medro, sobre todo en los primeros meses de vida. Posteriormente aparecen otras manifestaciones como el retraso del desarrollo, dificultades de aprendizaje y trastornos de conducta, actitudes obsesivas y poca tolerancia a la frustración. Se asocia a una hiperfagia marcada y ausencia de control en la ingesta acompañado de otros trastornos endocrinos, lo que conduce a una obesidad importante con complicaciones que acarrean un empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad (5).

El manejo de estos pacientes requiere un abordaje multidisciplinar experto (5-7) y altamente especializado. El tratamiento con hormona de crecimiento, la estimulación precoz y las pautas de alimentación y ejercicio iniciados de forma temprana han cambiado el curso clínico de esta enfermedad; de ahí la importancia de su detección precoz (5).

2.1 Epidemiología

La prevalencia aproximada del SPW es de 1:15.000 a 1:25.000 individuos, y se estima que el número de individuos con SPW en todo el mundo es de 400.000 (8).

La mayoría de los casos de SPW son esporádicos, con una proporción aproximada de 1:1 entre los sexos (7,8). Todos los grupos étnicos están representados, pero el SPW se reporta más en caucásicos.

El SPW es la causa genética conocida más común de obesidad potencialmente mortal en humanos (7).

2.2 Base genética

El SPW se produce por una falta de expresión de genes paternos en la región 15q11-q13. Los genes de estas regiones están fisiológicamente regulados por impronta con el alelo materno silenciado. Si el alelo paterno está ausente, defectuoso o silenciado se produce el SPW. Con un análisis del estado de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (9) o Southern Blot (10) en las regiones críticas de Prader Willi se llega al diagnóstico en más del 99% de los casos. Sin embargo, se requiere de más estudios para la tipificación del subtipo. En la mayoría de los casos el SPW está causado por delección paterna (70-75%) o por disomía uniparental materna (DUPm) (20-25%). Los defectos de impronta o traslocaciones son infrecuentes (Figura 1).

Hasta ahora se han caracterizado dos tipos de delección. La delección de tipo 1 suprime los genes desde el punto de rotura 2 (BP2) hasta el BP3, y la de tipo 2 elimina los genes desde el BP1 hasta el BP3. Los casos raros también carecen de los genes entre BP4 y BP5.

En todos los casos de SPW, faltan alrededor de 20 genes, que transcriben pequeñas moléculas de ácido ribonucleico (ARN) nucleolares (en particular, el grupo SNORD116), los cuales ayudan a regular la transcripción y traducción de otros tipos de moléculas de ARN. Por tanto, su ausencia puede desempeñar un papel importante en la causa de los síntomas del SPW.

Sin embargo, sigue siendo difícil entender cómo la ausencia del clúster SNORD116 puede contribuir a la discapacidad intelectual, los problemas de comportamiento y las características físicas.

La pérdida del gen del albinismo oculocutáneo tipo 2 (OCA2) se ha asociado a una piel inusualmente clara y a un cabello de color claro, pero no podría explicar los demás síntomas del SPW (8).

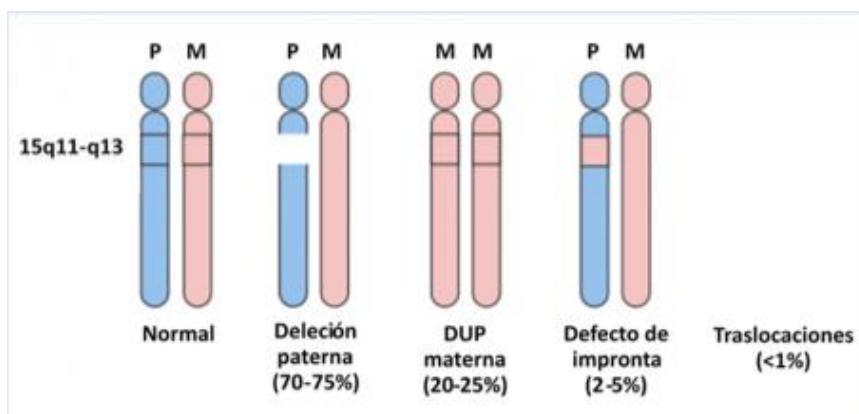


Figura 1. Alteraciones genéticas responsables del Síndrome de Prader Willi, con su respectivo porcentaje de aparición (5).

2.3 Consejo genético

El asesoramiento genético es trascendental para la pareja y familiares. En la mayoría de los casos, el SPW es esporádico, pero el riesgo de recurrencia depende del tipo de defecto genético implicado:

La situación de BAJO RIESGO de recurrencia (menos del 1%) es la más común. Este es el caso de una microdeleción paterna o de una disomía materna de novo. El diagnóstico prenatal, posiblemente justificado por el riesgo de mosaicismo en la línea germinal de uno de los padres, puede proponerse, pero debe contemplarse también el riesgo de aborto provocado por el procedimiento de biopsia y/o amniocentesis.

La situación de ALTO RIESGO es muy rara. El riesgo de recurrencia del SPW es mayor si el mecanismo implicado es una translocación, y puede llegar a ser un 50%, según el tipo de translocación. En esta situación hay una indicación clara de estudio citogenético de los padres del niño afectado (11).

2.4 Manifestaciones clínicas

En el SPW existe una disfunción hipotalámica que explica gran parte de los síntomas. Podemos dividir las alteraciones en endocrinas y no endocrinas.

En cuanto a las alteraciones endocrinas, destacan:

- **Déficit de hormona de crecimiento:**

Se estima que el 80% de los niños tienen un déficit de GH y éste persiste en la edad adulta en más del 30% de los casos. El déficit de GH conlleva una talla baja y un cambio en la composición corporal, con menor proporción de masa magra y mayor masa grasa (5).

- **Hipogonadismo:**

Predominantemente de carácter central, pero también se produce una disfunción gonadal primaria. En niños en el 80-90% de los casos se manifiesta ya en la infancia por criptorquidia uni o bilateral, hipoplasia escrotal y en ocasiones asocia micropene. En las niñas la hipoplasia genital pasa más desapercibida. En la pubertad en la mayoría de varones y en muchas mujeres es frecuente la falta de desarrollo puberal o un desarrollo puberal incompleto y en las mujeres suele haber amenorrea. La mayoría no suelen ser fértiles (8).

- **Hipotiroidismo:**

En algunas series se describe en torno al 20-30%. La mayoría son hipotiroidismos centrales (5,10) aunque también hay casos de hipotiroidismos primarios. Se recomienda realizar un despistaje anual (5).

- **Insuficiencia adrenal:**

Relacionada con la mortalidad temprana.

- **Obesidad:**

En los niños con SPW existen muchos factores que favorecen la adiposidad:

- Presentan ya al nacimiento una menor masa magra y mayor masa grasa
- Las alteraciones en la regulación del apetito
- Tienen un gasto calórico 30% inferior a niños de su misma edad
- Los déficits hormonales, especialmente el déficit de GH
- La hipotonía y la falta de masa muscular que dificulta la realización de ejercicio (5)

- **Diabetes:**

En el 25% de los pacientes con SPW y la media de aparición es a los 20 años de edad (5,10).

- **Alteraciones en la mineralización ósea:**

Existe un alto riesgo de osteoporosis y fracturas (5).

Las alteraciones no endocrinas más relevantes son las siguientes:

- **Hipotonía:**

La hipotonía infantil es un hallazgo casi universal, que provoca una disminución de la excitación espontánea, llanto débil y reflejos deficientes, incluida una succión deficiente. La hipotonía es de origen central, y los estudios neuromusculares, incluida la biopsia muscular, cuando se realizan con fines diagnósticos, suelen ser normales o muestran signos inespecíficos de desuso. La mala succión y el letargo provocan un retraso en el desarrollo en la primera infancia, y suele ser necesaria la alimentación por sonda o el uso de tetinas especiales durante un periodo de tiempo variable.

Además, la hipotonía ya aparece prenatalmente, provocando una disminución de los movimientos fetales, una posición anormal del feto en el momento del parto y una mayor incidencia de partos asistidos o cesáreas (10,12).

- **Retraso psicomotor:**

Presente en el 90-100% de los niños con SPW, con un promedio de hitos tempranos alcanzados aproximadamente al doble de la edad normal (por ejemplo, sentarse a los 12 meses y caminar a los 24 meses).

Los hitos del lenguaje también suelen estar retrasados, y presentan una discapacidad intelectual, evidente en la edad escolar, con un coeficiente intelectual (CI) medio entre 60 y 70. Por ello, la mayoría de niños con SPW tienen graves problemas de aprendizaje y un bajo rendimiento académico (10).

- **Trastornos de conducta:**

En el primer año de vida los niños con SPW son muy sociables. Posteriormente aparecen alteraciones en el comportamiento en el 70-90% de los niños, como rabietas, cambios de humor, dificultad en el cambio de rutina (10), rascado agresivo y compulsivo de la piel (5), etc. También pueden aparecer síntomas de déficit de atención e hiperactividad (10).

En la adolescencia y edad temprana adulta pueden verse trastornos psiquiátricos, como el trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista (13), depresión y trastornos psicóticos. Constituyen la causa más importante de empeoramiento de la calidad de vida en estos pacientes (10,13).

- **Rasgos dismórficos:**

Los rasgos faciales característicos incluyen diámetro bifrontal estrecho, fisuras palpebrales en forma de almendra, puente nasal estrecho, comisuras bucales descendidas (10), cuello corto y barbilla pequeña (figura 2) (7). Estos rasgos pueden estar presentes o no al nacer y evolucionan lentamente con el tiempo.

Las manos son delgadas con una protuberancia cubital hipoplásica y, en los niños pequeños, las palmas y los dedos de las manos pueden estar hinchados. También se ha descrito hipopigmentación del cabello, ojos y piel en sujetos con una delección de una copia del gen OCA2 (10).

a)



b)



Figura 2. a) Detalle de rostro y torso de una niña de 9 meses con síndrome de Prader-Willi debido a una delección 15q11-q13. Se aprecia un diámetro bifrontal estrecho, los ojos en forma de almendra, las comisuras de la boca desviadas hacia abajo, la barbilla pequeña y el cuello corto.

b) Cuerpo entero de la paciente con síndrome de Prader-Willi.

En ambas imágenes se observa un punto de alimentación por gastrostomía en la parte superior del abdomen, relacionada con una mala succión, hipotonía y dificultades de alimentación (7).

- **Dificultades en la alimentación:**

Debidas a una pobre succión por falta de tono muscular de la boca que posteriormente conlleva también dificultades en el lenguaje (5).

- **Apneas del sueño:**

Pueden ser tanto centrales como obstructivas (5,10,11).

- **Escoliosis (40-80%) y problemas ortopédicos:**

Pies planos (5), displasia de cadera (hasta un 10-20%).

- **Estrabismo:**

Hasta en el 60-70% en algunas series.

- **Infecciones respiratorias:**

Hasta en el 50%, sin estar vinculadas a inmunodeficiencias, pues se relacionan con la hipotonía de los músculos respiratorios y, por tanto, con la disminución de la tos (10).

- **Problemas dentales:**

Son muy comunes en el SPW. Presentan una saliva más espesa que se adhiere a los dientes y alberga bacterias que causan caries y enfermedad periodontal (14).

2.5 Diagnóstico

Para el diagnóstico del SPW, se requiere una alta sospecha clínica a partir de las manifestaciones características de este síndrome. Existe una serie de criterios clínicos, utilizados anteriormente a la disponibilidad de las pruebas genéticas, que proporcionan una puntuación numérica, y se exponen en la tabla 2 (10,15).

Sin embargo, actualmente el diagnóstico de confirmación se realiza mediante pruebas genéticas: el gold standard consiste en el estudio del estado de metilación del ADN en la región 15q11-q13, mediante técnica de PCR (9,10).

Criterios mayores (1 punto)	Criterios menores (1/2 punto)
Hipotonía neonatal/infantil y débil succión	Movimientos fetales disminuídos y letargo infantil
Problemas en la alimentación y crecimiento	Problemas de comportamiento
Aumento de peso entre 1 y 6 años de edad; obesidad; hiperfagia	Apneas del sueño
Dismorfias faciales	Baja talla conforme la familia durante 15 años
Hipogenitalismo, retraso puberal	Hipopigmentación respecto a la familia
Retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual	Manos y pies pequeños respecto al peso
	Manos estrechas y borde cubital recto
	Esotropía, miopía
	Saliva espesa
	Dificultades en la articulación del lenguaje
	Picor de piel

Tabla 2: criterios de consenso para el diagnóstico clínico del Síndrome de Prader-Willi. Se requieren 5 puntos (al menos 4 de ellos mayores) a la edad de <3 años; 8 puntos (al menos 5 de ellos mayores) a la edad de 3 años o más.

2.6 Tratamiento

La mejora de los conocimientos clínicos y genéticos ha permitido un diagnóstico cada vez más precoz que actualmente se produce, en la mayoría de los casos, en el periodo neonatal o en los primeros meses de vida (6).

El tratamiento con hormona de crecimiento, las pautas de alimentación y ejercicio iniciados de forma temprana (5), junto al apoyo neuropsiquiátrico/psicológico y fisioterápico personalizado (6), consiguen una evolución clínica más favorable (5).

Está demostrado que un tratamiento precoz ayuda a prevenir o retrasar la aparición del sobrepeso/obesidad y las comorbilidades asociadas. Todavía se sigue investigando si la precocidad diagnóstica y terapéutica son capaces de modificar la evolución de los trastornos psiquiátricos tempranos y tardíos, y en qué medida (6).

Se recomienda que el seguimiento de estos pacientes sea en un centro que disponga de un equipo multidisciplinar con experiencia en su manejo (tabla 3), dada la baja prevalencia del síndrome en cuestión (5).

Actualmente se están obteniendo resultados prometedores a partir de estudios preliminares donde se evalúa el tratamiento con oxitocina y liraglutida en el control del apetito, peso corporal y trastornos neuropsiquiátricos, lo cual mejoraría el pronóstico de estos pacientes (6).

