



Trabajo Fin de Grado

EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI: UNA REVISIÓN DESDE SUS INICIOS HASTA LA ACTUALIDAD

Scientific Evidence on Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome: A Comprehensive Review from Early Use to Current Practices

Autor: Melanie Nicole Salazar Toro

Director: Dr. José Ignacio Labarta Aizpún

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PEDIATRÍA,
RADIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

2024-2025

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	8
1. Definición.....	8
2. Genética.....	9
3. Clínica.....	10
4. Comorbilidades.....	12
a. Endocrinas.....	12
b. Metabólicas.....	13
c. Alteraciones conductuales y neuropsiquiátricas.....	14
d. Respiratorias.....	15
e. Esqueléticas.....	15
f. Otras comorbilidades.....	16
5. Diagnóstico.....	16
6. Tratamiento.....	18
a. Farmacológico.....	18
i. GH.....	18
ii. Otros fármacos.....	19
b. No farmacológico.....	20
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	24
1. Eficacia del tratamiento.....	24
2. Inicio del tratamiento.....	28
3. Seguridad y efectos adversos.....	29
4. Período de transición a la pubertad y edad adulta.....	34
CASO CLÍNICO: PACIENTE CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI	38
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	50

RESUMEN

El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética multisistémica poco frecuente que se origina a causa de una pérdida o inactivación de genes paternos localizados en la región 11q-13q del cromosoma 15. Se caracteriza por una disfunción o insuficiencia hipotálamo-hipofisaria que conlleva déficits hormonales, alteraciones metabólicas, del neurodesarrollo, trastornos cognitivo-conductuales y limitaciones físicas. En función de la edad, sus manifestaciones clínicas son muy variables. El diagnóstico debe ser precoz y confirmarse a través de pruebas genéticas específicas.

Además, el tratamiento tiene un enfoque integral y multidisciplinar e incluye intervenciones nutricionales, preventivas, psicoterapéuticas, farmacológicas y quirúrgicas. En él destaca la terapia con hormona de crecimiento como uno de los pilares coadyuvantes más relevantes, aprobado en España desde el 2001.

Objetivos: realizar una revisión bibliográfica de la evidencia en relación con el uso del tratamiento con hormona de crecimiento en el Síndrome de Prader-Willi.

Material y métodos: se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como PubMed, SciELO, BMJ Paediatrics Open, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Plus, entre otras. Se utilizó términos MeSH relacionados con el Síndrome de Prader-Willi y el tratamiento con hormona del crecimiento.

Resultados: la hormona del crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi mejora múltiples parámetros como son: tono y fuerza muscular, talla final, composición corporal (aumento de masa magra y disminución del tejido adiposo), perfil lipídico, desarrollo psicomotor, rendimiento físico, tolerancia al ejercicio, cognición, función respiratoria, comportamiento, rendimiento escolar y calidad de vida. Los mayores beneficios se han obtenido en pacientes tratados de forma precoz, especialmente en el primer año de vida. Además, se ha demostrado que su perfil de seguridad es favorable en población pediátrica con síndrome de Prader-Willi, siempre que se acompañe de un seguimiento multidisciplinar. Por otra parte, en adultos la evidencia de sus beneficios es más limitada y se debe administrar solo si se ha diagnosticado un déficit de hormona del crecimiento previamente. También, los efectos adversos son pocos y la mayoría leves. Por último, la interrupción del tratamiento durante la adolescencia o adultez puede revertir de forma parcial los beneficios alcanzados.

Conclusiones: el tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Prader-Willi es eficaz y seguro siempre que cuente con una monitorización continua y estrecha por parte del equipo multidisciplinar. El inicio precoz tras la confirmación diagnóstica es la clave para maximizar sus beneficios clínicos y funcionales.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi, hormona de crecimiento, hormona de crecimiento humana, talla baja, obesidad, impronta genética.

ABSTRACT

Prader-Willi Syndrome is a rare multisystemic genetic disorder caused by the loss or inactivation of paternal genes located in the q11-q13 region of chromosome 15. It is characterized by hypothalamic-pituitary dysfunction, which leads to hormonal deficiencies, metabolic abnormalities, neurodevelopmental delays, cognitive-behavioral disturbances, and physical limitations. The clinical manifestations vary significantly depending on the age of the patient. Early diagnosis is essential and must be confirmed through specific genetic testing.

Treatment requires a comprehensive and multidisciplinary approach, including nutritional, preventive, psychotherapeutic, pharmacological, and surgical interventions. Among these, growth hormone therapy has become one of the most important adjunctive treatments, approved in Spain since 2001.

Objective: To conduct a literature review of the evidence regarding the use of growth hormone therapy in Prader-Willi Syndrome.

Materials and methods: A literature search was carried out using several databases, including PubMed, SciELO, BMJ Paediatrics Open, Web of Science, Google Scholar and Cochrane Plus, among others. MeSH terms related to Prader-Willi Syndrome and growth hormone treatment were used in the search strategy.

Results: Growth hormone therapy in patients with Prader-Willi Syndrome, has been shown to improve multiple parameters, such as muscle tone and strength, final height, body composition (increase in lean mass and reduction in adipose tissue), lipid profile, psychomotor development, physical performance, exercise tolerance, cognition, respiratory function, behavior, academic performance and quality of life. The greatest benefits are observed in patients treated early, especially within the first year of life. Additionally, your safety profile in pediatric populations with Prader-Willi Syndrome is considered favorable when accompanied by multidisciplinary follow-up. In contrast, evidence of its benefits in adults is more limited, and treatment should only be administered if a growth hormone deficiency has been previously confirmed. Moreover, adverse effects are generally few and mostly mild. Finally, discontinuation of therapy during adolescence or adulthood may partially reverse the benefits previously achieved.

Conclusions: Growth hormone treatment in Prader-Willi Syndrome is both effective and safe when administered under continuous and close monitoring by a multidisciplinary team. Initiating therapy promptly following genetic confirmation of diagnosis is essential to achieving the maximum therapeutic benefit.

Keywords: *Prader-Willi Syndrome, growth hormone, human growth hormone, short stature, obesity, genomic imprinting.*

ABREVIATURAS

ACTH – hormona adrenocorticotropa

ADN – ácido desoxirribonucleico

AEM – Agencia Europea del Medicamento

AOS – apnea obstructiva del sueño

CI – coeficiente intelectual

CIA – comunicación interauricular

CIR – retraso del crecimiento intrauterino

CMA – microarrays cromosómicos de alta resolución

CPAP – presión positiva continua en la vía respiratoria

DEXA – absorción dual de rayos X

DeCS – descriptores en Ciencias de la Salud

DGH – déficit de hormona del crecimiento

DM2 – diabetes mellitus tipo 2

DMO – densidad mineral ósea

DE – desviaciones estándar

EEG – electroencefalograma

EO – edad ósea

EtCO₂ – concentración máxima de dióxido de carbono al final de la exhalación

FDA – Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

FISH – hibridación fluorescente in situ

GH – hormona del crecimiento

GHRH – hormona liberadora de hormona del crecimiento

HAM – hormona antimülleriana

Hb – hemoglobina

HbA1c – hemoglobina glicosilada

hCG – gonadotropina coriónica humana

HDL – lipoproteína de alta densidad

HTA – hipertensión arterial

Hto – hematocrito

IAC – índice de apnea central

IAH – índice de apnea hipopnea

IGF-1 – factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IGFBP-3 – proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina

IMC – índice de masa corporal

ISR – insuficiencia suprarrenal

ISRS – inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LDL – lipoproteína de baja densidad

Mb – megabases

MeSH – encabezamientos de materia médica

MLPA – amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple

NAFLD – enfermedad hepática grasa no alcohólica

NGS – secuenciación de nueva generación

OAIH – índice de apnea hipopnea obstructivo

ODI – índice de desaturación de oxígeno

ORL – otorrinolaringológico

PEG – pequeño para la edad gestacional

PCR – reacción en cadena de polimerasa

PRN – peso de recién nacido

PWCR – región epicrítica del Prader Willi

PPY – péptido YY

REM – movimientos oculares rápidos

SAOS – síndrome de apnea obstructiva del sueño

SAHS – síndrome de apnea hipopnea del sueño

SED – somnolencia diurna excesiva

SNG – sonda nasogástrica

SNORD 116 – ácido ribonucleico nucleolar pequeño 116

SNP – polimorfismo de nucleótidos pequeños

SNRPN – pequeñas ribonucleoproteínas nucleares

SpO2 – saturación de oxígeno

SPW – Síndrome de Prader-Willi

STR – análisis de polimorfismos de microsatélites

STS – segmentos del genoma marcados con secuencia

TEP – tromboembolismo pulmonar

UPD – disomía uniparental materna

WAIS – Wechsler Adult Intelligence

INTRODUCCIÓN

1. Definición

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético poco frecuente, de afectación multisistémica y con expresión clínica muy variable a lo largo de la vida del individuo que lo padece. Afecta principalmente los sistemas endocrino, neurocognitivo, metabólico y el comportamiento. (1, 2)

Fue descrito por primera vez el 1956 por los médicos Andrea Prader, Heinrich Willi y Alexis Labhart a partir del estudio de nueve niños que presentaban características clínicas comunes: baja estatura, obesidad, discapacidad intelectual y extremidades distales pequeñas (manos y pies). Años más tarde, se identificó al SPW como la primera enfermedad relacionada con fenómenos de impronta genómica y disomía uniparental. (1, 2)

Su prevalencia al nacimiento es baja, estimándose entre 1 por cada 10.000 a 30.000 recién nacidos vivos. Por este motivo, se clasifica como una '*Enfermedad Rara*' según la definición de la Unión Europea. No muestra predilección por ningún sexo ni etnia, aunque algunos estudios sugieren una mayor frecuencia en personas de origen caucásico. (1, 2, 3)

En la etapa neonatal, el cuadro clínico se caracteriza por la presencia de hipotonía y retraso del crecimiento. A medida que los niños crecen desarrollan de forma progresiva obesidad y un deseo incontrolable por comer (hiperfagia). Esta obesidad prevalece y se agrava con el tiempo, siendo el SPW la causa más frecuente de obesidad genética potencialmente mortal, lo que resalta su relevancia clínica. (2, 3, 4)

Las complicaciones derivadas de la obesidad severa y las comorbilidades asociadas constituyen causas importantes de morbimortalidad en el SPW. Por ello, resulta fundamental un diagnóstico precoz, así como un tratamiento integral y un seguimiento continuo por parte de un equipo multidisciplinar. (3, 4, 5)

Gracias a los avances en el manejo clínico, la tasa de mortalidad ha disminuido en las últimas décadas. En la infancia, las causas de muerte más frecuentes son la insuficiencia respiratoria y las infecciones febriles graves, mientras que en la edad adulta predominan la insuficiencia cardiaca, el tromboembolismo pulmonar (TEP) y las complicaciones gastrointestinales o derivadas de la obesidad. Se estima que el 80% de los pacientes fallecen en la adultez, con una edad media de 29,5 años. (1, 3, 4)

2. Genética

El SPW es el resultado de una alteración genética debido a una metilación anómala de genes contiguos del DNA en la región 11q-13q del cromosoma 15, conocida como región epicrítica del síndrome de Prader-Willi (PWCR). (4, 6, 7)

Los genes localizados en la PWCR están sometidos, de forma fisiológica, al proceso de impronta genómica, lo que significa que solo los alelos de origen paterno se encuentran activos, mientras que, los maternos permanecen silenciados mediante mecanismos epigenéticos, siendo la metilación el principal de ellos. La alteración de este mecanismo epigenético provoca la pérdida de expresión de los alelos paternos, lo que desencadena el desarrollo del síndrome. (1, 4, 6, 7)

Los mecanismos genéticos implicados en el SPW son:

- **Deleción de la PWCR del cromosoma 15 (deleción q15) de origen paterno:** es la causa genética más frecuente de SPW, presente aproximadamente en el 65 a 75% de los casos. Consiste en la pérdida de un segmento de entre 5 y 6 megabases (5-6Mb) en la región crítica del cromosoma 15 paterno, lo que impide su expresión. Esta deleción afecta a genes esenciales para el desarrollo neurológico y metabólicos, entre ellos: *SNRPN* (pequeñas ribonucleoproteínas nucleares) y *SNORD 116* (ácido ribonucleico nucleolar pequeño 116), cuya disfunción es clave para el fenotipo característico del síndrome. (6, 7, 8)
- **Disomía uniparental materna (UPD) del cromosoma 15:** es el segundo mecanismo más frecuente, responsable del 20 a 30% de los casos. En él, ambos cromosomas 15 son heredados de la madre, sin aporte del cromosoma paterno, como consecuencia de errores durante la meiosis. Esto impide la expresión de los genes que deberían haberse activado desde el alelo paterno. (6, 8, 9) El principal factor de riesgo asociado a la UPD es la edad materna avanzada, ya que existe una mayor probabilidad de errores meióticos y, por tanto, de anomalías cromosómicas en la descendencia. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con UPD presentan menor afectación facial y menos hipopigmentación, así como un mayor coeficiente verbal en comparación con los pacientes con deleción 15q. Sin embargo, tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos, como psicosis o trastornos del espectro autista. (4, 7, 8, 9)
- **Otros defectos en la impronta genómica (menos del 3% de los casos):** incluyen microdeleciones del centro de la impronta o epimutaciones, que afectan la PWCR del cromosoma 15 paterno. Aunque poco frecuentes, estos defectos también resultan en la pérdida de expresión de los genes paternos necesarios para un desarrollo neurológico y endocrino normal. (4, 7, 8)

3. Clínica

La presentación clínica del SPW es muy compleja y varía significativamente en función de la edad del paciente. (1, 6, 10)

Este síndrome se asocia con una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, que compromete la regulación de funciones vitales como el hambre, la saciedad, el ritmo circadiano, la conducta y el comportamiento. Además, provoca múltiples deficiencias hormonales incluyendo déficit de hormona de crecimiento (DGH), hipogonadismo, hipotiroidismo, insuficiencia de corticotropinas y alteraciones en las neuronas productoras de oxitocina. (1, 2, 6, 10)

En general, se describen dos fases clínicas principales: una etapa inicial, caracterizada por hipotonía, retraso del crecimiento y dificultades de alimentación, y una etapa posterior, en la que predomina la hiperfagia y la obesidad. Los síntomas suelen acumularse progresivamente a medida que el niño crece. (6, 10, 12)

Algunos signos clínicos en función de la edad son:

- **Periodo perinatal:** puede presentar disminución de la actividad y movilidad fetal, retraso del crecimiento intrauterino (CIR), polihidramnios, presentación podálica, posición anómala de manos y pies en la ecografía del tercer trimestre, parto prematuro o postérmino, este último especialmente en casos de UDP 15. (1, 6, 10)
- **Periodo neonatal:** los recién nacidos suelen tener un peso y talla más bajos respecto a su edad gestacional (PEG), así como un índice de masa corporal (IMC) reducido. (1, 6, 11)

El síntoma más característico es la hipotonía severa de origen central, presente prácticamente en todos los casos. Esto se traduce en: movimientos escasos, letargo, llanto débil y reflejos pobres, incluyendo el reflejo de succión. (1, 4, 6, 10)

