

Trabajo Fin de Grado

Acondroplasia: actualización en el seguimiento
y tratamiento.

Achondroplasia: update on follow-up and
treatment.

Autor

Adela Navarro Pueyo

Director

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública

2022/2023

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	4
ABSTRACT AND KEY WORDS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
<i>Epidemiología.....</i>	<i>6</i>
<i>Etiopatogenia.....</i>	<i>6</i>
<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>8</i>
Talla baja desproporcionada.....	8
Otras manifestaciones	12
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>13</i>
Diagnóstico prenatal	13
Diagnóstico postnatal	13
<i>Pronóstico y morbi-mortalidad</i>	<i>13</i>
<i>Tratamiento</i>	<i>14</i>
Cirugía	14
Tratamiento quirúrgico del hipocrecimiento.....	14
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	19
<i>Seguimiento</i>	<i>19</i>
Menores de dos años.....	19
Mayores de dos años	19
<i>Dianas terapéuticas.....</i>	<i>20</i>
<i>Fármacos en desarrollo</i>	<i>21</i>
<i>Vosoritida</i>	<i>22</i>
Mecanismo de acción	22
Estudios.....	23
Estudios preclínicos in vitro	23
Estudios preclínicos in vivo	23
Ensayos clínicos fase II	24
Ensayos clínicos fase III	24
Estudios en desarrollo	26
Efectos adversos	27
CASO CLÍNICO	28
Primera infancia	29
Etapa preescolar	30
Etapa escolar.....	31
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

ABREVIATURAS

- **AC:** acondroplasia
- **FGFR3:** receptor del factor del crecimiento de los fibroblastos tipo 3
- **SADDAN:** acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans
- **PNC:** péptido natriurético tipo C
- **MAPK:** proteína quinasa activada por mitógenos
- **STAT1:** transductor de señal y activador de la transcripción 1
- **DE:** desviación estándar
- **SAOS:** síndrome de apnea obstructiva del sueño
- **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos
- **CIMA:** Centro de Información online de Medicamentos Autorizados
- **BIFIMED:** Buscador de Información sobre la Financiación de los Medicamentos del Ministerio de Sanidad
- **GH:** hormona de crecimiento
- **VCA:** velocidad de crecimiento anualizada
- **NPR-B:** receptor del péptido natriurético tipo B
- **NEP:** endopeptidasa neutra
- **GMPc:** Guanosín monofosfato cíclico
- **DE:** derivación estándar
- **TTPa:** Tiempo de tromboplastina parcial activado
- **FvW:RCo:** Actividad del factor von Willebrand – cofactor ristocetina
- **FvW: Ag:** prueba de antígeno de Factor von Willebrand
- **PFA-100:** Platelet Function Analyzer-100

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La acondroplasia constituye una enfermedad genética rara que se clasifica dentro del grupo de las displasias óseas. Dicha afección obedece a un exceso de función del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3 (FGFR3), que se traduce en un fenotipo característico y talla baja desproporcionada cuyo único tratamiento disponible era el alargamiento quirúrgico de extremidades. Además, puede manifestarse mediante otras expresiones clínicas de índole neurológica, otorrinolaringológica y ortopédica. El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar y tener un enfoque biopsicosocial. Conlleva un seguimiento estrecho que permita detectar y tratar precozmente las complicaciones acontecidas.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una actualización de los protocolos de seguimiento y de las novedades terapéuticas en los pacientes con acondroplasia. En la actualidad, se encuentran en fase de investigación diversos fármacos destinados a reducir los efectos del exceso de función del FGFR3. Si bien, hasta el momento solo el análogo del péptido natriurético tipo C (PNC), conocido como Vosoritida, ha demostrado seguridad y eficacia reflejado en una mejora estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento anualizada (VCA).

En España, este fármaco, ha sido recientemente aprobado para su financiación dentro del Sistema Nacional de Salud en pacientes mayores de dos años con acondroplasia confirmada genéticamente y con epífisis abiertas.

Los protocolos de seguimiento actualizados y el tratamiento con análogos de PNC podrían permitir una mejora en el pronóstico de los pacientes con esta patología.

Palabras clave: acondroplasia, talla, velocidad de crecimiento anualizada, péptido natriurético C, Vosoritida

ABSTRACT AND KEY WORDS

Achondroplasia is a rare genetic disease classified within the group of skeletal dysplasia. This condition results from an excess of function of the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) that leads to a characteristic phenotype and disproportionate short stature which only available treatment was limb lengthening surgery. In addition, other clinical expressions can be manifested such as neurological, otorhinolaryngological, and orthopedic. The treatment provided to patients with achondroplasia should be multidisciplinary and have a biopsychosocial approach. It involves close monitoring to allow early detection of any complications. Furthermore, it is based on the medical-surgical management of such complications.

The main objective of this work is to update the follow-up protocols and therapeutic novelties in patients with achondroplasia. Currently, various drugs are being researched to reduce the effects of FGFR3 over function. Although, only the C-type natriuretic peptide (CNP) analog, known as vosoritide, has demonstrated safety and efficacy showing a statistically significant improvement in the annualized growth velocity (AGV). In Spain, this drug, has recently been approved for funding within the National Health System in genetically confirmed achondroplasia patients over the age of two with open epiphyses.

Updated follow-up protocols and CNP analog treatment could lead to an improved prognosis for patients with this pathology.

Key words: Achondroplasia, stature, annualized growth velocity, C-type natriuretic peptide, Vosoritida.

INTRODUCCIÓN

La acondroplasia (AC) es un trastorno genético que se clasifica dentro del grupo de las displasias esqueléticas y constituye la causa más frecuente de dichas patologías.

Epidemiología

Es considerada una enfermedad rara debido a que su prevalencia es menor a 1 cada 2000 personas. En el mundo, se estima que la incidencia de esta condición en recién nacidos vivos oscila entre 20.000 y 30.000 casos al año, lo que se traduce en un total de aproximadamente entre 250.000 y 350.000 (1) personas afectadas en todo el mundo. En España, la incidencia de acondroplasia es de 0,25 casos nuevos por cada 10.000 nacimientos al año, lo que equivale a alrededor de 14 nuevos casos anuales (2).

Etiopatogenia

La herencia de la acondroplasia es autosómica dominante con penetrancia completa, lo que implica que todos los individuos que portan la mutación presentarán signos y síntomas. Sin embargo, a pesar de su patrón de herencia, únicamente el 20% de las personas afectadas han heredado la mutación de alguno de sus progenitores, mientras que en el 80% restante se trata de una mutación de novo (1).

Uno de los factores de riesgo que algunos autores han asociado a esta alteración de novo, es la edad paterna, ya que, se ha visto que la mayoría de las mutaciones estudiadas provienen del cromosoma paterno y edad entorno a los 35 años (3).

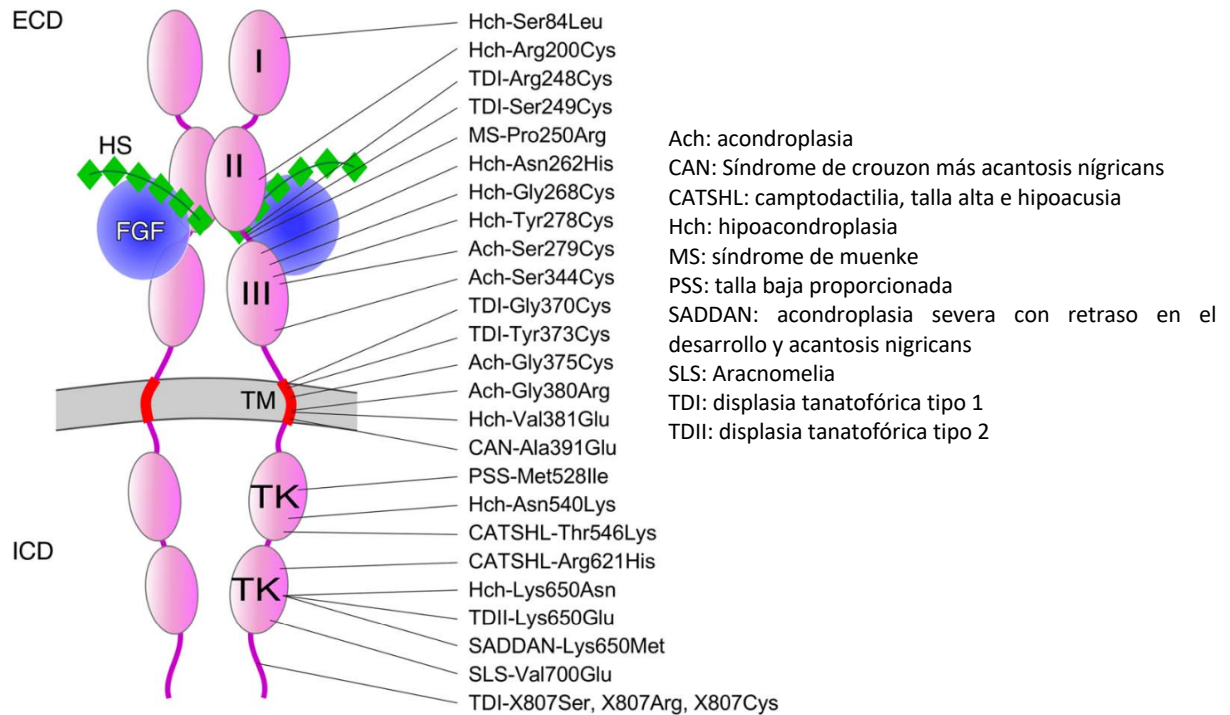
La AC es causada por la mutación heterocigota del gen FGFR3 (receptor del factor del crecimiento de los fibroblastos tipo 3) codificado en el exón 8 del cromosoma 4p26.3 (4).

Dentro de las posibles alteraciones en el gen de FGFR3 que causan AC, la más frecuente en humanos (99%) es p.Gly380Arg, se produce un cambio de glicina por arginina, afectando al dominio transmembrana de este receptor.

Mutaciones del gen FGFR3 distintas, causan otras afecciones, como son la displasia tanatofórica, SADDAN (acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nígricans) y la hipoacondroplasia entre otros.

La hipoacondroplasia es una forma menos grave de AC, la mutación más frecuente que la causa es p.Asn540Lys en el dominio tirosin kinasa del FGFR3 y se diagnostica generalmente por una alteración de la curva del crecimiento.

La mutación de AC en homocigosis causa un fenotipo similar a la displasia tanatofórica y, por lo tanto, incompatible con la vida (5).



El crecimiento óseo a partir del disco de crecimiento, osificación endocondral, se produce en huesos largos, permitiendo el crecimiento longitudinal, pero también en vértebras, pelvis y base del cráneo.

El cartílago de crecimiento se sitúa entre la metáfisis y la epífisis de los huesos en crecimiento, histológicamente tiene cuatro zonas bien definidas: zona de reserva, zona proliferativa, zona hipertrófica y zona de calcificación, que permiten el crecimiento diafisario. FGFR3 se expresa en los condrocitos proliferantes y prehipertróficos durante el desarrollo embrionario postnatal y participa en los procesos de proliferación celular.

La regulación de los condrocitos en el cartílago de crecimiento es muy compleja siendo que hay múltiples factores que actúan sobre la misma. Se pueden agrupar en factores endocrinos: hormona de crecimiento, parathormona, calcitonina, hormonas tiroideas, andrógeno y estrógenos; fuerzas mecánicas: gravedad y contracción muscular y factores locales: péptido similar a la hormona paratiroidea, péptido natriurético tipo C (PNC) y factor de crecimiento epidérmico, entre otros (6).

Conociendo todo esto, cambios en FGFR3 alterarán la estructura natural de aquellos huesos que crezcan por osificación endocondral.