Especialistas	Patología	Intervención
Neonatólogos	Hipotonía neonatal Succión débil	Detección del SPW Sonda esofágica
Fisioterapeutas	Hipotonía	Fisioterapia Terapia psicomotriz
Endocrinólogos pediátricos	Déficit de GH Hipogonadismo Hipotiroidismo Adrenarquia prematura Insuficiencia adrenal Intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus	Tratamiento con GH Hormonas esteroideas L-tiroxina Hidrocortisona Evaluación de tolerancia a glucosa
Neuropsiquiatras y psicólogos	Discapacidad intelectual Trastornos de conducta Patología psiquiátrica	Seguimiento neuropsiquiátrico
Nutricionistas y dietistas	Hiperfagia Sobrepeso, obesidad	Consejos nutricionales
Neumólogos	Apneas centrales y obstructivas	Polisomnografía Valoración CPAP
Otorrinolaringólogos	Hipotonía de la vía aérea superior Hipertrofia de adenoides y amígdalas	Endoscopia de vía aérea superior Valorar adenoidectomía
Dentistas	Enfermedad periodontal	Promover adecuada higiene bucal
Traumatólogos y ortopedistas	Displasia de cadera Escoliosis	Despistaje y seguimiento Cirugía u ortopedia
Oftalmólogos	Estrabismo Astigmatismo Ambliopía	Diagnóstico y tratamiento de anomalías visuales
Digestólogos	Vaciado gástrico retardado con riesgo de ruptura gástrica Estreñimiento	Ajustes dietéticos Evaluación de la deglución Diagnóstico y tratamiento de la ERGE

	Anomalías en la deglución y mayor riesgo de aspiración y atragantamiento ERGE	
--	--	--

Tabla 3: Equipo multidisciplinar implicado en el SPW (6). CPAP: presión positiva continua en vía aérea; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

2.7 Pronóstico y mortalidad

A pesar de las recientes mejoras en la atención multidisciplinar de los pacientes con SPW, las tasas de morbilidad y mortalidad aumentan con la edad (16).

La tasa de mortalidad anual se estima en un 1-4% con una esperanza de vida más corta que la población general por su nivel de discapacidad intelectual y sobre todo por complicaciones de la hiperfagia y causas relacionadas con la obesidad.

Esto se debe a que las conductas relacionadas con la comida aumentan el riesgo de mortalidad, como la perforación gastrointestinal, la broncoaspiración y asfixia por una deglución rápida, dificultades en la deglución por hipotonía, etc.

Butler *et al*, en un estudio descriptivo, analizaron las principales causas de muerte por edad y género y evalúan las tendencias de mortalidad en una gran cohorte de individuos con SPW.

Este estudio se basa en los datos de mortalidad de 486 pacientes con SPW en Estados Unidos entre los años 1973 y 2015.

La edad media de la muerte en los pacientes con SPW fue de $29,5 \pm 16$ años, y el 70% de los fallecimientos ocurrieron en la edad adulta.

Los problemas respiratorios (incluyendo la insuficiencia respiratoria y la infección pulmonar) fueron las causas más comunes de muerte en todas las edades, suponiendo un 31% del total (17). Otras causas frecuentes de mortalidad fueron las enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, las infecciones, atragantamientos y los accidentes (16), tal y como se muestra en la figura 3.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia del género masculino frente al femenino para ninguna causa individual de muerte.

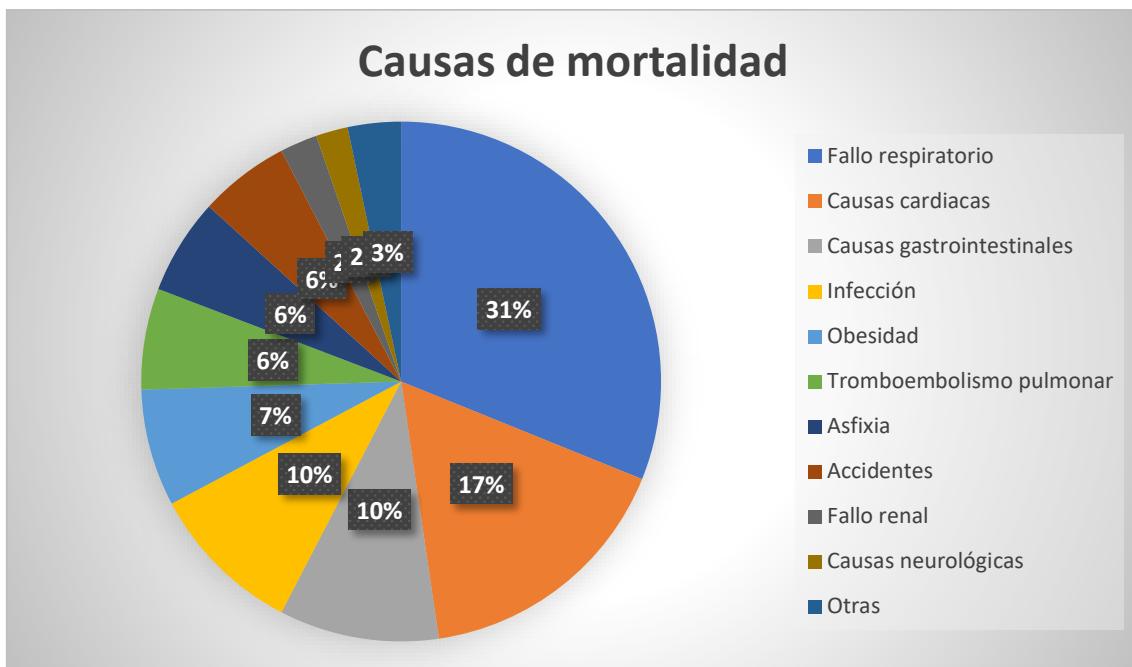


Figura 3. Causas de mortalidad en 312 individuos con SPW (17).

Otras (3%) incluyen: hipotermia, cáncer y reacción medicamentosa inespecífica.

Se dispone de la causa de muerte precisa para 312 de los 486 casos.

Estos autores concluyeron que las causas de muerte que se observan en la infancia en el SPW están más relacionadas con la insuficiencia respiratoria, la aspiración, la infección y el atragantamiento que con la obesidad. Por el contrario, la insuficiencia cardíaca, el tromboembolismo pulmonar, los accidentes, la sepsis y las complicaciones relacionadas con la obesidad son más frecuentes en la adolescencia y la edad adulta (17).

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es revisar la literatura actual sobre el tratamiento con GH en el Síndrome de Prader Willi y conocer los aspectos más importantes y más novedosos acerca de dicha terapia.

Los objetivos específicos son:

1. Evaluar la eficacia del tratamiento con GH en pacientes con SPW.
2. Describir los principales efectos secundarios del tratamiento con GH en el SPW.
3. Revisar la edad aconsejada de comienzo del tratamiento con GH en el SPW.
4. Revisar la transición del tratamiento con GH entre la edad pediátrica-adolescente y la edad adulta con SPW.

METODOLOGÍA

Este trabajo consta principalmente de dos apartados. Una primera parte se basa en una revisión bibliográfica centrada en el tratamiento con hormona de crecimiento en el Síndrome de Prader Willi. En el segundo apartado, se expone un caso clínico real de una de las pacientes con SPW cuyo seguimiento clínico ha sido realizado en consultas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet.

Con respecto a la revisión bibliográfica, se ha realizado una búsqueda durante los meses de enero y febrero del año 2022, a partir de palabras clave en las siguientes bases de datos: PubMed, SciELO, Dialnet, Cochrane Plus, Web of Science, Google Académico y el catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

Para delimitar las palabras clave, se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), y en la base de datos PubMed, los denominados *Medical Subject Headings* (MeSH). Las palabras clave utilizadas se muestran en la tabla 1.

DeCS	MeSH
Síndrome de Prader-Willi	Prader-Willi Syndrome
Hormona de Crecimiento Humana	Human Growth Hormone
Hormona del Crecimiento	Growth Hormone
Terapia	Therapy
Tratamiento farmacológico	Drug therapy

Tabla 1. Descriptores DeCS y MeSH.

Previamente a la búsqueda bibliográfica, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión para las bases de datos consultadas.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 15 años (2007-2022)
- Idioma de redacción: inglés, castellano o francés.
- Artículos de revisiones, revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y estudios prospectivos.
- Artículos de publicación libre, o que sean accesibles a través de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.
- Documentos que aporten información relevante sobre el papel de la hormona de crecimiento en el Síndrome de Prader-Willi.

Criterios de exclusión:

- Artículos anteriores al periodo de búsqueda establecido.
- Artículos inaccesibles al texto completo.
- Idiomas distintos a los mencionados anteriormente.
- Artículos “a propósito de un caso” o “case reports”.

Para la segunda parte del trabajo, la exposición del caso clínico, se revisó durante el mes de mayo la historia clínica completa del paciente seleccionado acudiendo presencialmente al Hospital Materno-Infantil, en presencia del médico responsable de la evolución del paciente.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A continuación, se exponen los resultados articulados de la búsqueda bibliográfica en base a los objetivos planteados:

1. Tratamiento con GH

1.1 Generalidades

En el SPW se observa un déficit de GH, pues la secreción espontánea de esta hormona es menor, y la respuesta ante estímulos secretores es más escasa y retardada, cursando con niveles bajos de IGF-1 en plasma.

Recientes publicaciones estiman la prevalencia de DGH en niños en torno a un 75% o superior. En adultos, no está tan bien establecida; algunos autores hablan de 15-95% y otros de 8-38%. Esta variación de prevalencias puede deberse a la utilización de distintas pruebas que estimulan el eje somatotropo, ya que no siempre se utilizan las mismas, al no existir un gold standard en este contexto. La más utilizada, no obstante, es la estimulación con hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) (o también llamada somatocrinina) + arginina (18).

El tratamiento con GHR para niños con SPW se describió por primera vez en 1987 (19). Desde la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) del uso de la GHR en el fallo de crecimiento por SPW en el año 2000, y en el 2001 por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) con la indicación añadida de mejora de la composición corporal, la GHR se ha empleado de forma rutinaria en niños. Se considera que éstos se benefician del tratamiento con GH exista déficit o no, por lo que no se necesitan pruebas estimuladoras para su diagnóstico e inicio de tratamiento. Sin embargo, en los adultos el beneficio de continuar con el tratamiento no es tan evidente si no existe déficit de la hormona, y en éstos sí es obligatoria la prueba de estimulación al alcanzar la talla final o edad adulta para iniciar el tratamiento con GH a dosis de adulto (18). Por consiguiente, la mayoría de pacientes adultos con SPW no cumplen los criterios de tratamiento con GH, como ocurre en el caso de España.

El tratamiento con GH en niños con SPW es efectivo (5,20) y seguro, siempre que llevemos a cabo un adecuado seguimiento clínico-analítico (tabla 4) y vigilancia de posibles efectos adversos (5).

Evaluación clínica periódica de la altura, peso, IMC, estado puberal, escoliosis, IGF-I, y efectos secundarios cada 3-6 meses
Evaluación clínica de la composición corporal cada 6-12 meses mediante una o más de las siguientes medidas: circunferencia de la cintura, espesor de los pliegues cutáneos, DEXA u otra técnica para determinar la grasa corporal y la masa corporal magra
Determinación anual de la edad ósea, especialmente durante la edad puberal
Determinación de IGF-1 cada 6-12 meses
Evaluación otorrinolaringológica y oximetría del sueño o, idealmente, repetición de la polisomnografía en los primeros 3-6 meses al comienzo del tratamiento
Glucosa en ayunas, insulina y HbA1c cada 3-6 meses
Evaluación ortopédica radiográfica ante sospecha de progresión de escoliosis
Control anual de función tiroidea
Obtención de muestras de sangre ante casos de enfermedades agudas para medir niveles de cortisol y ACTH
Si hay un marcado deterioro del comportamiento con o sin síntomas psiquiátricos manifiestos, evaluación psiquiátrica

Tabla 4. Evaluación multidisciplinar de niños con SPW durante el tratamiento con GHR (21). ACTH: corticotropina; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; DEXA: absorción de fotones de rayos X de doble energía (22).

No obstante, se debe tener en cuenta que el tratamiento con GH está contraindicado si: IMC \geq 3DS, diabetes mellitus mal controlada, apneas severas mal controladas, cáncer activo o psicosis activa (5).

1.2 Tratamiento en niños

- Dosis y comienzo

En los niños, el tratamiento se instaura tras confirmación genética del SPW (5). Se suele comenzar con 0.5mg/m²/día hasta alcanzar la dosis habitual de 1mg/m²/día. Este aumento progresivo de dosis suele llevarse a cabo entre 3 y 6 meses desde el comienzo (21).

En España, la indicación oficial en ficha técnica para el inicio con GH en el SPW es con una edad igual o superior a los dos años de edad, si se cumplen los criterios de inclusión, y no está contraindicada dicha terapia (anexo I) (23).

Aun así, los expertos aconsejan iniciar el tratamiento antes de la instauración de la hiperfagia y obesidad, es decir, antes de los 2 años, si bien existe poca evidencia acerca de la terapia precoz con GH en niños con SPW (5,24).

Festen *et al*, en un estudio de 43 niños con SPW entre 6 meses y 3 años, en el que se compara el grupo que recibió tratamiento con GH durante 12 meses con el grupo control que no lo recibió, se observó que los pacientes con menor edad que recibieron tratamiento con GH tuvieron la mayor mejora en el desarrollo motor (25).

Dykens *et al*, analizaron las diferencias entre pacientes con SPW de una cohorte que varían en el inicio y la duración del tratamiento.

Se incluyeron 130 pacientes entre 4 y 21 años de edad, que habían estado recibiendo tratamiento con GH durante al menos un año antes de su inscripción en el estudio.

Los pacientes tenían una media de 8,36 años (SD = 3,51) y la mayoría de ellos (87%) recibieron GH antes de los 5 años de edad.

Se vio que aquellos que empezaron el tratamiento en el grupo de edad menor de 1 año de edad tenían puntuaciones de CI no verbal significativamente más altas que los dos grupos de mayor edad. Del mismo modo, el grupo de pacientes que recibió GH más tempranamente tuvo un CI compuesto más alto que los niños que comenzaron la terapia con GH en los dos grupos de mayor edad (26).

Corripio *et al*, en un estudio prospectivo de 14 pacientes con SPW menores de 2 años, mostraron que el tratamiento precoz con GH es seguro y que se acompaña de beneficios en la composición corporal.

En los 14 pacientes del estudio, la mediana de la edad al inicio de la marcha fue de 19,47 meses y la mediana de la edad al inicio del habla fue de 16,93 meses. Se encontraron diferencias significativas en la mediana de edad al inicio de la marcha entre los seis pacientes que comenzaron el tratamiento con GH antes de la edad de 15 meses y los ocho pacientes restantes que comenzaron el tratamiento con GH después de la edad de 15 meses (18,0 meses frente a 36,6 meses) (24).