Como consecuencia, la succión débil y la falta de apetito provocan dificultades para la alimentación en el 99% de los lactantes, lo que impide una ganancia de peso adecuada. Para suplirla, a menudo se requieren el uso de tetinas especiales, y en casos severos, alimentación por sonda nasogástrica (SNG) y gastrostomía. Aunque la hipotonía mejora con el tiempo, persiste cierto grado de debilidad muscular debido a la disminución de la masa y el tono muscular. (1, 4, 6, 10)

También es común un retraso del desarrollo motor hasta en un 99% en niños con SPW, afectando a hitos como la sedestación o la marcha, que se alcanzan más tarde de lo habitual (a partir de los 3 o 4 años), tardando hasta el doble de tiempo en conseguirlo en comparación a niños sanos. (1, 6, 10)

Los rasgos craneofaciales típicos en un niño con SPW son: dolicocefalia (cierre precoz de la sutura sagital), frente alta y estrecha, ojos almendrados, estrabismo, cara flácida, nariz corta y respingona, labio superior fino, comisura bilabial hacia abajo, mentón pequeño, cuello corto, manos y pies pequeños. Muchos de estos

rasgos pueden atenuarse con el tiempo con tratamiento con hormona de crecimiento (GH). (1, 4, 6)

Otros signos asociados son: hipopigmentación, incremento de la relación cráneo abdominal, hipogonadismo, pie equino varo, displasia de cadera. Todo esto conlleva un retraso del crecimiento global en el niño. (1, 4, 6)

- **A partir de los 2 años:** se observa una mejora en su alimentación y en el crecimiento. Sin embargo, se produce un aumento excesivo del apetito que conlleva a un consumo mayor de calorías y a la ganancia de peso de forma progresiva. (1, 6, 10)

La hipotonía persiste, al igual que otros signos del déficit de GH como: talla baja, manos y pies pequeños, reducción de la fuerza y la masa muscular. Además, suelen presentar retrasos en el lenguaje y dificultades para la articulación de palabras. Los trastornos del sueño pueden estar presentes hasta en un 80%, con dificultad tanto para la conciliación como para el mantenimiento. (1, 6, 10)

- **Desde los 6 años:** se manifiesta de forma clara una hiperfagia y comportamientos impulsivos. Disminuye la sensación de saciedad y se altera la composición corporal de forma notoria (aumenta la grasa visceral y disminuye la masa magra), lo que favorece el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

Durante la etapa escolar destacan el deterioro cognitivo y las alteraciones en el neurodesarrollo. La mayoría suelen cursar con una discapacidad intelectual leve acompañada de un coeficiente intelectual (CI) del 60 al 70%. Como consecuencia presentan dificultades para el aprendizaje, un rendimiento académico bajo, problemas de integración social y conductas impulsivas en forma de arrebatos, rabietas o ideaciones obsesivo-compulsivas. (1, 4, 10)

Otros síntomas asociados son: escoliosis, miopía, adrenarquia precoz idiopática, trastornos del tránsito intestinal, caries dentales, imposibilidad para vomitar o trastornos del lenguaje y del sueño. (1, 6, 10)

- **En la adolescencia y edad adulta:** la maduración gonadal es incompleta o más lenta (hipogonadismo hipogonadotropo). Puede aparecer osteoporosis, fracturas, trastornos psiquiátricos (psicosis, trastornos afectivos) junto con la persistencia de la hiperfagia, la hipotonía y los problemas de comportamiento. La obesidad o comorbilidades como la escoliosis pueden agravarse. Con un manejo adecuado y un tratamiento óptimo, muchos pacientes logran mejorar el control de la saciedad y del comportamiento. A largo plazo, la obesidad y el sedentarismo aumentan el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otras enfermedades con un elevado riesgo cardiovascular. (1, 6, 10)

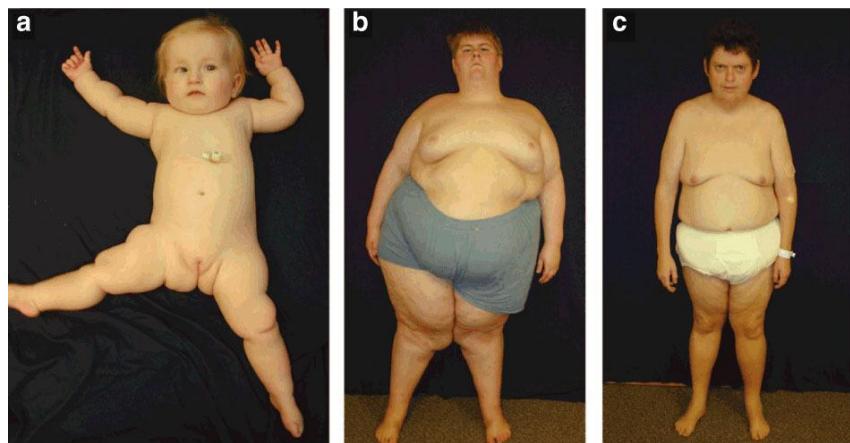


Ilustración 1: a) Niña de 8 meses con hipotonía, hipogonadismo y necesidad de alimentación asistida. b) varón con mal control dietético, IMC elevado, distribución de grasa en abdomen, cadera y muslos (típico del SPW) C) varón de 34 con adecuado control dietético, piel colgante por la obesidad mórbida previa.

4. Comorbilidades

4.1 Manifestaciones endocrinas

El sistema endocrino es uno de los más afectados en la enfermedad, destacando el DGH. Las manifestaciones más frecuentes son: (2, 6, 10)

- **Déficit de GH:** está presente entre el 40% y el 100% de los niños con SPW, por lo que no se requieren pruebas de estimulación con GH para su diagnóstico en la infancia. Sin embargo, su prevalencia en adultos disminuye (8-38%) y sí es necesario realizar pruebas específicas para su diagnóstico, siendo la más usada la combinación de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) con arginina. (1, 6)

El DGH en el SPW es independiente de la obesidad y del mecanismo genético subyacente. En él se observa una secreción espontánea reducida y una respuesta inadecuada a estímulos, tanto fisiológicos como farmacológicos. La secreción de GH es tardía y de menor magnitud, acompañándose de niveles bajos en sangre del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). (1, 4, 13)

Clínicamente se manifiesta como:

- **Talla baja:** especialmente durante la segunda década de la vida, favorecido por la falta de estirón puberal. En ausencia de tratamiento con GH, la talla final promedio en individuos con SPW es de 155 centímetros (cm) en varones y 145 cm en mujeres. (1, 4, 13)
- **Alteración de la composición corporal:** con aumento de la masa grasa y disminución de masa y fuerza muscular, lo que contribuye a la hipotonía infantil, el retraso motor, aumento de la dificultad para realizar ejercicio y un menor gasto calórico. (1, 4, 13)
- **Hipometabolismo basal:** favorece el almacenamiento de grasa, especialmente en la región troncal, lo que incrementa el riesgo de resistencia a la insulina, dislipemia y obesidad. (1, 4, 13)

- **Hipogonadismo:** afecta a ambos sexos y suele ser de origen central (hipogonadotropo) en su mayoría, aunque también se han descrito casos de disfunción gonadal primaria. (1, 3, 4)

En varones con SPW alrededor del 90% padecen criptorquidia uni o bilateral, hipoplasia escrotal y pene de pequeño tamaño. Mientras que, las niñas presentan hipoplasia de labios y clítoris que puede pasar desapercibida. El desarrollo puberal es incompleto, se retrasa o está ausente. En esta etapa las mujeres suelen presentar amenorrea. Además, la falta de maduración gonadal conlleva infertilidad. La ausencia de hormonas sexuales incrementa la remodelación ósea, reduce la densidad mineral ósea (DMO) y aumenta el riesgo sufrir osteoporosis o fracturas. (1, 12, 13)

El tratamiento en lactantes varones con criptorquidia consiste en la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) para favorecer el descenso testicular y mejorar el desarrollo genital antes de una eventual intervención quirúrgica. Posteriormente, se instaurará tratamiento hormonal sustitutivo. (1, 13)

- **Hipotiroidismo central:** diagnosticado hasta en el 25% de niños con SPW a partir de los dos años. Generalmente es leve, pero contribuye al metabolismo lento y el incremento de peso. (13)
- **Insuficiencia suprarrenal central (ISR):** se presenta de manera infrecuente tanto en niños como en adultos con SPW (prevalencia del 1%). Si aparece es de tipo central, debido a una secreción insuficiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Si el paciente está asintomático, no es necesario administrar hidrocortisona. No obstante, ante infecciones o procedimientos quirúrgicos, puede haber riesgo de respuesta insuficiente al estrés metabólico, por lo que se recomienda vigilancia. (1, 13)

4.2 Comorbilidades metabólicas

- **Obesidad:** es consecuencia de la hiperfagia y de la reducción del gasto energético. La disfunción hipotalámica interfiere con la saciedad y promueve una ingesta compulsiva. A medida que los niños crecen, pueden desarrollar pensamientos obsesivo-compulsivos sobre la comida, lo que deriva en una hiperfagia incontrolada y en obesidad infantil. Algunos factores que la agravan relacionados con el SPW son: déficit de GH, disminución de masa magra y fuerza muscular, aumento de la grasa corporal, hipotonía, hipometabolismo y actividad física reducida. (1, 12, 14)

En individuos con SPW la obesidad es predominantemente central, con distribución en abdomen, muslos y glúteos en ambos sexos. Esta situación favorece el desarrollo de múltiples comorbilidades como: la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), la HTA, complicaciones ortopédicas (escoliosis, displasia de cadera, dolor articular) y el síndrome metabólico (incluye obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión). (12)

Por ello, la obesidad constituye la principal causa de morbimortalidad en el SPW y requiere de un diagnóstico y tratamiento precoces. El tratamiento se centra en la incorporación de una dieta hipocalórica saludable, llevar un control estricto y un registro del acceso a los alimentos y siempre fomentar la actividad física de forma regular. El control del alimento debe iniciarse desde el primer año de vida, dada la fuerte tendencia a la hiperfagia. (1, 2, 14)

- **Diabetes Mellitus 2 (DM2):** aproximadamente el 25% de adultos con SPW desarrollan DM2 a partir de los 20 años. Los factores de riesgo para su desarrollo son: la predisposición genética, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la obesidad, siendo éste último el más importante. La prevalencia de DM2 en personas con SPW es mayor en comparación con el resto de población, sin embargo, estudios con sobrecarga de glucosa han demostrado que estos individuos tienen una menor tendencia a la resistencia a la insulina en comparación a personas con obesidad. Es fundamental realizar un diagnóstico precoz, educación nutricional y familiar, así como tratamiento con GH para prevenir o retrasar su aparición. (1, 12, 14)
- **Dislipidemia:** se caracteriza por la elevación de triglicéridos y descenso de la lipoproteína de alta densidad (HDL), lo que aumenta el riesgo cardiovascular. Es una complicación frecuente en el contexto del síndrome metabólico asociado al SPW. (1, 12, 14)

4.3 Alteraciones conductuales y neuropsiquiátricas

Se realiza un seguimiento por parte de neurología y salud mental. También se trabaja con el entorno del paciente y logopetas.

- **Trastornos del comportamiento:** los niños con SPW durante el primer año de vida son sociables, pero conforme crecen sufren cambios en el comportamiento en forma de rabietas o arrebatos emocionales y presentan gran rigidez cognitiva y resistencia al cambio. En la etapa prepuberal es común que desarrollen pensamientos obsesivo-compulsivos relacionados con la ingesta, como la manipulación o el robo de alimentos. Estas manifestaciones se intensifican con la edad y el aumento del IMC. (1, 12, 14)
- **Retraso del desarrollo global:** inicio de los hitos motores de forma tardía como la sedestación, la marcha, etc. Durante la etapa escolar son más evidentes las dificultades en el aprendizaje, el lenguaje y en las habilidades sociales, lo que empeora su integración social y condiciona el rendimiento académico. Además, suelen presentar un coeficiente intelectual (CI) más bajo. (1, 12, 14)
- **Trastornos psiquiátricos:** son frecuentes en la adolescencia y adultez, sobre todo los trastornos de ánimo (ansiedad, depresión), trastornos obsesivo-compulsivos y psicóticos. (1, 12, 14)

4.4 Comorbilidades respiratorias

La disfunción hipotalámica primaria junto con la obesidad se asocia con alteraciones en la arquitectura del sueño y trastornos en la ventilación durante el mismo. Se han documentado episodios de desaturación de oxígeno, de apneas centrales y obstructivas y una disminución en la latencia de los movimientos oculares rápidos (REM). Esto se atribuye a la disminución de los niveles de orexina e hipocretina en el líquido cefalorraquídeo además de la pérdida de neuronas acetilcolinérgicas. Se necesita la valoración multidisciplinar de los cambios del sueño y la ventilación por parte de otorrinos, neurólogos y neumólogos. (1, 12, 15)

- **Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS):** es el trastorno respiratorio más frecuente. Los factores propios de la enfermedad que favorecen su desarrollo son fundamentalmente: alteraciones anatómicas (dimorfismo craneofacial, deformidades torácicas, estrechamiento de vías aéreas), hipotonía de la musculatura orofaríngea y obesidad, que contribuye a la hipertrofia amigdalar y acumulación de grasa cervical. (1, 12, 15)
- **Síndrome de hipoventilación:** favorecido tanto por la hipotonía muscular como por alteraciones en la ventilación a nivel central. (1, 12, 15)
- **Somnolencia diurna excesiva (SED):** semejante a la narcolepsia. Se caracterizada por un inicio precoz de la fase REM y descenso de la inestabilidad del sueño no REM, lo que contribuye a una somnolencia constante durante el día. (1, 12, 15)
- **Infecciones respiratorias recurrentes:** frecuentes durante la infancia, debido a la hipotonía y dificultades en el aclaramiento de secreciones. (1, 12, 15)

4.5 Comorbilidades esqueléticas

El déficit de GH y de gonadotropinas compromete la DMO, favoreciendo el desarrollo de osteopenia, osteoporosis, fracturas y escoliosis. Por otra parte, la hipotonía muscular y la ausencia de actividad física suponen una falta de estímulo mecánico que reduce la formación ósea. (1, 12, 15)

- **Escoliosis:** es una complicación muy prevalente, presente hasta en un 80% de los individuos con SPW. Su gravedad va desde leve hasta severa, afectando principalmente a las zonas lumbar y dorsal baja. Su evolución se ve agravada por el aumento del IMC, el peso corporal, la hipotonía, la hiperfagia y la obesidad. Los subtipos genéticos son independientes al desarrollo de escoliosis en niños con SPW. Su tratamiento dependerá del grado de severidad, en primer lugar, se empieza por un tratamiento conservador con corsé, fisioterapia, rehabilitación y ejercicio físico. También se pueden añadir suplementos de calcio y vitamina D. La terapia con GH puede ser de ayuda ya que mejora la hipotonía de los músculos

paraespinales, en combinación con tratamiento hormonal sustitutivo. Por último, se reserva la cirugía axial para los casos más severos. (1, 12, 15)

- **Displasia de cadera:** afecta a un 20 o 30% de los recién nacidos con SPW. Otro problema ortopédico al nacimiento es la presencia de pie plano. (1, 12, 15)
- **Osteopenia y osteoporosis:** aumentan el riesgo de fracturas óseas, especialmente de huesos largos. (1, 12, 15)

Por ello, se recomienda hacer controles periódicos anuales a partir de los 18 meses por el traumatólogo ortopédico infantil. (4, 12)