De forma fisiológica FGFR3 se encuentra silente, puesto que tiene una potente acción inhibitoria de la proliferación y diferenciación de los condrocitos en el cartílago de crecimiento, permitiendo así el crecimiento óseo. Sin embargo, en AC la mutación conduce a un aumento de la actividad de FGFR3 que a través de las vías MAPK (proteína

quinasa activada por mitógenos) y STAT1 (transductor de señal y activador de la transcripción 1) que, impiden el desarrollo adecuado de los condrocitos y por lo tanto el crecimiento de hueso (1).

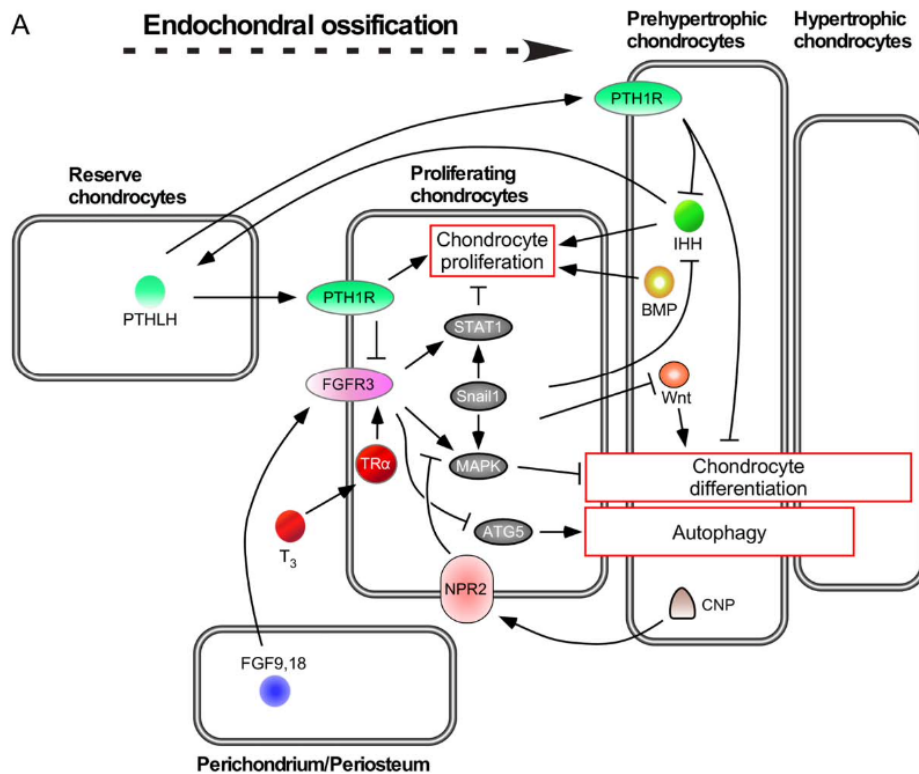


Figura 2: Regulación del crecimiento óseo. Se muestran las vías de señalización en el cartílago de crecimiento. FGFR3 es potenciado por la hormona tiroidea T3 y FGF9 y FGF18 provenientes del pericondrio y suprimido por PTHLH. La expresión de FGFR3 da como resultado mayor expresión de STAT1 y MAPK que inhiben la proliferación y diferenciación de los condrocitos. PNC a través del receptor NPR2 inhibe la vía de las MAPK (5)

Manifestaciones clínicas

Los pacientes afectados de AC tienen un fenotipo característico que se compone de talla baja con desproporción rizomélica, el acortamiento de las extremidades es mayor en los segmentos proximales, como fémur y húmero (5). Adicionalmente presentan otra sintomatología derivada del trastorno de crecimiento óseo.

Como consecuencia de todo ello, habrá un impacto negativo en la calidad de vida del paciente.

Talla baja desproporcionada

La AC, al igual que otras osteocondrodisplasias sigue un patrón de hipocrecimiento intrínseco que se ve afectado por diversos factores. Durante el periodo neonatal, la nutrición y el espacio intrauterino son los principales factores que condicionan el crecimiento, y la influencia genética es mínima, por lo que la talla al nacimiento apenas se ve afectada. Sin embargo, en el periodo postnatal el genotipo adquiere una mayor importancia y se convierte en el factor determinante del crecimiento.

Es importante tener en cuenta que la morfología de la curva de crecimiento de AC es similar en todo el mundo, pero los percentiles utilizados para valorar la curva de crecimiento deben adaptarse a la población según el país, la raza y/o la etnia, de la misma manera que se hace en población pediátrica no afecta.

En un estudio europeo publicado en 2018 se analizó el patrón de crecimiento en una cohorte europea con el objetivo de establecer percentiles de referencia para la talla, el peso, el índice de masa corporal y el perímetro cefálico.

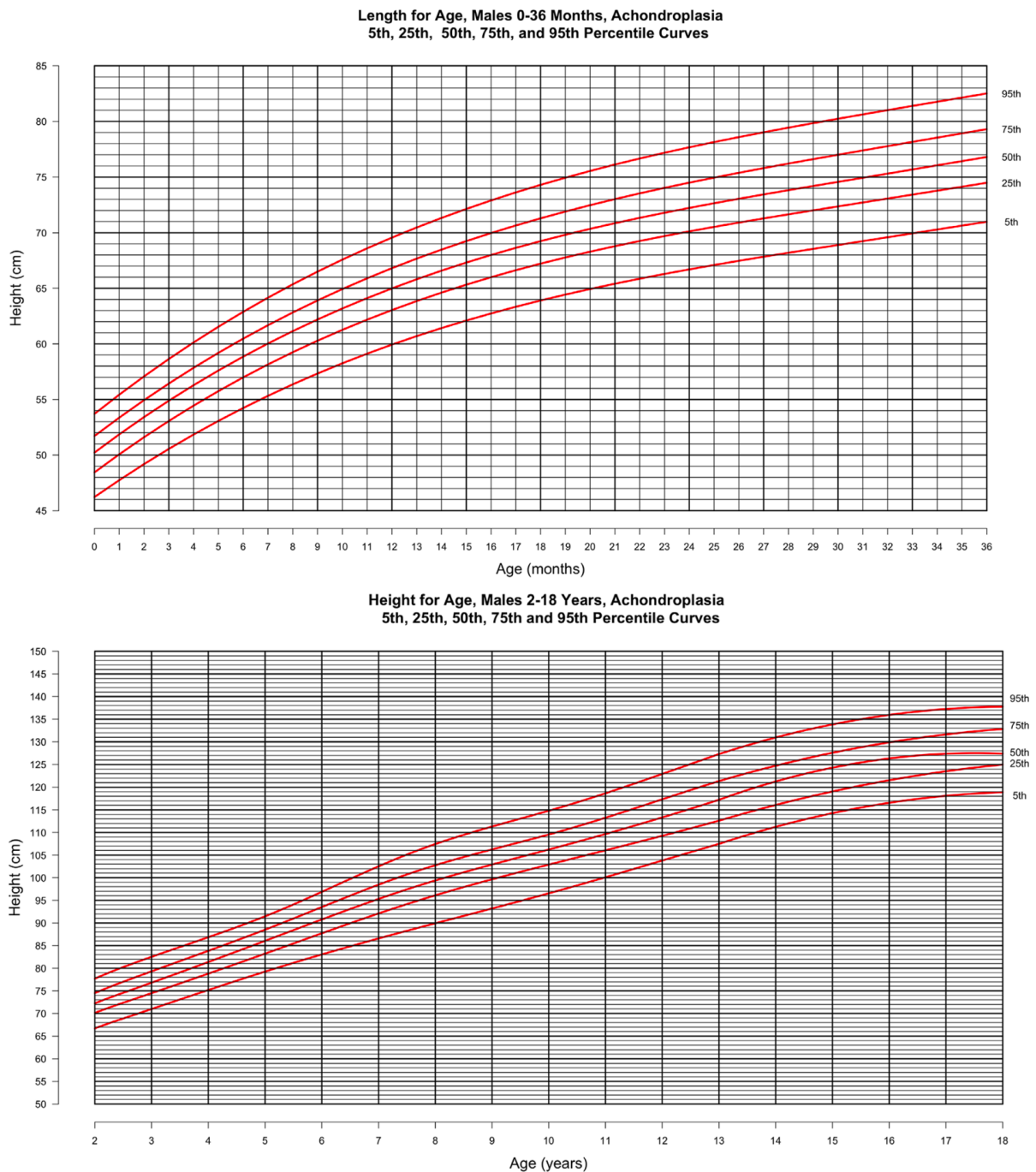


Figura 3 Estatura en centímetros para la edad en varones, se muestran percentiles 5, 25, 50, 75, 95. Figura de arriba de nacimiento a 36 meses. Figura de abajo 2 a 18 años (7).

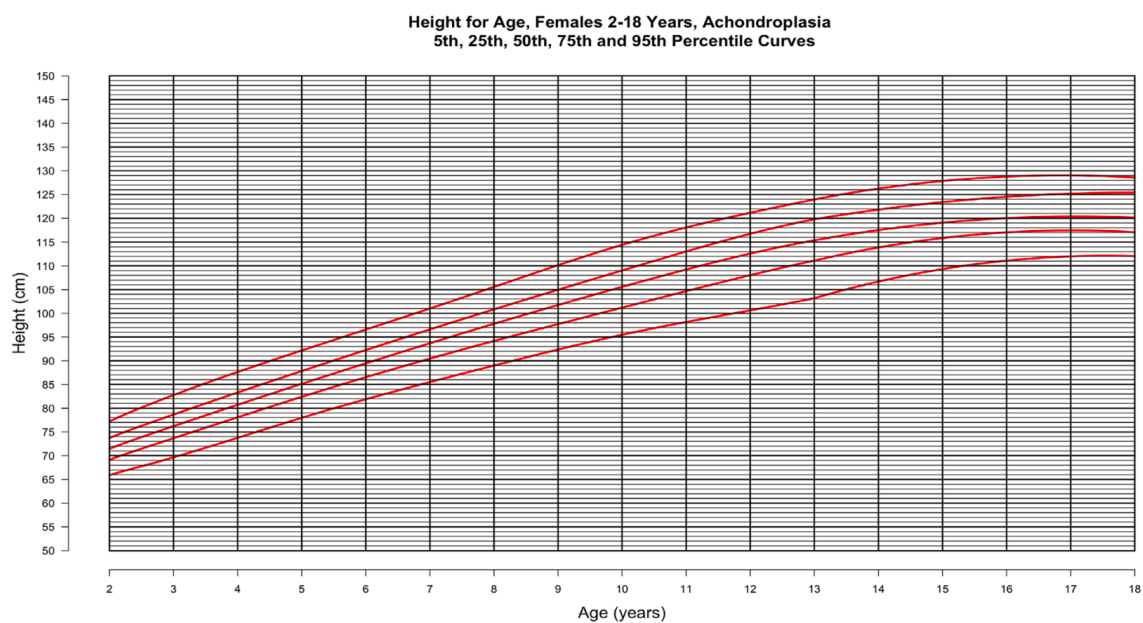
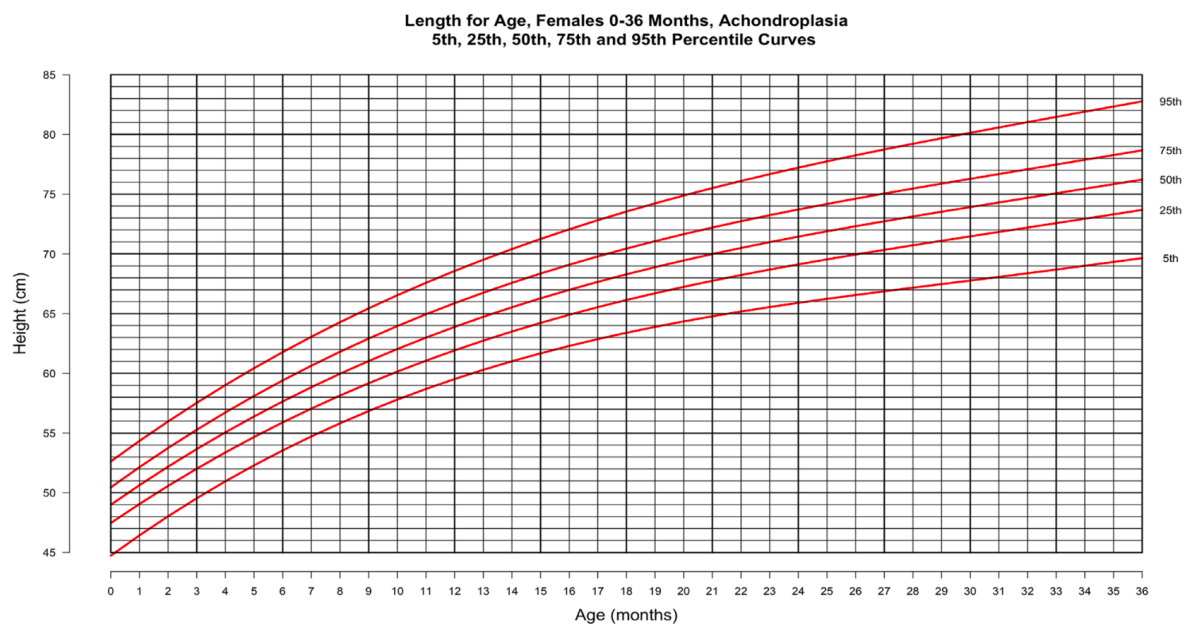


Figura 4 Estatura en cm para la edad en mujeres, se muestran percentiles 5, 25, 50, 75, 95. Figura de arriba de nacimiento a 36 meses. Figura de abajo 2 a 18 años (7).

