

Hormona el crecimiento en el Síndrome de Prader-Willi (SPW)

Emitido por la Junta de Asesoría Clínica, 15 de Junio 2009

Tratamiento hormonal del crecimiento y SPW

La hormona del crecimiento (HC) se ha utilizado para el tratamiento de condiciones médicas y genéticas desde su producción masiva con la técnica de recombinación de ADN en 1985. En base a los conocimientos médicos actuales, la Junta de Asesoría Clínica de la Asociación de Prader-Willi de USA (SPW-USA) ha considerado y aprobado las guías para el tratamiento con la hormona del crecimiento en el SPW. Datos de la SPW-USA, estiman que el 60% de los individuos con SPW están recibiendo la hormona del crecimiento.

Consideraciones actuales sobre el tratamiento con HC en el SPW pueden dividirse en las siguientes categorías:

1-Infantes y niños con SPW para mejorar el crecimiento lineal y la masa corporal.

2-Adultos para mejorar masa corporal y la mineralización ósea

Numerosos estudios indican que la deficiencia de HC ocurre con frecuencia en los niños con SPW y que el tratamiento con HC mejora el crecimiento y composición corporal¹⁻⁴. HC no debe ser utilizada como un sustituto de la ingesta nutricional adecuada y actividad física necesaria para estos niños.

El tratamiento con HC está aprobado por la FDA para las personas con SPW. Deficiencia de HC forma parte de SPW y por lo tanto, pruebas de estimulación para demostrar deficiencia, **no** son necesarias debido a que: 1) Los resultados pueden ser influenciados por la obesidad, 2) Resultados pueden variar dependiendo del laboratorio, 3) El límite de los valores bajos para diagnosticar deficiencia todavía es controversial y 4) No existe un protocolo ideal para la prueba de estimulación.

Hormona del Crecimiento en Infantes y niños:

Múltiples estudios han documentado los beneficios de la hormona de crecimiento en los individuos con SPW, incluyendo la masa muscular, disminución de la grasa corporal, aumento de la densidad mineral ósea, y la normalización de la estatura adulta¹⁻⁵. Además se ha comprobado un mejoramiento de la fuerza, agilidad y desarrollo motor en los infantes.. El tratamiento con HC también se ha demostrado que afecta positivamente el balance de nitrógeno y aumenta el gasto de energía en las personas con SPW. Además, el tratamiento de HC puede ayudar a preservar la masa muscular durante la restricción calórica. Existe evidencia de los beneficios de la hormona utilizada antes de la edad de 2 años en el desarrollo físico y mental⁶⁻⁸.

Los riesgos y beneficios de la HC, deben ser discutidos en detalle con los padres o tutores del niño antes iniciar tratamiento. Al mismo tiempo, se debe reiterar que la HC es solamente parte del tratamiento y debe ser usada en conjunto con ingesta calórica restringida y un aumento de la actividad física. El tratamiento con la HC no debe visto como sustituto de la dieta y el ejercicio.

La dosis inicial de la HC es estándar (0.18 - .3 mg/kg/semana) y se administra diariamente vía subcutánea. La dosis debe ser ajustada periódicamente en base al peso y la respuesta. Se ha demostrado que la masa muscular es mejor indicador para los requerimientos de la HC, sin embargo evaluación clínica del crecimiento y niveles en sangre de IGF-1 pueden ser suficientes

para ajustar la dosis. Sin embargo, La Junta de Asesoría Clínica recomienda evaluar la dosis según el caso en particular en lugar de criterios específicos.

El seguimiento clínico debe incluir el estado nutricional, talla, peso, circunferencia cefálica, velocidad del crecimiento, edad ósea y pruebas de laboratorio tales como IGF-1, glucosa y función tiroidea. Cuando es disponible, la determinación de la composición corporal puede ser de mucha utilidad para el seguimiento.

Los niños con SPW tienen una mayor riesgo de curvatura de la columna, incluyendo escoliosis y cifosis. Los problemas de la columna pueden ser congénitos y presentes en los infantes pero en general se manifiestan o progresan rápidamente durante los periodos de crecimiento avanzado de los niños. No existe evidencia de que la HC sea la causa de estas anomalías⁹. Los niños con SPW por lo tanto deben evaluados por anomalías de la columna por lo menos una vez por año aun si reciben o no HC. La decisión de iniciar o continuar el tratamiento con HC en un niño con escoliosis o cifosis, debe ser ampliamente discutido con los padres (o tutores) en consulta con un endocrinólogo y un cirujano ortopédico con experiencia en SPW.

Los niños con SPW, son propensos a la obesidad y complicaciones secundarias como son intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. La hormona del crecimiento puede antagonizar el efecto de la insulina. Por lo tanto, estos niños deben ser monitorizados por signos clínicos o químicos de intolerancia a la glucosa, sobre todo en presencia de obesidad severa (>200% del peso ideal) o con historia familiar de diabetes mellitus.. Exámenes rutinarios como glucosa sanguínea en ayuna, glucosa en la orina y hemoglobina A1C se recomiendan. En presencia de diabetes mellitus, la HC debe suspenderse y empezar con dosis más bajas. Si la intolerancia a la glucosa persiste a pesar de dosis bajas de HC, hipoglicemiantes orales tales como Metformina pueden ser utilizados.

Niños con SPW tienen una alta prevalencia de problemas respiratorios, los cuales pueden estar relacionados con la obesidad, hipotonía, o anomalías del sistema respiratorio central^{3,10}.