4.6 Otras comorbilidades:

- **Convulsiones:** presentes hasta en un 80%, la mayoría se manifiestan a partir de los 3 años. Las crisis pueden ser de diversos tipos, pero predominan las ausencias atípicas, la epilepsia mioclónica o el estatus epiléptico no convulsivo. Responden bien al tratamiento anticonvulsivo. (1, 12, 15)
- **Dental:** los individuos con SPW presentan una disminución del flujo salival que dificulta la masticación y favorece el desarrollo de caries y de trastornos del habla.
- **Oftalmológico:** suele ser común la presencia de estrabismo, junto con miopía o hipermetropía. Por ello también se suele llevar un control oftalmológico. (1, 12, 15)
- **Dermatológico:** tienen tendencia a pellizcarse la piel o hurgarse las mucosas de nariz, recto o genitales con formación de excoriaciones que dificultan la cicatrización y aumentan el riesgo de infecciones. (1, 12, 15)
- **Insensibilidad al dolor:** la percepción del dolor está reducida, lo cual puede retrasar el diagnóstico de infecciones, traumatismos o fracturas. (1, 12, 15)

5. Diagnóstico

Históricamente, el diagnóstico se realizaba en base a los criterios clínicos consensuados de Holm de 1993. No obstante, debido a la gran variabilidad fenotípica y los avances en la genética molecular, actualmente el diagnóstico del SPW se basa en la sospecha clínica y la confirmación diagnóstica con un análisis genético. (3, 16)

Tabla 1 Clínica sugestiva de realizar test genético para diagnosticar el SPW

Desde nacimiento hasta 2 años	Hipotonía con succión pobre
-------------------------------	-----------------------------

De 2 a 6 años	Hipotonía y antecedentes de succión pobre Retraso global del crecimiento
De 6 a 12 años	Hipotonía y antecedentes de succión pobre Retraso global del desarrollo Hiperfagia con obesidad central (si no se controla)
De 13 años en adelante	Déficit cognitivo, discapacidad intelectual leve Hiperfagia con obesidad central Hipogonadismo hipogonadotropo y/o trastornos de la conducta

- **Análisis de metilación del DNA del 11q-13q del cromosoma 15:** es la prueba diagnóstica de primer nivel. Se puede realizar mediante: reacción en cadena de polimerasa (PCR) específica de metilación o por MLPA (amplificación de sonda dependiente de ligadura), esta última de elección. Tiene una sensibilidad del 99% y detecta anomalías en el patrón de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), sin embargo, no siempre diferencia el mecanismo genético subyacente (deleción, disomía uniparental o defectos de impronta), por lo que puede requerir de pruebas complementarias. (1, 3, 16)
- **Análisis de polimorfismo de microsatélites (STR) o polimorfismo de nucleótidos pequeños (SNP):** combina arrays de ADN de alta densidad con marcadores de metilación y estudios de segregación parental. Permiten: confirmar el diagnóstico, determinar el mecanismo genético subyacente (deleción paterna, UPD o defectos centrales de impronta) y detectar otras anomalías cromosómicas relevantes. (1, 3, 16)
- **Cariotipo y análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH):** técnica que detecta reorganizaciones en los cromosomas, útil para detectar delecciones o traslocaciones en la PWCR del cromosoma 15. (1, 3, 16)
- **Otras pruebas emergentes:** incluyen MLPA avanzada, microarrays cromosómicos de alta resolución (CMA) y secuenciación de nueva generación (NGS). Estas permiten el diagnóstico de alteraciones complejas o atípicas del SPW. (1, 4, 16)
- **Consejo genético:** respecto a la herencia familiar y la necesidad de asesoría genética, el riesgo de recurrencia depende del mecanismo genético identificado: (1, 3, 4, 16)
 - o **Defecto de impronta:** riesgo de recurrencia del 50 %, se recomienda asesoramiento genético. (1, 3, 4, 16)
 - o **Deleción paterna o UPD:** riesgo de recurrencia del 1 %, generalmente no se requiere consejo genético. (1, 3, 4, 16)

6. Tratamiento:

El SPW requiere un abordaje integral por parte de un equipo multidisciplinar experto y especializado, así como un seguimiento extenso y riguroso a lo largo de todas las etapas de la vida. (1, 3, 4)

El objetivo fundamental es el control de la obesidad y del comportamiento, así como la corrección de los déficits hormonales y el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la enfermedad. (1, 3, 4)

La instauración debe iniciarse de forma inmediata tras el diagnóstico e incluir estimulación precoz, pautas dietéticas (alimentación saludable, dieta hipocalórica, control del acceso a los alimentos), actividad física regular y orientación psicoemocional con el fin de modificar el curso clínico de la enfermedad. El tratamiento coadyuvante más importante es la terapia con GH. (1, 3, 4)

- Tratamiento farmacológico con GH:

El tratamiento farmacológico de elección en el SPW es el uso de la hormona del crecimiento. En niños con SPW no se requiere pruebas de estimulación previas a su administración, dada la alteración casi universal de esta hormona y a sus múltiples efectos beneficiosos. En adultos, sin embargo, el déficit de GH solo está presente en aproximadamente el 30% de los casos, por lo que antes de su uso, las pruebas de estimulación son obligatorias.

En general, los objetivos principales del uso de la hormona de crecimiento como tratamiento son: (4, 17)

- Alcanzar una estatura adecuada para su edad: permite normalizar la velocidad de crecimiento, mejora el crecimiento lineal y por ende la talla final.
- Mejorar la composición corporal: con aumento de la masa magra, disminución de la masa grasa.
- Incrementar la masa y fuerza muscular.
- Aumentar la tolerancia al ejercicio y el gasto calórico.
- Favorecer el desarrollo psicomotor y mejorar la función cognitiva.
- Mejorar la calidad de vida.

Además, se requiere una serie de estudios previos que incluyen: (4, 17)

- **Analítica de sangre:** bioquímica básica añadiendo IGF-1, IGFBP-3 (proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina), HbA1c (hemoglobina glicosilada), perfil lipídico y hormonas tiroideas.
- **Test de tolerancia a la glucosa.**
- **Densitometría corporal total:** estudio de la composición corporal.
- **Radiografía de la columna dorsolumbar:** planos postero-anterior y lateral.

- **Estudio otorrinolaringológico (ORL):** incluye valoración de la vía aérea superior, con atención especial a las amígdalas y adenoides.
- **Polisomnografía:** necesaria para valorar trastornos del sueño como el SAOS. (17, 18)

Es fundamental iniciar el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico genético, preferentemente durante el primer año de vida, ya que se obtiene mayores beneficios. Durante su uso se deben realizar controles cada 3 a 6 meses para valorar la eficacia y detectar posibles efectos secundarios. Las contraindicaciones principales de su administración son: obesidad severa, diabetes mellitus no controlada, SAOS grave no tratada, cáncer activo o infecciones agudas. (17, 18)



Ilustración 2: niños de 7 y 13 años respectivamente con SPW que han tenido una buena evolución de la enfermedad tras recibir tratamiento con GH y llevar un buen control dietético y del peso.

- **Otros tratamientos farmacológicos:**

- **Topiramato, metformina, sibutramina, rimonobant, naltrexona y bupropion:** son algunos de los fármacos enfocados en el control del peso, hiperfagia y síntomas obsesivo-compulsivos. (4, 18)
- **Análogos de la somatostatina y hormonas anorexígenas (exenatida):** mejoran el metabolismo insulínico y glucémico.
- **Testosterona, estradiol y progestina:** para inducir la pubertad en casos de retraso o ausencia de esta. (4, 18)
- **Levotiroxina:** si se detecta hipotiroidismo. (4, 18)
- **Psicofármacos:** no existe ningún tratamiento consensuado de primera línea, pero los de mayor uso suelen ser los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) por la gran mejora clínica de trastornos de conducta, ansiedad o síntomas obsesivo-compulsivos. (4, 18)
- **Suplementos de calcio y vitamina D:** tratamiento complementario para mejorar la DMO. (4, 18)
- **Hidrocortisona:** en casos de ISR sintomática. (4, 18)

- **No farmacológico**

- **Alimentación asistida:** se utilizan tetinas especiales o en casos más severos SNG y gastrostomía. Está indicada en lactantes con hipotonía marcada, apetito reducido y dificultad para la alimentación por succión ineficaz. (4, 18)
- **Control del peso:**
 - **Dieta hipocalórica:** se inicia desde la infancia para controlar el peso, disminuir la glucemia, ralentizar el vaciamiento gástrico y aumentar la saciedad. (4, 18)
 - **Actividad física:** factor protector y tratamiento base de la obesidad en combinación con la dieta y el tratamiento con GH. Se recomienda hacer ejercicio físico de forma regular durante todas las etapas de la vida ya que mejora la salud cardiovascular y la capacidad funcional del paciente. (4, 18)
 - **Planificación de rutina y horarios:** organización del menú semanal o mensual, horarios fijos de comida y control de las cantidades de ingesta para disminuir los comportamientos compulsivos en la ingesta. Es vital la colaboración y participación familiar. (4, 18)
 - **Cirugía bariátrica:** opción de último recurso ante obesidad severa mal controlada. (4, 18)
- **Material ortopédico o cirugía axial:** de primera instancia de utilizará tratamiento ortésico. Si el tratamiento conservador falla o la escoliosis está muy avanzada está indicada la cirugía axial. (4, 18)
- **Orquidopexia;** cirugía para tratar la criptorquidia en lactantes varones. (4, 18)
- **Terapia cognitivo conductual:** enfocada en mejorar las conductas obsesivas e impulsivas, aprender la autorregulación emocional y reducir las autolesiones y excoriaciones. (4, 18)
- **Logopedia:** para mejorar la articulación del lenguaje, aumentar las habilidades verbales y de comunicación. (4, 18)

OBJETIVOS

Objetivo principal:

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el uso del tratamiento con hormona del crecimiento en el síndrome de Prader-Willi, con el fin de analizar su utilidad, eficacia, seguridad, beneficios, posibles efectos adversos y las innovaciones recientes.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la eficacia del tratamiento con GH en niños con SPW, analizando su impacto en parámetros como la talla, la composición corporal, y el desarrollo neurológico.
2. Determinar las indicaciones clínicas y el momento óptimo para iniciar el tratamiento con GH en niños con SPW.
3. Analizar la seguridad del tratamiento con GH en niños con SPW, identificando y detallando los principales efectos adversos asociados a su uso.
4. Estudiar el proceso de transición desde la pubertad hasta la edad adulta en individuos con SPW, abordando los cambios necesarios en el manejo terapéutico con GH durante esta etapa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Metodología:

El presente trabajo se estructura en dos apartados principales. El primero consiste en una revisión bibliográfica extensa sobre el conocimiento previo y actual del tratamiento con hormona del crecimiento en el Síndrome de Prader-Willi. El segundo apartado se centra en la exposición de un caso clínico real de un paciente diagnosticado con SPW, actualmente en tratamiento y seguimiento clínico por parte del servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno Infantil Miguel Servet.

Revisión bibliográfica:

La revisión bibliográfica se llevó a cabo entre los meses de enero y mayo del año 2025. Para ello, se definieron previamente las palabras clave utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los *Medical Subject Headings* (MeSH), estos últimos fueron aplicados a la base de datos PubMed. Las palabras clave empleadas fueron las siguientes:

Tabla 2 Palabras Clave

DeCS	MeSH
Síndrome de Prader Willi	Prader-Willi Syndrome
Hormona de Crecimiento	Growth Hormone
Hormona de Crecimiento Humana	Human Growth Hormone
Estatura baja	Short stature
Obesidad	Obesity
Impronta genómica	Genomic Imprinting

A partir de estas palabras clave se realizó una búsqueda exhaustiva en distintas bases de datos científicas, entre ellas: PubMed, SciELO, Google Scholar, Cochrane Plus, Web of Science, BMJ Paediatrics Open y el catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

Para asegurar la relevancia y calidad de las publicaciones seleccionadas, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

1. Criterios de inclusión

- a. Fecha de publicación comprendida entre los años 2001 y 2025.
- b. Artículos redactados en inglés, castellano o portugués.
- c. Tipos de estudios: revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, y en menor medida, estudios prospectivos o ensayos clínicos.

- d. Disponibilidad del texto completo: artículos de libre acceso, de texto completo gratuito (“free full text”), o accesibles a través de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.
- e. Contenido centrado en la definición del SPW, su clínica y el tratamiento con GH.

2. Criterios de exclusión

- a. Publicaciones fuera del rango temporal establecido.
- b. Artículos redactados en idiomas distintos a los especificados.
- c. Artículos sin acceso a texto completo o de pago.

Caso clínico:

El segundo apartado del trabajo se basa en la presentación de un caso clínico real de un paciente con diagnóstico confirmado de SPW, que actualmente se encuentra en tratamiento con GH y en seguimiento clínico periódico por el servicio de Endocrinología Pediátrica.

RESULTADOS

El tratamiento con GH se empezó a utilizar a partir de la década de los noventa. Después se llevó a cabo un estudio dedicado al seguimiento de los beneficios y resultados de su uso. Este sería presentado como caso clínico en la conferencia nacional de Asociación Americana del Síndrome de Prader Willi en Estados Unidos. Al final fue aprobado para su utilización en el año 2000 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y en Europa desde 2001 por la Agencia Europea del Medicamento (AEM). Desde su aprobación, su uso en la infancia fue muy extendido. (18, 19)

La terapia con GH es considerada el tratamiento farmacológico de elección en niños con SPW, porque aporta gran cantidad de beneficios, entre ellos: la mejora de la composición corporal, aumento del crecimiento lineal, alcanzar la talla óptima para su edad, aumento de la masa magra y fuerza muscular, incremento de la tolerancia al ejercicio, mejora el perfil lipídico, de las funciones cognitivas y el desarrollo psicomotor. (18, 19)

1. Eficacia del tratamiento

Según las guías de consenso para el tratamiento con GH en pacientes con SPW y la propia evaluación de las Agencias Sanitarias, el perfil de eficacia y seguridad de la GH como tratamiento en estos individuos es favorable. (20, 21, 22, 23, 24)

- Talla, crecimiento y DMO

Uno de los síntomas más llamativos del SPW en la infancia es el retraso del crecimiento que puede derivar en talla baja. Si no se administra tratamiento, la talla final en estos niños ronda en torno a los 155 cm en varones y 145 cm en mujeres. La terapia con GH durante la infancia incrementa de manera significativa la velocidad de crecimiento, lo que normaliza el crecimiento lineal y la talla final, alcanzando alturas promedio de 171 ± 8 cm en varones y 158 ± 4 cm en mujeres. (20, 21, 22, 23, 24)

Los mejores resultados en la estatura final se han obtenido cuando el tratamiento se empieza a edades tempranas. Por el contrario, su inicio tardío durante la pubertad produce un incremento menor de la talla final, favorecido por el hipogonadismo asociado, lo que hace que el tratamiento con GH no sea suficiente para normalizar la talla y el crecimiento. (20, 23, 24)

Los resultados obtenidos a partir de un año de administración de tratamiento con GH en niños con SPW son: disminución de rasgos dismórficos, aumento del perímetrocefálico, normalización de la razón altura sentado/altura total y mejora de las desviaciones estándar de extremidades distales (manos y pies), brazada y longitud tibial. (20, 23, 24, 25, 26)