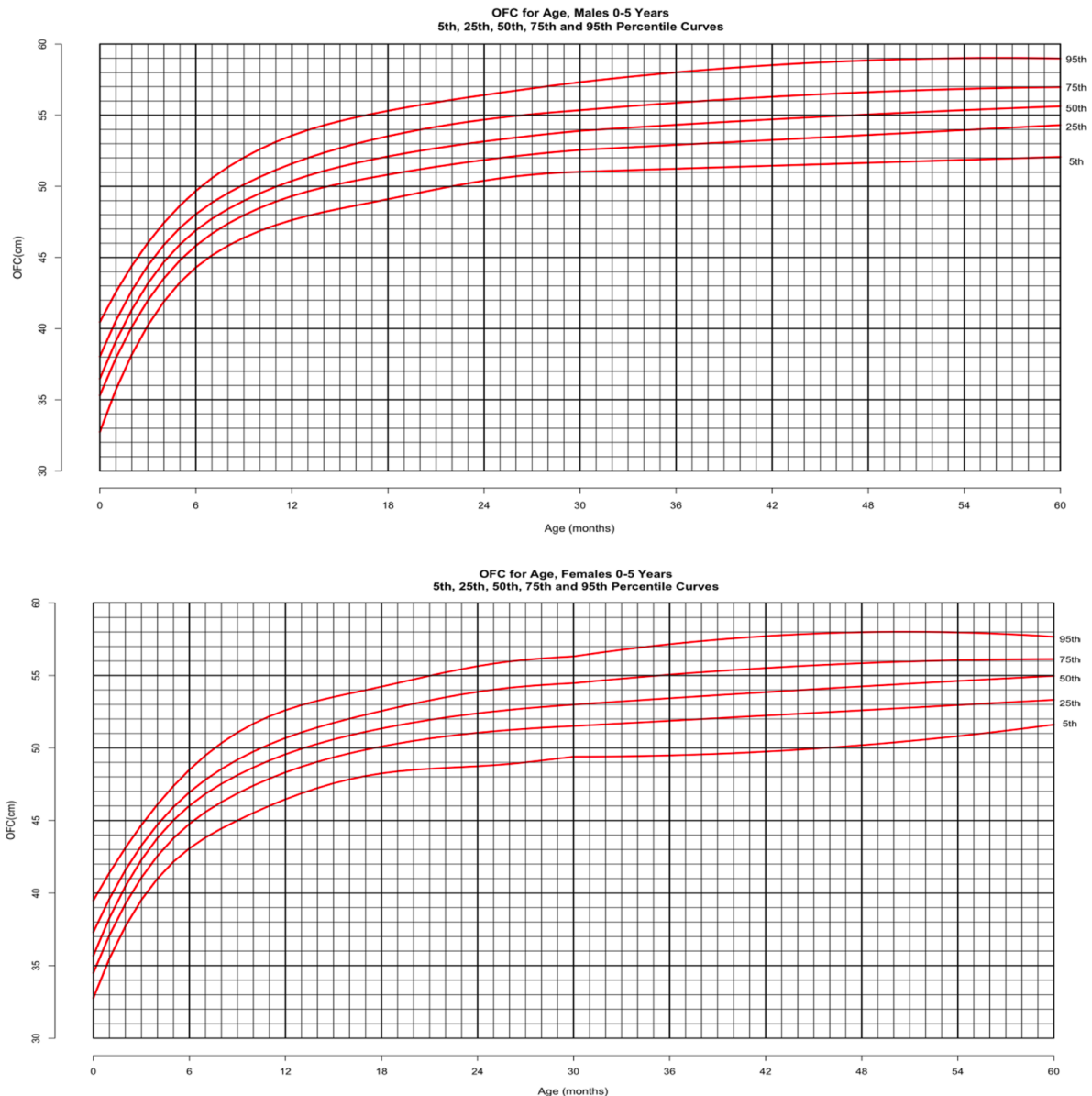


Figura 5 Perímetro cefálico en centímetros para la edad, se muestran percentiles 5, 25, 50, 75, 95. Figura de arriba perímetro cefálico para hombres, figura de abajo perímetro cefálico para mujeres (7).

Se objetivó que, los pacientes europeos nacen con una talla similar o ligeramente inferior a neonatos no afectados. Si bien, durante los dos primeros años de vida se produce un abrupto descenso de la velocidad de crecimiento, situándoles entorno a -5 desviaciones estándar (DE) a los dos años, con una pérdida global de 15 cm con respecto a población normal. Durante a la infancia, mantienen una velocidad de crecimiento acorde a su percentil, estimándose que alrededor del 50% de la pérdida de talla total ocurre durante los primeros 5 años de vida.

El crecimiento puberal es normal en relación la talla adulta. Aunque hay una cierta aceleración en la velocidad de crecimiento durante la pubertad, del mismo modo que ocurre en los adolescentes sin la enfermedad, sólo supone una ganancia de unos 18 cm, disminuyendo otro punto en la DE (6,7).

En definitiva, los pacientes con AC pierden a lo largo de todo el crecimiento entre 40 y 45 cm en relación con la talla media europea, alcanzando de media 131 ($\pm 5,6$) cm en hombres y 124 ($\pm 5,9$) cm en mujeres lo que corresponde a -6 DE en comparación con la talla media de la población no afecta de AC (4).

Una característica importante es la alteración en la proporción entre los segmentos corporales superior e inferior, en estos pacientes suele ser 2:1, por lo que el tronco tiene una dimensión superior a las extremidades inferiores, en individuos normales esta relación suele ser de 1:1.

En anexos, se muestran las tablas de percentiles de referencia actuales para talla y perímetro cefálico en población europea con acondroplasia.

Otras manifestaciones

Otros rasgos distintivos de esta alteración genética son arqueamiento tibial, hiperlordosis, hipoplasia centrofacial, macrocefalia con frente prominente, caja torácica pequeña, dedos cortos con disposición en tridente e hipotonía.

La afectación en el desarrollo vertebral condiciona complicaciones neurológicas derivadas de la estenosis del foramen magno y del canal vertebral cervical y/o lumbar. Los síntomas de la estenosis de canal lumbar se presentan más precozmente que en la población sin AC, incluso desde la adolescencia, y con una evolución más rápida (8).

También presentan complicaciones ortopédicas derivadas de su anatomía como hipercifosis toracolumbar, escoliosis, hipermovilidad articular o genu-varo (1).

Por otra parte, la hipoplasia de huesos faciales y de la base del cráneo, así como la laxitud faringolaríngea y las amígdalas de gran tamaño determinan una anatomía predisponente a complicaciones otorrinolaringológicas como otitis de repetición y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (4). En diversos estudios se refleja que, durante la infancia, hay una prevalencia superior al 50% de ambas patologías en individuos afectados de AC (8).

Una de las comorbilidades asociadas a la AC es la obesidad, causada por un metabolismo basal inferior, respecto a la población de su misma edad y sexo no afecta, y a la disminución de la actividad física por los dolores musculoesqueléticos. Esto no solo empeora las complicaciones neurológicas y ortopédicas, sino que también aumenta el riesgo cardiovascular (9).

No obstante, no solo tiene impacto físico sino también psicológico supeditado tanto por la limitación funcional, como por la apariencia física y el dolor crónico con el que muchos de estos pacientes conviven a diario. En un estudio transversal se observó que un 56% de los pacientes presentaban alteración de su bienestar mental, siendo diagnosticados de ansiedad y/o depresión (10).

Las limitaciones causadas por la talla baja repercuten en las actividades de la vida diaria, la población pediátrica es especialmente susceptible a ello por las dificultades para participar en actividades físicas o juegos, además de la tendencia natural a compararse con los demás. Esto puede producir sentimiento de frustración, vergüenza y tristeza y en algunos casos, desembocar en alteraciones del comportamiento y/o autoagresión (11).

Diagnóstico

El diagnóstico de AC se efectúa a través de la sospecha clínica ya sea prenatal o postnatal, pero es necesaria una confirmación genética, para poder diferenciarlo de otras displasias esqueléticas (12).

Ante la sospecha o diagnóstico se recomienda derivar al paciente a centros de referencia, con personal sanitario con experiencia para poder realizar un adecuado manejo y seguimiento.

Diagnóstico prenatal

Algunos hallazgos ecográficos serían sugestivos de sospechar AC como desaceleración del crecimiento del fémur, así como su incurvación, a partir de la semana 26 de gestación. Otras características identificables serían: tórax estrecho sin hipoplasia pulmonar y polihidramnios. Sin embargo, sin antecedentes familiares, estas alteraciones fetales, que pueden ser sutiles, tendrían que valorarse en un amplio diagnóstico diferencial, pudiendo requerir pruebas diagnósticas invasivas como la biopsia corial o la amniocentesis, en dependencia de las semanas de gestación (4).

Diagnóstico postnatal

En el recién nacido, se sospecha gracias a las características fenotípicas comentadas previamente, se pueden realizar pruebas radiológicas para apoyar el diagnóstico. Algunos signos radiológicos distintivos son: pelvis cuadrada con acetábulo horizontal y pedículos vertebrales cortos. (4)

Pronóstico y morbi-mortalidad

Los pacientes con AC tienen una esperanza de vida 10 años menor a la población general condicionada fundamentalmente por los factores de riesgo cardiovascular, que es la causa más frecuente de fallecimiento (8,9).

Entre las complicaciones más frecuentes que presenta la acondroplasia en la edad adulta se encuentra el dolor crónico, el cual afecta a entre el 65% y el 75 % (8) de los pacientes. Esta complicación, junto con otras alteraciones neurológicas y ortopédicas previamente mencionadas, se encuentra entre las principales causas del significativo deterioro en la calidad de vida que experimentan estos pacientes a partir de la cuarta década.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con AC requiere un enfoque multidisciplinar con el objetivo de prevenir y tratar complicaciones, así como de mejorar su calidad de vida, inclusión social, autonomía e independencia. Entre las medidas necesarias se encuentra el apoyo psicológico tanto para los pacientes como para sus familias, abarcando desde la provisión de información acerca de la patología, grupos de apoyo y asociaciones, hasta medidas de adaptación, detección precoz de problemas de autoestima y acoso escolar. En este sentido, se considera de vital importancia la intervención temprana y la atención personalizada, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y favorecer su integración social y desarrollo personal (10).