- Beneficios

Los beneficios del tratamiento con GHr son numerosos y respaldados por abundante evidencia científica. Si se inicia con GHr en la infancia o en la etapa prepuberal, se produce un incremento en el crecimiento lineal con normalización de la velocidad de crecimiento y de la talla final, alcanzando alturas de 171 ± 8 centímetros en hombres y 158 ± 4 en mujeres. Cuando se inicia más tarde, en la etapa puberal, se produce un menor incremento de la talla final, posiblemente por la ausencia de brote puberal. Se produce una completa normalización de la circunferencia craneal a partir de 1 año

de tratamiento y de la razón altura sentado/altura total, junto con una mejora de la DS de manos, pies, longitud tibial y de brazos.

Los cambios en la composición corporal debidos al tratamiento pueden observarse ya en lactantes, si bien a partir de la etapa prepuberal a corto plazo existe más evidencia que sustenta un incremento de la masa magra, disminución del porcentaje total de masa grasa y del IMC.

Uno de los efectos más documentados del tratamiento con GHR es sobre el rendimiento físico: se incrementa la agilidad, la fuerza muscular y la coordinación, disminuye la fatiga y aumenta la tolerancia al ejercicio (18).

Se ha visto que los niños que recibieron tratamiento antes de los 15 meses, empezaron a caminar antes que aquellos que fueron tratados a partir de los 15 meses de edad (8,24).

- GH y cognición

En el ámbito cognitivo, la GHR influye positivamente en el desarrollo psicomotor: mantiene y mejora el CI total. El incremento es mayor cuanto más baja es la puntuación al inicio y más precoz el comienzo del tratamiento (18).

De hecho, los niños que iniciaron el tratamiento antes del año de edad tenían un CI no verbal y compuesto más alto que los niños que comenzaron el tratamiento después del año de edad (8,27). También mejora el razonamiento abstracto y las competencias en visión espacial (18).

Corripio *et al*, en un estudio de cohortes, analizaron las diferencias cognitivas y adaptativas en 31 pacientes con SPW confirmado genéticamente, entre dos grupos: pacientes que recibieron tratamiento con GH antes de los 2 años de edad (grupo 1), y pacientes que recibieron tratamiento a partir de los 2 años de edad o que no recibieron tratamiento (grupo 2).

El grupo 1 obtuvo puntuaciones más altas y estadísticamente significativas en el cociente intelectual total, el índice de capacidad general y el comportamiento adaptativo general, lo que implica un mejor rendimiento cognitivo y adaptativo para este grupo en comparación con el grupo sin tratamiento temprano. Los resultados sugieren que el tratamiento precoz con GH tiene efectos beneficiosos en el rendimiento cognitivo y adaptativo de los pacientes con SPW y que debería administrarse en la etapa inicial del desarrollo (antes de los 2 años) para obtener mayores beneficios (28).

Esta tendencia concuerda con estudios previos que han identificado que el tratamiento con GH favorece y mejora la función ejecutiva y la atención, disminuye el tiempo de reacción y aumenta la flexibilidad mental y la función motora.

No obstante, en un reciente meta-análisis publicado por Luo *et al*, en el que se incluyeron 10 ensayos controlados aleatorizados (ECAs) con datos de 302 participantes, no se pudo demostrar que el tratamiento con GH mejora el desarrollo conductual y cognitivo, pero sí el desarrollo de la función motora.

Este meta-análisis es el primero en realizar una síntesis estadística cuantitativa para evaluar los cambios en el desarrollo cognitivo, conductual y motor después del tratamiento con GH en niños con SPW en relación con los niños de control. Previamente, varias revisiones sistemáticas reportaron evaluaciones de resultados cognitivos, motores y conductuales, pero los resultados fueron cualitativos y no se basaron en una síntesis cuantitativa.

Sin embargo, este estudio se centró en la cognición general y el CI total porque el número de ECAs relevantes que se centran en estos dominios fue mayor que los que se centran en otros dominios. Además, en los distintos ensayos, se utilizaron diferentes escalas para evaluar el desarrollo cognitivo, conductual y de la función motora, lo cual dificulta la comparación entre resultados. También es relevante recalcar que el número de ensayos incluidos y el tamaño muestral de éstos fueron pequeños.

En definitiva, se demostró que el tratamiento con GH mejoró el desarrollo de la función motora pero no el desarrollo conductual y cognitivo en niños con SPW. Son necesarios ECAs adicionales de alta calidad con tamaños de muestra grandes para la identificación de los diferentes dominios del desarrollo cognitivo, motor y conductual (29).

Yang X, mediante una revisión que incluye los ensayos clínicos con GH en pacientes con SPW desde 2011 hasta 2019, pone de manifiesto que el tratamiento con GH regula positivamente la flexibilidad mental en los sujetos con SPW, y que es mejor comenzar dicha terapia en una etapa temprana (8). El resto de hallazgos de esta revisión vienen reflejados en el anexo II.

- Efectos adversos

En cuanto a los efectos adversos, el tratamiento con GHR por lo general es bien tolerado y aparecen escasos efectos adversos, que son mayoritariamente leves y no suelen requerir la discontinuación del tratamiento. El efecto que más se estudia es el incremento de los niveles séricos de IGF-1, por su posible relación con la hipertrofia amígdalo-adenoidea (y por tanto el desarrollo de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), si bien todavía no se ha demostrado una relación directa entre ambos (18).

- Diabetes y dislipemia

Con respecto al metabolismo glucémico y lipídico, la GH no parece interferir en ellos, si bien se produce un ligero aumento de la glucemia, insulinemia y del índice de resistencia insulínica (HOMA-IR). No obstante, no aumenta la HbA1c ni se ha visto mayor riesgo de desarrollar diabetes. Tampoco se ha demostrado empeoramiento de la tensión arterial o niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). De hecho, los adultos que fueron tratados con GH durante la infancia presentan menor peso, IMC y prevalencia de obesidad, así como un mejor estado metabólico (menor HbA1c, HOMA-IR e hipertensión (HTA)) que los que no recibieron tratamiento. El cese brusco de tratamiento empeora estos parámetros rápidamente (18).

- Escoliosis

En cuanto a la escoliosis, durante mucho tiempo fue considerada una contraindicación del tratamiento con GH, pues se sospechaba que el aumento resultante de la velocidad de crecimiento debido al tratamiento pudiese tener un impacto negativo en la aparición y progresión de la escoliosis, habiendo informes anecdoticos de que ésta empeoraba durante los primeros meses de tratamiento con GH (30).

Los niños con SPW son propensos a desarrollar escoliosis severa debido a la hipotonía muscular y al desarrollo anormal de los músculos paraespinales. El tratamiento con GH aumenta la fuerza muscular y el trofismo y por lo tanto debería ser protector de la escoliosis. Sin embargo, durante el tratamiento con GH, los niños con SPW pueden no mostrar ningún cambio en la columna vertebral, desarrollar escoliosis y presentar una progresión o una regresión de la escoliosis preexistente. La evolución de la escoliosis parece ser independiente del uso de GH.

Actualmente las recomendaciones son claras en cuanto a que ni la incidencia ni la tasa de progresión de la escoliosis se ven influidas por el tratamiento con GH y que la escoliosis no debería ser una contraindicación para el tratamiento con GH (31).

- SAOS y muerte súbita

En cuanto a la **función respiratoria**, el efecto de la GH es muy controvertido (18). Existe evidencia que habla de una mejora en la ventilación en reposo y en la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono (CO₂) en sujetos con SPW en tratamiento con GH, posiblemente debido al papel que juega la GH en la modulación de la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos al CO₂, o en la transmisión de la información de los quimiorreceptores periféricos a los centros de control respiratorio central (32). Los estudios realizados específicamente para la investigación del SAHS han demostrado una

mejora del índice de apnea-hipopnea (IAH) global a expensas de la mejora de la reducción de las apneas centrales que compensa el empeoramiento del IAH (18).

Sin embargo, ha habido una gran preocupación en torno a su seguridad tras varios casos descritos de **muerte súbita** en pacientes con SPW poco después de la iniciación de la GH (30), si bien todavía no se ha demostrado causalidad (18).

Aunque no había pruebas directas de que la GH causara las muertes, dada la preocupación por la seguridad, la empresa que fabricaba la GH emitió una advertencia en 2003, en la que notificaba a la FDA que las muertes se producían en niños con SPW con uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Tauber *et al* han analizado desde entonces las causas de la muerte en los niños con SPW tanto en terapia de GH como fuera de ella y han comparado los dos grupos. Identificaron 64 niños con SPW que habían muerto, de los cuales 28 habían estado en terapia con GH. Las infecciones respiratorias o la insuficiencia respiratoria fueron la causa más común de muerte (68% en los tratados con GH, 55,5% en los pacientes que no recibían GH). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con GH y los no tratados, con respecto a la causa de la muerte, la prevalencia de la obesidad y la apnea del sueño. Sin embargo, el 75% de las muertes en el grupo tratado con GH se produjeron durante los primeros 9 meses tras el inicio de la GH y este periodo inicial puede ser un periodo de mayor riesgo.

Una de las hipótesis que se plantean como explicación es que un aumento excesivo y rápido del IGF-1 al inicio del tratamiento con GH podría inducir una hipertrofia amigdalar y adenoidea que podría contribuir al desarrollo del SAOS. De hecho, se han descrito casos de pacientes con SPW que han desarrollado SAOS a las pocas semanas del inicio del tratamiento con GH, y que se resolvió disminuyendo la dosis, o suspendiendo el tratamiento. No obstante, se tratan de estudios observacionales en los que no se ha podido concluir que el SAOS ha sido debido al tratamiento con GH, o si formaba parte de la evolución natural de estos pacientes con SPW (30).

Por todo ello, se recomienda que los individuos con SPW completen un estudio de polisomnografía antes de comenzar la terapia con GH. De igual manera, aquellos individuos con SAHS u otra evidencia de obstrucción de las vías respiratorias superiores deben someterse a una evaluación otorrinolaringológica y, si se justifica, a una adenoamigdalectomía antes de iniciar el tratamiento con GH. También se recomienda que la terapia con GH no se inicie durante una enfermedad respiratoria aguda (32).

- Disminución de la densidad mineral ósea

En la edad pediátrica la GHR no tiene efecto conocido sobre la densidad mineral ósea (DMO), que es normal hasta la pubertad, pero en esta etapa empeora, posiblemente a causa del hipogonadismo.

La progresión incontrolada de la obesidad, el empeoramiento continuado del control glucémico a pesar del control de peso, fármacos antidiabéticos y un IGF-I normal, o un empeoramiento continuado de los trastornos respiratorios del sueño a pesar del control del peso, la amigdalectomía y la adenoidectomía y el IGF-1 normal, nos harían plantearnos el cese del tratamiento con GH (22), si bien es excepcional (18).

1.3 Tratamiento en adultos

En adultos, a diferencia de lo que ocurre en la población pediátrica, los beneficios de la continuación del tratamiento con GH tras el cierre epifisario no son tan evidentes, y están menos caracterizados que en la población infantil. Aun así, los estudios más recientes parecen corroborar la seguridad y efectividad del tratamiento en esta etapa (33,34).

Si se realiza dicha continuación del tratamiento, debe llevarse a cabo por endocrinólogos pediátricos y de adultos con experiencia y un enfoque de equipo multidisciplinar.

- Transición: tratamiento en adolescencia y edad adulta joven

Hasta ahora hay pocos datos publicados sobre el uso del tratamiento con hormona de crecimiento en adolescentes y adultos jóvenes con SPW.

El riesgo de complicaciones, los desafíos con el consentimiento para la terapia, la necesidad de anticoncepción en las mujeres con SPW y la monitorización apropiada son factores que deben ser considerados en este grupo de pacientes (35).

Cuando los pacientes con SPW alcanzan la edad adulta, algunos deben interrumpir el tratamiento con GH porque la mayoría no cumple los criterios de deficiencia de GH en el adulto.

Kuppens *et al* investigaron si esta interrupción del tratamiento con GH repercutía significativamente en la cognición de adultos jóvenes. Para ello, llevaron a cabo un estudio cruzado de dos años, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 25 adultos jóvenes con SPW. La intervención fue cruzada con placebo y GH (0,67 mg/m²/día), ambos durante 1 año.

En comparación con el tratamiento con GH, se vio que 1 año de placebo no asociaba deterioro cognitivo en los pacientes. Sin embargo, aquellos con un peor rendimiento

cognitivo tuvieron una mayor pérdida de puntos de CI durante el tratamiento con placebo en comparación con el tratamiento con GH. No obstante, el hallazgo de que 1 año de placebo no deteriora el funcionamiento cognitivo no excluye un deterioro gradual del funcionamiento cognitivo a largo plazo (36).

En un posterior análisis de los resultados, evaluando el impacto de la interrupción del tratamiento con GH sobre la composición corporal, estos autores demostraron que los adultos jóvenes con SPW tratados con GH que han alcanzado la edad adulta se benefician de la continuación del tratamiento con GH. La masa grasa aumenta durante el placebo, mientras que la GH frente al placebo resulta en una menor proporción de masa grasa y una mayor masa corporal magra. En definitiva, concluyeron que el tratamiento con GH mantiene la composición corporal mejorada sin preocupaciones de seguridad (37).

En cuanto al manejo de estos pacientes en etapa de transición, Tauber *et al* recomiendan continuar el tratamiento con GH en la edad adulta (tras el fin del crecimiento) si existe DGH (concentración de GH $< 6 \text{ ng/ml}$), con dosis iniciales de 0,6-1 mg/día, y disminuyendo progresivamente la dosis a 0,1-0,2mg/día, ajustando según efectos adversos y niveles de IGF-1 (se recomienda mantenerlos entre 0 y +2 DS). El seguimiento recomendado es cada 6 meses.

En aquellos adolescentes que no presentan DGH, pero en los que aumenta su IMC y porcentaje de grasa, o descienden los niveles de IGF-1, se aconseja retomar el tratamiento con GH (figura 4) (38).

Dicho seguimiento requiere una transición organizada entre los centros pediátricos y los pocos centros con experiencia en adultos con SPW. Tauber *et al* publicaron un estudio de cohortes en el que comparaban el manejo endocrino y los parámetros antropométricos y metabólicos de los pacientes con SPW, con o sin un seguimiento pediátrico óptimo y atención transitoria. Demostraron que una atención coordinada con cuidados pediátricos especializados y la transición a un equipo multidisciplinar de adultos, acostumbrado a gestionar discapacidades complejas, incluyendo problemas psiquiátricos, se asocia a un mejor estado de salud en adultos con SPW (39).