Además, un estudio de Bakker (25) logró demostrar que la terapia con GH en niños prepúberales puede aumentar de manera significativa la DMO. (20, 23, 24, 25, 26)

- **Composición corporal y perfil metabólico**

El tratamiento con GH impide el desarrollo de obesidad precoz en niños con SPW al combinarse con dieta y ejercicio físico. Su uso modifica la composición corporal desde la lactancia, sin embargo, los resultados son más notorios durante la etapa prepuberal. (20, 25, 27)

La terapia con GH durante la infancia y adolescencia se asocia a un menor IMC, así como a una mejora de la composición corporal (aumenta la masa magra y disminuye la grasa corporal), perfil lipídico, fuerza muscular, funcionamiento físico (aumenta la agilidad, la coordinación, la tolerancia al ejercicio, disminuye la fatiga) y función respiratoria (inspiratoria y espiratoria). (20, 25, 27)

En 2001 se llevó a cabo un ensayo clínico con 46 niños con SPW en tratamiento con GH durante 36 meses. En él se evaluaron diversos parámetros como el crecimiento, la composición corporal, la fuerza, la agilidad, el gasto energético en reposo y la función pulmonar. Los resultados obtenidos demostraron que la terapia con GH mejora la composición corporal, aumenta la velocidad de crecimiento y el gasto energético en reposo gracias al uso de dosis altas de GH. Por otra parte, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados demostró que el tratamiento con GH en niños con SPW aumenta la estatura en +1,67 desviaciones estándar (DE) y disminuyó la cantidad de grasa corporal hasta en un 7%. (20, 28)

Los efectos positivos del tratamiento con GH en la composición corporal, con aumento de la masa magra y disminución del porcentaje graso y del IMC, favorecen la pérdida de peso y actúa como factor protector ante la obesidad y la diabetes en individuos con SPW. (20, 29)

En el 2018, se llevó a cabo un estudio prospectivo en lactantes con SPW para valorar la seguridad de la terapia con GH. Se estudiaron a 14 pacientes menores de 2 años que recibieron tratamiento con GH durante 2 años. Nueve de ellos presentaban delección paterna como subtipo genético y cinco UPD del cromosoma 15. La edad media en la cual se inició el tratamiento con GH fue de 9,6 meses. Se llevó a cabo un seguimiento del tratamiento a través del control de distintos parámetros como: la talla, las desviaciones estándar, el IMC, los pliegues cutáneos subcapsulares y tricipitales. Como resultados, el grosor de los pliegues cutáneos disminuyó de manera significativa, la talla aumentó y las DE del IMC tendieron a la baja. Este estudio demostró que la terapia con GH resulta segura en lactantes menores de 2 años con SPW y que mejora la composición corporal previo al inicio de la obesidad. (20, 30)

Bakker y Eiholzer (31) se dedicaron a estudiar los beneficios del tratamiento con GH sobre la composición corporal a largo plazo. Para ello estudiaron de forma individual a niños con SPW que recibieron terapia continua con GH durante 8 años. Los resultados obtenidos en ambos estudios demostraron un incremento del

perímetrocefálico hasta su normalización, una mejora de la composición corporal con reducción de la masa grasa, del IMC y un aumento de la masa magra a partir del año de tratamiento. Por otro lado, también hubo una mejora del perfil cardio metabólico gracias a la disminución de los niveles de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y presión arterial con respecto a los valores basales. A los 4 años los efectos del tratamiento sobre la composición corporal se mantuvieron, sin embargo, a los 8 años el efecto descendió, la masa magra y el IMC permanecieron estables y el porcentaje de grasa total disminuyó considerablemente. (20, 25, 31, 32)

- Función cognitiva y comportamiento

Respecto al ámbito cognitivo, gran parte de los individuos con SPW presentan un deterioro del mismo leve o moderado con un CI entre 60 y 70. (20)

El tratamiento con GH mejora de manera significativa el desarrollo cognitivo y el comportamiento, favorece el crecimiento y mineralización cerebral y aumenta las habilidades cognitivas, visoespaciales y el razonamiento verbal abstracto. Estos beneficios se adquieren por la existencia de receptores IGF-1 en distintas áreas del cerebro involucradas en la memoria y el aprendizaje como son el hipocampo, corteza cerebral, putamen e hipotálamo. Los efectos positivos son más notorios en niños con SPW que presentan una mayor deficiencia. (20, 33)

La administración de GH en niños con SPW, en comparación con aquellos que no se tratan, presentan puntuaciones más altas en el CI verbal y compuesto, adquieren mayores habilidades comunicativas que son útiles para mejorar la interacción social en su vida diaria. (20, 33)

Además, la edad de inicio del tratamiento es un factor clave para valorar los beneficios obtenidos. De esta manera, un estudio de cohortes analizó las funciones cognitivas y adaptativas de 31 niños con SPW en tratamiento con GH. En él se buscaba encontrar si había diferencias significativas al recibir GH en diferentes edades. Aquellos niños que empezaron el tratamiento antes de los dos obtuvieron niveles más altos de CI verbal y compuesto, de índice de habilidad general (GAI) y un mejor comportamiento adaptativo general (GAB) en comparación a los que iniciaron con GH después de los dos años, lo cual mejoró su rendimiento cognitivo y adaptativo. (20, 34, 35)

Sin embargo, un metaanálisis que evaluó los efectos de la terapia con GH a nivel cognitivo en 302 individuos a través de 10 ensayos controlados aleatorizados (ECAs), demostró una mejora de la función motora significativa, pero no en el desarrollo intelectual ni cognitivo en niños con SPW en tratamiento con GH. (20, 34)

También una revisión de varios ensayos clínicos sobre el tratamiento con GH en pacientes con SPW entre el 2011 y el 2019 mostraron que la GH aumentaba la flexibilidad mental y apoyaba el uso precoz del tratamiento. (20, 34)

En la etapa escolar, los estudios han demostrado que la terapia con GH permite adquirir habilidades cognitivas necesarias para ir al mismo ritmo de aprendizaje que sus compañeros del colegio. (20, 34)

Por otra parte, la calidad de vida de estos niños puede ser similar e incluso mejor en comparación con niños sanos, sin embargo, suele haber discrepancias en la percepción de los padres. Está demostrado que el tratamiento con GH mejora las habilidades físicas y emocionales y con ello su calidad de vida. (20, 35)

En 2018 se llevó a cabo un estudio para valorar la seguridad y los beneficios del uso de terapia con GH en lactantes con SPW. La administración de este antes de los 15 meses permitió a los niños caminar a partir de los 18 meses, en comparación con los que empezaron a partir de los 2 años, que iniciaron la marcha a partir de los 36 meses. (20, 30, 34)

Respecto a cambios en el comportamiento, se llevó a cabo un estudio en 19 niños con SPW que recibieron tratamiento con GH durante dos años. La edad media del estudio era de 6,3 años. Los resultados no demostraron cambios significativos en la conducta. Tras la suspensión del mismo, seis meses después se observó en ellos un deterioro importante de su comportamiento. Por ello, este estudio demostró que la terapia a largo plazo con GH puede prevenir o reducir la progresión de los cambios de la conducta en niños con SPW. (36)

- A largo plazo

Para estudiar los efectos del tratamiento con GH a largo plazo se llevó a cabo un ensayo prospectivo multicéntrico que valoró la composición corporal, la maduración ósea, el crecimiento y los parámetros de seguridad en la infancia. Se utilizaron como muestra 55 niños con SPW entre 3 y 6 años que fueron tratados con GH y se llevó a cabo un seguimiento durante 4 años. Los resultados obtenidos demostraron una disminución del porcentaje de grasa corporal y del IMC. La cantidad de masa magra aumentó de manera significativa durante el primer año de tratamiento, sin embargo, en el segundo descendió sin alcanzar los valores basales y se mantuvo constante en los años siguientes. Por tanto, mejoraron la estatura y la composición corporal de los niños con SPW a largo plazo. En relación con los efectos secundarios, no hubo alteraciones en la presión arterial, la maduración ósea ni los valores de glucosa y lípidos. (4, 20)

Por otro lado, en Holanda se realizó un estudio de cohortes observacional prospectivo en niños con SPW, con un diagnóstico genético confirmado por análisis de metilación. Los niños que participaron en él fueron tratados con una

dosis de 1 mg/día de GH antes de los 5 años. Se llevó a cabo un seguimiento durante 8 años. Todo ello demostró una mejora de la composición corporal y del CI en aquellos que empezaron su tratamiento en el primer año de vida en comparación con los que lo iniciaron a partir de los 2 años. (20, 37)

2. Inicio del tratamiento

En los niños no existe un consenso concreto de cuándo empezar la terapia con GH. Anteriormente, el tratamiento se iniciaba a partir de los 2 años, coincidiendo en su mayoría con el desarrollo de la hiperfagia u obesidad, porque no se habían llevado a cabo los estudios necesarios para demostrar los efectos beneficiosos y adversos en menores de dos años. Sin embargo, estudios recientes han revelado que es seguro utilizarlo a partir de los 3 meses de edad. Así, la instauración del tratamiento tras el diagnóstico genético de la enfermedad debe ser precoz, preferentemente durante el primer año de vida. (17, 20)

Se han llevado a cabo decenas de estudios aleatorizados y observacionales que han demostrado los múltiples beneficios de instaurar la terapia con GH de forma temprana. Los resultados obtenidos mostraron una mejora significativa de la composición corporal, perfil metabólico, desarrollo motor, cognitivo y del lenguaje. A largo plazo se obtuvieron mejores resultados en la estatura, masa muscular y valores más bajos de IMC. (20, 38)

En conclusión, cuanto antes se administre el tratamiento con GH, mayores beneficios y mejores resultados se obtendrán. Esta terapia debe combinarse siempre con dieta, intervenciones ambientales y cambios en el estilo de vida. El objetivo primordial es evitar la disminución de la velocidad de crecimiento, alcanzar la estatura adecuada para su edad y mejorar los perfiles metabólicos y la composición corporal. Además, se observaron mejoras en el desarrollo psicomotor, comportamiento y tolerancia al ejercicio. (20, 23)

Para iniciar el tratamiento solo es necesario la confirmación genética de la existencia del SPW. En niños no se necesita demostrar la existencia de DGH con pruebas de provocación como en los adultos, pues más del 80% de ellos presentan un DGH asociado. Aun cuando este déficit no esté presente, los infantes tratados con GH obtienen una gran cantidad de beneficios que mejoran su calidad de vida, por lo que la GH se administra en todos los niños con SPW, en presencia o ausencia de DGH. (20, 23)

La dosis inicial será de 0,5 mg/m²/día para minimizar los efectos secundarios del tratamiento. Se puede ir aumentando la cantidad de manera progresiva cada 3 a 6 meses hasta alcanzar valores de 1,0 mg/m²/día. Se recomienda administrar una dosis de 0,035 mg/kg/día y no sobrepasar la dosis diaria máxima de 2,7 mg/día. El ajuste de dosis se realiza en función de la evolución clínica, el valor de IGF-1 sérico y la superficie corporal. Se busca mantener los niveles de IGF-1 en un rango de 1 a dos desviaciones estándar (+1 a +2 DE) en niños. Con ello se pretende evitar una elevación anormal de IGF-1, el desarrollo de resistencia insulínica o de visceromegalias. Sin embargo, muchos de los niños son altamente sensibles a los cambios de GH, por lo que los valores de IGF-1

pueden elevarse hasta dos desviaciones estándar fuera del rango de la normalidad. (4, 20, 23)

Se administra a través de inyecciones subcutáneas diarias aplicadas durante la noche, generalmente antes de ir a dormir para que simulen el ritmo de producción fisiológica de la hormona. Enfermería se encarga de educar a las familias para que conozcan el manejo de las inyecciones y puedan administrárselas a sus hijos de forma adecuada en sus hogares. Se deben mantener a temperaturas menores de 25 °C. Además, se están investigando y desarrollando en varias compañías farmacéuticas diferentes modelos de acción prolongada para disminuir el número de inyecciones diarias a semanales. (3, 4, 23)

Previo a su uso se deberá realizar una serie de pruebas tales como: (17, 20, 23)

- **Analítica de sangre:** bioquímica básica, perfil lipídico, IGF-1, IGFBP-3, HbA1c, niveles de cortisol y ACTH y hormonas tiroideas. El IGF-1 es una hormona de síntesis hepática, secretada en respuesta a la estimulación del receptor de GH. En sangre tiene valores más estables en comparación con la GH a lo largo del día, por lo que se usa como indicador de niveles medios de GH séricos. En caso de dudas, se puede medir en sangre los niveles de IGFBP-3, que es la proteína transportadora sérica más abundante de IGF-1. Así la relación entre IGF-1/IGFBP-3 revela la biodisponibilidad de IGF-1.
- **Test de tolerancia a la glucosa.**
- **Densitometría corporal total.**
- **Radiografía de la columna** en dos proyecciones: postero anterior y lateral.
- **Estudio ORL:** incluye valoración de vía aérea superior, con atención especial a las amígdalas y adenoides.
- **Polisomnografía:** necesaria para valorar trastornos del sueño como el SAOS. (17, 20, 23)

3. Seguridad y efectos adversos

Para garantizar la seguridad del tratamiento y controlar la evolución de la enfermedad se realiza un seguimiento exhaustivo que permite valorar la respuesta a la terapia y la aparición de posibles efectos adversos. Esto se lleva a cabo de forma integral por distintos especialistas que trabajan en equipo para garantizar la seguridad del paciente.

En niños con SPW las revisiones anuales constan de: (17, 20, 23)

- Criterios auxológicos:
 - o Talla, velocidad de crecimiento (en cm y DE) y peso.
 - o Edad ósea.
 - o Predicción de talla adulta.
 - o Estadio puberal
- Determinaciones analíticas:

- Hormonas tiroideas (TSH, T4)
- IGF-1 e IGFBP-3.
- HbA1c.
- Test de tolerancia a la glucosa
- Perfil lipídico.

- Composición corporal con DEXA: compararlo siempre con resultado previo.

- Radiología de la columna (lumbar y torácica): visión postero anterior.