Cirugía

Los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente efectuados en estos pacientes pretenden corregir o paliar las complicaciones producidas. Durante los primeros años de vida, predominan las intervenciones neuroquirúrgicas como derivaciones ventrículo peritoneales en el contexto de estenosis del foramen magno, las otorrinolaringológicas como miringotomía, para tratar otitis de repetición y otras como la amigdalectomía y adenoidectomía como terapia de elección en presencia de SAOS.

En el adulto, también se precisa llevar a cabo tratamientos neuroquirúrgicos, fundamentalmente para el manejo de radiculopatías y estenosis de canal lumbar. Además, con menor frecuencia requieren osteotomías correctivas de genu-varo o cifosis toraco-lumbar (4,5).

Tratamiento quirúrgico del hipocrecimiento

La cirugía históricamente conocida como tratamiento de la talla baja en AC es el alargamiento de extremidades, con este proceso, se puede conseguir una ganancia en longitud de entre 15-30 cm en extremidades inferiores y de 8-10 cm en extremidades superiores.

La edad ideal para realizarlo es entre los 9 y los 12 años, puesto que se requiere un diámetro diafisario mínimo para realizar la cirugía, pero a su vez, sería óptimo haber realizado todo el extenso proceso antes de haber finalizado el crecimiento fisiológico. No se recomienda en ningún caso la elongación de extremidades superior al 10% en mayores de 20 años puesto que la tasa de complicaciones es muy alta y la capacidad de regeneración ósea es menor y más lenta (13).

Los objetivos de este procedimiento son alcanzar una talla aceptable, así como mejorar la funcionalidad del aparato locomotor y en consecuencia la actividad del individuo (13). Siendo el propósito ideal, alcanzar la talla mínima normal para población estándar (14).

Previo a la intervención, se requiere haber completado un estudio radiológico previo para conocer la anatomía articular y de esta manera, estabilizar y alinear las superficies articulares previo al proceso de elongación.

Esta operación consiste en la sección de un hueso y separación de las piezas resultantes gracias a un fijador para permitir el desarrollo óseo en el espacio creado y así conseguir crecimiento en longitud. El abordaje ha ido variando a lo largo de la historia, según las escuelas y expertos que lo realizasen, desde el alargamiento cruzado en un mismo tiempo de tibia ipsilateral y fémur contralateral, para completar en un segundo tiempo la tibia y fémur no intervenidos o incluso tibia y fémures ipsilaterales en una intervención y contralaterales en una segunda (13,15).

De igual manera, también se ha experimentado con los distintos tipos de fijadores que se pueden colocar para estabilizar la fractura, el más clásico es el fijador circular de Ilizarov cuyo uso ha sido muy rebatido por la gran incomodidad que produce si se usa en ambas extremidades de manera simultánea puesto que obliga a caminar con las piernas separadas reduciendo la capacidad de movilidad y dificultando los procesos de rehabilitación necesarios. No obstante, los más utilizados hoy en día, son el fijador externo monoaxial y el clavo intramedular.

Actualmente se recomienda realizar tres intervenciones quirúrgicas separadas en el tiempo comenzando con la elongación tibial, posteriormente femoral y por último humeral. Como material, se prefiere colocar un fijador externo monolateral o monoaxial paralelo a la diáfisis o fijador interno a través de clavo intramedular, así como combinarse en función de la metodología, experiencia del equipo quirúrgico y de las características del paciente (14).

La velocidad de elongación es de 1mm al día, preferentemente 0,5 mm cada 12h, proceso sencillo e indoloro que es efectuado por el paciente o sus familiares girando una pieza conectada con el fijador interno, este procedimiento se realiza hasta alcanzar la dimensión deseada, según el objetivo inicial y la evolución (13). En extremidades inferiores, esta fase requiere que la rodilla esté en extensión para evitar contracturas, sin embargo, en extremidades superiores se permite todo rango de movimiento.

La rehabilitación y reeducación de la marcha y del centro de gravedad son cruciales adaptándolos a cada fase de este proceso, para conseguir un resultado óptimo y prevenir posibles complicaciones.

Partiendo del objetivo ideal, que sería, alcanzar la talla mínima considerada normal para la población estándar, la cual es de aproximadamente 160 cm para hombres y para mujeres 150, esto supone una diferencia de 29 y 26 cm menos respectivamente si la comparamos la talla media final esperada de un paciente con AC (131 y 124 cm). Esto supondría, un objetivo de alargamiento alrededor de 15 cm en tibia y 10 cm en fémur, con una velocidad de alargamiento de 1mm al día, solo el proceso de elongación en sí mismo ya supone aproximadamente 5 y 4 meses respectivamente.

El alargamiento quirúrgico de extremidades permite una mejora de la calidad de vida, ganancia funcional y proporciones corporales. Sin embargo, es un proceso largo y doloroso que no está exento de complicaciones, algunas de ellas potencialmente muy graves. Estas complicaciones pueden ir desde la infección, atrofia muscular, lesión

neurológica, rigidez articular, desviación axial, fracturas, hasta la falta de consolidación entre muchas otras (5).

El método convencional con fijador externo requiere periodos prolongados de recuperación con elevado riesgo de fractura tras su retirada, además se tolera con dificultad y tiene tasas no despreciables de complicaciones sobre todo de infección limitación de la movilidad articular y fractura. En contraste, el fijador interno, da mayor estabilidad por lo que tiene menor riesgo de fractura y menor tiempo de recuperación, sin embargo, este método no puede utilizarse en extremidades superiores (4,15).

JUSTIFICACIÓN

La acondroplasia es una enfermedad rara, históricamente olvidada y estigmatizada. Los tratamientos disponibles han sido puramente sintomáticos, en el caso de desarrollo de complicaciones y/o cruentos, como es el caso del alargamiento quirúrgico de extremidades, con el objetivo de alcanzar una talla que mejorase la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, con el desarrollo de las terapias dirigidas a la fisiopatología de las enfermedades, se han investigado distintas dianas terapéuticas en los últimos años.

La elección de este tema para el trabajo de fin de grado se debe a un hecho reciente: la aprobación en España para la financiación dentro del Sistema Nacional de Salud del primer tratamiento médico dirigido a la fisiopatología de esta alteración genética. En Aragón, tres pacientes cumplen los criterios necesarios y comenzarán el tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Realizar una actualización de los protocolos de seguimiento y de las novedades terapéuticas en la acondroplasia.

Objetivos secundarios

1. Revisar la morbilidad asociada a esta patología y los tratamientos disponibles.
2. Conocer las potenciales dianas terapéuticas para la acondroplasia, así como su nivel de desarrollo.
3. Estudiar el impacto de Vosoritida en el crecimiento, así como sus efectos en las proporciones corporales y la calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se divide en dos partes. En primer lugar, una revisión bibliográfica centrada en los fármacos en desarrollo para la acondroplasia y en segundo lugar se expone un caso clínico real de un paciente con AC en seguimiento en las consultas de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet, candidato a tratamiento.

Se ha realizado una investigación bibliográfica desde noviembre 2022 hasta abril 2023 acerca de la acondroplasia y su tratamiento, haciendo uso de la base de datos PubMed, en la cual se han empleado los siguientes términos MESH como criterios de búsqueda:

("Achondroplasia/drug therapy" [Mesh] OR "Achondroplasia/prevention and control" [Mesh] OR "Achondroplasia/surgery" [Mesh] OR "Achondroplasia/therapy" [Mesh])

Con la finalidad de acotar la búsqueda, se han establecido los siguientes términos de inclusión: documentos publicados durante la última década, disponibilidad del texto completo y redacción en idiomas castellano o inglés. Además, se han priorizado ensayos clínicos, revisiones y revisiones sistemáticas.

("Achondroplasia/drug therapy" [Mesh] OR "Achondroplasia/prevention and control" [Mesh] OR "Achondroplasia/surgery" [Mesh] OR "Achondroplasia/therapy" [Mesh])	425
In the last 10 years	150
English and Spanish	142
Texto completo	136
Ensayos clínicos, revisiones y revisiones sistemáticas.	37

Tabla 1 Criterios de búsqueda en Pubmed y número de artículos encontrados.

De los artículos encontrados en la búsqueda en Pubmed se hizo una selección de los más relevantes a través de la lectura del abstract.

Puesto que el acceso gratuito del texto completo condicionaba la búsqueda de los artículos más recientes, se solicitaron al Departamento Médico del Laboratorio BioMarin ciertos artículos para poder ampliar información de los ensayos clínicos y artículos todavía no publicados.

Además, se ha realizado una búsqueda en diferentes fuentes de información, como la página web de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), donde se consultó el EPAR (Informe de Evaluación Pública Europea), la ficha técnica y la regulación de medicamentos huérfanos. También se utilizó el CIMA (Centro de Información online de Medicamentos Autorizados) y BIFIMED (un buscador de información sobre la situación de financiación de los medicamentos del Ministerio de Sanidad) para obtener información sobre el estado de comercialización y financiación de vosoritida.

RESULTADOS

Seguimiento

La AC es una condición de por vida por lo que los principales objetivos en su seguimiento y manejo son anticipar y detectar complicaciones, así como acompañar al paciente para alcanzar la mayor autonomía, independencia y calidad de vida posibles.

Menores de dos años

Las guías recomiendan un seguimiento estrecho, con revisiones periódicas con una frecuencia de entre 2 y 4 meses, los dos primeros años de vida, pues es durante este periodo cuando se producen entorno a un 5% de complicaciones graves, sobre como la estenosis de foramen magno (4). Se estima que, el riesgo de muerte súbita en niños menores de 5 años con AC se encuentra significativamente elevado, llegando a ser casi 50 veces superior al de la población general, se relaciona la compresión cérvico-medular como una de las causas probables de un gran número de estas muertes prematuras (9).

Esta monitorización requiere la recogida de parámetros antropométricos básicos como talla, peso y perímetro cefálico, pero, que se compararán con tablas de percentiles para la población con AC. Otros datos por recoger serían estudios del sueño como polisomnografía para valoración de SAOS que, es recomendable, realizarlo en el primer año de vida, a ser posible en el primer mes incluso en individuos asintomáticos (12).

Debido a las complicaciones neurológicas previamente comentadas, es fundamental realizar en cada visita un examen neurológico completo e indicar, en caso de síntomas de compresión cérvico-medular, una prueba de imagen, de elección una resonancia magnética craneocervical.

No obstante, no se ha llegado a un consenso con respecto a la realización de pruebas de imagen en individuos asintomáticos (10,12).

Por otra parte, se recomienda una evaluación de la función auditiva integral en menores de dos años, así como tratamiento precoz de las otitis, que, si pasan desapercibidas o no son tratadas podrán producir hipoacusia y conllevar un retraso del lenguaje (10).

Es importante conocer que, estos pacientes presentan retraso en la adquisición de los hitos madurativos sin alteración de otras áreas del desarrollo, asimismo su inteligencia es normal (2).

Mayores de dos años

A partir de los 2 años se recomienda un seguimiento individualizado de cada paciente y al menos una vez al año en menores de 13 años, con el fin de identificar limitaciones o complicaciones tanto físicas como psíquicas. Desde este momento es importante incidir en la prevención de la obesidad con el objetivo de evitar empeoramiento de sus patologías neurológicas y ortopédicas.

En la adolescencia y la edad adulta se debe indagar minuciosamente en la aparición de síntomas de estenosis de canal espinal, así como de SAOS y solicitar pruebas de neuroimagen y polisomnografía respectivamente en caso de clínica (4,12). De igual manera que es preciso monitorizar el dolor y su impacto en las actividades de la vida diaria.

Por último, se debería facilitar consejo genético, así como información sobre embarazo y posibles complicaciones (4,10). Para el manejo obstétrico de una embarazada con AC se suele optar por una cesárea programada debido a las características anatómicas de la pelvis, que condicionarían un parto vaginal, pero se debe individualizar cada caso (12).