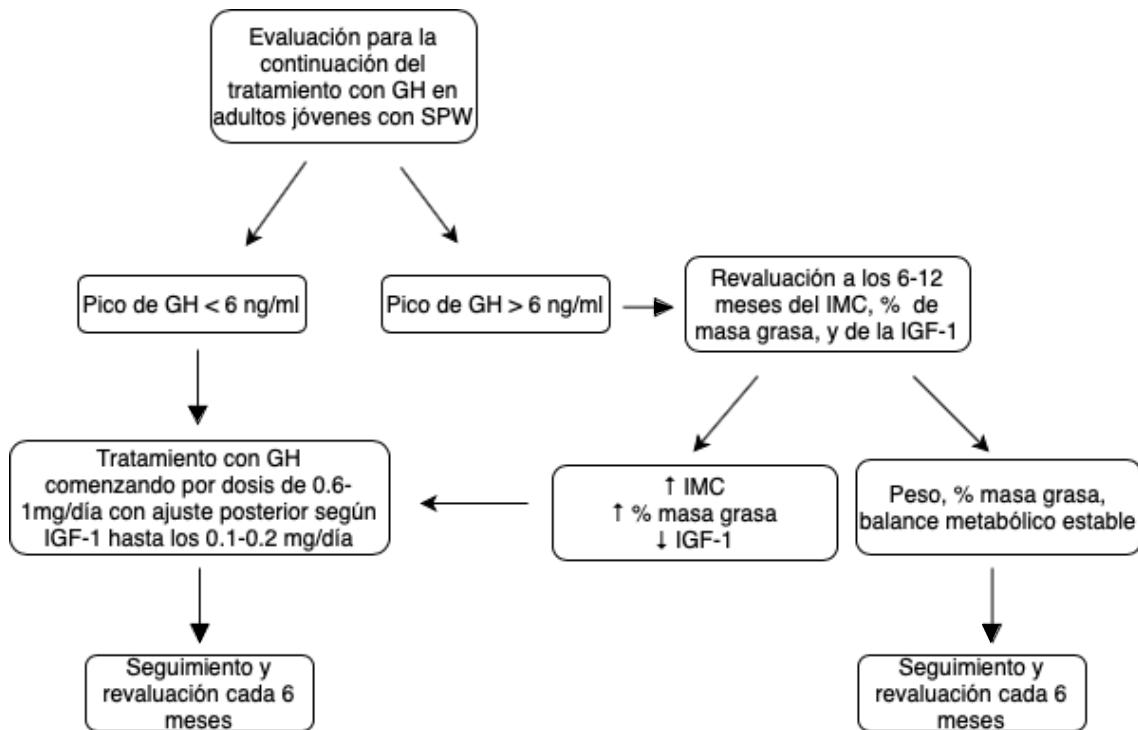


Figura 4. Algoritmo para la transición en pacientes con SPW para la continuación del tratamiento con GH en edad adulta.

- Beneficios y diferencias

A grandes rasgos, los beneficios observados durante la edad adulta son parecidos a los de la edad pediátrica. Sin embargo, existen algunas peculiaridades con respecto al tratamiento en niños, que se detallan a continuación.

En la edad adulta, el tratamiento con GH no modifica de forma significativa el IMC, la circunferencia abdominal, la razón cintura-cadera ni el metabolismo basal. Sí incrementa la masa magra y disminuye la grasa total. Estos cambios se mantienen durante la continuidad del tratamiento, pero el cese del mismo provoca un empeoramiento de la composición corporal (18).

Dado que la mala composición corporal está estrechamente relacionada con la alta incidencia de morbilidad cardiovascular observada en adultos con SPW, la mejora de la composición corporal podría reducir las complicaciones cardiovasculares en este grupo de pacientes vulnerables (40).

En el área cognitiva, la Ghr mejora la rapidez y agilidad mental, así como la capacidad de atención de forma continuada. En cambio, el cese del tratamiento produce un deterioro rápido en la función física y social de estos pacientes.

Opuestamente a lo que ocurre en niños, sí se han descrito en adultos intolerancias a la glucosa y diabetes tipo 2 (DM2) relacionados con el tratamiento. No obstante, esto se achaca en gran medida al incumplimiento del régimen dietético y de la actividad física durante la terapia con GHR.

A continuación, a modo de síntesis de lo anteriormente desarrollado, se exponen en la tabla 5 los aspectos más relevantes sobre el tratamiento con GHR en el SPW.

Tras la confirmación genética del diagnóstico del SPW, debe considerarse el tratamiento con rhGH
La prueba de estimulación de GH no es imprescindible para la terapéutica en bebés y niños con SPW
Los adultos con SPW deben tener una evaluación del eje GH/IGF antes del tratamiento con GHR
Antes de iniciar la terapia con GHR, los pacientes con SPW deben tener un diagnóstico confirmado genéticamente y una evaluación multidisciplinaria experta
Los criterios de exclusión para iniciar la GHR en pacientes con SPW incluyen obesidad severa, diabetes no controlada, apnea obstructiva del sueño severa no tratada, cáncer activo y psicosis activa
La escoliosis no debe considerarse una contraindicación al tratamiento con rhGH en pacientes con SPW
Los bebés y niños con SPW deben comenzar con una dosis diaria de 0,5 mg/m ² /día por vía subcutánea con ajustes posteriores hacia 1,0 mg/m ² /día cada 3-6 meses según la respuesta clínica y niveles de IGF-1
Los adultos con SPW deben recibir una dosis inicial de 0,1 a 0,2 mg/día y posteriormente ajustada según respuesta clínica, edad y los niveles de IGF-1
La selección de pacientes y la estrategia de dosificación no debe depender de la clase genética del SPW
Los niveles de IGF-1 deben mantenerse dentro de la parte superior del rango normal (1 a 2 DS) para individuos sanos y normales emparejados por edad
La monitorización del tratamiento debe abordar los beneficios y riesgos específicos del tratamiento en esta población y el impacto potencial de otras deficiencias hormonales
Los pacientes con SPW deben ser seguidos cuidadosamente para detectar potenciales efectos adversos durante el tratamiento con GH
El tratamiento con GH debe estar en el contexto de las intervenciones dietéticas, ambientales y de estilo de vida necesarias para el cuidado de todos los pacientes con SPW
El deterioro cognitivo no debe ser una barrera para el tratamiento con GHR

Tabla 5. Síntesis de la terapia con GHR en el SPW (21).

2. Nuevos enfoques terapéuticos

Recientemente se están llevando a cabo estudios tanto en ratones como en humanos investigando una variedad de potenciales terapéuticos, entre las que se incluyen moléculas implicadas en la vía de la ghrelina, diazóxido y oxitocina (41).

2.1 Oxitocina

La oxitocina es una potente hormona anoréxica relacionada con el control homeostático de la ingesta de alimentos, la saciedad y el equilibrio energético. Los estudios preclínicos han demostrado que la oxitocina aumenta la lipólisis y la oxidación de las grasas mediante la grasa visceral, la grasa hepática y los triglicéridos.

En los pacientes con SPW, se ha visto que los niveles plasmáticos de oxitocina están disminuidos, por lo que se hipotetiza que la interrupción de la señalización y la retroalimentación de la oxitocina juegan un papel en síntomas como la hiperfagia y ansiedad relativa a la alimentación.

Por todo ello, se está estudiando la administración de oxitocina para ayudar a conservar la masa muscular magra y a mantener un mayor gasto energético con la consiguiente pérdida de peso. Se necesitan más estudios para determinar si los efectos de la oxitocina en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal conducen a un mejor perfil metabólico en los seres humanos (42).

2.2 Diazóxido

El diazóxido se utiliza para tratar la hipoglucemia hiperinsulinémica. Se está investigando un preparado de acción prolongada (diazóxido de colina) para tratar la hiperfagia mediante la mejora de la sensibilidad a la leptina y a la insulina (42). Hasta la fecha, un ensayo clínico en fase 2 apunta que el diazóxido de colina disminuye los comportamientos relacionados con el apetito y la masa grasa en individuos con SPW (41).

2.3 Ghrelina

En cuanto a la ghrelina, se cree que la forma acilada está asociada con la hiperfagia y la obesidad, pero que la ghrelina no acilada, que actúa a través de una vía diferente, se opone a estos efectos orexigénicos. Un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de 47 individuos con SPW (de 12 a 50 años) mostró que AZP-531, un análogo de ghrelina sin acilo, mejoró las puntuaciones que evalúan los comportamientos de hiperfagia en el SPW. También hubo una mejora estadísticamente

significativa en las puntuaciones de apetito inmediatamente después del desayuno, pero no antes o 2 horas después de comer (41).

2.4 GLP-1 y ARGLP-1

Los agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y los agonistas del receptor de GLP-1 (ARGLP-1), como la exenatida y la liraglutida, se utilizan para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Los ARGLP-1 favorecen la pérdida de peso y la supresión del apetito. Los agonistas, cuando se utilizan en pacientes con SPW, demostraron una disminución de las puntuaciones de apetito, con efectos antidiabéticos, reducción del índice de masa corporal, mejora de la saciedad y disminución de la ghrelina sérica (42).

2.5 Agonistas del receptor de melanocortina-4

Las mutaciones heterocigotas y homocigotas del receptor de melanocortina-4 (RMC4) causan obesidad monogénica. El agonista del RMC4, también llamado setmelatonida o RM-493, aumenta el gasto energético en reposo en adultos obesos. Los ensayos recientes en pacientes obesos con mutaciones heterocigotas en el RMC4 y otras mutaciones a través de la señalización hipotalámica de la melanocortina, así como en individuos con SPW, parecen prometedores. Sin embargo, se completó un ensayo de fase II de este fármaco en el SPW, pero los datos no encontraron ningún beneficio (42).

CASO CLÍNICO: PACIENTE CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI

A continuación, se expone cronológicamente la evolución de una paciente, sus distintos motivos de consulta y cómo se abordaron sucesivamente, desde la primera sospecha diagnóstica hasta el momento actual de seguimiento.

Se trata de la primera hija de padres sanos no consanguíneos. En cuanto a antecedentes personales, el embarazo fue controlado en Consultas de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) a partir del 6º mes tras detectar polihidramnios y escasa motilidad fetal. Parto a las 37+1 semanas de gestación mediante cesárea programada por presentación de nalgas.

Peso al nacimiento: 2520g, talla 49 cm, perímetro cefálico 33cm. Apgar 9/10. Refolux inmediato y gasometrías normales.

Ingresa en Neonatología tras objetivar hipoactividad e hipotonía durante las 3 horas siguientes al nacimiento que permaneció en observación.

A la exploración física a su ingreso, cabe resaltar hipotonía e hiporreactividad con escasa movilidad espontánea. Facies peculiar con dolicocefalia, frente ligeramente abombada, nariz pequeña, boca en carpa, paladar ojival, hexadactilia en mano izquierda. Abundante tejido subcutáneo más llamativo en extremidades superiores e inferiores y cara. Consistencia blanda a la palpación de las extremidades. Llanto débil y poco mantenido al estímulo nociceptivo. Ausencia de reflejos del RN. ROT presentes y simétricos.

A lo largo del ingreso, persiste una depresión neurológica generalizada con hipotonía e hipoactividad marcada, que presenta desde el nacimiento. Precisa alimentación por SNG durante 10 días.

Resumen de pruebas complementarias:

- Hemograma: Hto 49,8%, Hb 16,8g/dl, leucocitos 13.300, fórmula normal.
- Proteína C reactiva: negativa. Hemocultivos: negativos.
- Serologías: Herpes simple y CMV: < 1/32. Toxoplasma negativo.
- Serología en LCR: determinación de DNA/RNA: Herpes simple, Varicela Zoster, CMV, Herpes 6 y Epstein-Barr: negativos.
- Estudio metabólico-neurológico: bioquímica, aminoácidos, amonio, lactato, Beta hidroxibutirato, ácidos grasos: no desviaciones patológicas.
- E.E.G.: disfunción encefálica persistente y poco expresiva en estos momentos.
- ECO transfontanelar, abdominal y de caderas: sin alteraciones.

En el momento del alta es capaz de realizar las tomas por succión. El peso al alta es de 2.800g

Los resultados del estudio genético, disponibles **al mes** del nacimiento, muestran un cariotipo normal. Mediante técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH), se mapea

la región 15q11-13 localizadora del Síndrome de Prader Willi y Síndrome de Angelman, con sondas de secuencia única D15S10 y SNRPN. Se descarta microdelección para los locus examinados, así como el mosaicismo presente en 1-2% de los pacientes.

De esta forma, quedó descartada en un principio nuestra hipótesis diagnóstica (Prader Willi) con más de un 70% de probabilidad.

Ante persistencia de sospecha clínica, a los **8 meses** de edad se decide repetir y ampliar el estudio genético de nuestra paciente, que demuestra patrón de metilación característico de SPW, así como microsatélites no informativos, por lo que se concluye que puede tratarse de una disomía uniparental o un defecto de la impronta epigenético. Es entonces cuando nuestra paciente es diagnosticada de **Síndrome de Prader Willi**. Desde entonces ha seguido controles en consulta de Endocrinología Pediátrica (ver tabla auxológica).

Sin embargo, el estudio definitivo se llevó a cabo en noviembre de 2018, cuando se decide volver a repetir el estudio genético en otro centro, dada la posibilidad de investigar 4 microsatélites en la región 15q11q13 y 3 externos, que nunca fueron estudiados en la paciente. El estudio se lleva a cabo mediante la técnica MS-MLPA (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification), y revela un **defecto de la impronta epigenético (esporádico)**. Se concluye que el riesgo de tener otro hijo afecto es bajo (<1%).

A los **9 meses** recibe tratamiento quirúrgico por parte de Traumatología Infantil con motivo de hexadactilia de mano izquierda. Se realiza bajo anestesia general resección del 5º dedo supranumerario y plastia de piel.

Desde los **12 meses**, recibe anualmente un seguimiento del desarrollo intelectual en el Centro Andrea Prader mediante estándares longitudinales del desarrollo psicomotor e intelectual de otros niños de su edad, propios del centro evaluador.

Se adjunta un cuadro resumen de la evolución de los resultados a lo largo de los años en DS.

Pruebas realizadas:

- Escala de Desarrollo de la 1^a Infancia (Brunet-Lézine), a los 12, 18 y 24 meses

Edad	Cociente desarrollo	Centro Andrea Prader (DS)
12 meses, 5 días	75	-3.6 DS
17 meses, 29 días	72	-4.3 DS
23 meses, 26 días	70	-4.2 DS

- Escala McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad para Niños (MSCA) a los 5 y 6 años

Edad (años)	Índice General Cognitivo (IGC)	Centro Andrea Prader (DS)
5	72	-2.9 DS
6	73	-3 DS

- Escala de Inteligencia de Weschsler para Niños (WISC), de 7 a 10 años

Edad (años)	CI verbal	Centro A.P. (DS)	CI manipulativo	Centro AP (DS)	CI total	Centro AP (DS)
7	72	-2 DS	59	-3.8 DS	61	-3.5 DS
8	73	-2.1 DS	67	-3 DS	67	-2.7 DS
9	69	-2.5 DS	60	-3.8 DS	60	-3.8 DS
10	59	-2.9 DS	65	-3.6 DS	56	-3.8 DS

Como puede apreciarse en las valoraciones anteriores, nuestra paciente obtiene unos resultados inferiores a la media de su grupo de edad, encontrándose su CI en torno a 3-4 DS por debajo de la media.