Según la evaluación de la AEM y las guías de consenso del 2013, la terapia con GH en el SPW es bien tolerada, con un perfil de seguridad favorable. Los efectos secundarios son pocos, no siempre están presentes y cuando aparecen suelen ser leves. La mayoría se solucionan regulando la dosis sin necesidad de suspender el tratamiento. Algunos de ellos son: (18, 19, 39)

- **Hipertrofia amígdalo adenoidea**

El tratamiento con GH eleva los niveles de IGF-1 séricos entre 0 y +2 DE dentro del rango de la normalidad, sin embargo, en ocasiones existe una hipersensibilidad específica en los niños con SPW que puede causar una elevación del IGF-1 de manera desproporcionada y causar efectos adversos en los pacientes. El aumento excesivo de IGF-1 se asocia en primera instancia con un incremento de la hipertrofia amígdalo adenoidea, lo que favorece el desarrollo del síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) o SAOS. (40, 41)

Berini (42) analizó el efecto de la terapia con GH sobre las funciones respiratorias durante el sueño. No se pudo demostrar la relación entre los valores de IGF-1 elevados y el desarrollo de SAHS obstructivo, aunque si se detectó una relación significativa con el aumento del tamaño adenoamigdalar. (40, 41, 42)

Por todo ello, las guías clínicas recomiendan realizar una polisomnografía previa a la instauración del tratamiento de GH y controles posteriores cada 3 o 6 meses tras su iniciación. También se derivará a consulta otorrinolaringológica para valoración de las amígdalas y adenoides. (40, 41)

Para corregir el exceso de IGF-1 se debe reajustar la dosis del tratamiento con GH, sin embargo, si se administra una dosis menor a 1 mg/m²/día, los beneficios y efectividad del tratamiento pueden disminuir, perjudicando la composición corporal, la talla final, etc. (23, 40, 41)

- **Edemas periféricos**

Es uno de los efectos adversos más frecuentes. El tratamiento con GH favorece la retención de líquidos lo que da lugar a la aparición o empeoramiento de edemas, especialmente en extremidades inferiores. La mayoría aparecen en las primeras

semanas desde el inicio del tratamiento. Sus localizaciones más frecuentes son los tobillos y la zona pretibial. La gran mayoría son leves y no requieren ni de ajuste de dosis ni suspensión del tratamiento. (23, 40)

- **Alteraciones metabólicas y DM2**

La obesidad es más prevalente en adultos con SPW que en niños. La terapia con GH no ha demostrado ejercer ningún efecto perjudicial sobre el metabolismo glucémico o lipídico a largo plazo. Su uso en la etapa prepuberal puede aumentar ligeramente la glucemia, insulinemia o el índice de resistencia insulínica (HOMA-IR). Sin embargo, no produce alteraciones significativas en los niveles de HbA1c, lipoproteínas, colesterol total ni incrementa el riesgo de desarrollar DM2. Tampoco empeora la hiperfagia ni la tensión arterial. (20, 41)

La DM2 en relación con el SPW se desarrolla a partir de los 20 años, especialmente en sujetos obesos. El desarrollo temprano de DM2 en individuos con SPW es independiente del tratamiento con GH. (20, 41)

Aquellos niños con SPW tratados con GH desde edades tempranas han presentado a largo plazo una disminución del peso, del IMC, del riesgo de padecer obesidad y mejora del estado metabólico (buen control de la tensión arterial, disminución de la HbA1c y del índice de resistencia insulínica). (20, 23, 41)

Según las guías del 2013, se debe valorar el riesgo de desarrollar DM2 en individuos con SPW que presentan obesidad, prepuberales o con antecedentes familiares de DM2 a través de la determinación de 3 parámetros, que son: la glucosa, la insulina en ayunas y la HbA1c. Además, también promueve mantener los niveles de IGF-1 entre 0 y +2 DE en adultos y +1 y +2 DE en niños. (20, 41)

- **Escoliosis**

La escoliosis está presente en gran cantidad de individuos con SPW, su prevalencia varía entre el 15 al 65 % en función de la edad. De forma general, la terapia con GH está contraindicada en individuos con escoliosis porque puede acelerar su progreso. (20, 41)

Sin embargo, estudios posteriores demostraron que en individuos con SPW su uso puede ser favorable. La escoliosis en el SPW tiene un origen multifactorial, donde la hipotonía es el factor más relevante. El tratamiento con GH aumenta la masa y fuerza muscular (incluyendo los músculos paraespinales), lo que mejora la hipotonía global y puede ralentizar la progresión de la escoliosis. Sin embargo, a pesar de los beneficios obtenidos, la prevalencia, el inicio o la progresión de la escoliosis en niños con SPW es independiente del uso de terapia con GH. (20, 41) Así, las guías de 2013 no definen a la escoliosis como un parámetro de contradicción para la administración de GH. (20, 41)

En conclusión, la GH no incrementa el desarrollo de escoliosis, pero es vital monitorizar la columna vertebral durante los períodos de crecimiento más rápido, especialmente en adolescencia. (20, 41)

- **Patología respiratoria y muerte súbita**

En el SPW los problemas respiratorios durante el sueño son frecuentes, esto se atribuye a la presencia de hipertrofia adenoamigdalar, disfunción hipotalámica, obesidad, escoliosis, hipotonía de la musculatura respiratoria y estrechamiento faríngeo. Las patologías con mayor prevalencia son la AOS, apnea central y el síndrome de hipoventilación. (20, 41)

El efecto de la GH sobre la función respiratoria es uno de los temas controvertidos del tratamiento. Las hipótesis iniciales planteaban que el tratamiento con GH puede favorecer el desarrollo de hipertrofia adenoamigdalar y el incremento de apnea obstructiva del sueño (AOS), pero además podía ejercer un efecto directo en la función hipotalámica que disminuyera la hipoventilación central. (1, 20, 41)

Desde el 2002 hasta el 2005 se describieron varios casos de muerte súbita infantil tras el inicio del tratamiento con GH, lo que activó las alarmas y llevó a cuestionar la seguridad del tratamiento. En 2003 la FDA fue advertida de lo ocurrido y está hizo hincapié en que las muertes en niños con SPW se asociaban a uno o varios factores de riesgo, tales como: obesidad grave, antecedentes de insuficiencia respiratoria, apnea del sueño e infecciones respiratorias de origen desconocido. En 2008 Tauber (42) llevó a cabo un estudio para valorar la relación de estas muertes súbitas con la terapia con GH; para ello analizó la muerte de 64 niños con SPW, de los cuales 28 de ellos recibieron tratamiento con GH. La causa más común de muerte fueron los problemas respiratorios (insuficiencia e infecciones respiratorias) tanto en pacientes que recibieron el tratamiento como en los que no. La mayor parte de las muertes súbitas en los niños tratados con GH ocurrieron en los primeros 9 meses de vida. Los resultados obtenidos no pudieron demostrar que existía una relación directa entre la muerte súbita y la terapia con GH, por ello se plantearon como eventos independientes. (12, 20, 23, 41, 43)

Por otra parte, se han descrito casos en la literatura de pacientes que han desarrollado SAOS al poco tiempo de iniciar terapia con GH. En 2006 se llevó a cabo un estudio para valorar el efecto del tratamiento con GH sobre la apnea del sueño en 25 niños con SPW, a los que se les sometió a polisomnografías antes, durante y después del tratamiento. Se analizaron parámetros como la frecuencia y gravedad de la apnea/hipopnea central y obstructiva, así como el índice de apnea/hipopnea (IAH) total. La mayoría de los pacientes obtuvieron buenos resultados a corto plazo con una disminución de la cantidad de apneas centrales y una mejora el IAH global. Sin embargo, 32% de ellos sufrieron un empeoramiento del sueño tras adquirir infecciones del tracto respiratorio superior o desarrollar

hipertrofia amigadlo-adenoidea. Se demostró que el aumento de la IGF-1 por el tratamiento aumentó los eventos obstructivos. (20, 44)

La revisión de casos clínicos particulares en niños con SPW demostraron un desarrollo del SAOS luego de seis meses de aumentar ligeramente la dosis del tratamiento con GH. Tras detener su uso, el SAOS remitió. Dos años después se volvió a reiniciar el tratamiento y el SAOS reapareció. Por tanto, este estudio demostró que el SAOS puede desarrollarse de manera tardía tras implementar el tratamiento con GH y que se soluciona con la suspensión de la terapia. (20, 45)

En 2020 se diseñó otro estudio con la finalidad de considerar la prevalencia de SAOS en función de a qué edad se inicie el tratamiento con GH. Participaron 62 niños con SPW de hasta 3 años. En él, 21 de ellos (grupo A) iniciaron el tratamiento con GH antes del primer año mientras que los 41 restantes (grupo B) lo empezaron tras cumplir el año. Los parámetros valorados fueron: IAH obstructiva (OAIH), índice de apnea central (IAC), índice de desaturación de oxígeno (ODI), AOS y la saturación de oxígeno (SpO2). Desde el inicio del estudio, 5 de 21 pacientes del grupo A presentaban AOS frente a 15 de 41 del grupo B. Tras iniciar tratamiento con GH, el grupo A aumentó significativamente los valores de AOS durante los primeros 3 meses, sin embargo, tras pasar un año, las cifras retornaron a sus valores basales. Al final, el estudio concluyó que el AOS se desarrolla de forma independiente a la edad de inicio del tratamiento con GH en niños con SPW. (12, 46)

Por último, tres ensayos clínicos aleatorizados finalizados en 2024 no demostraron alteraciones estadísticamente significativas en los parámetros de AOS en niños con SPW en relación con el uso de tratamiento con GH. Por tanto, estudios recientes han considerado que el AOS se desarrolla de forma independiente a la administración del tratamiento con GH y que esta terapia es segura en niños con SPW. (20, 47)

A pesar de los buenos resultados en los últimos años, la guía clínica del 2013 recomienda realizar un estudio de los trastornos respiratorios del sueño antes de empezar el tratamiento con GH, así como llevar un seguimiento posterior durante su administración a partir de controles periódicos cada 3 a 6 meses con polisomnografías y determinaciones séricas de los niveles de IGF-1; especialmente si los niños sufren cambios significativos en el peso, o se los somete a alguna intervención quirúrgica. (4, 39)

Además, pacientes con SAOS u algún problema obstructivo en las vías aéreas superiores previo a la administración del tratamiento con GH deberán remitirse a otorrinolaringología para ser evaluados. En esto caso es justificado administrar corticoides tópicos o realizar una adenoamigdalectomía antes de iniciar el tratamiento con GH. (17, 39)

En caso de desarrollar una obstrucción de vías aéreas superiores o AOS tras iniciar el tratamiento, se debe valorar el uso de CPAP (presión positiva continua en vías respiratorias) o suspender el mismo. Por último, es recomendable no iniciar la terapia con GH si el paciente presenta una enfermedad respiratoria aguda. (12, 23, 39)

Por otra parte, otros efectos secundarios reportados de manera casi anecdótica en adultos con SPW son la presencia de artralgias, mialgias o cefaleas con náuseas. También se llegó a plantear la hipótesis de que la terapia con GH podía aumentar el riesgo de desarrollar leucemia mieloide, con el tiempo, varios estudios lograron refutar esta teoría. El riesgo de presentar leucemia mieloide en individuos con SPW es mayor, pero independiente del uso de tratamiento con GH. (20, 40)

Por último, las contraindicaciones principales del tratamiento según la guía del 2013 son: presencia de obesidad severa, enfermedad aguda en fase crítica, retinopatía diabética no proliferativa, apnea obstructiva intratable y enfermedad oncológica activa. (20, 40)

4. Período de transición a la pubertad y edad adulta

En 2015, los especialistas endocrinólogos más relevantes de Europa se centraron en estudiar la atención metabólica y endocrina que recibían los individuos del SPW durante el período de transición de la infancia a la adolescencia y edad adulta. Estos destacaron la importancia de una colaboración multidisciplinar, especialmente entre pediatras, médicos de familia, endocrinólogos pediátricos y adultos. Su finalidad es acompañar a los pacientes durante este proceso, hacerlos partícipes en su enfermedad, instruir a la familia y entorno cercano para que reciba el apoyo además de darle las herramientas necesarias para que puedan obtener una mejor calidad de vida. (20, 48)

La transición en individuos con SPW es considerada un reto para los servicios de la salud, puesto que los objetivos terapéuticos cambian, aparecen nuevas comorbilidades y empeoran los problemas conductuales. Esto los hace más susceptibles a pérdidas de adherencia al tratamiento, interrupciones del mismo y empeoramiento de su estatus médico. (20, 48)

Los adolescentes y adultos jóvenes con SPW son más propensos al desarrollo de trastornos del estado de ánimo, comportamiento y psiquiátricos, ya sea por habitar en un ambiente desorganizado o por la pérdida de habilidades cognitivas. La atención pediátrica en la transición en individuos con SPW es esencial para el tratamiento de las comorbilidades, prevenir la obesidad, mejorar el apoyo sociofamiliar, ayudar en la orientación escolar y reducir los problemas de conducta. (20, 48)

En la infancia el DGH es un hallazgo casi universal, sin embargo, en adultos este solo se presenta en un 30% de los individuos con SPW, por lo que se ha discutido la utilidad del tratamiento con GH durante el período de transición, así como sus beneficios y efectos adversos. (20, 48)

En primera instancia, para saber si es necesario continuar el tratamiento con GH se debe confirmar la presencia de DGH en adultos con SPW. Esto se hace a través de una reevaluación endocrina estructurada, organizada y meticulosa una vez se ha alcanzado la talla final o la edad ósea adulta. Previo a la reevaluación, se debe retirar el tratamiento con GH durante 1 mes. Para ello se usan pruebas de estimulación de la GH (como la hipoglucemia inducida por insulina o el test de GHRH + arginina), determinaciones del IGF-1 sérico y cuestionarios sobre la calidad de vida. Hay que tener en cuenta que el DGH es de origen hipotalámico y puede dar falsos positivos en las pruebas de estimulación. Por otro lado, los niveles de IGF-1 están sujetos a variaciones según el estado nutricional o la presencia de hipogonadismo. (20, 48)

Una vez diagnosticado, se debe enviar una solicitud al Comité Asesor para poner en marcha los protocolos de inicio y seguimiento del tratamiento con GH en adultos con SPW. Además, se debe adjuntar el consentimiento informado por escrito. Si se decide abandonar el tratamiento, se comunicará al comité. (20, 48)

El problema principal en los adultos con SPW es la presencia de obesidad ya que favorece el desarrollo de DM2, HTA, SAOS que pueden llevar al fallo cardíaco o respiratorio. Por ello, el objetivo primordial del tratamiento con GH en la etapa de transición y en adultos es mantener una composición corporal sana que permita una preservación de la masa muscular y ósea además de fomentar las capacidades funcionales para obtener una mejor calidad de vida. (20, 48)

La dosis administrada inicial es de 0,1 a 0,2 mg/día, que se ajusta en función de la evolución clínica, niveles séricos de IGF-1 y efectos beneficiosos frente a adversos. Se intenta mantener los niveles de IGF-1 en el rango de normalidad, es decir entre 0 y +2 DE. Según la guía clínica del 2013, la dosis diaria recomendada promedio es de 0,2 a 1,6 mg/día. Su vía de administración es igual que en los niños. (20, 48)

La continuación de la terapia con GH durante el período de transición a dosis plenas permite mantener los efectos positivos sobre la composición corporal, previniendo su deterioro, mejorando la salud metabólica (menor HbA1c, índice de resistencia a la insulina e HTA), disminuyendo el peso, la prevalencia de obesidad y los valores de IMC. Cuanto antes se inicia el tratamiento con GH, mayores serán los beneficios obtenidos. (20, 23, 48)

Un ensayo clínico cruzado llevado a cabo en 2016 en 27 adultos con SPW demostró que los adultos jóvenes con SPW en tratamiento con GH desde la infancia se benefician de continuar el tratamiento ya que mantiene la composición corporal y disminuye el riesgo de desarrollar obesidad mórbida, DM2 u otras enfermedades cardiovasculares lo que reduce la morbimortalidad de la enfermedad. (20, 48, 49)

En adultos con SPW el efecto de la terapia con GH sobre la composición corporal es similar a la edad pediátrica, ya que disminuye el porcentaje de grasa corporal total (subcutánea y abdominal), el IMC y aumenta la masa magra. Además, a nivel metabólico desciende los niveles de HbA1c, aunque no modifica de forma significativa la circunferencia abdominal, la razón cintura cadera o el metabolismo basal. Estos efectos

positivos son visibles a partir del primer año de tratamiento sino se ha administrado previamente y los cambios se mantienen estables durante su tiempo de uso, tanto en presencia como en ausencia de DGH. Por otra parte, el cese brusco de la administración de GH revierte todos los beneficios obtenidos hasta el momento, volviendo a elevar las cifras de IM y aumentando el porcentaje de grasa visceral. Todo ello empeora la condición física y el funcionamiento del individuo. (20, 23, 48)