	Nacimiento-2 años	2-13 años	Adolescentes	Adultos
Antropometría (talla, peso, perímetro craneal)	X	X	X	X
Examen físico	X	X	X	X
Exploración neurológica	X	X	X	X
Evaluación del desarrollo	X	X		
Neuroimagen	X (entre 6 meses y 1 año o ante clínica sugestiva)	X (si indicación)	X (si indicación)	X (si indicación)
Polisomnografía	X (antes del año, a ser posible antes del mes de vida)	X (si indicación)	X (si indicación)	X (si indicación)
Evaluación otorrinolaringológica	X	X	X	X
Radiografía para cifosis, genu varo o arqueamiento de extremidades	X	X (si indicación)	X (si indicación)	X (si indicación)
Advertir signos de posibles complicaciones	X	X	X	X
Prevención y/o abordaje de obesidad		X	X	X
Informar sobre grupos de apoyo y soporte psicosocial	X	X	X	X
Asesoramiento genético	X			X

Tabla 2 Cronograma Europeo para el seguimiento de pacientes con acondroplasia (4).

Dianas terapéuticas

En las últimas décadas, se ha investigado sobre el desarrollo de fármacos específicos para el tratamiento de AC, actuando en algún punto de las vías que la excesiva activación de FGFR3 produce, con la finalidad de reducir o mejorar todas las consecuencias derivadas.

La hormona de crecimiento (GH) es un tratamiento ampliamente usado en el tratamiento de talla baja patológica por déficit de GH. Sin embargo, se usó como tratamiento para AC, que a corto plazo sí demostró mejoría, pero a largo plazo, únicamente producía un aumento de talla de 3 cm en 10 años de tratamiento respecto al crecimiento basal. Por otra parte, este tratamiento no es efectivo en pacientes con deformidades en extremidades inferiores ni espinales, que suelen ser la mayoría de los pacientes con AC (16). Por estos motivos, no está aprobado el uso de GH para la AC en Europa (17).

Los análogos de la parathormona, como la teriparatida son utilizados como tratamiento formador de hueso en osteoporosis, se ha demostrado que mejoran la proliferación y diferenciación de los condrocitos, por lo que podrían ser útiles en AC, pero requeriría

largos periodos de administración y en humanos solo está aprobado su uso durante 2 años y una vez en la vida (5).

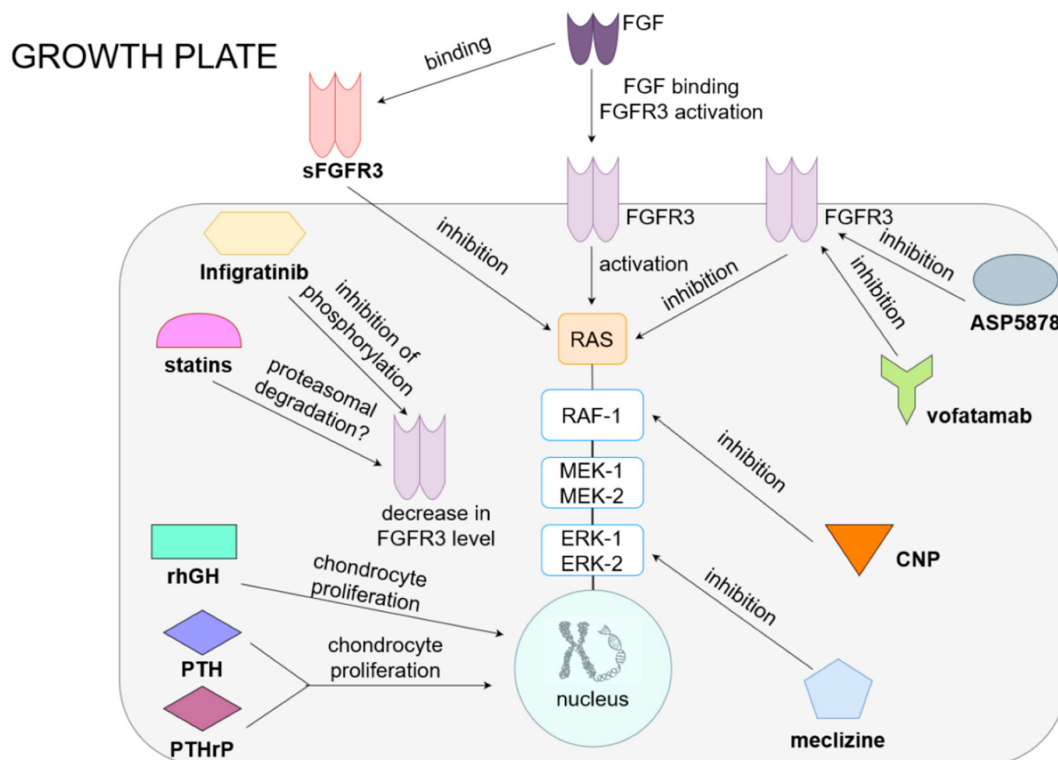


Figura 6 Tratamientos en desarrollo para la acondroplasia y sus dianas de acción (16).

Fármacos en desarrollo

Reciferecept es un FGFR soluble producido artificialmente, que se une a los FGF de manera competitiva, limitando la activación del FGFR3 defectuoso en AC. En ratones se ha evidenciado una mejoría en la estructura y largura ósea, así como menores tasas de compresión espinal y cifosis. Sin embargo, el efecto adverso más importante es que produce obesidad visceral, lo que podría perjudicar a estos pacientes que ya de base tienen factores de riesgo cardiovascular. Su estudio se encuentra paralizado por el momento por este motivo.

Meclizine es un antihistamínico utilizado para el alivio sintomático del mareo, farmacodinámicamente bloquea la vía MAPK que es inhibitoria y está activada en exceso en AC. Este fármaco todavía se encuentra en fase I de ensayos clínicos.

Los aptámeros son moléculas monocatenarias de ADN o ARN que adoptan una formación tridimensional y actúan de manera similar a los anticuerpos monoclonales, puesto que tienen actividad neutralizante y baja antigenicidad (18). Como tratamiento para AC se está investigando en Fase I de ensayos clínicos un aptámero denominado RBM-007 que actúa contra FGF2 evitando su unión con FGFR3 e inhibiendo así su activación (16).

También in vitro, se ha investigado en el uso de anticuerpos monoclonales para su unión con el FGFR3 e impedir su exceso de activación. Este es el caso de vofotamab, ya usado en patologías como mieloma múltiple o cáncer urotelial.

Infigratinib es un fármaco oral inhibidor de TK que en última instancia reduce los niveles de FGFR3. En animales ya ha demostrado un crecimiento de extremidades, corrección de tamaño vertebral y foramen magno, así como de anomalías mandibulares. Todavía no se han evidenciado efectos adversos, pero puesto que los inhibidores de TK se utilizan para el tratamiento de patología oncológica (18) se presupone que sus potenciales efectos secundarios pueden ser similares a los producidos por este grupo como por ejemplo alopecia o alteraciones dermatológicas. Durante la segunda fase de ensayos clínicos, se ha registrado un aumento promedio de 3,03 cm en la tasa de crecimiento anualizada (VCA) después de 6 meses de tratamiento con infigratinib en una cohorte de 10 pacientes que recibieron una dosis oral diaria de 0,25 mg/kg. Hasta el momento, no se han observado efectos secundarios adversos del medicamento. El infigratinib podría avanzar a la tercera fase de ensayos clínicos próximamente (19).

Vosoritida, derivado del PNC que será desarrollado ampliamente en el siguiente apartado.

Vosoritida

Vosoritida es un PNC modificado y es el primer fármaco aprobado en Europa para el tratamiento de la AC. Se trata de un medicamento huérfano, puesto que se utiliza como tratamiento de una enfermedad rara.

Actualmente, su uso está aceptado en pacientes mayores de dos años con epífisis abiertas y diagnóstico genético confirmado.

El tratamiento con Vosoritida debería suspenderse cuando ya no exista potencial de crecimiento en el paciente, constatado por una VCA <1,5cm y cierre de epífisis (2,20).

Mecanismo de acción

La excesiva activación de FGFR3 ocurrida en AC, conlleva un aumento de función de las vías inhibitorias MAPK y STAT1, que impiden el desarrollo de los condrocitos en el cartílago de crecimiento.

PNC pertenece junto a PNA y PNB a la familia de los PN cuyo objetivo es mantener la homeostasis a través de su efecto cardiovascular y renal, una de sus funciones es la diuresis por natriuresis. PNC es menos potente en esta acción con respecto a los otros PN de su familia; por su parte, su función príncips es estimular la diferenciación de los condrocitos en el cartílago de crecimiento y por lo tanto favorecer el crecimiento de huesos largos (17).

El receptor de PNC se encuentra en los condrocitos proliferantes y se denomina NPR-B (receptor del péptido natriurético tipo B); al estimular este receptor se inhibe la vía de las MAPK, que en AC está excesivamente activada (20).

Sin embargo, PNC tiene una vida media muy corta, de 2 a 3 minutos porque se degrada rápidamente por la NEP (endopeptidasa neutra) haciendo que su uso in vivo sea imposible (16).

Vosoritida es por lo tanto un PNC humano modificado que consta de los 37 aminoácidos presentes en PNC natural más 2 aminoácidos prolina y glicina en el extremo N- terminal dotándolo de mayor estabilidad, haciéndolo resistente a NEP y consiguiendo una vida media diez veces superior (21).

TransCon CNP es un fármaco similar a Vosoritida. Ambos, poseen un mecanismo de acción similar, pero difieren en su estructura molecular, lo que dota a TransCon CNP de una mayor estabilidad y una vida media prolongada, de aproximadamente 90 horas, lo que lo hace potencialmente apto para una administración de larga duración. Cabe señalar que actualmente este medicamento se encuentra en la fase II de ensayos clínicos (16).

Estudios

Estudios preclínicos in vitro

Para el estudio de las propiedades farmacodinámicas de Vosoritida, se partió de la base de que la acción principal de NPR-B es la formación de GMPc como segundo mensajero. De esta manera se utilizó GMPc como biomarcador para monitorizar la actividad de NPR-B y por lo tanto del fármaco.

Se demostró que, tanto en grupos celulares de distintas especies como en condrocitos normales y condrocitos portadores de la mutación de AC, Vosoritida era capaz de estimular la producción de GMPc, con un efecto dosis dependiente (20).

No se realizaron estudios de interacciones farmacodinámicas, sin embargo, por el propio mecanismo de acción cabe esperar que Vosoritida pudiese interaccionar con otros fármacos que actúen a nivel de los NPR o la vía de MAPK. Si bien, los únicos fármacos con interacciones potenciales usados en Europa se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada y cáncer, pero no es posible usarlos en población pediátrica, que es la población diana de Vosoritida (22).

Estudios preclínicos in vivo

En diferentes estudios realizados en ratones transgénicos y monos se observó un aumento del crecimiento de huesos largos y cola tanto en animales sanos como en modelos de enfermedades.

Sin embargo, en aquellos modelos de animales sanos tratados a altas dosis del fármaco, se observó un crecimiento óseo irregular, que conllevó a la disfunción de patas traseras y cola torcida. Si bien, en individuos con la mutación de AC con altas dosis no se vio un efecto negativo tan evidente puesto que la AC, por sí misma, produce una alteración en la funcionalidad de extremidades y articulaciones.

Histológicamente, se halló un aumento en el número y tamaño de los condrocitos del cartílago de crecimiento en todos los grupos testados. No obstante, en animales sanos produjo desorden en la distribución columnar de los condrocitos y en modelos de enfermedad no mejoró su ordenación.

Se planteó la hipótesis de que en supuestos sanos PNC exógeno a dosis altas altera el equilibrio fisiológico de los factores que intervienen en la osificación endocondral, por lo que aumenta la proliferación de los condrocitos de una manera no dirigida, deformando las articulaciones y empeorando la función. Sin embargo, en supuestos mutados ese equilibrio ya se encuentra alterado, por lo que, aunque no se puede descartar que Vosoritida produzca un crecimiento óseo irregular en modelos AC, debe tenerse en cuenta que individualmente la AC ya produce un deterioro funcional.