En la primera infancia presenta un retraso motor grueso por su hipotonía, y retraso del desarrollo del lenguaje. En la infancia, el retraso es menos evidente, y va empeorando progresivamente con la edad, llegando a requerir finamente educación especial y adaptación curricular significativa.

Las principales dificultades cognitivas residen en la atención y concentración, escasa memoria inmediata, conceptos abstractos y resolución de problemas; rigidez en el aprendizaje, procesamiento de la información y adaptación a cambios.

A los **2 años y 1 mes**, se realiza se realiza estudio polisomnográfico nocturno con EEG y poligrafía, con los siguientes resultados:

- Índice apnea-hipopnea: 2,89
- Saturación O2 mínima: 81%
- CO2 espiratorio final máximo: 56 mmHg
- Eventos respiratorios de tipo obstructivo con importante repercusión gasométrica, así como desaturaciones aisladas.

El estudio fue indicativo de SAOS.

A los **2 años y medio** inicia la marcha y emite sus primeras palabras.

A los **2 años y 8 meses** de edad, es intervenida quirúrgicamente bajo anestesia general de hipertrofia adenoidea y otitis serosa, procediéndose a legrado de adenoides y paracentesis de ambos oídos.

A los **3 años y 5 meses** de edad, se realiza estudio de SAOS con los siguientes resultados:

- Índice apnea-hipopnea: < 1
- Saturación O2 mínima: 93%
- CO2 espiratorio final máximo: < 52 mmHg

Por lo que se descarta existencia SAOS en ese momento.

A los **3 años y 8 meses** de edad, comienza tratamiento con GH (*Genotropin*). En todo momento, buen control de crecimiento.

Con **5 años**, aparecen primeras conductas de tricotilomanía, y es controlada en Unidad de Salud Mental Infantojuvenil. En los años sucesivos, precisa múltiples ingresos y visitas al Servicio de Urgencias por cuadros de dolor abdominal tras ingesta masiva de pelo.

Se le realiza una polisomnografía de control a los **8 años** de edad, en la que se descarta SAOS.

Desde los **9 años**, presenta obesidad con hiperfagia coincidiendo con momentos de mayor ansiedad. La tricotilomanía empeora, la paciente ingresa varias ocasiones para distintos tratamientos farmacológicos, con mala respuesta. Se probó lisdexamfetamina, que le produjo inquietud, taquicardia y distonías; fluoxetina, con efecto rebote y aumento de inquietud; con sertralina no se describen efectos positivos ni negativos; clonazepam; placebo; aripiprazol con aumento de inquietud.

A los **10 años** recibe intervención quirúrgica por oftalmología infantil de estrabismo convergente de ambos ojos, diagnosticado en los primeros años de vida. Se practica retroinserción del recto medial (RM) a 11mm del limbo en el ojo derecho y a 10mm del ojo izquierdo.

En la adolescencia, presenta escoliosis leve, sin indicación de tratamiento quirúrgico. Menarquia a los **13 años y 9 meses**. Desde entonces en amenorrea.

Ante empeoramiento conductual y coincidiendo con el desarrollo puberal, a la edad de **13 años**, se solicita valoración por centro de referencia en trastornos conductuales en SPW (Hospital Parc Taullí de Sabadell).

Con **14 años y 4 meses** de edad, acude a revisión en centro de referencia de SPW (Sabadell).

Se encuentra en tratamiento con Genotonom 1,6 mg/dl (esta dosis fue la máxima que ha recibido, pues se ha ido aumentando según peso y tolerancia, desde 0,4mg/dl, dosis con la que se inició el tratamiento a los 3 años y 8 meses de edad).

No asocia trastornos del metabolismo de la glucosa.

Importante hiperfagia, no se enfada al acabar de comer. Sí conflicto al inicio. Se comenta la posibilidad de ensayos para la hiperfagia, a valorar diazóxido.

Se propone interrumpir la GH y reevaluar para iniciar la dosis adulta.

A los **14 años y 10 meses** de edad, se realiza test pico GH (estimulación): 0,07 ng (<0.6 ng/ml) por lo que se solicita continuación del tratamiento al comité con GH a dosis 0.6 mg/día (dosis de adultos).

Cuando la paciente **tiene 15 años**, se solicita estudio de sueño para valorar inicio de terapia con GH a dosis de adulto. Se descarta en dicho estudio complementario la presencia de SAOS.

Con **15 años y 10 meses** de edad, se reanuda tratamiento con GH en dosis de adultos: se pauta GH 0,6mg/día. Hasta la fecha actual, buena tolerancia de tratamiento, si bien el control de peso no está siendo exitoso, debido en gran parte a las conductas de hiperfagia que asocia nuestra paciente.

TABLA AUXOLÓGICA

Fecha	Edad	Talla en cm (DS)	Peso en kg (DS)	IMC en kg/m ² (DS)
28/01/2005	0 días	49 (-0.25 DS)	2,520 (-1.61 DS)	10,5 (-2.11 DS)
21/11/2005	9 meses y 24 días	69,5 (-0.72 DS)	9,850 (+0.75 DS)	20,39 (+1.84 DS)
20/07/2006	1 año y 5 meses	81 (+0.11 DS)	14,2 (+2.45 DS)	21,64 (+3,24 DS)
11/12/2006	1 año y 10 meses	87,9 (+0.84 DS)	15,3 (+2.32 DS)	19,8 (+2.22 DS)
12/04/2007	2 años y 2 meses	86,4 (-0.68 DS)	15,6 (+1.81 DS)	20,9 (+3.36 DS)
26/11/2007	2 años y 9 meses	92,5 (-0.44 DS)	15,9 (+1.03 DS)	18,58 (+1.99 DS)
29/05/2008	3 años y 4 meses	93,4 (-1.18 DS)	16,2 (+0.49 DS)	18,57 (+1.73 DS)
01/09/2008 (inicio GH)	3 años y 8 meses	95,1 (-1.21 DS)	17,1 (+0.6 DS)	18,91 (+1.84 DS)
31/08/2009	4 años y 7 meses	105,4 (-0.38 DS)	16,1 (-0.78 DS)	14,49 (-0.81 DS)
30/09/2010	5 años y 8 meses	112,7 (-0.35 DS)	22 (+0.31 DS)	17,32 (+0.67 DS)
24/10/2011	6 años y 8 meses	119,8 (-0.22 DS)	26,8 (+0.65 DS)	18,67 (+0.99 DS)
16/12/2012	7 años y 10 meses	127,1 (-0,13 DS)	31,8 (+0,67 DS)	19,69 (+0.94 DS)
30/01/2014	9 años y 0 meses	134,8 (+0.1 DS)	38,8 (+0.88 DS)	21,35 (+1,16 DS)
16/12/2014	9 años y 10 meses	139 (+0.03 DS)	42,1 (+0.81 DS)	21,79 (+1.08 DS)
1/12/2015	10 años y 10 meses	145,1 (-0.04 DS)	48,4 (+0.82 DS)	22,99 (+1.06 DS)
12/12/2016	11 años y 10 meses	150,4 (-0.13 DS)	55,7 (+1.15 DS)	24,62 (+1.54 DS)
22/12/2017	12 años y 10 meses	154,6 (-0.32 DS)	62,4 (+1.08 DS)	26,11 (+1.39 DS)
21/01/2019	13 años y 11 meses	158 (-0.39 DS)	73,3 (+1.95 DS)	29,36 (+2.42 DS)

13/04/2021	16 años y 2 meses	158 (-0.81 DS)	91 (+3,16 DS)	36.45 (+4.45 DS)
------------	-------------------	----------------	---------------	------------------

3 años y 8 meses: comienzo del tratamiento con GH.

*Las DS para los cálculos antropométricos se han obtenido a partir de Carrascosa *et al*, 2010.

En nuestra paciente, vemos cómo a raíz del tratamiento con GH, mantiene un IMC mejor controlado, pues pasa de +2 y +3 DS en los meses previos al tratamiento a aproximadamente +1 DS a partir de dicha terapia, salvo en los dos últimos controles.

Además, la talla se mantiene en torno a -0.3 y +0.3 DS una vez iniciada la terapia con GH, y anteriormente a esta terapia, presentaba mayores DS.

Con respecto al peso, no es tan fácil de evaluar la actuación de la GHR en esta variable, dado que también depende sustancialmente del control alimentario y del ejercicio. Así, vemos que en los meses previos a la terapia, presentaba menores DS que en los primeros controles, posiblemente por la estricta intervención por parte de los padres. A partir del tratamiento con GH, mantiene el peso en torno a +1 DS, lo que implica un control favorable en el contexto de nuestra paciente.

Las gráficas de crecimiento por talla, peso e IMC vienen recogidas en el anexo III.

DISCUSIÓN

A lo largo de esta revisión bibliográfica, se han abordado varios puntos que en las últimas décadas han sido motivo de discrepancia en la literatura, habiendo incluso evidencia contradictoria en algunos casos. A continuación, se discuten los cuatro aspectos más “polémicos” y cambiantes en cuanto al tratamiento con GH en el SPW: edad de inicio, la muerte súbita como efecto adverso más alarmante, efectos del tratamiento en la cognición y en el comportamiento, y la transición entre edad pediátrica-adolescencia y edad adulta joven.

Con respecto a la **edad de inicio del tratamiento**, cada vez hay mayor evidencia disponible que respalda un comienzo de la terapia lo más precoz posible.

En las directrices de consenso para la terapia con GH del Taller de la Sociedad de Investigación de la Hormona del Crecimiento de 2011 no se llegó a un acuerdo sobre la edad recomendada de inicio de la GH, si bien los ponentes coincidieron en los beneficios del tratamiento antes de la instauración de la obesidad, que a menudo ocurre en torno a los dos años de edad. Incluso hay expertos que son partidarios de un comienzo todavía más temprano, y defienden la terapia con GH desde los 4-6 meses de edad.

Algunos ejemplos de investigaciones en la línea de estas aseveraciones son las publicadas por el equipo de Carrel, de Festen y de Corripio:

El grupo de Carrel *et al* demostraron que los pacientes que recibieron tratamiento con GH antes de los 18 meses de edad presentaban una mejora en la movilidad significativamente mayor que los controles emparejados, mientras que los pacientes que tenían más de 18 meses de edad cuando iniciaron el tratamiento con GH no mostraron ningún efecto en la movilidad (43).

Festen *et al*, en un estudio aleatorizado, encontraron que el desarrollo motor mejoró significativamente durante el primer año de estudio en el grupo de GH frente al grupo de control, particularmente en niños con una edad de desarrollo inicialmente inferior (44).

Corripio *et al*, en un estudio prospectivo de 14 pacientes con SPW menores de 2 años, mostraron que el tratamiento precoz con GH es seguro y que asocia beneficios en la composición corporal. Se encontraron diferencias significativas en la mediana de edad de inicio de la marcha entre los seis pacientes que comenzaron el tratamiento con GH antes de la edad de 15 meses y los ocho pacientes restantes que comenzaron el tratamiento más allá de los 15 meses (24).

Este grupo de investigación también ha publicado un estudio de cohortes, analizando las diferencias cognitivas y adaptativas entre pacientes que recibieron tratamiento con

GH antes de los 2 años de edad, y pacientes que recibieron tratamiento posteriormente a los 2 años.

En este estudio, el grupo que recibió GH más precozmente obtuvo puntuaciones más altas y estadísticamente significativas en el cociente intelectual total, el índice de capacidad general y el comportamiento adaptativo general, en comparación con el grupo sin tratamiento temprano (28).

Hallazgos como éstos son especialmente importantes pues ponen de manifiesto la importancia de un tratamiento iniciado precozmente. Sin embargo, existen limitaciones gubernamentales/sanitarias en relación con la edad de inicio del tratamiento con GH, lo que dificulta enormemente su administración temprana, siendo el comienzo del tratamiento a los 2-4 años de edad en muchos pacientes. Por todo ello, sería oportuno valorar modificar las limitaciones existentes a favor de la anticipación de esta terapia e individualizar la edad de inicio en cada paciente.

Con respecto al **tratamiento con GH y sus efectos cognitivos**, existe evidencia que apoya que el tratamiento con GH evita el deterioro en pacientes con SPW en el razonamiento verbal abstracto y en las habilidades visoespaciales, que sí ocurriría en ausencia de dicho tratamiento. También se ha demostrado aumentos en estas habilidades y en el CI total. Se sabe que estos beneficios cognitivos no aparecen hasta después de 4 años desde el inicio del tratamiento (28) y se mantienen estables hasta al menos 1 año después de la finalización del tratamiento con GH, tal y como demostraron Kuppens *et al* (36).

En contraposición a estos últimos estudios que mostraban beneficios cognitivos con el tratamiento, el equipo de investigación de Luo *et al* han publicado recientemente un meta-análisis en el que no se pudo demostrar que el tratamiento con GH aporta beneficios a nivel del desarrollo conductual y cognitivo, pero sí se demostró mejora en el desarrollo de la función motora.

En este estudio se analizaron 10 ensayos controlados aleatorizados que incluían a 302 participantes en total.

Varias revisiones sistemáticas ya habían reportado evaluaciones de resultados cognitivos, conductuales y motores de índole cualitativa. No obstante, este meta-análisis ha sido el primero en realizar una síntesis estadística cuantitativa que evalúa los efectos en el desarrollo cognitivo, conductual y motor tras el tratamiento con GH en niños con SPW en comparación con los niños de control (29).

A pesar de los resultados de este meta-análisis, hay que tener en consideración que existen otras esferas cognitivas, como el lenguaje, el vocabulario y la memoria, que en este estudio no fueron específicamente evaluadas dada la mayor dificultad y

subjetividad que ello conlleva. Lo que fue analizado fue fundamentalmente la cognición general y el CI, tal y como se llevaba a cabo en los ECAs que integran este meta-análisis. También es interesante resaltar que el número de ensayos incluidos y el tamaño muestral de éstos fueron pequeños. Asimismo, se debe tener en cuenta que los estudios que se seleccionaron para este meta-análisis tienen distintas duraciones de seguimiento, desde los 6 meses hasta los 4 años. Tan solo uno de ellos tiene una duración superior a 4 años de tratamiento, y como los efectos cognitivos aparecen a partir de los 4 años, es probable que el beneficio de la terapia con GH a largo plazo no se vea reflejada en los resultados extraídos.

