

REVISIÓN

Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Prader-Willi



Eugènia Moix Gil^a, Olga Giménez-Palop^b y Assumpta Caixàs^{b,*}

^a Facultad de Medicina, Unidad Docente Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, España

Recibido el 13 de octubre de 2017; aceptado el 10 de enero de 2018

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Prader-Willi;
Tratamiento con hormona de crecimiento;
Población adulta;
Población pediátrica;
Beneficios;
Efectos adversos

Resumen

Introducción: El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético raro causado por la ausencia de expresión de alelos paternos de la región 15q11.2-q13. La obesidad y los déficits hormonales, especialmente el de GH, son las manifestaciones con mayor implicación terapéutica. El tratamiento con GHR es efectivo en niños y supone un pilar en su tratamiento; no obstante, la evidencia en adultos es escasa.

Objetivo: Revisar la evidencia publicada en relación con los efectos beneficiosos y adversos del tratamiento con GHR en niños y adultos.

Diseño: Revisión bibliográfica de 62 artículos publicados entre los años 2000 y 2017, usando la base de datos PubMed.

Resultados: En el SPW pediátrico y adulto la GHR mejora la morfología y composición corporal, el rendimiento físico, la cognición, el desarrollo psicomotor, la función respiratoria y la calidad de vida. Presenta pocos efectos adversos.

Conclusiones: El tratamiento con GHR es efectivo y seguro y mejora la calidad de vida en individuos con SPW.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acaixas@tauli.cat (A. Caixàs).

KEYWORDS

Prader-Willi syndrome;
Growth hormone treatment;
Adult patients;
Pediatric patients;
Beneficial effects;
Adverse effects

Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome**Abstract**

Introduction: The Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disorder caused by absence of expression of the paternal alleles in región 15q11.2-q13. Obesity and hormonal deficiencies, especially of growth hormone (GH), are the most important signs from the therapeutic viewpoint. Recombinant GH (rGH) is effective in children and represents the mainstay in treatment; by contrast, little evidence is available in adult patients.

Objective: To review the reported evidence on the beneficial and adverse effects of treatment with rGH in children and adults.

Design: A review was made of 62 original articles published between 2000 and 2017 using the PubMed database.

Results: In pediatric and adult PWS, rGH improves body morphology and composition, physical performance, cognition, psychomotor development, respiratory function, and quality of life with few adverse effects.

Conclusions: Treatment with rGH is effective and safe and improves quality of life in both children and adults with PWS.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En este trabajo de revisión hemos querido abordar un tema de interés creciente dentro de una enfermedad rara como es el síndrome de Prader-Willi (SPW). Dentro de su manejo multidisciplinar el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHR) está suponiendo un pilar fundamental en los niños, y cada vez hay más evidencia de que en adultos también lo será. Con la finalidad de revisar la evidencia publicada en relación con los efectos beneficiosos y adversos del tratamiento con GHR en niños y adultos se han revisado un total de 62 artículos publicados entre los años 2000 y 2017, usando la base de datos PubMed.

Generalidades

El SPW es una enfermedad rara de origen genético¹⁻³ causada por la ausencia de expresión de alelos paternos de la región 15q11.2-q13⁴. La incidencia es de 1/10.000-1/30.000 nacidos vivos, sin diferencias entre sexos o etnias¹⁻⁴, y se considera la causa más frecuente de obesidad genética⁵.

Se caracteriza por presentar un fenotipo clínico-conductual común, con leves diferencias en función del genotipo causal¹. Actualmente el diagnóstico definitivo se realiza a través del test de metilación del ADN, cuya sensibilidad es mayor al 99%⁴.

Las alteraciones fenotípicas características son secundarias a una disfunción hipotalámica, responsable de la hiperfagia, la inestabilidad de la temperatura corporal, la alta tolerancia al dolor, la hipersomnia y las múltiples alteraciones endocrinas que presentan, incluyendo el déficit de la hormona de crecimiento (GH) y de la tirotropina, el hipogonadismo (50%) y la insuficiencia suprarrenal central de estrés^{1,2,4,6,7}.

Déficit de hormona de crecimiento

El déficit de GH (DGH) observado en el SPW es independiente de la obesidad y del genotipo causal⁸. Se presenta como una disminución de su secreción espontánea junto con una alteración cuantitativa y cualitativa de la respuesta a estímulos secretores, ya sean naturales (secretagogos) o artificiales (pruebas de estimulación). La respuesta de la GH a la estimulación es menor, menos robusta y más retardada; cursa con niveles bajos de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) en plasma^{2,9}.