Otros beneficios de la terapia con GH en adultos con SPW son el aumento del rendimiento motor (en presencia o ausencia de DGH), de la tolerancia al ejercicio moderado intenso, de la energía, de la coordinación, de la fuerza muscular y la mejora de la función pulmonar, que se refleja en el aumento de cifras de flujo espiratorio máximo con la peak-flow y la reducción de la fatiga y de la prevalencia del síndrome hipquinético. (20, 23, 48)

Butler (50) llevó a cabo un estudio de 11 adultos con SPW durante dos años tratados con GH durante un año. Los resultados demostraron un aumento significativo de la masa magra, de la tolerancia a la actividad física y de los niveles de IGF-1 y HDL durante el tratamiento con GH. Además, hubo una disminución de la grasa visceral. Tras suspender el tratamiento, los niveles de IGF-1 y HDL descendieron hasta rondar los valores basales y el porcentaje de grasa corporal aumentó. (12)

A nivel cardíaco, la GH en el adulto aumenta la masa ventricular izquierda sin modificar las funciones diastólica y sistólica de forma significativa. Sin embargo, algunos estudios han mostrado ligera tendencia al descenso de estas funciones. Un estudio de 9 adultos con SPW sin anomalías cardiológicas previas, se les administró tratamiento con GH durante dos años. Se observó un aumento significativo de la masa del ventrículo izquierdo, sin afectación en la función cardíaca. Debido a la evidencia contradictoria, las guías clínicas recomiendan hacer un seguimiento con ecocardiogramas de forma periódica para monitorizar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante su uso a largo plazo. (12, 51)

A nivel cognitivo, la GH ha demostrado aumentar la flexibilidad mental, la rapidez, regular el tiempo de reacción e incrementar las funciones motoras ante el uso continuo del tratamiento. (20, 48, 49)

En Holanda se llevó a cabo un estudio prospectivo sobre el funcionamiento cognitivo en 46 adultos jóvenes con edad media de 19 años con SPW tratados con 0,33 mg de GH/m²/día. El objetivo primordial era evaluar los efectos del tratamiento a largo plazo y su seguridad en adultos jóvenes. Para medir la cognición se usaron algunos cuestionarios como el *Wechsler Adult Intelligence* (WAIS). El estudio duró tres años y se valoró la estabilidad de la cognición a través del control de parámetros como el CI total, verbal y de rendimiento cada 6 o 12 meses. La puntuación iniciales fueron de 66, 65 y 67 puntos respectivamente. A los 3 años, no se observaron cambios significativos en estas cifras. Así, este estudio demostró que la terapia con GH en adultos con SPW mantiene un CI total, verbal y de rendimiento óptimos, además de estabilizar a aquellos que presenten trastornos psiquiátricos y cognitivo conductuales. (20, 48, 49, 50)

Durante la pubertad en el SPW, la alteración de la DMO empeora por el déficit hormonal y el hipogonadismo. La terapia con GH, aunque mejora de manera indirecta la geometría ósea, por si sola es insuficiente para mejorar los niveles totales de DMO, por lo que requiere de tratamientos adicionales con hormonas sexuales, y suplementos de calcio y vitamina D. (20, 48)

A nivel neuropsiquiátrico, la GH en adultos jóvenes con SPW incrementa las habilidades funcionales lo que favorece la integración social y el bienestar psicológico, reduciendo los casos de trastornos psiquiátricos, sobre todo del ánimo en estos pacientes. Todo en conjunto mejora la independencia y favorece una mejor calidad de vida en los individuos con SPW. (20, 23, 48)

La evidencia científica acerca del uso de GH durante el período de transición y en adultos es cada vez es más extensa, sin embargo, la literatura aún describe ciertas discrepancias y continúa habiendo algunas dudas acerca de su eficacia, especialmente a largo plazo. Gracias a los estudios más recientes se considera que la GH en esta etapa aporta gran cantidad de beneficios, especialmente en el mantenimiento de la composición corporal, la reducción de los factores de riesgo cardiovascular y la mejora de la calidad de vida. También apunta a que se puede usar de forma segura, sin embargo, todo dependerá de las necesidades individuales de cada paciente y de la presencia de un DGH asociado. Por último, hay que destacar la importancia de la evaluación multidisciplinar y la coordinación de los distintos servicios de la salud para darle la atención óptima a cada individuo SPW. (20, 48)

CASO CLÍNICO

Se expone a continuación la evolución cronológica de una paciente, sus motivos de consulta, las manifestaciones clínicas y comorbilidades asociadas, además del seguimiento y tratamiento recibidos desde su sospecha diagnóstica hasta la actualidad.

Es la primera hija de una pareja sana (madre 31 años y padre 31 años).

Antecedentes personales: embarazo controlado por ecografías trimestrales sin incidencias. Tomó suplementos y trabajó hasta el 5º mes. El parto fue por cesárea a las 38+3 semanas de gestación por presentación podálica, test basal alterado, oligohidramnios y riesgo de pérdida de bienestar fetal.

Peso al nacimiento (PRN): 2030 g (microsómico), longitud 45,5 cm, perímetro cefálico 32 cm, fontanelas 2x3. Apgar 6/9.

Tras nacimiento en el quirófano, ingresa en neonatología por CIR para su control. Durante la exploración física se detecta hipotonía cérvico axial y escasa movilidad espontánea. La maniobra de Ortolani es negativa, aunque existe crepitación en cadera izquierda. Resto de exploración normal. Las pruebas complementarias que se llevaron a cabo son:

- Hemograma: Hb (hemoglobina) 20g/dl, Hto (hematocrito) 61, plaquetas 226000, leucocitos 18.000.
- Amonio, lactato basal, B hidroxibutirato, bioquímica, ionograma, equilibrio ácido base: normales.
- Proteína C: 0,45.
- Hemocultivos: negativos.
- Serologías de herpes simple, varicela zoster y sarampión: negativas. Citomegalovirus 1/64.
- Emisiones otoacústicas, fondo de ojo, ecografía cerebral: normales
- Cariotipo: normal.
- Estudio cardiológico: comunicación interauricular (CIA).
- Electroencefalograma (EEG): lentificación evidente.

Tras cinco días de ingreso se traslada a Unidad Intermedia por rechazo del alimento e hipotonía cérvico axial persistente. Se decide iniciar alimentación por SNG. Se le da de alta tras 29 días por aumento de peso y mejora de alimentación, con 2550 g y siendo capaz de realizar las tomas por succión. Se le indica acudir a consulta de cardiología, de pediatría y de neonatología para control y seguimiento de la cardiopatía congénita, crecimiento, peso, talla y alimentación.

A los 5 meses se le sometió a estudio genético por hipotonía marcada. Se le tomó una muestra de sangre periférica que fue sometida a análisis de metilación por PCR para los alelos materno y paterno del gen SNRPN, hibridación FISH y estudio de sitios del genoma marcados con secuencia (STS). Las tres pruebas detectaron la ausencia de alelo paterno en la región 15q11-13 del cromosoma 15, hecho que sucede hasta en un 70% de los casos, confirmando el diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi. El riesgo de recurrencia en la

deleción paterna es bajo, sin embargo, se le recomienda realizar un diagnóstico prenatal para excluir el defecto en el feto.

A partir de los 7 meses es atendida y controlada por la consulta de Endocrinología Pediátrica. En su evaluación inicial destaca características fenotípicas propias del SPW como son: hipotonía marcada, salivación espesa, manos pequeñas, ojos almendrados e hipoplasia de labios menores. Se apunta a natación y se le envía a tratamiento rehabilitador. Además, se fomenta la estimulación temprana en centro especializado y en casa.

A los 8 meses se le realiza un estudio del desarrollo psicomotor donde se evalúa la postura, coordinación oculo-motriz, lenguaje y sociabilidad. Los resultados muestran un retraso psicomotor significativo de más de 3 meses respecto a su edad cronológica.

Al año y dos meses inicia sedestación con ayuda. Presenta falta de apetito ocasional y tiene alguna rabietas. Se insiste a la madre en cuidar la alimentación.

Al año y 11 meses presenta llanto agudo y buen apetito. Empieza a gatear.

A los 2 años y 3 meses el apetito no es excesivo y se le apunta a la guardería. Se reevalúa la actividad psicomotriz y se observa una mejora significativa del retraso psicomotor, especialmente en la coordinación oculo-motriz y en el lenguaje.

A los 2 años y 6 meses duerme bien, pero ronca por lo que se le hace un estudio polisomnográfico nocturno con EEG y poligrafía. Los hallazgos obtenidos fueron: IAH 9.1 y SpO2 mínima de 87%. Durante el sueño se observaron múltiples pausas respiratorias obstrutivas coincidentes con la fase REM, acompañadas de desaturaciones aisladas, esfuerzo respiratorio e irregularidad toraco abdominal. El estudio fue indicativo de SAOS marcado. Por la evolución de sus valores antropométricos, se considera la posibilidad de utilizar tratamiento con GH y se envía la propuesta al Comité Asesor. Además, se deriva a otorrino para estudio de la vía aérea superior.

A los 2 años y 11 meses se le realiza una adenoamigdaloidectomía.

A los 3 años y 1 mes se le vuelve a realizar una polisomnografía. Los hallazgos obtenidos fueron: IAH 4.4, SpO2 mínima de 89% y EtCO2 (concentración máxima de dióxido de carbono al final de la exhalación) de 56 mmHg. Durante el estudio se presenciaron episodios obstrutivos con repercusión significativa sobre los valores gasométricos. Se observó mejoría con respecto a estudio previo, aunque seguía con SAOS y comenzó con dificultades para alcanzar el sueño profundo. El Comité asesor seguía rechazando el uso de terapia con GH hasta mejora del SAOS.

A los 3 años y 2 meses comienza a caminar.

A los 3 años y 6 meses el crecimiento global es lento, la talla es baja respecto a su edad cronológica. Tiene una voz aguda o de 'pito' y la hipotonía presenta una ligera mejora. El SAOS ha mejorado.

A los 3 años y 8 meses se le somete a otra polisomnografía de control que muestra ausencia de signos específicos de alteración obstructiva durante el sueño con un índice de desaturación de 0,4. Ya no tiene SAOS. Duerme y descansa mejor, sin embargo, presenta signos de ansiedad e ideaciones fijas. Se vuelve a enviar solicitud al Comité Asesor para empezar tratamiento con GH a partir de la realización de las siguientes pruebas: bioquímica básica y lípidos, insulina, TSH, T4, IGF-1, IGFBP-3, HbA1c, estudio del sueño y talla de los padres.

A los 4 años y 4 meses presenta obesidad troncular con distribución de la grasa central. Duerme mal y no descansa. Su salivación espesa ha favorecido el desarrollo de caries dentales. Se le envía a valoración oftalmológica por sospecha de miopía y estrabismo.

A los 4 años y 4 meses el traumatólogo infantil le realiza una radiografía de mano para valorar edad ósea (EO). Se obtiene como resultado una EO de 3 años.

A los 4 años y 11 meses se levanta por las noches, no se sacia. Se detecta que la paciente presenta osteopenia, con una DMO de -1,76 DE.

A los 5 años y 1 mes el Comité Asesor aprueba el uso del **tratamiento con GH**. Se utiliza Genotonorm y se inicia con una dosis de 0,5 mg/día o 0,16 mg/kg/sem. También se reevaluó el desarrollo psicomotor. Se valoraron los siguientes parámetros: memoria, motricidad y capacidades verbal, perceptiva, numérica y cognitiva. Se detectó un desarrollo muy bajo para su edad, sobre todo con retraso motor, aunque con una mejora significativa del mismo durante los 3 primeros años de vida. Se le envía al logopeda.

A los 6 años y 3 meses muestra mejoría tras inicio del tratamiento con GH. Su comportamiento es normal con algunas rabietas. Presenta buen apetito. Acude a rehabilitación y logopedia en el colegio. Se insiste en la realización de ejercicio físico regular.

A los 7 años y 6 meses se reajusta dosis de GH, aumentando de 0,6 a 0,8 mg/día o 0,21 mg/kg/sem.

A los 8 años presenta una elevada rigidez mental. No muestra ansiedad ni apetito excesivo. Se nota vello en extremidades inferiores. Escala de Tanner: telarquia 1, pubarquia 2. Se le detecta escoliosis y es enviada para su control a la Unidad de Columna.

A los 9 años y 7 meses su comportamiento es más rebelde. Come y duerme bien, pero la escoliosis va en aumento.

A los 10 años y 7 meses la escoliosis progresó todavía más. El traumatólogo infantil y la Unidad de Columna deciden iniciar tratamiento conservador con uso de corsé durante 3 horas diarias. Luego su utilización se extendió hasta por la mañana y noche debido a que la paciente no respondía favorablemente.

A los 13 años y 4 meses el tratamiento conservador ha fracasado y se valora cirugía axial por la rápida progresión de la escoliosis en los últimos 2 años. El apetito se ha manejado bien, no signos de hiperfagia. En los controles de velocidad de crecimiento no se observa un aumento significativo de la talla. **Se suspende la terapia con GH.**

A loa 14 años y un mes se somete a la intervención quirúrgica de la columna por escoliosis severa con corrección y fijación de la 3^a vertebra dorsal a 3^a vertebra lumbar. Se le envía a fisioterapia y rehabilitación. Desde suspensión del tratamiento no ha tenido alteraciones en la conducta, pero si un evidente aumento de peso. Escala de Tanner: telarquia 4, pubarquia 4.

A loa 14 años y 4 meses presenta limitación de la movilidad lumbar por artrodesis, por lo que adquiere una actitud de flexión cervical y antepulsión de hombros. Se le pauta recomendaciones posturales además del tratamiento rehabilitador y fisioterapéutico. Ha tenido un incremento excesivo de peso en poco tiempo, por ello se **solicita al Comité Asesor la posibilidad de reintroducir tratamiento con GH**, para ello se solicita algunas pruebas diagnósticas previamente, como son:

- Analítica: hemograma, bioquímica básica, ACTH, cortisol, estradiol, IGF-1, IGFBP-3, HbA1c, hormona antimülleriana (HAM), perfil lipídico y tiroideo.
- Test de clonidina
- Test de hormonas sexuales
- DEXA

A los 14 años y 9 meses el Comité Asesor aprueba **reiniciar tratamiento con GH**. Se pauta una dosis de 1 mg/día. La paciente muestra ausencia de menarquia.

A los 16 años y 1 mes su carácter es bueno, no conductas de impulsividad ni rabietas excesivas. Tiene buena relación con la comida y no ha desarrollado hiperfagia. Presenta amenorrea primaria con estadio Tanner IV. Se vuelve a estudiar la columna lumbar con DEXA. Se observa un empeoramiento severo con una puntuación de -2,1 T, es decir, un descenso de la DMO y evolución de la osteopenia. Se le receta una cápsula de Hidroferol al mes y se insiste en una dieta saludable.

A los 16 años y 11 meses se le administra tratamiento hormonal sustitutivo por persistencia de amenorrea primaria. Se usa Proglyuton.