Por este motivo, se debe realizar un seguimiento postcomercialización de posibles alteraciones óseas y funcionales a través de actividades de farmacovigilancia (22).

Ensayos clínicos fase II

Este estudio tenía el objetivo de estudiar el efecto de las distintas dosis de Vosoritida para poder determinar una dosificación efectiva.

En primer lugar, se completó un estudio observacional de 6 meses de duración para establecer la VCA y poder compararla con el crecimiento tras 12 meses de tratamiento.

La VCA es un valor cuantificable y objetivo para determinar en todos los sujetos a estudio y compararlos entre sí, parámetros como la presencia o no de complicaciones o diferencias en la calidad de vida están sujetos a mayor variabilidad y subjetividad. Asimismo, es el parámetro habitualmente usado para el estudio de fármacos dirigidos al tratamiento de talla baja.

Los 34 pacientes, de edades comprendidas entre 5 y 14 años (media $7,6 \pm 1,7$ años), de este estudio fueron divididos en 4 cohortes para proporcionarles tratamiento a diferente dosificación (2,5 – 7,5 – 15 – 30 $\mu\text{g/kg}$) obteniendo que la dosis de 2,5 no fue efectiva y la de 30 no fue más efectiva que la de 15 $\mu\text{g/kg/día}$ (16,21).

Ensayos clínicos fase III

El propósito principal de este estudio fue evaluar el impacto de la administración subcutánea de 15 $\mu\text{g/kg/día}$ en el crecimiento, medido mediante la VCA, mientras que como objetivos secundarios investigar cambios en la puntuación Z-Score de talla, en las proporciones corporales y la calidad de vida de los pacientes.

Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración se realizó en pacientes de entre 5 y 18 años con AC confirmada genéticamente. La distribución por grupos fue de 60 individuos en el grupo de Vosoritida y 61 en el grupo de placebo. Previamente estos pacientes habían completado un estudio observacional de 6 meses para documentar la VCA donde no hubo diferencias entre los grupos, con 3,81 y 3,89 cm/año respectivamente (21).

Al finalizar las 52 semanas de tratamiento se observó que el grupo que recibió Vosoritida tuvo un incremento 1,57 cm/año (IC95%: 1,22 a 1,93; $p < 0,0001$) en la VCA con respecto al grupo que recibió placebo (20,21,23).

Después de esta fase, se ofreció a los pacientes la oportunidad de participar en un estudio de extensión abierto, en el que todos los participantes del estudio previo recibieron Vosoritida en la misma dosis durante otras 52 semanas adicionales. Como resultado, algunos pacientes completaron un total de 104 semanas de tratamiento, mientras que otros fueron tratados únicamente durante 52 semanas.

Tras este periodo, se observó un aumento significativo de la VCA en los pacientes que previamente se trataron con placebo pasando de 3,81 cm/año en la semana 52 a 5,43 cm/año en la semana 104 del estudio. De tal modo que, en la semana 104 del estudio no se observaron diferencias en la VCA con el grupo que llevaba dos años en tratamiento con Vosoritida (5,52 cm/año) semana 104. (23,24)

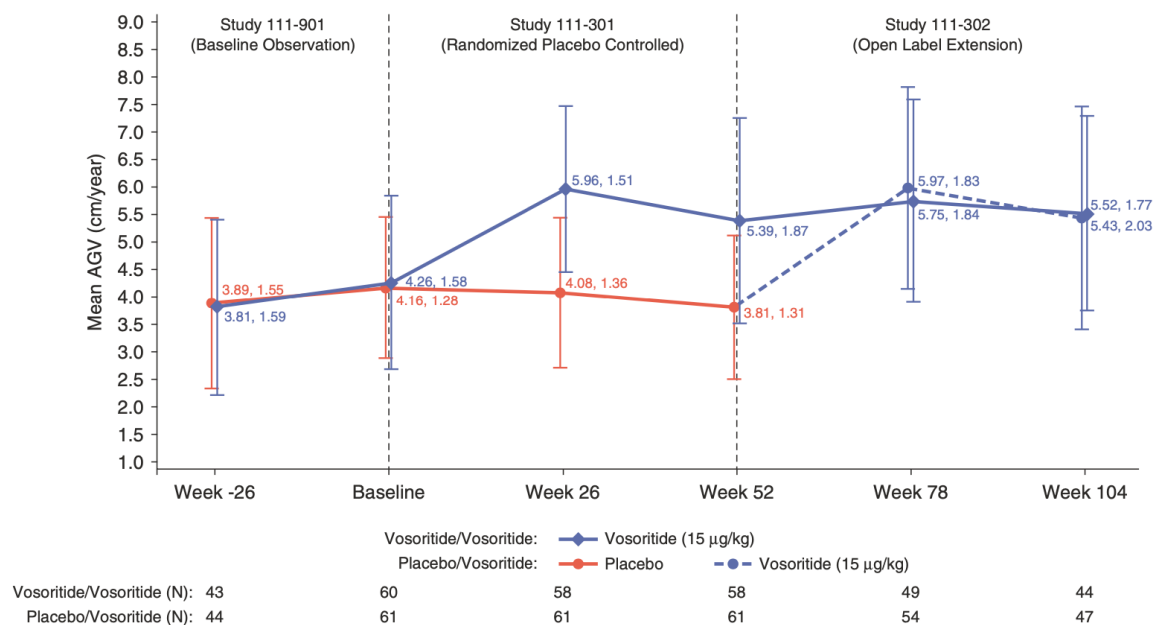


Figura 7. Gráfico que representa la velocidad de crecimiento anualizada (VCA) en intervalos de 6 meses. Comienza en el periodo de 6 meses durante el cual se realizó el estudio observacional inicial, posteriormente con el estudio aleatorizado controlado por placebo durante 52 semanas y por último el estudio de extensión hasta alcanzar 104 semanas. La línea roja representa a los pacientes tratados con placebo y en azul con Vosoritida. Cada punto representa la VCA (24).

Con respecto a los objetivos secundarios planteados inicialmente, cabe destacar que en el primer año de tratamiento no hubo diferencia en ninguno de los parámetros entre ambos grupos (21,24).

Sin embargo, en la fase de extensión, se comparó el grupo de pacientes en tratamiento durante 2 años frente a otro grupo de pacientes sin tratamiento durante el mismo periodo, obteniendo diferencias estadísticamente significativas tanto en la puntuación Z-Score de talla de +0,44 DE (IC95%: 0,25 a 0,63) como en las proporciones corporales -0,05 SS/SI (IC95%: -0,09 a -0,01) (20,22).

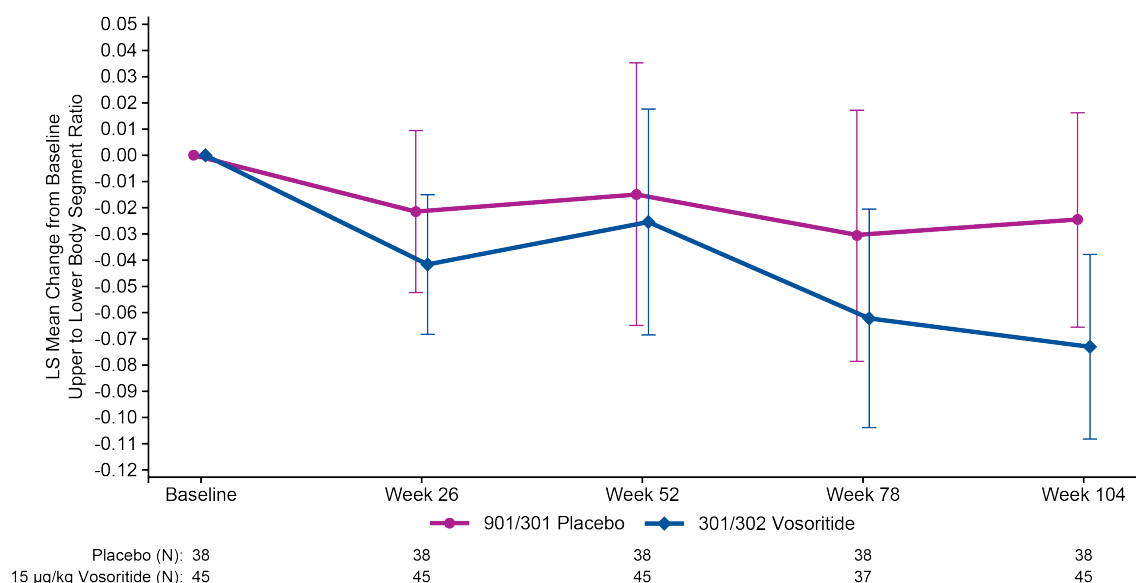


Figura 8. Gráfico que representa el impacto en las proporciones corporales, representado como segmento corporal superior/segmento corporal inferior. Comienza en el periodo de 6 meses durante el cual se realizó el estudio observacional inicial, posteriormente con el estudio aleatorizado controlado por placebo durante 52 semanas y por último el estudio de extensión hasta alcanzar 104 semanas. La línea morada representa a los pacientes tratados con placebo y en azul con Vosoritida. Cada punto representa la VCA (24).

Estudios en desarrollo

Con el objetivo de poder demostrar la eficacia y la seguridad, así como de probar los posibles beneficios del fármaco en las complicaciones asociadas a la AC se están realizando otros ensayos clínicos.

En la extensión del ensayo clínico fase II comentado previamente, se incluyeron a aquellos pacientes que completaron 2 años de tratamiento hasta alcanzar la talla final adulta o en su defecto un mínimo de 5 años con Vosoritida. Durante este periodo se mantuvo una media estable de VCA de 1,35cm/año, así como una mejoría en la talla de +0,78 DE y en la ratio de los segmentos corporales de -0,14.

Conviene enfatizar que durante este estudio se monitorizó la madurez ósea, y se halló que el tratamiento prolongado con Vosoritida no resultó en una aceleración de la edad ósea (22,25).

Se comparó la ganancia de talla después de 5 años en tratamiento con un control histórico de la misma edad y sexo, ajustando en función de las diferencias de talla entre grupos al inicio del estudio. Este análisis comparativo transversal, demostró que hubo una diferencia media estadísticamente significativa en la talla a favor de Vosoritida (9,08 [IC 95% 5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) con respecto a los pacientes con acondroplasia no tratados (2,22).

Por otra parte, se está llevando a cabo un ensayo clínico fase 2 doble ciego controlado con placebo que pretende evaluar la seguridad y la efectividad de Vosoritida en niños <5 años. Asimismo, se van a evaluar otras variables como la funcionalidad en la cadera o cambios en la forma de andar entre otros (2).

Se dividió a los pacientes según grupos de edad y se tomaron pacientes centinela para evaluar la seguridad a corto plazo antes de usar el tratamiento en toda la cohorte. Los datos farmacocinéticos determinaron que niños <2 años requerirían dosis de 30 µg/kg/día hasta alcanzar los 2 años, puesto que es en este periodo donde la velocidad de crecimiento es mayor y por lo tanto donde se produce una mayor pérdida de talla en los pacientes.

Este ensayo todavía no ha finalizado, sin embargo, hasta la fecha no se han documentado efectos adversos graves por la administración del fármaco en niños < 2 años (26).

Por último, se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase II para tratamiento de AC en niños entre 0-1 años que presentan compresión de foramen magno y se encuentran en riesgo de necesitar cirugía descompresiva (20).

Efectos adversos

Los efectos adversos reportados fueron en su mayoría leves, relacionados con el lugar de la inyección tipo eritema y/o edema.

Los eventos adversos graves que se presentaron en algunos de los pacientes en estudio no fueron relacionados con el fármaco y tampoco se observaron efectos secundarios asociados con un crecimiento esquelético desproporcionado o una maduración ósea anormal. Asimismo, no se notificaron casos de hipersensibilidad o anafilaxia.