En niños la prevalencia de DGH afecta entre un 40% y un 100% de los casos^{1,2,9,10}; publicaciones más recientes registran prevalencias superiores al 75%¹¹. La prevalencia en adultos no está bien establecida; algunos autores hablan de un 15-95%¹⁰ y otros de 8-38%¹¹. Sin embargo, estos porcentajes son resultado de una respuesta alterada a una prueba de estimulación del eje somatotrofo, que no siempre es la misma, dado que no existe un *gold-standard* para esta situación. La prueba más utilizada actualmente es la estimulación con GHRH + arginina^{9,10,12-16}, aunque también se han empleado otras de menor sensibilidad^{9,12,17}.

Desde la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) del uso de la GHR en el fallo de crecimiento por SPW en el año 2000, y en el 2001 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con la indicación añadida de mejora de la composición corporal^{1-3,18}, la GHR se ha empleado de forma rutinaria en población pediátrica. Se considera que los niños se benefician del tratamiento con GH tanto si existe déficit como si no, y por lo tanto no son necesarias pruebas estimuladoras para su diagnóstico e inicio de tratamiento^{3,9,11}. En cambio, en los adultos, el beneficio de seguir con el tratamiento si no existe déficit no es tan evidente, y por tanto es obligatorio realizar una prueba de estimulación una vez alcanzada la talla final o la edad adulta, antes de iniciar el tratamiento con GH a dosis de adulto^{3,6,9,19}.

Tratamiento con hormona de crecimiento

En niños solo es necesaria la confirmación genética del SPW para el inicio del tratamiento sustitutivo². Se comienza de forma progresiva hasta alcanzar la dosis habitual de 1 mg/m²/día (≈0,035 mg/kg/d)^{2,20-23}. No existe evidencia sobre la edad indicada para el inicio de la terapia, aunque los expertos recomiendan iniciarla antes de la instauración de la hiperfagia y la obesidad (antes de los 2 años)^{2,3,11,24}. En adultos, en cambio, únicamente se puede iniciar el tratamiento bajo el diagnóstico de DGH. Las dosis iniciales recomendadas son de 0,1-0,2 mg/d^{10,11}; se recomienda ajustarlas en función del balance entre los niveles de IGF-1, los efectos beneficiosos y la presencia de efectos adversos. Se procura mantener niveles de IGF-1 en el rango alto de la normalidad, entre 0 y +2 desviaciones estándar (SDS)¹.

Beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en niños

La acción del tratamiento con GHr sobre el crecimiento lineal en niños está bien establecida (tabla 1). La instauración de la GHr durante la infancia o en la etapa prepuberal produce un incremento lineal con normalización de la velocidad de crecimiento y de la talla final^{6,8,20,21,24-26}, alcanzando alturas de 171 ± 8 cm en hombres y 158 ± 4 cm en mujeres²⁷. Cuando se inicia más tardíamente, en la etapa puberal, se produce un incremento menos consistente de la talla final⁶. Algunos autores consideran que, aunque la GHr normaliza a largo plazo la talla final respecto de la población

normal, no consigue alcanzar la talla diana dada la ausencia del brote puberal²⁶. Concomitantemente al efecto sobre el crecimiento, se produce una completa normalización de la circunferencia craneal a partir de 1 año de tratamiento²⁶ y de la razón altura sentado/altura total²⁶, junto con una mejora de la SDS de manos, pies, longitud tibial y brazada, aunque sin normalización a los 4 años²⁶.

Si bien los cambios en la composición corporal ya se pueden observar en lactantes⁴, existe poca evidencia sobre los efectos del tratamiento en esta edad. Bakker et al.²⁰ realizaron un ensayo clínico en esta población y observaron que la GHr mantenía el porcentaje total de grasa al cabo de un año de tratamiento, mientras que en el grupo control este aumentaba²⁴. Por otra parte, Eiholzer²⁵ publicó que la instauración temprana del tratamiento con GHr podía incrementar la masa magra^{23,25} hasta niveles normales, y retrasar la acumulación de masa grasa. A partir de la etapa prepuberal el tratamiento a corto plazo incrementa la masa magra y disminuye el porcentaje total de masa grasa y el índice de masa corporal (IMC)^{20,21,26,28,29}, mientras que a los 4 años de tratamiento se mantienen los efectos positivos sobre la composición corporal, a los 8 años se produce una pérdida del efecto, estabilizándose la masa magra²³ en niveles superiores a los basales (sin alcanzar la normalización) y empeorando progresivamente el porcentaje de grasa total hasta niveles equiparables al inicio del tratamiento. Aunque menos intenso, el efecto sobre el IMC persiste; a los 8 años de tratamiento este parámetro es significativamente inferior a los controles SPW no tratados²³.