También existe controversia en la literatura sobre los **efectos conductuales y psicológicos** del tratamiento con GH.

A diferencia de los cognitivos, los beneficios conductuales aparecen antes, usualmente a partir de los de 2 años de tratamiento, pero el comportamiento empeora tras sólo 6 meses desde la suspensión del tratamiento.

Lo *et al* investigaron el efecto del tratamiento con GH en el comportamiento de niños con SPW durante un ensayo aleatorio de 2 años y durante 8 años de tratamiento continuo con GH. No se encontraron diferencias significativas en el comportamiento entre los niños tratados con GH en comparación con los controles no tratados con SPW. Es decir, no se pudo demostrar una mejora en el comportamiento, pero tampoco se vio deterioro del mismo en el seguimiento de estos pacientes, como normalmente se ve con el tiempo si no han recibido tratamiento con GH, lo cual podría ser otro argumento a favor de dicha terapia (45).

Posiblemente, no se pudo demostrar mejoría conductual en estos pacientes dada la importante subjetividad a la que está sometida la recogida de datos, pues los padres debían puntuar el comportamiento de sus hijos a partir de escalas indicando si cierto comportamiento ocurría a menudo, a veces o nunca en su hijo.

Uno de los apartados más discutidos y que puso en alerta a la comunidad científica fue la presunta relación entre la **terapia con GH y la muerte súbita** en pacientes con SPW.

Por lo general, el tratamiento con GH es bien tolerado y los efectos adversos son escasos, en su mayoría leves, y excepcionalmente requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, se reportaron varios casos de muerte súbita tras un año del tratamiento con GH, en concreto poco después de la iniciación del mismo, y se planteó la hipótesis de que esto era un posible efecto secundario del tratamiento (28).

El grupo de investigación de Tauber *et al* analizaron las diferencias en las causas de la muerte entre niños con SPW en terapia con GH y niños que no recibieron tratamiento.

Identificaron 64 niños con SPW que habían muerto, de los cuales 28 habían recibido tratamiento con GH. Las infecciones respiratorias fueron la causa más común de muerte en ambos grupos, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con GH y los no tratados, con respecto a la causa de la muerte, la prevalencia de la obesidad y la apnea del sueño.

Aun así, un hallazgo interesante fue que el 75% de las muertes en el grupo tratado con GH se dieron en los primeros 9 meses tras el inicio de la terapia con GH, por lo que este primer periodo debería ser considerado de alto riesgo.

Se postula que esto se debe a que el inicio del tratamiento con GH provoca un incremento rápido y excesivo del IGF-1, que causa hipertrofia amigdalar y adenoidea y a su vez esto podría contribuir al desarrollo del SAHS, principal mecanismo subyacente de la muerte súbita.

De hecho, se han descrito casos de pacientes con SPW que han desarrollado SAHS a las pocas semanas del inicio del tratamiento con GH, y mejoró disminuyendo la dosis, o suspendiendo el tratamiento (30).

A pesar de ello, se debe remarcar que se tratan de estudios observacionales en los que no se ha podido concluir que el SAHS ha sido debido al tratamiento con GH, o si lo hubieran desarrollado igualmente en ausencia de terapia con GH.

En cuanto a la **transición del tratamiento entre la adolescencia y la edad adulta joven**, no hay recomendaciones estandarizadas sobre el tratamiento con GH en adultos jóvenes o adolescentes que han completado el crecimiento.

Hay evidencia que habla sobre un empeoramiento del IMC tras interrumpir el tratamiento con GH, y su mejoría tras reanudar dicho tratamiento. Estos hallazgos irían a favor de continuar el tratamiento en la edad adulta joven independientemente de si existe déficit de hormona de crecimiento o no en los pacientes.

En Francia, en el Hospital de referencia para el SPW, el equipo de Tauber *et al* recomiendan continuar el tratamiento con GH en la edad adulta si existe DGH y ajustar la dosis según efectos adversos y valores de la IGF-1, reevaluando cada 6 meses.

Ahora bien, también son partidarios de retomar el tratamiento con GH en aquellos adolescentes que no presentan DGH, pero en los que aumenta su IMC y porcentaje de grasa (38).

Por último, cabe resaltar algunos aspectos del **caso de la paciente** cuya historia clínica fue revisada.

El diagnóstico de SPW fue algo tardío (8 meses de edad), pues inicialmente el estudio genético que se llevó a cabo en el primer mes de vida descartó la microdelección (el mecanismo más frecuente asociado a este síndrome). Ante la persistencia de la

sospecha clínica, se decidió ampliar y repetir el estudio, siendo éste compatible con el SPW, pues se descubrió un defecto de la impronta epigenético.

La edad de inicio con GH fue 3 años y 8 meses, más tardía que las recomendaciones actuales. Previamente al comienzo con dicho tratamiento, se estudió la presencia de SAOS, que fue confirmado en el estudio polisomnográfico a los 2 años de edad. Por ello, se realizó adenoidectomía, con el objetivo de reducir el riesgo de hipertrofia amigdalar y apneas, principales factores que se consideran causantes de la muerte súbita, de acuerdo a las recomendaciones previas al tratamiento con GH.

Nuestra paciente presentó una evolución favorable en cuanto a la talla e IMC, si bien el CI total no mejoró.

Al comienzo de la adolescencia, en torno a los 12-13 años, nuestra paciente presentó peores controles (mayores DS en IMC) que achacamos en gran medida al empeoramiento del trastorno conductual que ésta atraviesa entonces.

A los 14 años de edad, cuando alcanzó la talla adulta, se interrumpió el tratamiento con GH. Al suspender dicho tratamiento, el IMC de nuestra paciente aumentó considerablemente en los siguientes meses. Esto habla a favor de la necesidad de continuar el tratamiento con GH en la edad adulta, para mantener mejores controles de IMC.

Por ello, cuando la paciente tiene 15 años, se planteó la posibilidad de reanudar dicho tratamiento, a dosis de adultos. Previamente, se descartó la existencia de SAOS y se realizó un test de estimulación con GH que reveló DGH, por lo que a los 16 años volvió a recibir GH.

CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento con GHr es seguro y eficaz en el SPW y debe comenzarse una vez confirmado el diagnóstico mediante test genético, si bien requiere una estrecha monitorización y seguimiento clínico de los pacientes.
- 2) La tendencia actual, en base a la evidencia más reciente, es empezar el tratamiento lo más precozmente posible, no siendo obligatorio esperar hasta los 2 años de edad, y siempre de manera individualizada.
- 3) Los beneficios que aporta la GH en niños con SPW son numerosos y están bien documentados, sobre todo en la composición corporal y el rendimiento físico. En relación a la cognición y el desarrollo psicomotor, la mayoría de autores reportan beneficios a largo plazo.
- 4) No existe evidencia de mayor mortalidad en pacientes con SPW que reciben tratamiento con GH.
- 5) El tratamiento con GH en la edad adulta se recomienda si existe déficit de GH asociado. Sin embargo, la evidencia en adultos es limitada y se requieren estudios a largo plazo controlados para obtener evidencia definitiva de la seguridad y efectividad.
- 6) El tratamiento del SPW es multidisciplinar, ya que además de la GH, existen otros pilares del tratamiento que son fundamentales, como la atención temprana y estimulación psicomotriz, las intervenciones sobre la nutrición y el estilo de vida, así como el abordaje psicoconductual y el tratamiento de las comorbilidades asociadas.
- 7) Existen nuevas líneas de investigación sobre alternativas terapéuticas en el SPW, entre las que destacan la oxitocina, para mejorar el control del apetito, el peso y las habilidades sociales; los análogos de la ghrelina no acetilada, para la reducción de la hiperfagia; y el uso de análogos del péptido similar al glucagón, para el tratamiento del exceso de peso y la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. Postgrad Med J. 2006;82(963):24-30.
2. García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2010*. Madrid: Ex-libris Ediciones; 2010. p.55-64.
3. Rojo Portolés MP, Carcavilla Urquí A, Patón García-Donas MC, Aragonés Gallego A. Tratamiento con hormona de crecimiento: Indicaciones y aspectos prácticos para la consulta de Atención Primaria. Form Act Pediatr Aten Prim. 2015; 8(3):127-34.
4. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(6):749-55.
5. Ramon-Krauel M. Síndrome de Prader-Willi. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2018;9(3): 31-6.
6. Salvatoni A, Nosetti L, Salvatore S, Agosti M. Benefits of multidisciplinary care in Prader-Willi syndrome. Expert Rev Endocrinol Metab. 2021;16(2):63-71.
7. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev. 2019;15(4):207-44.
8. Yang X. Growth hormone treatment for Prader-Willi syndrome: A review. Neuropeptides. 2020;83:102084.
9. Rocha CF, Paiva CL. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. Genet Mol Res. 2014;13(1):2290-8.
10. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012;14(1):10-26.
11. Diene G, Postel-Vinay A, Pinto G, Polak M, Tauber M. Le syndrome de Prader-Willi. Annales d'Endocrinologie. 2007;68: 129-37.
12. Butler MG, Sturich J, Myers SE, Gold JA, Kimonis V, Driscoll DJ. Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype? J Assist Reprod Genet. 2009;26(8):461-6.

13. Deest M, Jakob MM, Seifert J, Bleich S, Frieling H, Eberlein C. Sertraline as a treatment option for temper outbursts in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(3):790-7.
14. Passone CBG, Pasqualucci PL, Franco RR, Ito SS, Mattar LBF, Koiffmann CP, et al. Prader-Willi syndrome: What is the general pediatrician supposed to do? - A Review. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):345-52.
15. Abdilla Y, Andria Barbara M, Calleja-Agius J. Prader-Willi Syndrome: Background and Management. *Neonatal Netw*. 2017;36(3):134-41.
16. Kim SJ, Cho SY, Jin DK. Prader-Willi syndrome: an update on obesity and endocrine problems. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;26(4):227-36.
17. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med*. 2017;19(6):635-42.
18. Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(4):229-36.
19. Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(3):223-34.
20. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):785-94.
21. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):1072-87.
22. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93 (11):4183-97.
23. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) humano. Madrid; 2021.

24. Corripio R, Tubau C, Calvo L, Brun C, Capdevila N, Larramona H, et al. Safety and effectiveness of growth hormone therapy in infants with Prader-Willi syndrome younger than 2 years: a prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(8):879-84.
25. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:919–25.
26. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(1):64- 74.
27. Lo, S.T., Festen, D.A.M., Tummers-de Lind van Wijngaarden, R.F.A., Collin, P.J.L., Hokken-Koelega, A.C.S., 2015a. Beneficial effects of long-term growth hormone treatment on adaptive functioning in infants with Prader-Willi Syndrome. *Am. J. Intellectual Dev. Disabil.* 120, 315–27.
28. Ayet-Roger A, Joga-Elvira L, Caixàs A, Corripio R. Cognitive and Adaptive Effects of Early Growth Hormone Treatment in Prader-Willi Syndrome Patients: A Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11(6):1592.
29. Luo Y, Zheng Z, Yang Y, Bai X, Yang H, Zhu H, et al. Effects of growth hormone on cognitive, motor, and behavioral development in Prader-Willi syndrome children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2021;71(2):321-30.
30. Tan HL, Urquhart DS. Respiratory Complications in Children with Prader Willi Syndrome. *Paediatr Respir Rev.* 2017;22:52-9.
31. Salvatoni A, Squillace S, Calcaterra L. Long-term side effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(4):369-75.
32. Gillett ES, Perez IA. Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases.* 2016 8;4(3):23.
33. Frixou M, Vlek D, Lucas-Herald AK, Keir L, Kyriakou A, Shaikh MG. The use of growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(4):645-55.
34. Pellikaan K, Rosenberg AGW, Davidse K, Kattentidt-Mouravieva AA, Kersseboom R, Bos-Roubos AG, et al. Effects of Childhood Multidisciplinary Care and Growth Hormone

Treatment on Health Problems in Adults with Prader-Willi Syndrome. *J. Clin Med.* 2021;10(15):3250.

35. Lucas-Herald AK, Perry CG, Shaikh MG. Review of growth hormone therapy in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *Exp Rev Endocrinol Metab.* 2015;10(2):259-67.
36. Kuppens RJ, Mahabier EF, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):153.
37. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, et al. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4110-6.
38. Tauber M, Diene G, Molinas C. Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018;16(Suppl 1):91-9.
39. Paeppegaey AC, Coupaye M, Jaziri A, Ménesguen F, Dubern B, Polak M et al. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect.* 2018;7(5):663-72.
40. Rosenberg AGW, Passone CGB, Pellikaan K, Damiani D, van der Lely AJ, Polak M, et al. Growth Hormone Treatment for Adults With Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(10):3068-91.
41. Harris RM, Stafford DEJ. Prader Willi syndrome: endocrine updates and new medical therapies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(1):56-62.
42. Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(3):223-34.
43. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1131–6.
44. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:919–25.
45. Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a

randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2015;24(9):1091-101.

ANEXOS

Anexo I: Pautas e indicaciones aprobadas por el Comité Asesor de la Hormona de Crecimiento en España para el tratamiento con GH en el SPW.



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

IV. Síndrome de Prader-Willi (SPW)

A. Criterios de Inclusión

1. Diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi, demostrado mediante estudio genético molecular (adjuntar fotocopia).
2. Determinaciones analíticas:
 - 2.1. T4 libre y TSH.
 - 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
 - 2.3. Hemoglobina glicosilada.
 - 2.4. Test de tolerancia a la glucosa.
 - 2.5. Perfil lipídico.
3. Edad igual o superior a 2 años.
4. Estudio de composición corporal (preferiblemente Densitometría – DEXA).
5. Estudio radiológico de la columna dorso lumbar póstero-anterior.
6. Estudio de ORL.
7. Polisomnografía.

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Enfermedad crónica o sistémica no controlada.
3. Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.
4. Escoliosis $\geq 20^\circ$ en el momento del diagnóstico.
5. Hipertrofia obstructiva amígdalo-adenoidea



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

6. Alteración del estudio de polisomnografía que sugiera apnea del sueño.
7. Aquellos casos en los que la maduración ósea no justifique el beneficio de tratamiento.

C. Dosis recomendada

El cálculo de la dosis en esta patología se efectuará, únicamente, referida a la superficie corporal.

Inicial:

mg/m ² /día sc
0.5 – 1.0

Dosis máxima: 2,7 mg/día

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

Se valorará anualmente la eficacia del tratamiento, tanto en la dinámica del crecimiento como en la composición corporal.