Debido al mecanismo de acción de PNC, se postuló la posibilidad de causar efectos secundarios vasculares como hipotensión, por este motivo se controló exhaustivamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial en relación con el periodo posterior la administración del fármaco. En el ensayo clínico Fase III se detectó hipotensión, medido como presión arterial sistólica <70 mmHg y/o presión diastólica <40 mmHg, en un 12% de pacientes con Vosoritida y un 5% del grupo de placebo, siendo sintomático en un paciente en tratamiento, pero resuelto únicamente con medidas físicas (21,23).

Con el fin de disminuir los signos y síntomas indicativos de una posible disminución en la presión arterial, tales como mareo, fatiga o náuseas, es importante que los pacientes estén adecuadamente hidratados antes de recibir la medicación. Por lo tanto, se recomienda que ingieran líquidos aproximadamente 30 minutos antes de su administración (2).

Cabe destacar que, en un 38% de los pacientes se detectaron anticuerpos contra el fármaco, pero la presencia de anticuerpos no se asoció a una disminución en la VCA ni a la gravedad de las reacciones locales.

CASO CLÍNICO

A continuación, se presentará una exposición cronológica sobre la evolución del paciente en relación con su desarrollo y crecimiento, así como también se expondrán los diversos motivos de consulta y su enfoque por parte de varios especialistas, desde la sospecha diagnóstica inicial hasta el momento actual.

El caso clínico en cuestión se refiere a un varón nacido de padres no consanguíneos y sanos, concebido mediante inseminación artificial con semen conyugal. Durante el embarazo, todo transcurrió con normalidad hasta la semana 34 de gestación, cuando se observó una incurvación y desaceleración en el crecimiento del fémur, lo que llevó a sospechar una displasia ósea. En ese momento, se informó a los padres de la sospecha diagnóstica, pero optaron por no someterse a una amniocentesis para confirmarla.

Parto eutócico a las 39+4 semanas, Apgar 10/10, peso al nacimiento 3130g (-0,5 DS), talla 51 cm (0,6 DS) y perímetro cefálico 35,5 cm (0,4DS). En la exploración física se observa platirrinia, rizomelia, leve hipotonía cervical y laxitud ligamentosa.

Ingresa en neonatología como displasia ósea a estudio, se exponen las pruebas solicitadas y los resultados obtenidos:

- Se solicita una serie ósea completa que se informa como
 - Tórax: Extremo anterior de los arcos costales en forma de copa.
 - Pelvis: Pelvis ancha. Huesos iliacos de morfología cuadrada con bordes redondeados. Borde superior de los acetábulos horizontalizado. Surcos sacroisquiáticos pequeños.
 - Extremidad superior: Falanges proximales y medias de los dedos en forma de "bala".
 - Extremidad inferior: Área radioluciente redondeada en extremo proximal de fémur.
 - Columna: Cuerpos vertebrales ligeramente aplanados con espacios intervertebrales aumentados.
 - Acortamiento de huesos largos de predominio rizomélica

Todos los hallazgos mencionados están descritos para la acondroplasia.

- Se toman muestras para las pruebas de cribado metabólico neonatal: TIR elevado.
- Se realiza cribado hipoacusia, resultado negativo.
- Se toman muestras para estudiar el cariotipo y mutaciones genéticas de acondroplasia e hipoacondroplasia.

A la espera de los resultados genéticos y debido a la alta sospecha de la displasia ósea, el paciente fue remitido a consultas especializadas de traumatología y ortopedia, rehabilitación y endocrinología.

El seguimiento del paciente por parte del servicio de endocrinología se muestra en una tabla que recoge los parámetros de talla, peso y perímetro cefálico, así como la adquisición de hitos madurativos durante las revisiones de control.

EDAD	TALLA cm (DE)	PESO kg (DE)	IMC (DE)	PC cm (DE)	HITOS MADURATIVOS
0 ms	51 (0,6)	3,13 (-0,5)		35,5 (0,4)	Hipotonía
2 ms	59 (0,3)	5,1 (-0,7)		41 (1,6)	
6 ms		6,95 (-1,2)			No sostén cefálico
10 ms	66,2 (-3,2)	8,2 (-1)		47 (1,3)	Se sienta solo
17 ms	70,1 (-4,3)	9,3 (-1,3)		49,5 (1,4)	Deambulacion no autónoma Mamá/papa
23 ms	73,5 (-4,3)	10,7 (-1)		51,5 (2,1)	Retraso psicomotricidad Hipotonía
2 a					Deambulacion autónoma, sube y baja escalera
3 a	82,8 (-4,3)	13,4 (-1)	19.55 (2,12)		
4 a	86,1 (-4,3)	15,2 (-0,34)	20,5 (2,57)	54 (1,22)	
6 a	96,5 (-4,1)	17,6 (-1,06)	18,9 (1,31)	54 (1,58)	
7 a	101 (-4,1)	20,3 (-1,06)	19,9 (1,44)	55	
8 a	106,5 (-4,3)	23,7 (-0,91)	20,9 (1,59)		
9 a	110,3 (-4,31)	25,7 (-0,94)	21,12 (1)		
10 a	114,4 (-4,14)	30,2 (-0,66)	23.08 (1,48)		
10,5 a	114,9 (-4,05)	29,3 (-0,89)	22.19 (1,23)	56,5 (1,83)	

Tabla 3. Parámetros antropométricos y de adquisición de hitos madurativos recogidos en las consultas sucesivas de endocrinología. PC: perímetro cefálico. Talla y PC en cm, Peso en Kg. Entre paréntesis DE: desviación estándar a la media en Z-Score comparando a niños sin patología de su misma edad y sexo. Se observa que las medidas antropométricas al nacimiento son normales en comparación a individuos de la misma edad y sexo. Sin embargo en los primeros meses de edad se produce una caída de percentil en la talla que se mantiene.

Primera infancia

Los resultados genéticos, que estuvieron disponibles a partir de los 3 meses de edad del paciente, indicaron que el cariotipo era normal y que no presentaba la mutación p.Asn540Lys en el FGFR3, lo que descartaba la hipocondroplasia.

A los 6 meses es incapaz de mantener el sostén cefálico por lo que es enviado a atención temprana por un trastorno del neurodesarrollo en posible contexto de AC no confirmada genéticamente.

El retraso evidente en el crecimiento del paciente cuando tenía un año de edad llevó a investigar otras posibles causas, como la celiaquía -que resultó negativa- y la fibrosis quística, cuyo cribado neonatal dio como resultado una TIR elevada, pero la prueba del sudor y el gen CFTR fueron negativos. Debido a la alta sospecha de AC, se solicitó nuevamente el estudio genético, que confirmó la presencia de una mutación

heterocigota p.G380R (c.1138G>A) en el exón 8 del gen FGFR3, lo que finalmente confirmó el diagnóstico de la enfermedad a la edad de 1 año y tres meses.

Cuando el paciente tenía 2 años, se le derivó a consultas de otorrinolaringología debido a la frecuencia de otitis serosas, que ocurrían cada 2 o 3 semanas, y el retraso en el desarrollo del lenguaje, que había sido evaluado previamente por atención temprana y un logopeda privado. Durante la exploración física, se observó que el paciente tenía adenoides prominentes y parcialmente obstructivas. Además, se realizó una prueba auditiva a través de potenciales evocados tronculares, en la que se estimuló a 50, 40, 30 y 20 dB de intensidad, y se obtuvieron valores normales.

En este momento, se decidió realizar una adenoidectomía y un drenaje transtimpánico bilateral. Sin embargo, durante los 2 estudios preoperatorios, se detectó un alargamiento del TTPa (Tiempo de tromboplastina parcial activado), que alcanzó los 40 segundos (cuando lo normal es <35 segundos). Por lo tanto, se suspendió la intervención y se derivó al paciente a hematología.

En hematología, el estudio analítico realizado detectó valores de TTPa en rango superior de normalidad, presencia actividad de FvW:RCo (Actividad del factor von Willebrand (FvW) – cofactor ristocetina) descendida y FvW: Ag (prueba de antígeno de Factor von Willebrand) en límite inferior de normalidad, así como valores de PFA-100 (Platelet Function Analyzer-100) prolongados, todo ello sugestivo de Enfermedad de von Willebrand subyacente.

Etapas preescolar

A los 3 años y por la alta frecuencia de las otitis, se decide realizar únicamente el drenaje transtimpánico bilateral bajo soporte con FVIII/FvW (factor VIII de coagulación y factor de von Willebrand) para evitar hemorragia y tomar una actitud expectante con respecto a los adenoides debido a la Enfermedad de Von Willebrand.

Después de la intervención continuó seguimiento en las consultas de especialista donde a los 6 meses postcirugía se observa una extrusión bilateral de los drenajes, ante la relativa estabilidad clínica se recomendó vigilancia.

A los 5 años, refieren recurrencia de las otitis. En este momento se decide realizar un estudio del sueño a través de polisomnografía para evaluar, principalmente la repercusión de la hipertrofia adenoidea parcialmente obstructiva.

La polisomnografía se informó como: Polisomnografía no sugerente de SAOS. No se observan desaturaciones <90% O₂, la saturación mínima fue de 91%.

Tras estos resultados, se decidió proceder con una nueva intervención en los tímpanos sin abordar los adenoides. La cirugía incluyó la colocación de un drenaje transtimpánico en el oído izquierdo y una miringotomía en el oído derecho, debido a dificultades para completar la intervención. Para prevenir la hemorragia, se administró ácido tranexámico intravenoso antes y después de la cirugía, bajo la pauta indicada por el servicio de hematología.

Hasta este momento había estado en seguimiento por parte del servicio de traumatología anualmente, sin encontrar ningún hallazgo clínicamente relevante. Sin embargo, se decidió remitir al paciente al Hospital Virgen de la Victoria de Málaga para ser valorado para el alargamiento quirúrgico de extremidades, centro de referencia en España. Desde entonces, el paciente es monitoreado por sus expertos cada 6 meses.

A través del hospital de Málaga los padres del paciente se pusieron en contacto con la fundación ALPE acondroplasia, donde tuvieron más accesibilidad a información y expertos en esta patología.

A los 6 años, seguía asistiendo a sesiones de logopedia y foniatría, asimismo estaba aprendiendo a leer y escribir. Cursaba primero de primaria en un colegio adaptado. Sus padres describían al niño como muy activo y con tendencia a realizar movimientos de aleteo con las manos. Debido a esto, fue derivado para una evaluación por Neuropediatría.

Durante la valoración realizada por el neuropediatra, se evidenció que el paciente exhibía un comportamiento inquieto y realizaba estereotipias con las manos, no obstante, el demostró habilidades para entablar una conversación, colaborar y responder adecuadamente a las preguntas planteadas. No se observaron dificultades de comportamiento y el niño se relacionaba sin problema. Es importante destacar que la oculomotricidad, la marcha, el tono y la fuerza de las cuatro extremidades se encontraban dentro de los parámetros normales. En su juicio clínico, el neuropediatra concluyó que el paciente padecía de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como problemas de aprendizaje. En consecuencia, se proporcionó una hoja informativa y se solicitó informes psicopedagógicos.

A esta misma edad se le solicitó por parte de endocrino una RM craneal y cervical por protocolo de la que se destacan los siguientes hallazgos:

- Sistema cisternal y ventricular sin alteraciones.
- Leve hipoplasia de vermis cerebeloso inferior.
- Dolicocefalia.
- Aplanamiento de concha occipital con disminución de calibre del agujero magno.
- Alteración morfológica de unión occipital-atlas con aplanamiento de cóndilos occipitales y posible asimilación de atlas.
- Adelgazamiento del cordón medular a la altura de C1-C2 con área de mielopatía crónica.

Por ello fue remitido a Neurocirugía quien valorando que estaba asintomático le realizó seguimiento.

Con esta misma edad, el paciente fue propuesto para participar en un ensayo clínico de Vosoritida, aunque finalmente no fue aceptado.

Etapa escolar

Con 7 años en una consulta de revisión por otorrinolaringología se solicitó una audiometría que se informó como compatible con hipoacusia de transmisión en oído

derecho, con lo que se decide implantar un drenaje subanular. En la consulta sucesiva la audiometría se había normalizado.