A loa 17 años y 7 meses presenta reglas regulares y aumento de peso a pesar de no haber sufrido modificaciones en la cantidad de ingesta. Se deriva a adultos.

A loa 18 años continúa acudiendo a rehabilitación por la columna. Buena relación con la comida y no hiperfagia.

Tabla 3 Tabla auxológica:

Fecha	Edad cronológica	Peso en kg (DE)	Talla en cm (DE)	IMC en kg/m ² (DE)
20/10/2005	0 días	2,030 (-2,78)	45,5 (-2,11)	
29/05/2006	7 meses y 9 días	6,080 (-2,05)	63,5 (-1,81)	15,08 (-1,39)
05/09/2006	10 meses y 16 días	7,060 (-1,9)	65,0 (-2,91)	16,71 (-0,38)
11/12/2006	1 año y 1 mes	7,880 (-1,81)	71,0 (-1,79)	15,63 (-1,04)

12/04/2007	1 año y 5 meses	9,290 (-1,25)	72,3 (-2,87)	17,77 (+0,96)
18/10/2007	1 año y 11 meses	11,070 (-0,76)	78,2 (-2,57)	18,1 (+1,46)
31/01/2008	2 años y 3 meses	11,870 (-0,61)	80,3 (-2,62)	18,41 (+1,77)
03/03/2008	2 años y 4 meses	12,500 (-0,32)	81,8 (-2,34)	18,68 (+2,0)
21/07/2008	2 años y 9 meses	13,960 (+0,03)	83,2 (-3,29)	20,17 (+3,23)
20/11/2008	3 años y 1 mes	15,000 (+0,16)	84,2 (-3,92)	21,16 (+4,07)
20/04/2009	3 años y 6 meses	16,100 (+0,24)	86,7 (-3,53)	21,42 (+4,36)
26/10/2009	4 años	18,100 (+0,54)	91,4 (-2,69)	21,67 (+4,66)
12/03/2010	4 años y 4 meses	19,000 (+0,59)	93,6 (-2,77)	21,69 (+4,54)
21/06/2010	4 años y 8 meses	18,400 (+0,16)	94,7 (-2,77)	20,52 (+3,6)
29/11/2010 SE INICIÓ TRATAMIENTO CON GH	5 años y 1 mes	19,900 (0,41)	97,0 (-2,6)	21,15 (+3,84)
27/06/2011	5 años y 8 meses	20,100 (+0,01)	102,1 (-2,29)	19,28 (+2,16)
16/07/2012	6 años y 8 meses	19,800 (-0,72)	106,5 (-2,47)	17,46 (+0,62)
09/08/2013	7 años y 9 meses	22,600 (-0,7)	113,1 (-2,28)	17,67 (+0,32)
12/06/2014	8 años y 7 meses	25,200 (-0,61)	117,6 (-2,32)	18,22 (+0,41)
01/06/2015	9 años y 7 meses	27,700 (-0,57)	123,3 (-1,91)	18,22 (+0,15)
13/06/2016	10 años y 7 meses	32,000 (-0,49)	129,2 (-1,81)	19,17 (+0,28)
20/06/2017	11 años y 7 meses	36,200 (-0,41)	135,1 (-1,7)	19,83 (+0,21)
13/07/2018	12 años y 8 meses	38,500 (-0,69)	138,4 (-2,1)	20,1 (+0,03)
25/02/2019 FIN DEL TRATAMIENTO CON GH	13 años y 4 meses	40,900 (-0,74)	139,0 (-2,55)	21,17 (+0,26)
28/01/2020	14 años y 3 meses	48,500 (-0,2)	142,6 (-2,36)	23,85 (+1,06)
10/08/2020 SE REINICIA TRATAMIENTO CON GH	14 años y 9 meses	49,700 (-0,22)	142,9 (-2,48)	24,34 (+1,26)
16/02/2021	15 años y 3 meses	53,000 (+0,09)	142,9 (-2,75)	25,95 (+1,81)
13/08/2021	15 años y 9 meses	55,500 (+0,34)	143,0 (-2,92)	27,14 (+2,15)
09/06/2022	16 años y 7 meses	57,200 (+0,57)	142,8 (-3,27)	28,05 (+2,25)
30/05/2023	17 años y 7 meses	61,800 (+1,2)	143 (-3,21)	30,22 (+2,84)
03/11/2023	18 años	62,600 (+1,29)	143,8 (-3,05)	30,27 (+2,83)
12/11/2024	19 años	61,200 (+1,07)	143,0 (-3,19)	29,93 (+2,72)

*Para obtener las DS y hacer los cálculos antropométricos se ha utilizado la página de endocrinología pediátrica 'EndocrinoPED'.

Respecto a la tabla, analizamos los cambios en el peso, talla e IMC tras iniciar el tratamiento con GH.

La paciente que actualmente tiene 19 años ha recibido tratamiento con GH en dos ocasiones. Cuando tenía 5 años y 1 mes, se evidencia una mejoría significativa de los valores de IMC. Durante los meses previos al uso de terapia con GH, el IMC rondaba

entre +3 o +4 DE, sin embargo, tras su instauración, estos niveles descendieron hasta alcanzar valores alrededor de +1 DE. Cuando se reanuda el tratamiento a los 14 años los valores de IMC vuelven a ascender hasta +2 y +3 DE, pero siguen siendo menores en comparación a los basales, cuando no se había administrado terapia con GH todavía.

En referente a la talla, una vez iniciada la terapia con GH los valores se han mantenido entre -1 y -2 DE, es decir, menor a los valores basales (-2 y -3 DE). El tratamiento con GH influyó de forma positiva, favoreciendo el crecimiento y el aumento de la estatura, pero no fue suficiente para alcanzar la talla adecuada. Además, la paciente presentaba una escoliosis muy severa que le impedía seguir creciendo con normalidad.

Con respecto al peso, es difícil evaluar la actuación de la GH en esta variable, ya que intervienen otros factores como la dieta, la hiperfagia y el ejercicio. En los meses previos a la terapia, las DE en los primeros controles eran menores, posiblemente por la estricta intervención en la dieta por parte de los padres. A partir del tratamiento con GH, el peso se mantiene en torno a +1 DE, es decir se ha logrado controlar con éxito. Esto puede deberse a la predisposición a colaborar de la madre, que la paciente haya seguido las pautas de alimentación (dieta hipocalórica, alimentación saludable) o que hacía ejercicio con regularidad. Era complicado llevar un control adecuado de la ingesta, especialmente con la comida del colegio en el comedor.

DISCUSIÓN

El tratamiento con GH se considera uno de los avances de la medicina más significativos para el manejo del síndrome de Prader-Willi desde su aprobación en el 2001 en Europa. Sin embargo, la evidencia encontrada y los múltiples estudios realizados a lo largo de los años muestran tanto información firme como alguna contradictoria.

La mayoría de documentación científica de más de dos décadas apoya firmemente el uso del tratamiento con GH durante la infancia en el SPW por su gran cantidad de beneficios como son: el aumento del crecimiento lineal, de la talla final, la mejora de la composición corporal, del perfil metabólico, del desarrollo psicomotor y la función cognitiva para mejorar su calidad de vida.

También hay evidencia firme acerca de la mejora del crecimiento y la talla final con el uso de GH. Su instauración debe ser precoz, preferentemente durante el primer año de vida para obtener los mayores beneficios y mejores resultados. Múltiples estudios, entre ellos lo de Bakker (25) o Eizholer (31) han demostrado que la terapia con GH normaliza la velocidad de crecimiento, mejora las proporciones corporales y mitiga o evita algunas características dismórficas propias del SPW.

Respecto a la edad de inicio del tratamiento, cada vez hay más evidencia que apoya la instauración del mismo de forma precoz. Las guías clínicas recomiendan su administración temprana tras el diagnóstico genético sin necesidad de realizar pruebas de provocación en la edad pediátrica a diferencia de los adultos. No se ha llegado a un consenso concreto sobre la edad de inicio recomendada, de hecho, al principio se consideraba seguro a partir de los dos años, coincidiendo con el inicio de la obesidad. Con el paso de los años los expertos defienden un comienzo más temprano, preferentemente durante el primer año de vida.

Es así como la guía clínica internacional de consenso de 2013, redactada por europeos y estadounidenses expertos, estableció una serie de recomendaciones específicas sobre el uso de la terapia con GH en el SPW. En ella se respalda la idea de instaurar el tratamiento de manera precoz tras la confirmación genética. Previo a su uso exige una serie de pruebas clínicas como la radiografía en dos proyecciones o la polisomnografía. También recomienda realizar controles cada 3 o 6 meses, ajustando la dosis en función de parámetros clínicos y niveles séricos de IGF-1 o IGFBP-3. En caso de aparición de efectos adversos se deberá reducir la dosis o valorar la suspensión del tratamiento, especialmente si los beneficios clínicos son limitados. Por último, destaca la necesidad de que el tratamiento tenga un enfoque integral y multidisciplinar, incluyendo el ámbito familiar.

A pesar de la evidencia disponible que respalda la instauración precoz de la terapia con GH, existen una serie de limitaciones gubernamentales que dificultan una administración temprana. La realidad es que la mayoría de los pacientes empiezan el tratamiento entre los 2 y 5 años de edad, hecho que puede limitar la obtención de todos los beneficios de su uso.

Con relación a la composición corporal, la GH reduce el porcentaje de grasa visceral, los valores de IMC y aumenta la cantidad de masa magra, lo cual disminuye la hipotonía, el sedentarismo y el riesgo de padecer obesidad temprana, así como otras comorbilidades metabólicas. También se ha visto que mejora el perfil lipídico (disminuye el LDL y el colesterol total), la coordinación motora, el gasto calórico y la tolerancia al ejercicio, lo cual beneficia directamente a la autonomía del paciente. Respecto a sus efectos a largo plazo se ha encontrado información contradictoria. Algunos estudios sugieren la atenuación progresiva de sus beneficios obtenidos, retornando a los valores basales. Otros, por el contrario, afirman que estos resultados se mantienen de forma satisfactoria a lo largo de los años. Por ello es fundamental la intervención dietética y hacer ejercicio físico de forma regular.

En los últimos años se han extendido los estudios sobre el efecto de la GH a nivel cognitivo. En ellos se ha descrito que la GH mejora el desarrollo psicomotor, el lenguaje expresivo, la atención e incluso las habilidades ejecutivas. También aumenta el razonamiento visoespacial y abstracto, las aptitudes cognitivas, las capacidades comunicativas, el CI total, el GAI y el GAB. Los beneficios descritos se atribuyen a la acción de la IGF-1 sobre distintos receptores localizados en áreas cerebrales implicadas en la memoria, aprendizaje y motivación. Cuanto antes se administre, mejores resultados en la cognición se obtendrán. En este ámbito también se han encontrado resultados contradictorios, por ejemplo, un metaanálisis llevado a cabo por un grupo de investigación demostró una mejora de la función motora pero no a nivel del desarrollo cognitivo ni conductual. En él no se tomaron en cuenta otros campos como el lenguaje, vocabulario y la memoria. Además, el tamaño muestral era pequeño, la cantidad de ensayos clínicos incluidos fueron escasos y los estudios seleccionados tenían duraciones de seguimiento distintas, que comprendían entre los 6 meses y 4 años. Por último, el uso de GH ayuda a iniciar antes hitos motores como la sedestación o la marcha, en comparación a niños con SPW que no reciben tratamiento.

A nivel conductual y psicológico, el tratamiento con GH también ha demostrado tener un efecto positivo, ya que aumenta la flexibilidad mental y mejora el comportamiento adaptativo. Sin embargo, la evidencia también muestra información contradictoria. Un ensayo aleatorio estudió el comportamiento de niños de 2 años con SPW tratados con GH durante 8 años de forma continua. En los resultados no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que recibieron tratamiento y los que no, aunque tampoco hubo un deterioro cognitivo. Otros estudios han demostrado que podría ralentizar o evitar la progresión de los problemas de conducta. Uno de los factores más limitantes para valorar el comportamiento de los niños es la visión subjetiva de los padres lo que dificulta obtener datos verídicos de la mejoría conductual. Por todo ello considero necesario que la investigación debería profundizar más en este ámbito. (50)

En cuanto a la seguridad, tanto la evaluación de la AEM como la guía clínica internacional de consenso del 2013 (39) consideran a la terapia con GH en el SPW bien tolerada y con un perfil de seguridad favorable. Los efectos secundarios son escasos y cuando aparecen suelen ser leves. La mayoría se solucionan regulando la dosis sin necesidad de suspender

el tratamiento. Respecto a la relación de la terapia con GH y la muerte súbita, los estudios no han logrado demostrar una relación directa. Además, se considera que los beneficios de su uso superan con creces los riesgos, siempre que se acompañe de un seguimiento clínico exhaustivo y riguroso. Aun así, es fundamental controlar los valores de IGF-1 y mantenerlos dentro del rango (+1 a +2 DE en niños y 0 a +2 DE en adultos) para evitar una sobreexposición que puede predisponer al desarrollo de hipertrofia amigdalar, hipertensión intracraneal o visceromegalias.

Uno de los aspectos de mayor debate desde la aprobación de su uso hasta la actualidad es la continuidad del tratamiento durante el periodo de transición a la adolescencia y edad adulta. A diferencia de los niños, en los adultos con SPW es obligatorio la confirmación del DGH mediante pruebas de estimulación. Esto ha significado un dilema clínico y ético, pues muchos pacientes se benefician de la terapia con GH más allá de los 18 años de forma significativa, especialmente sobre la composición corporal, densidad mineral ósea y aumento de calidad de vida, sin embargo, no todos cumplen de forma estricta los criterios diagnósticos formales para continuar recibiendo la terapia con GH.

La guía internacional del 2013 recomienda valorar la continuidad del tratamiento de forma individualizada, considerando siempre el balance beneficio riesgo, los resultados positivos tras su uso y las preferencias del paciente y la familia. En España, una vez llegado a la pubertad se debe suspender la GH y enviar una solicitud al Comité Asesor en caso de que el médico valore necesario continuar del tratamiento. El Ministerio de Sanidad exige además de la prueba de estimulación de la GH, la determinación de la IGF-1 y cuestionarios sobre la calidad de vida. El Comité Asesor, una vez recogidas todas las pruebas evaluará de forma particular el caso y aprobará o anulará su reincorporación.

La suspensión de la terapia con GH durante el periodo de transición puede tener consecuencias negativas significativas. En primer lugar, se ha observado un retroceso parcial de los beneficios obtenidos durante la infancia: la composición corporal vuelve a empeorar (aumento de la grasa visceral y disminución de la masa magra), el IMC se eleva y la tolerancia al ejercicio se reduce, lo cual limita la capacidad funcional del paciente y pone en riesgo su salud cardiovascular. La masa ósea también se ve comprometida, especialmente si no han recibido tratamiento para el hipogonadismo. Además, se ha descrito alteraciones del perfil lipídico y glucémico (aumento del LDL y desarrollo de resistencia a la insulina).

La evidencia sobre los efectos de la GH en adultos con SPW es cada vez más extensa, pero continúa siendo escasa, especialmente si se evalúa su impacto a largo plazo. Los datos más recientes afirman que la terapia con GH en estos individuos mejora su función respiratoria, las habilidades sociales, la tolerancia física además de reducir el peso, la prevalencia de la obesidad y el IMC.