La historia de anomalías respiratorias siempre debe ser considerada antes de empezar tratamiento con HC. Individuos con apneas del sueño antes o después de haber empezado tratamiento con HC deben ser evaluados por un otorrinolaringólogo y gastroenterólogo para determinar si:

1. La apnea es leve o de origen central (en cuyo caso HC no está contraindicado).
2. Si la apnea obstructiva es severa y en su origen, esto debe ser abordado antes de iniciar el tratamiento con HC
3. Condiciones pre-existentes, como obesidad mórbida, infecciones del tracto respiratorio superior, hipertrofia de adenoides/amígdalas, o reflujo gastroesofágico que puedan exacerbar los problemas respiratorios durante del sueño. Algunos investigadores clínicos, recomiendan estudios del sueño por la noche (Polisomnografía) antes y 6-12 semanas después de iniciado el tratamiento¹⁰ o en el caso de empeoramiento de los síntomas mientras reciben la hormona.

HC en adultos y aquellos que alcanzaron la talla final en SPW

Estudios recientes indican que los adultos con SPW también se benefician de la terapia de de HC, con mejoras en la composición corporal, la densidad mineral ósea y la capacidad de ejercicio^{11,12}. Las dosis iniciales de tratamiento son usualmente 0,2 mg / día con aumentos graduales de 0.2 mg para mantener niveles de IGF-1 en el rango normal para la edad y sexo.

Todavía no se sabe a prevalencia adultos con SPW y deficiencia de la HC pero los problemas durante las pruebas de estimulación son los mismos que en los niños. En estos momentos la deficiencia de HC tiene que ser demostrada con pruebas de estimulación en los adultos para ser cubiertos por el seguro en EE.UU. Se espera que con recientes trabajos de investigación clínica se apruebe la HC en adultos en igual forma que con los niños.

Referencias

Lee, PDK: Endocrinos y aspectos metabólicos del síndrome PraderWilli. En Greenswag, LR, Alexander, RC (editores): Gestión de PraderWilli síndrome, segunda edición. SpringerVerlag, Nueva York, para la Asociación Síndrome de PraderWilli (EE.UU.), pp. 3260, 1995.

AL Carrel, Myers SE, Whitman POR, DB Allen. Beneficios de la terapia con HC a largo plazo en el síndrome de PraderWilli: Un estudio de cuatro años. *J Clin Metab Endo* 87: 15815, 2002.

Haqq AM, Stadler DD, RH Jackson, Rosenfeld RG, Purnell JQ, SH LaFranchi. Efectos de la hormona del crecimiento sobre la función pulmonar, la calidad del sueño, la conducta, la cognición, la velocidad de crecimiento, composición corporal y gasto energético en reposo en el síndrome de PraderWilli. *J Clin Endo Metab* 88: 220612, 2003.

Festen DA, M Wevers, AC Lindgren, B Böhm, Otten BJ, JM Wit, HJ Duivenvoorden, AC HokkenKoelega. Desarrollo mental y motor antes y durante el tratamiento hormonal de crecimiento en los lactantes y niños pequeños con síndrome de PraderWilli. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 68:91925 de 2008.

Angulo MA, M CastroMagana, M Lamerson, R Arguello, S Accacha, Khan estatura adulta final A. en los niños con síndrome de PraderWilli con y sin tratamiento hormonal de crecimiento humano. *Am J Med Genet* 143:145661 A., 2007.

Festen DA, M Wevers, AC Lindgren, B Böhm, Otten BJ, JM Wit, HJ Duivenvoorden, AC HokkenKoelega. Desarrollo mental y motor antes y durante el tratamiento hormonal de crecimiento en los lactantes y niños pequeños con síndrome de PraderWilli. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 68:91925 de 2008.

7. SE, Whitman Myers POR, AL Carrel, V Moerchen, MT Bekx, DB Allen. Dos años de terapia hormonal de crecimiento en los niños pequeños con síndrome de PraderWilli: desarrollo neurológico y beneficios físicos. *Am J Med Genet A*. 143:4438, 2007

8. Goldstone AP, AJ Holanda, Hauffa BP, AC HokkenKoelega, Tauber M en nombre de los oradores y participantes en la Segunda Reunión de Expertos de la Atención Integral de Pacientes con SPW. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de PraderWilli. *J Clin Endocrinol Metab*. 93:418397, 2008.

9. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, DA Festen, HJ Duivenvoorden, Otten BJ, AC HokkenKoelega. Ensayo clínico aleatorizado para investigar los efectos de la hormona del crecimiento en el tratamiento de la escoliosis en niños con síndrome de PraderWilli. *J Clin Endocrinol Metab*. 94:127480, 2009.

10. Miller JL, J Silverstein, J Shuster, DJ Driscoll, M. Wagner Corto efectos de la hormona del crecimiento sobre alteraciones en el sueño en el síndrome de PraderWilli. *J Clin Endo Metab* 91:4137, 2006.

11. HR Mogul, Lee PD, Whitman BY, WB Zipf, M Frey, Myers S, M Cahan, B Pinyerd, Southren la Liga Americana. tratamiento hormonal de crecimiento de los adultos con síndrome de PraderWilli y la deficiencia de hormona de crecimiento mejora la masa corporal magra, la grasa corporal fraccional, y triyodotironina sérica sin menoscabo de la glucosa: resultados del ensayo ulticéntrico Estados Unidos. *J Clin Endocrinol Metab*. 93:123845, 2008.

12. Höybye C. Fiveyears la hormona del crecimiento (HC) el tratamiento en adultos con síndrome de PraderWilli. *Acta Paediatr*. 96:4103, 2007.

Asociación del Síndrome de PraderWilli (EE.UU.), 8588 Potter Park Drive, Suite 500, Sarasota, Florida 34238
8009264797 *9413120400 * Fax: 9413120142 * * info@pwsausa.org www.pwsausa.org

8/5/2009

MA-11-SP
10/29/10