1. Criterios auxológicos (adjuntar “Gráfica de crecimiento”).

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas.

- 2.1. T4 libre y TSH.
- 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
- 2.3. Hemoglobina glicosilada.



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Comité Asesor de la hormona de crecimiento
y sustancias relacionadas

2.4. Test de tolerancia a la glucosa.

2.5. Perfil lipídico.

3. Composición corporal y comparación con la previa.

4. Estudio radiológico de la columna dorso-lumbar póstero-anterior.

E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación

- *Genotonorm Miniquick®* y *Genotonorm Kabipen®*
- *Omnitrope®*

Anexo II: Hallazgos de los ensayos clínicos sobre el tratamiento con GH en el SPW desde 2011 hasta 2019 (8).

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
Sode-Carlsen <i>et al</i> , 2011	2 años de un estudio abierto	43 adultos (24 mujeres/19 hombres, de entre 16 y 42 años)	No especificado	0,61 mg/día (rango 0,2-1,6)	La composición corporal mejoró; el volumen muscular de los muslos aumentó mientras que el volumen de grasa subcutánea abdominal disminuyó. La masa corporal magra mejoró, mientras que la masa grasa disminuyó.	Se mantienen los efectos beneficiosos conocidos del tratamiento con GH sobre la composición corporal en el SPW.
Colmenares <i>et al</i> , 2011	3 años de un estudio de cohorte prospectivo	36 niños de 1 a 15 años (10 hombres 18 mujeres)	14 con una delección, 13 con UPD y 9 con una prueba de metilación positiva.	0,033 mg/kg/día, 6 días por semana	La masa corporal magra aumentó significativamente durante cada año de tratamiento. La grasa corporal total disminuyó, la DMO permaneció sin cambios durante el tratamiento. El IGF-1 y el HOMA-IR aumentaron, y la intolerancia a la glucosa mejoró. El perfil lipídico mejoró.	El tratamiento con GH en niños con SPW tiene múltiples efectos beneficiosos sobre el crecimiento y la composición corporal.
Sode-Carlsen <i>et al</i> , 2012	12 meses en un ensayo doble ciego y 2 años en abierto	46 sujetos con SPW (25 mujeres, 21 hombres) y 22 adultos sanos (11 mujeres y 11 hombres)	No especificado	No especificado	La grasa total, visceral, subcutánea abdominal y la del muslo disminuyeron. El músculo del muslo y la masa corporal magra aumentaron.	La GH beneficia la composición corporal.
Siemensma <i>et al</i> , 2012	2 años de ensayo controlado aleatorizado y 4 años de	50 niños prepúberes de 3,5 a 14 años	20 con delección, 19 con disomía uniparental, 2 con defecto de impronta y 6 desconocidos	Genotropin ~0,033 mg/kg/día	La media de las puntuaciones de todas las subpruebas y la media de las puntuaciones del CI total se mantuvieron similares en los niños tratados con GH, mientras que	El tratamiento con GH beneficia el funcionamiento cognitivo en niños con SPW, especialmente

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
	estudio longitudinal				disminuyeron y fueron más bajas en los controles no tratados. Después de 4 años de tratamiento con GH, las puntuaciones medias en las subpruebas de similitudes y diseño de bloques fueron significativamente más altas que al inicio.	en los subtipos de disomía uniparental.
Reus <i>et al</i> , 2013	6 meses de ensayo controlado aleatorizado de GH y entrenamiento físico durante 2 años	22 infantes	10 con delección, 9 con disomía uniparental y 3 desconocidos	Genotropin ~0,035 mg/kg/día	El rendimiento motor mejoró en los niños con el tratamiento con GH y el entrenamiento físico.	El tratamiento con GH potenció los efectos del entrenamiento físico específico de los niños sobre el desarrollo motor.
Butler <i>et al</i> , 2013	Estudio no controlado de 2 años (GH sólo el primer año)	11 adultos con SPW (6 mujeres y 5 hombres; de 23 a 50 años)	No especificado	Genentech Nutropin AQ; 0,0125 mg/kg/día	La masa muscular magra total aumentó significativamente durante el tratamiento con GH junto con la actividad física moderada y vigorosa y los niveles plasmáticos de IGF-I y HDL, pero volvió a estar cerca de la línea de base después del tratamiento. El porcentaje de grasa corporal disminuyó durante los 12 meses de tratamiento con GH, pero aumentó después del tratamiento.	El tratamiento con GH beneficia la composición corporal, la actividad física y los niveles plasmáticos de HDL e IGF-I.

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
Jørgensen <i>et al</i> , 2013	12 meses de ensayo controlado aleatorizado y 24 meses de ensayo prospectivo abierto	46 adultos con SPW (25 mujeres 21 hombres), 15 controles sanos	No especificado	0,6 mg/día o 0,8 mg/día	Tras 12 meses de GH, la DMO en la columna lumbar se redujo significativamente en comparación con el placebo, pero no se observaron cambios con 24 meses continuos.	La GH no mejora la baja densidad mineral ósea.
Khare <i>et al</i> , 2014	Ensayo controlado aleatorizado	79 pacientes (39 hombres y 40 mujeres)	48 con delección, 27 con disomía uniparental; 4 sin clasificar que fueron excluidos	No especificado	El 44% de los individuos estudiados tenía una DMO < -1 DS y el 10% tenía una DMO < -2 DS. Las puntuaciones Z de la DMO y la DMO total (g/cm ²) de la columna vertebral fueron significativamente mayores en el grupo con GH. Los individuos con disomía uniparental revelaron una tendencia más alta en la DMO de la columna vertebral en comparación con la subclase de delección.	La GH tiene un efecto beneficioso acumulativo en la mineralización ósea. La columna vertebral es una justificación convincente para el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano y sostenido de la GH.
Lo <i>et al</i> , 2015a	2 años de ensayo controlado aleatorizado y 8 años de estudio longitudinal	42 niños prepúberes, de 3,5 a 14 años	16 con delección, 20 con disomía uniparental, 3 con defecto de impronta y 3 desconocidos	Genotropin ~0,033 mg/kg/día	Un CI más bajo se asoció con un comportamiento más ensimismado y con más problemas de comunicación y comportamiento. Los problemas sociales fueron el comportamiento problemático más pronunciado en el SPW. Las conductas problemáticas no tienen efectos	La GH a largo plazo no mejora pero tampoco deteriora los problemas de comportamiento en los niños con SPW.

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
					significativos por el tratamiento con GH.	
Böhm et al., 2015	Ensayo controlado aleatorizado de 2 años y 6 meses de lavado	19 niños (6 niñas/13 niños, de 3 a 11 años)	17 niños con delección, 1 niño con disomía uniparental y 1 niña con translocación cromosómica	Genotropin ~0,033 mg/kg/día; o el doble	Los niños con SPW mostraron un aumento de la vitalidad durante el tratamiento, pero también una marcada exacerbación de los problemas de comportamiento, un aumento significativo de la grasa corporal y una disminución de los niveles de IGF-1 cuando se interrumpió el tratamiento.	El tratamiento con GH durante uno o dos años mejoró las medidas corporales, pero no la calidad intelectual. El cese de la GH provocó un deterioro de los problemas de comportamiento.
Reus <i>et al</i> , 2014	Ensayo longitudinal ciego de 2 años y entrenamiento físico	22 niños con SPW	10 con delección, 9 con disomía uniparental y 3 desconocidos	Genotropin ~0,033 mg/kg/día	Los bebés con SPW presentaban disminución del grosor muscular, que mejoró como resultado del tratamiento con GH. El crecimiento del grosor muscular se relacionó con el uso de los músculos independientemente de la GH.	La GH aumentó el grosor de los músculos pero no el crecimiento de los mismos, que puede necesitar entrenamiento físico.
Jørgensen <i>et al</i> , 2014	Estudio prospectivo de 12 meses	39 adultos con SPW	No especificado	0,6 mg/día	El tratamiento con GH se asoció a pequeños aumentos de la glucosa en ayunas y a las 2h mediante la prueba de sobrecarga oral de glucosa, del HOMA-IR y de la masa magra, y a una reducción de la masa grasa. La regresión lineal identificó el nivel de triglicéridos como el predictor más fuerte del HOMA-IR al inicio, mientras que el aumento del tejido adiposo	El control de la HbA1c es esencial durante el tratamiento con GH en el SPW.

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
					visceral fue el predictor más fuerte del aumento del HOMA-IR después de la terapia.	
Nakamura <i>et al</i> , 2014	Estudio longitudinal	148 pacientes (91 hombres, 57 mujeres)	113 con delección, 34 con disomía uniparental, 1 aberración cromosómica compleja	Genotropin, 0,245 mg/kg/semana	No hay correlación estadísticamente significativa entre el genotipo y la gravedad de la escoliosis. 50 pacientes tenían osteoporosis y 41 tenían osteopenia. No hubo diferencias significativas en la media de la DMO entre los pacientes con y sin escoliosis. El tratamiento con GH causó un aumento significativo en el Z score. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de la escoliosis entre el grupo de tratamiento con GH y sin ella.	La administración de GH mejoró significativamente la DMO lumbar (Z score).
Lafortuna <i>et al</i> , 2014	Estudio longitudinal abierto de 2 años	15 sujetos obesos con SPW (9 hombres/6 mujeres; de 19 a 35 años)	12 con delección, 3 con disomía uniparental	Genotropin, 0,012 a 0,036 mg/kg/semana	El tratamiento con GH aumentó la masa corporal magra, redujo el porcentaje de grasa corporal. La fuerza de agarre de la mano aumentó. La resistencia al ejercicio aumentó antes del agotamiento, mientras que no hubo cambios en las pruebas de marcha. No hubo diferencias en la respuesta al tratamiento con GH entre los	El tratamiento con GH a largo plazo en pacientes adultos con SPW mejora la composición corporal y el tamaño y la calidad del músculo y aumenta la fuerza muscular y la tolerancia al ejercicio independientemente

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
					pacientes con y sin deficiencia de GH.	del estado de secreción de GH.
Bakker <i>et al</i> , 2015a	2 años de ensayo controlado aleatorizado	47 niños/as	No especificado	Genotropin ~0,035 mg/kg/día	<p>La ingesta energética inicial de los niños con SPW fue inferior a las necesidades energéticas diarias normales y disminuyó con la edad hasta el 50% en los niños prepúberes. La ingesta de energía en los niños aumentó después de 1 año de tratamiento con GH.</p> <p>Un aumento en la ingesta de energía durante 2 años de tratamiento con GH se correlacionó con menores puntuaciones de DS del porcentaje de grasa y mayores niveles de adiponectina.</p>	<p>El tratamiento con GH se asoció con un ligero aumento de la ingesta de energía, pero también mejoró la composición corporal y los niveles de adiponectina, lo que sugiere un efecto protector metabólico.</p>
Bakker <i>et al</i> , 2015b	8-11 años de estudio longitudinal prospectivo	77 niños/as prepúberes	34 con delección, 34 con disomía uniparental, 4 con defecto de impronta/ translocación, 5 desconocidos	Genotropin ~0,035 mg/kg/día	<p>En el grupo prepuberal, la DMO en el cuerpo total y en la columna lumbar aumentó significativamente durante 4 años de tratamiento con GH. Durante la adolescencia, disminuyó significativamente, en las niñas a partir de los 11 años y en los niños a partir de los 14 y 16 años, respectivamente, pero todos se mantuvieron dentro del rango normal.</p>	<p>La DMO es estable en el SPW prepuberal pero disminuye durante la adolescencia. Se debe iniciar la terapia hormonal sexual a partir de los 11 años en las niñas y de los 14 en los niños a menos que la pubertad sea normal.</p>

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
Bakker <i>et al</i> , 2015c	Ensayo controlado aleatorizado y 11 años de un estudio prospectivo	102 niños (55 niños/67 niñas)	59 con delección, 51 con disomía uniparental, 12 con defecto de impronta y 6 desconocidos	Genotropin ~0,035 mg/kg/día	Los niños tratados con GH informaron de una mejora en las habilidades físicas y sociales tanto en el ensayo como en la etapa longitudinal.	El tratamiento con GH beneficia la calidad de vida relacionada con la salud y las habilidades físicas y sociales.
Lo <i>et al</i> , 2015b	1-2 años de ensayo controlado aleatorizado y 7 años de estudio longitudinal	75 niños/as con SPW (42 bebés y 33 niños prepúberes)	Lactantes: 20 con delección, 21 de disomía uniparental y 1 desconocido. Niños prepúberes: 15 delecciones, 14 con disomía uniparental, 2 defecto de impronta y 2 desconocidos.	Genotropin ~0,035 mg/kg/día	No se encontró ningún efecto del tratamiento con GH a corto plazo sobre el funcionamiento adaptativo. Los niños con tratamiento de GH a largo plazo que comenzaron el tratamiento de GH a una edad más temprana durante la infancia tuvieron un funcionamiento adaptativo significativamente mejor.	El tratamiento con GH a una edad más temprana beneficia a un mejor funcionamiento adaptativo.
Marzullo <i>et al</i> , 2015	4 años de un estudio prospectivo abierto	9 adultos obesos con SPW (3 mujeres/6 hombres), controles emparejados	7 con delección y 2 con disomía uniparental	0,97 mg/día durante 1 año y la dosis final es de 0,4 mg/día	El tratamiento con GH aumentó el IGF-1, redujo los niveles de proteína C reactiva, mejoró la masa grasa visceral y logró cambios casi significativos de la masa corporal libre de grasa. La masa del ventrículo izquierdo aumentó significativamente tras el tratamiento con GH sin anomalías evidentes o, al mismo tiempo, se encontró una tendencia a la reducción de la fracción de eyección. La angiografía con radionúclidos reveló valores	El tratamiento con GH aumentó la masa cardíaca de los adultos con SPW sin efectos secundarios.