Por otra parte, el uso del tratamiento con GH influye tanto a la vida del paciente como a su entorno. Las inyecciones subcutáneas diarias, las visitas médicas recurrentes, el control riguroso de la dieta, la planificación de los menús semanales, la limitación del acceso a la comida y demás, implican la completa colaboración de la familia, lo cual puede suponer

un desgaste a largo plazo, especialmente a nivel emocional. Es fundamental incluir a la familia como parte activa del proceso terapéutico, pero también como beneficiaria del apoyo psicológico y educativo.

A pesar de la gran cantidad de estudios disponibles, está claro que hay limitaciones relevantes y ciertos temas que aún causan controversia y que es necesario seguir investigando. Las líneas futuras de investigación deben centrarse en seguir evaluando los efectos positivos del tratamiento con GH, especialmente a largo plazo en adultos, resolver los temas que causan controversia o en desarrollar nuevas formas de administración, como las formulaciones de GH de acción prolongada, que podría mejorar la adherencia y la calidad de vida. También se están explorando biomarcadores moleculares que permitan predecir que pacientes tendrán mejor respuesta al tratamiento y estrategias terapéuticas combinadas con fármacos anorexígenos para mejorar el control de la hiperfagia.

Cabe destacar que uno de los síntomas con mayor prevalencia en niños y adolescentes con SPW es la obesidad severa, que empeora en la edad adulta. Factores que favorecen el desarrollo y mantenimiento de la obesidad son: déficit de GH u otras hormonas, disminución del peristaltismo, hipotonía, disminución de la masa y fuerza muscular, disminución del gasto energético y el SAOS. La delección de SNORD116 en la región crítica del SPW altera el eje hipotálamo hipofisario en los individuos con SPW, dando lugar al DGH y la desregulación de otras hormonas. Así, los niveles de péptido YY (PYY) disminuyen, mientras que los de ghrelina y leptina incrementan. Como consecuencia la producción de hormonas de la saciedad en el hipotálamo disminuye y aumenta el riesgo de desarrollar obesidad grave. (52, 53)

Algunos de los tratamientos que se han desarrollado para combatirlo son: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (Semaglutida, Liraglutida y Exenatida), Oxitocina o Diazóxido Colina. Además, se siguen investigando otros tratamientos experimentales a través de ensayos clínicos como son: Tesofensina con Metoprolol, Setmelanotida, análogo de la ghrelina no acilada o ARD-101. La mayoría están dando resultados prometedores. (54, 55, 56)

Respecto al caso clínico de la paciente, se debe resaltar varios aspectos. La paciente presentaba CIR y presentación podálica, que forman parte de la clínica perinatal que pueden asociarse al SPW. Después empezó con problemas de alimentación e hipotonía, características clínicas típicas en el recién nacido. Más tarde, el diagnóstico del SPW se llevó a cabo a través de estudio genético, no tuvo complicación y se realizó de forma temprana. Los hitos motores aparecieron de forma tardía en comparación con la población sana. La edad de inicio del tratamiento con GH fue a los 5 años y un mes, es decir, un comienzo tardío en base a las recomendaciones actuales. La paciente fue considerada candidata a los 2 años y 6 meses, sin embargo, el Comité Asesor rechazó comenzar la terapia ya que el estudio por polisomnografía demostró la presencia de SAOS severo, con un IAH de 9.1, esfuerzo respiratorio, irregularidad toraco abdominal y repercusiones significativas sobre los valores gasométricos. Por todo ello se le realizó una adenoamigdaloidectomía para intentar reducir las apneas y poder empezar el tratamiento con GH.

La paciente tuvo una evolución favorable en cuanto al IMC y el peso, sin embargo, no fue así en la estatura. La paciente con 19 años alcanzó una talla de 143 cm a pesar del tratamiento con GH. Esto puede deberse al inicio tardío de la terapia, así como el desarrollo de escoliosis con una curvatura severa que le impedía crecer.

Tras la suspensión del tratamiento a los 13 años y 4 meses, se sometió a la paciente a una reevaluación donde se observó un aumento de peso significativo en poco tiempo, así que se reincorporó el uso de la GH 5 meses después de su retirada.

Para poder reintroducir la GH, la paciente fue sometida a las pruebas dictaminadas por el Comité Asesor de la hormona del crecimiento y sustancias relacionadas. Se le realizó el test de estimulación de GH con clonidina y la prueba de tolerancia a la glucosa. También se le solicitó analítica con bioquímica completa, hemograma, coagulación, TSH, T4, IGF-1, IGFBP-3, perfil lipídico, cortisol y se le hizo un DEXA.

Al comienzo de la adolescencia la paciente tuvo peores controles con mayores DE en el IMC. No se menciona en su historia clínica que la paciente tenga hiperfagia ni mala relación con la comida, pero sí que detuvo su actividad física tras ser operada de escoliosis, lo cual pudo tener un efecto negativo.

Otras comorbilidades asociadas al SPW presentes en nuestra paciente son: rasgos fenotípicos, caries dentales, estrabismo, osteopenia, retraso del desarrollo psicomotor, ansiedad, obesidad, rigidez cognitiva e hipogonadismo.

Para el hipogonadismo se utilizó terapia hormonal sustitutiva.

Actualmente le siguen haciendo controles por parte de Endocrinología Pediátrica y se ha valorado su traspaso a Endocrinología de adultos.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento con GH en el síndrome de Prader-Willi en la edad pediátrica se considera eficaz ya que mejora tanto el crecimiento, como la composición corporal y el desarrollo psicomotor lo que permite alcanzar una talla adulta dentro de la normalidad.
2. El inicio temprano del tratamiento durante el primer año de vida mejora los resultados clínicos a todos los niveles, en especial en el desarrollo psicomotor y neurocognitivo.
3. El tratamiento con GH mejora la composición corporal ya que aumenta la masa magra y disminuye la masa grasa y ello favorece un mejor gasto cardiaco y una disminución de las complicaciones metabólicas.
4. El perfil de seguridad del tratamiento con GH es favorable siempre y cuando se lleve un seguimiento especializado y se ajuste a las dosis aprobadas.
5. El tratamiento del síndrome de Prader-Willi requiere un abordaje integral por parte de un equipo multidisciplinar especializado que incluya, además del tratamiento con GH, estimulación psicomotora en la primera infancia e intervención nutricional, psico-conductual, realizar actividad física además de una participación activa de los cuidadores con la finalidad de conseguir una buena calidad de vida.
6. El tratamiento con GH en adultos con SPW es aconsejable si se demuestra la presencia de un déficit de GH y la evidencia sobre sus efectos en la edad adulta es limitada y requiere de más estudios a largo plazo.
7. La interrupción del tratamiento con GH durante la adolescencia puede revertir los efectos beneficiosos alcanzados afectando a la composición corporal, densidad mineral ósea y equilibrio metabólico por lo que se recomienda valorar la continuidad del tratamiento una vez alcanzada la talla adulta.
8. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi tienen buen pronóstico de calidad de vida y de estado de salud siempre y cuando sean controlados en unidades especializadas y con experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aycan Z, Baş VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6(2):62-7.
2. Costa RA, Ferreira IR, Cintra HA, Gomes LHF, Guida LDC. Genotype-Phenotype Relationships and Endocrine Findings in Prader-Willi Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Dec; 10:864.
3. Mourelo Alvarez E, Ruiz Ortega M, Sandonis Ruiz LM, Sainz Lobato I, San Millán De Clascá I. Guía de actuación en el Síndrome Prader-Willi. Guía dirigida a personal sanitario para el adecuado conocimiento y manejo de una enfermedad poco frecuente llamada Síndrome Prader-Willi. 2017.
4. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019; 15(4):207-244.
5. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 2001 Dec;22(6):787-99.
6. Solà J, Giménez-Pérez G. Abordaje integral del síndrome de Prader-Willi en la edad adulta. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(3):181-9.
7. Cassidy SB, McCandless SE. Prader-Willi Syndrome. Management of Genetic Syndromes. Wiley-Liss; 2005. p. 429-48.
8. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Aug;154C(3):365-76.
9. Gabau E, Baena N, Aguilera C, Ruiz A, Guitart M. Enfermedades por alteración de la de Impronta. Síndrome de Prader-Willi y de Angelman. *Pediatric Integral.* 2019;XXIII(5):249-257.
10. Ramon-Krauel M. Síndrome de Prader Willi. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2018;9(3):31-38.
11. Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB. Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr.* 2003 Sep;143(3):372-6.
12. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec;38(12):1249-63.
13. Passone CBG, Pasqualucci PL, Franco RR, Ito SS, Mattar LBF, Koiffmann CP, Soster LA, Carneiro JDA, Menezes-Filho HC, Damiani D. Prader-Willi syndrome: what is the general pediatrician supposed to do? - a review. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):345–352.
14. Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3837-3844.
15. Suzanne B. Cassidy, Stuart Schwartz, Jennifer L. Miller, Daniel J. Driscoll MD. Prader-Willi syndrome, Genetics in Medicine. 2012;14(1):10-26.
16. Abdilla Y, Andria Barbara M, Calleja-Agius J. Prader-Willi Syndrome: Background and Management. *Neonatal Netw.* 2017 May 1;36(3):134-141.

17. Díez Gómez J, Gálvez Moreno M, Pérez Zarza C. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en adultos. Secretaría de Estado de Sanidad. Octubre, 2021.
18. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr.* 2022 Aug;69(1):203-217.
19. Passone CGB, Franco RR, Ito SS, Trindade E, Polak M, Damiani D, Bernardo WM. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2020 Apr 29;4(1):e000630.
20. Corripio R, Giménez-Palop O, Ibáñez L, Ramon-Krauel M, Rivero MJ, Vela A. Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi. *Acta Pediatr Esp.* 2019;77(1-2):6-11.
21. Wolfgram PM, Carrel AL, Allen DB. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(4):509–514.
22. Ibáñez Toda L. Tratamiento con hormona del crecimiento: nuevas indicaciones. *AEPap* 2023;3:301-308.
23. Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Tratamiento con hormona del crecimiento en el Síndrome de Prader-Willi. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2018 abril; 65(4):229-236.
24. Angulo Moris A. Síndrome de Prader Willi para familiares y profesionales. International Prader-Willi Syndrome Organisation. 2005.
25. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC, Bocca G, Haring DA, Hoorweg-Nijman JJ, Houdijk EC, Jira PE, Lunshof L, Odink RJ, Oostdijk W, Rotteveel J, Schroor EJ, Van Alfen AA, Van Leeuwen M, Van Pijnacker-Nagler E, Van Wieringen H, Vreuls RC, Zwaveling-Soonawala N, de Ridder MA, Hokken-Koelega AC. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):4013-22.
26. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC, Bocca G, Haring DA, Hoorweg-Nijman JJ, Houdijk EC, Jira PE, Lunshof L, Odink RJ, Oostdijk W, Rotteveel J, Van Alfen AA, Van Leeuwen M, Van Wieringen H, Wegdam-den Boer ME, Zwaveling-Soonawala N, Hokken-Koelega AC. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1609-18.
27. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):443-51.
28. Caroline de Gouveia Buff Passone, Ruth Rocha Franco, Simone Sakura Ito, Evelinda Trindade, Michel Polak, Durval Damiani, Wanderley Marques

Bernardo - Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis: *BMJ Paediatrics Open* 2020;4:e000630.

29. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefits of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome are dose-dependent. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Sep-Oct;14(8):1097-105.

30. Corripio R, Tubau C, Calvo L, Brun C, Capdevila N, Larramona H, Gabau E. 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 Aug 27;32(8):879-884.

31. Eiholzer U, L'allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C, et al. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2004; 144:753-8.

32. de Lind van Wijngaarden RF, Siemersma EP, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA, Bocca G, Houdijk EC, Hoorweg-Nijman JJ, Vreuls RC, Jira PE, van Trotsenburg AS, Bakker B, Schroor EJ, Pilon JW, Wit JM, Drop SL, Hokken-Koelega AC. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4205-15.

33. 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 Jan;58(1):64-74.

34. 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 Mar 14;11(6):1592.

35. Siemersma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA, Oostdijk W, Bocca G, Mieke Houdijk EC, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, van Wieringen H, Vreuls RC, Jira PE, Schroor EJ, van Pinxteren-Nagler E, Willem Pilon J, Lunshof LB, Hokken-Koelega AC. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2307-14.

36. Böhm B, Ritzén EM, Lindgren AC. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi Syndrome. *Acta Paediatrica.*

37. Grootjen, L. N., Trueba-Timmermans, D. J., Damen, L., Mahabier, E. F., Kerkhof, G. F., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2022). Long-Term Growth Hormone Treatment of Children with PWS: The Earlier the Start, the Better the Outcomes? *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2496.

38. Angulo M, Abuzzahab MJ, Pietropoli A, Ostrow V, Kelepouris N, Tauber M. Outcomes in children treated with growth hormone for Prader-Willi syndrome: data from the ANSWER Program® and NordiNet® International Outcome Study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2020 Nov 10;2020(1):20.

39. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. 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):E1072–E1087
40. Taboada Gómez J, Baena Cañada JM, Martínez González MJ, Martínez-Paredes J, García-Ron A, Vázquez López M. Prader-Willi: actualización de aspectos clínicos y nuevos enfoques terapeúticos. *Rev. Neurol.* 2022; 75(5):168-78.
41. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome? *Arch Dis Child.* 2014;99(2):166–170.
42. Berini J, Spica Russotto V, Castelnuovo P, Di Candia S, Gargan tini L, Grugni G, et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: Long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1516-23.
43. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A.* 2008 Apr 1;146A(7):881-7.
44. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):413-7.
45. Nixon GM, Rodda CP, Davey MJ. Longitudinal association between growth hormone therapy and obstructive sleep apnea in a child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):29-33.
46. Zimmermann M, Laemmer C, Woelfle J, Fimmers R, Gohlke B. Sleep-Disordered Breathing in Children with Prader-Willi Syndrome in Relation to Growth Hormone Therapy Onset. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(2):85-93.
47. Francisco GR, Simões JLB, de Carvalho Braga G, Guerra PH, Bagatini MD. The outcomes of growth hormone therapy in the obstructive sleep apnea parameters of Prader-Willi syndrome patients: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 May;281(5):2235-2242.
48. Poitou C, Holland A, Höybye C, de Graaff LCG, Bottius S, Otterlei B, Tauber M. The transition from pediatric to adult care in individuals with Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect.* 2022 Dec 15;12(1):e220373.
49. Renske J, Kuppens NE, Elbrich PC, Roderick FA, Tummers-De Lind Van Wijngaarden SH, Dederieke AM, et al. Hokken-Koelega, Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(11):4110–6.
50. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, Donnelly JE. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2013;23(3):81–87.
51. Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P, Gondoni LA, Sartorio A, Vismara L, Rizzo G, Grugni G. Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1816–1824.

52. Trueba-Timmermans DJ, Grootjen LN, Juriaans AF, Mahabier EF, Kerkhof GF, Rings EHJM, Hokken-Koelega ACS. Cognitive function during 3 years of growth hormone in previously growth hormone-treated young adults with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jul 20;189(1):132-139.
53. 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.
54. Harris RM, Stafford DEJ. Prader-Willi syndrome: endocrine updates and new medical therapies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(1):56-62.
55. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, et al. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: a narrative review. *Obes Rev.* 2020;21(5):e12992.
56. Huynh K, Klose M, Krogsgaard K et al. Randomized controlled trial of Tesomet for weight loss in hypothalamic obesity. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):687-7.