A lo largo de toda su infancia había recibido seguimiento y terapias por parte del servicio de Rehabilitación además del fisioterapeuta de su colegio para controlar fundamentalmente la lordosis lumbar y reeducar la marcha. Con 9 años en Rehabilitación se le pautan ortesis de control de varo porque presenta deambulación en varo de ambos talones y rotación externa de miembros inferiores con tendencia a caminar de puntillas, aunque es capaz de correr, subir y bajar escaleras.

A los 10 años y 7 meses de edad y con la aprobación de la financiación de Vosoritida para la AC se planteó a este paciente como candidato a tratamiento. Por ello se le citó en consulta para determinar si cumplía los criterios necesarios para ser tratado. En esta consulta se objetivó lo siguiente:

Peso: 29.3 kg (p16, -1 DE). **Talla:** 114.9 cm (p<1, -4.19 DE). **IMC:** 22.19 % (p83, 0.96 DE). Superficie Corporal: 0.97 m². **P. cefálico:** 56.5 cm (p95, 1.7 DE).

Talla sentado: 72.4 cm -> **ratio talla sentado/talla:** 0.63 (p>99, 2.85 DE)

V. crec.: 4.1 cm/año: (p22, -0.79 DE).

Teste Derecho 2 ml, Izquierdo 3 ml Pene y pubis estadio de Tanner II

Además, se solicitó una radiografía de la mano en la que se observó que las fisis estaban abiertas y la edad ósea se estimaba de 11 años.

Con todo lo anterior, se presentó en el comité de enfermedades raras y ya que cumplía los criterios para ser tratado con Vosoritida se solicitó el tratamiento.

DISCUSIÓN

La fisiología que regula el crecimiento óseo es compleja y está influida por múltiples factores. El conocimiento de su regulación es crucial para el desarrollo de dianas terapéuticas para enfermedades esqueléticas que lo alteran en cualquiera de sus puntos. Diversos fármacos se han postulado como potenciales para inhibir la excesiva activación de FGFR3, pero se encuentran en fases iniciales de estudio, solo un derivado modificado de PNC, Vosoritida, ha demostrado su eficacia en fase III.

En primer lugar, Vosoritida ha demostrado, hasta la fecha, ser un fármaco seguro, cuya posología es relativamente sencilla y con efectos secundarios en su mayoría leves y de fácil manejo. Dada su reciente incorporación al mercado, requiere su identificación con el triángulo negro como medida de seguimiento adicional de farmacovigilancia.

Con respecto a la eficacia, el estudio principal en el que se asienta la investigación es el ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, en el cual se determina que, en los sujetos a estudio tratados con Vosoritida hay una mejoría significativa en la VCA con respecto a no tratar. No obstante, la duración de este, 52 semanas, es relativamente corta para evaluar si la mejora del crecimiento se mantiene con un tratamiento más prolongado.

Por otra parte, los estudios de soporte con datos a largo plazo fueron abiertos y con controles históricos, lo que dificulta distinguir el efecto real de Vosoritida con respecto al crecimiento natural. Si bien, los datos resultan congruentes objetivándose un mantenimiento del crecimiento reflejado tanto en la VCA como en la leve modificación de la DE y de los segmentos corporales, sin indicadores de alteración en la maduración o morfología ósea.

Es preciso señalar que no se ha podido demostrar beneficio en la calidad de vida ni en la valoración funcional, así como su efecto en otras manifestaciones graves y limitantes de la AC como compresión medular, desalineaciones, dolor crónico o SAOS. Asimismo, se desconoce su efecto en la talla final.

El conocimiento actual sobre la fisiología del crecimiento óseo combinado con la evolución del crecimiento espontáneo en estos pacientes plantea la hipótesis de que un tratamiento precoz y prolongado tendrá una mayor repercusión en la talla final, consiguiendo una ganancia de talla con respecto al no tratamiento.

Aunque conviene prudencia considerando que es un fármaco nuevo, investigadores y expertos en esta materia plantean la posibilidad de que este fuese un punto de inflexión de cara al manejo y evolución de las displasias óseas por exceso de función en FGFR3 que, aunque la AC es la displasia ósea más frecuente, no es la única.

A la hora de determinar la aprobación y financiación del fármaco en España, se tienen en cuenta distintos aspectos, entre los que destacan: el perfil de seguridad y estudios que abalen su eficacia. Sin embargo, ninguno de estos factores ha sido valorado en

pacientes con patología cardiovascular, fármacos hipotensores, insuficiencia renal ni insuficiencia hepática, puesto que fueron excluidos de los estudios (2).

A continuación, se van a discutir ciertos aspectos del caso clínico que fue revisado.

Desde el inicio, el manejo de este paciente fue multidisciplinar dado que desde la sospecha diagnóstica se envió a consultas de distintos especialistas. Cabe destacar que el diagnóstico genético fue relativamente tardío, con un año y 3 meses, con respecto a lo que se sugiere actualmente pero no condicionó el seguimiento del paciente.

Los protocolos actuales recomiendan derivar a los pacientes a centros de referencia desde la confirmación genética o incluso sospecha diagnóstica de AC. En este caso, acorde a las guías vigentes en el momento, se derivó al paciente a la edad de 5 años en el contexto de realizar una valoración para intervención quirúrgica de alargamiento de extremidades. El centro de referencia en España para acondroplasia Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, donde tienen mayor conocimiento sobre el manejo y las técnicas realizadas sobre esta patología.

La periodicidad de las visitas que se le ofreció cuando era menor de dos años fue de entorno a 5 meses, un poco superior de lo que recomiendan las guías actualmente, que es entre 2 y 4 meses. No obstante, la recogida de datos en ellas fue adecuada, midiendo en todas ellas los parámetros necesarios: talla, peso, perímetro cefálico. Gracias a la valoración del desarrollo se pudo enviar al paciente precozmente a atención temprana con quienes tuvo seguimiento hasta cumplir los 6 años.

La mayor problemática que presentó el paciente fueron las otitis de repetición de inicio muy precoz con una frecuencia alta, asociado a un retraso en el lenguaje. No fue valorado por otorrinolaringología hasta cumplir 2 años. Además, el diagnóstico preoperatorio de la enfermedad de Von Willebrand retrasó la intervención con drenajes transtimpánicos, por todo ello hubiera sido conveniente una evaluación integral más precoz por este servicio. Posteriormente se realizaron las pruebas y procedimientos acordes a la clínica del paciente hasta conseguir su estabilidad.

La primera polisomnografía que consta en la historia clínica fue realizada con 5 años, sin embargo, los protocolos de seguimiento actualizados recomiendan realizar la primera en los primeros 6 meses de vida.

Siempre se encontró asintomático a nivel neurológico, sin presentar déficits de ningún tipo. Por este motivo, según las guías de seguimiento aprobadas en el año 2022, la resonancia magnética cervical y craneal solicitada por protocolo cuando tenía 6 años, actualmente no estaría indicada ya que, aunque presenta alteraciones, no requeriría intervención por estar asintomático.

Distintos profesionales como el servicio de rehabilitación público y fisioterapeutas intervinieron para trabajar en reeducar la marcha y corregir la cifosis, así como aportar medidas de adaptación para las actividades de la vida diaria, intentando mejorar su calidad de vida y autonomía.

Por último, con la aprobación de Vosoritida se estudió a este paciente como candidato para el tratamiento. Las condiciones para el mismo son que sea mayor de dos años y tenga potencial de crecimiento constatado por VCA $>1,5\text{cm/año}$ y epífisis abiertas. En este caso el paciente presenta una VCA de $4,1\text{cm/año}$ y la radiografía de la mano muestra epífisis abiertas y una edad ósea de 11 años a los 10 años y 7 meses de edad. Por lo tanto, se establece que es candidato a tratamiento y se solicita a farmacia hospitalaria.

Vosoritida es, por el momento el único fármaco aprobado y financiado para el tratamiento de talla baja en AC para aquellos pacientes que tienen todavía potencial de crecimiento. Su administración diaria ajustada al peso, ha sido, en ensayos clínicos, bien tolerada y con un buen perfil de seguridad. Esta terapia ha demostrado de manera significativa producir un aumento de talla y variación en las proporciones corporales. Sin embargo, por el momento no ha demostrado reducir la tasa de complicaciones ni mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con AC requieren un seguimiento estrecho, especialmente durante los primeros dos años de vida, para controlar el desarrollo de complicaciones graves a nivel neurológico por lo que son necesarios protocolos actualizados de seguimiento.
2. Los pacientes con AC deben ser controlados por unidades de referencia con equipos multidisciplinarios con experiencia acreditada.
3. El tratamiento de la AC debe ser multidisciplinar y con un enfoque biopsicosocial, con el objetivo de mejorar la calidad de vida, la autonomía y la independencia de los pacientes.
4. Existen distintas líneas de investigación, cuya diana de acción es reducir los efectos de la excesiva activación de FGFR3, pero solo uno ha demostrado su eficacia y seguridad en fase III de ensayos clínicos.
5. Vosoritida, análogo del péptido natriurético tipo C produce una ganancia de talla estadísticamente significativa, demostrada por la velocidad de crecimiento anualizada en pacientes con AC confirmada genéticamente y cuyas fisis están abiertas.
6. Se requieren estudios a largo plazo del fármaco para observar su efecto en la talla final, así como en las proporciones corporales, en las complicaciones neurológicas, ortopédicas y otorrinolaringológicas y en la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1).
2. REvalMed SNS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vosoritida (Voxzogo®) en Acondroplasia. España: Ministerio de Sanidad: 2023. PT 120-2023/V1/21032023.
3. Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, Henderson S, Bellus GA, Mack ML, et al. Mutations in Fibroblast Growth-Factor Receptor 3 in Sporadic Cases of Achondroplasia Occur Exclusively on the Paternally Derived Chromosome. *Am. J. Hum. Genet*. 1998;63:711-16.
4. Leiva Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97(6).
5. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. *Developmental Dynamics*. 2017;291-309.
6. Bueno M, Bueno-Lozano M. Osteocondrodisplasias. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. 3.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002:337-54.
7. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018;176(8):1723-34.
8. Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clinical Genetics*. 2020;97:179-97.
9. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021;146.
10. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, de Sousa SB, Boero S, Fredwall SO, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1).
11. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2021;185(1):33-45.
12. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:173-89.
13. Ginebreda I, Villarrubias JM. Tratamiento quirúrgico del hipocrecimiento. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. 3.^a. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002:355-75.
14. Paley D. Extensive limb lengthening for achondroplasia and hypochondroplasia. *Children*. 2021;8(7).
15. Xu WG. Comparison of Intramedullary nail versus conventional Ilizarov method for lower limb lengthening: A systematic review and meta-analysis. *Orthopaedic Surgery*. 2017;9(2):159-66.

16. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22.
17. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Voxzogo [Internet]. 2021. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
18. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone.* 2020;141.
19. BridgeBio. Positive Phase 2 Results of Infigratinib in Achondroplasia. 2023[citado el 23 abril 2023]. Disponible en: <https://investor.bridgebio.com/>.
20. Duggan S. Vosoritide: First Approval. *Drugs.* 2021;81(17):2057-62.
21. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2020;396:684-92.
22. European Public Assessment Report. Voxzogo (Vosoritide) [Internet]. 2022 [citado 12 de abril de 2023]. Disponible en: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/voxzogo
23. M. Paton D. Efficacy of vosoritide in the treatment of achondroplasia. *Drugs of Today.* 2022;58(9):451-6.
24. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet. Med.* 2021;23(12):2443-7.
25. Hoover-Fong J, Irving M, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Polgreen L, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: a 60-month update from an ongoing phase 2 clinical trial. *Mol. Genet. Metab.* 2021.
26. Savarirayan R, Wilcox WW, Harmatz P, Phillips Iii J, Polgreen LE, Tofts L, et al. A Randomized Controlled Trial Of Vosoritide In Infants And Toddlers With Achondroplasia. *J. Endocrinol.* 2022; Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150>