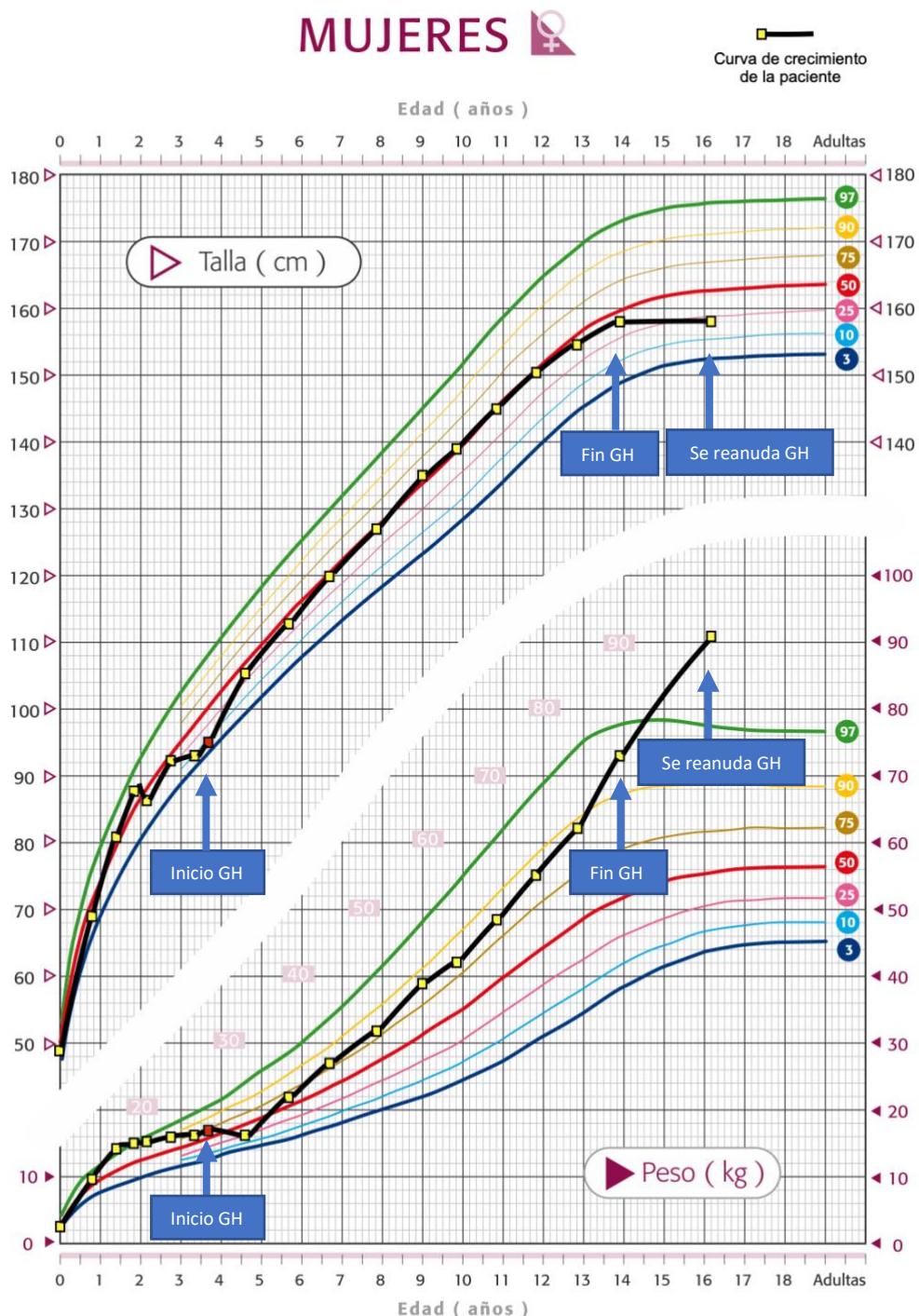
Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
					estables a lo largo del estudio. Se evidenció una asociación positiva entre la masa corporal magra y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	
Kuppens <i>et al</i> , 2016a	2 años de ensayo aleatorio, doble ciego y cruzado	27 jóvenes adultos con SPW (8 chicos, 19 chicas)	9 delecciones, 15 disomía uniparental y 3 defecto de impronta/ translocación	Genotropin ~0,023 mg/kg/día	La masa grasa aumentada en el placebo fue disminuida por la GH. El porcentaje de masa grasa en las extremidades y el tronco fueron menores durante la GH frente al placebo. No se produjeron eventos adversos relacionados con la GH.	El tratamiento con GH en adultos jóvenes mejora la composición corporal sin problemas de seguridad.
Kuppens <i>et al</i> , 2016b	2 años de ensayo aleatorio, doble ciego y cruzado	25 jóvenes adultos con SPW (7 chicos, 18 chicas)	9 delecciones, 13 disomía uniparental, 2 con defecto de impronta, 1 translocación	Genotropin ~0,023 mg/kg/día	El CI total, el CI verbal y el CI de rendimiento no se deterioraron durante un año de tratamiento con placebo, en comparación con el tratamiento con GH. Los adultos jóvenes con un CIT más bajo tuvieron una pérdida significativamente mayor de puntos de CIT durante el placebo frente a la GH.	1 año de placebo no deterioró el funcionamiento cognitivo de los adultos jóvenes con SPW tratados con GH que han alcanzado la estatura adulta.
Bakker <i>et al</i> , 2017	3 años de estudio de cohorte retrospectivo	522/173 niños/adolescentes por GH, 2332 niños por seguridad	El 79% está confirmado genéticamente	No especificado	En los niños prepúberes, la media de la estatura mejoró durante tres años de tratamiento con GH. En el grupo de adolescentes, la altura mejoró hasta el inicio de la pubertad, pero tuvo una pérdida durante la misma. El IMC aumentó	El tratamiento con GH en niños con SPW mejora significativamente el crecimiento lineal.

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
					en el grupo prepuberal y no cambió significativamente en el grupo adolescente.	
Kuppens <i>et al</i> , 2017	2 años de ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado	27 jóvenes adultos con SPW (8 chicos, 19 chicas)	9 con delección, 15 con disomía uniparental, 2 con defecto de impronta y 1 con translocación.	Genotropin ~0,023 mg/kg/día	En comparación con el placebo, el tratamiento con GH dio lugar a niveles similares de glucosa e insulina durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Sólo la glucosa y la insulina en ayunas fueron ligeramente superiores y se mantuvieron dentro de los rangos normales en ambas fases. La presión arterial y el perfil lipídico fueron similares después de la GH frente al placebo.	El tratamiento con GH no tiene efectos adversos en el metabolismo.
Dykens <i>et al</i> , 2017	estudio longitudinal abierto	173 bebés, niños y jóvenes. Estudio 1: 96 SPW (4 a 21 años). Estudio 2: 127 SPW (4 a 21 años), estudio 3: 168 SPW	55% delección, 37% disomía uniparental, 8% otros.	No especificado	En comparación con los controles, los grupos de tratamiento con GH tenían coeficientes intelectuales verbales y compuestos significativamente más altos, así como habilidades de comunicación adaptativa y de la vida diaria. Los niños que empezaron el tratamiento antes de los 12 meses de edad tuvieron un CI no verbal y compuesto más alto que los niños que empezaron el tratamiento entre 1 y 5 años de edad.	Las ventajas cognitivas y adaptativas deben considerarse un beneficio auxiliar y una justificación adicional para el tratamiento con GH.

Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
Donze <i>et al</i> , 2018a	2 años de ensayo aleatorizado controlado y cruzado	27 jóvenes adultos (19 chicas, 8 chicos)	9 delecciones, 15 disomía uniparental, 2 defecto impronta y 1 translocación.	Genotropin ~0,023 mg/kg/día	La terapia de sustitución de esteroides para el sexo, la DMO del cuerpo total y la DMO aparente de la columna lumbar fueron similares durante y después del tratamiento con GH.	El tratamiento con GH no tuvo beneficios en la DMO con respecto al tratamiento previo con GH.
Donze <i>et al</i> , 2018b	3 años de un estudio de cohorte prospectivo	63 bebés y niños pequeños (35 niños, 28 niñas)	31 delecciones, 31 disomía uniparental, 1 translocación paterna	Genotropin ~0,035 mg/kg/día	Durante 3 años de GH, el desarrollo mental y motor medio se incrementó. Un menor desarrollo psicomotor de base y una menor edad al inicio del tratamiento con GH se asociaron a un mayor incremento.	El tratamiento con GH mejora el desarrollo mental y motor de los bebés con SPW.
Donze <i>et al</i> , 2019a, 2019b	2 años de ensayo aleatorizado controlado y cruzado	27 jóvenes adultos (19 chicas, 8 chicos)	9 delecciones, 15 disomía uniparental, 2 defectos de impronta y 1 translocación.	Genotropin ~0,023 mg/kg/día	En comparación con el placebo, la GH no aumentó el índice de apnea e hipopnea, el índice de apnea obstructiva ni el índice de apnea central.	La GH puede administrarse con seguridad.
Yang <i>et al</i> , 2019	2 años de ensayo aleatorizado controlado y cruzado	34 bebés y niños pequeños (menos de 24 meses)	No especificado	Genotropin 0,04 mg/kg/día, 6 días por semana	La estatura y la masa corporal magra aumentaron significativamente con respecto a la línea de base. Además, el porcentaje de grasa corporal disminuyó significativamente.	La GH beneficia la composición corporal y el desarrollo motor y cognitivo.
Corripio <i>et al</i> , 2019	2 años de un estudio prospectivo abierto	14 bebés (menos de 2 años)	9 con delección y 5 con disomía uniparental	Genotropin 0,035 mg/kg/día, 6 días por semana	Se observó una disminución significativa del grosor del pliegue cutáneo tricipital y subcapsular, con una tendencia ascendente de la altura y una tendencia descendente del IMC. Los bebés	El tratamiento con GH en bebés con SPW menores de 2 años es seguro y mejora la composición corporal.

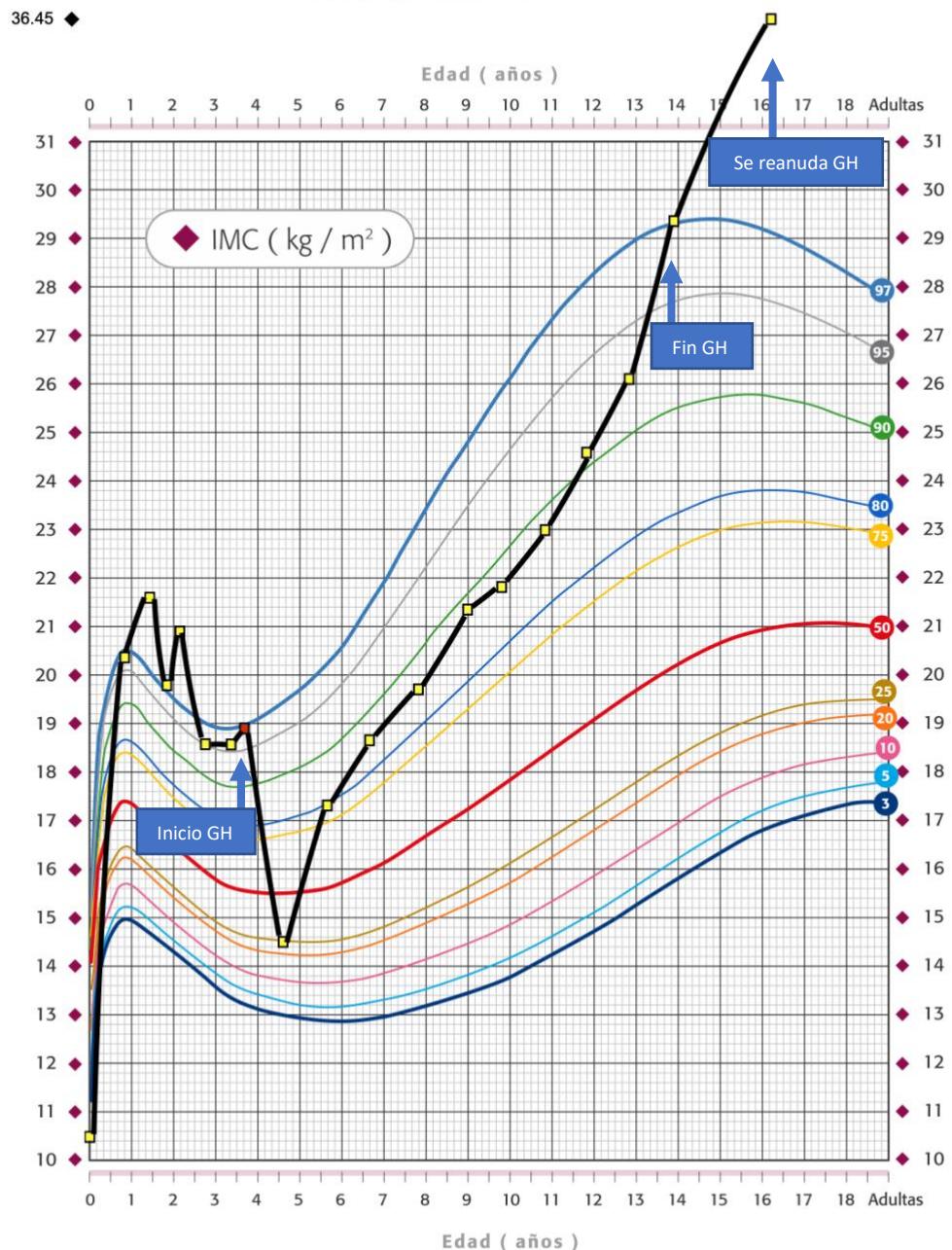
Estudio	Diseño	Muestra	Genética	Dosis GH	Principales hallazgos	Conclusión
					que empezaron con la GH antes de los 15 meses de edad empezaron a caminar significativamente antes que los que empezaron el tratamiento con GH después de los 15 meses de edad.	
Butler <i>et al</i> , 2019	estudio comparativo abierto	103 (Cohorte 1: 29 hombres 27 mujeres, 3-38 años, 11 adultos 45 niños; Cohorte 2: 20 hombres y 27 mujeres; 10,2-44,4 años, 33 adultos 14 niños)	Cohorte 1: 31 con delección y 25 con disomía uniparental; Cohorte 2: 26 con delección y 21 con disomía uniparental	No especificado	<p>Se encontraron puntuaciones de CI significativamente más altas representando la sección de vocabulario en el grupo tratado con GH en comparación con el grupo sin GH.</p> <p>Se encontraron diferencias significativas en la cohorte de adultos del SPW de Vanderbilt, donde los sujetos con delección tenían menores puntuaciones de CI verbal en comparación con los de disomía uniparental. No se identificaron diferencias en el IMC en función de la clase molecular del SPW o del subtipo genético.</p>	<p>La atención médica y la respuesta al tratamiento con la GH pueden influir en la inteligencia en función de los subtipos genéticos del SPW y posiblemente de la edad.</p>

Anexo III: Gráficas de crecimiento por talla, peso e IMC.



Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López D, López-Siguero JP, Sánchez E, Sobradillo B, Yeste D. y Grupo Colaborador Español. An Pediatr (Barc) 2008;68:552-69. An Pediatr (Barc) 2010; en prensa.

MUJERES ♀



Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López D, López-Siguero JP, Sánchez E, Sobradillo B, Yeste D. y Grupo Colaborador Español. An Pediatr (Barc) 2008;68:552-69. An Pediatr (Barc) 2010; en prensa.