La respuesta de la composición corporal al tratamiento con GHr es temprana y se mantiene mientras se continúe

Tabla 1 Efectos beneficiosos del tratamiento con GH en niños y adultos

	Edad pediátrica	Edad adulta
Talla	Incremento de la talla final	(-)
Desproporción	Normalización del diámetro craneal, razón altura sentado/total Mejora SDS de manos, pies, longitud tibial y brazada	(-)
Composición corporal	Incremento de la masa magra (tamaño y calidad muscular) Disminución porcentaje de grasa corporal total: masa grasa respecto SPW-SDS < 0 IMC-SDS-SPW < 0	Sin efectos significativos sobre IMC, circunferencia abdominal ni ratio cintura-cadera
Rendimiento físico	Mejora de la agilidad, de la fuerza muscular, la tolerancia al ejercicio moderado-intenso, la capacidad aeróbica, la capacidad inspiratoria y espiratoria (incremento del <i>peak-flow</i>) Disminución de la fatiga Lactantes: incremento del grosor muscular y del desarrollo motor	
Calidad de vida	Mejora del bienestar y la calidad de vida del individuo y su entorno	
Esfera cognitiva	Mantenimiento del CI total y vocabulario Mejora del razonamiento abstracto y las habilidades visuoespaciales	Disminución del tiempo de reacción Incremento de la flexibilidad mental, función motora y capacidad atencional
Comportamiento	Mejora del comportamiento en grado variable según edad de instauración (mayor si tratamiento precoz)	La retirada de GH empeora la funcionalidad global y la esfera social
Aparato respiratorio	Disminución del IAH global a expensas de la disminución del IAH central que compensa el leve incremento del IAH obstructivo	

CI: cociente de inteligencia; IAH: índice apnea hipopnea; SDS: *Standard Deviation Score* (desviación estándar); SPW: síndrome de Prader-Willi.

el tratamiento a dosis plenas^{25,26}. Los adultos que fueron tratados con GHR durante la infancia presentan mejor composición corporal (menor peso, IMC y prevalencia de obesidad) y estado metabólico (menor HbA1c, HOMA-IR e HTA) que los que no fueron tratados³⁰. El cese brusco de tratamiento, sin embargo, empeora estos parámetros rápidamente²¹.

La GHR no tiene efecto conocido sobre la densidad mineral ósea (DMO), que es normal hasta la pubertad cuando se ajusta por la talla; posteriormente empeora, hecho que se cree relacionado con el hipogonadismo^{7,26,31}.

Por el contrario, la GHR tiene efecto positivo sobre el rendimiento físico: el tratamiento incrementa la agilidad, la fuerza muscular y la coordinación, disminuye la fatiga y aumenta la tolerancia al ejercicio, mejorando así el síndrome hipoquinético y la capacidad inspiratoria y espiratoria^{21,23,28,29}.

En el ámbito cognitivo la GHR tiene efectos positivos sobre algunos campos del desarrollo psicomotor^{23,26,32}. A corto plazo previene el deterioro del vocabulario y el razonamiento verbal abstracto; a largo plazo, además de mantener el coeficiente intelectual (IQ) total y el vocabulario mejora el razonamiento verbal abstracto, las habilidades visoespaciales y el IQ total^{27,32}. El incremento es mayor cuanto más baja es la puntuación inicial y más precoz el inicio del tratamiento; de hecho, el inicio del tratamiento en prepúberes estabiliza el IQ en vez de mejorarlo^{27,32}. Paralelamente, el tratamiento con GHR mejora la calidad de vida del individuo y de su entorno²¹.

El efecto de la GHR sobre las alteraciones respiratorias del SPW es extremadamente controvertido. De 2002 a 2005 se publicaron múltiples casos de muerte súbita asociados al inicio del tratamiento con GHR que se atribuyeron a insuficiencia respiratoria^{18,33,34}. Posteriormente, en 2008 se publicó una revisión que recogía 64 casos de muerte súbita, en la que el 61% eran de causa respiratoria (insuficiencia respiratoria o infecciones). Desde entonces no se han

realizado más estudios sobre este tema. Aunque estos trabajos no pudieron demostrar causalidad, tanto guías clínicas³, como revisiones^{1,4-9,11} y artículos originales¹⁸ realizan recomendaciones basándose en ellos. Sin embargo, los estudios realizados específicamente para la investigación del SAHS han demostrado una mejora del índice de apnea-hipopnea (IAH) global a expensas de la mejora de la reducción de las apneas centrales que compensa el empeoramiento del IAH obstructivo^{18,35-38}.

Hay poca evidencia sobre la alteración de la función cardíaca en el SPW. En todo caso, esta es muy leve, subclínica y únicamente se aprecia por ecocardiograma y electrocardiograma. Hasta el momento existe un estudio retrospectivo³⁹ en población pediátrica en el que se documentó una tendencia a la mejora ecocardiográfica de la función diastólica tras el tratamiento con GH.

Efectos adversos del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en niños

El tratamiento sustitutivo con GHR generalmente es bien tolerado; los efectos adversos son pocos, mayoritariamente leves, y no suelen requerir la discontinuación del tratamiento (tabla 2)^{18,26,40}.

El efecto que más preocupación genera en la comunidad científica es el incremento supratrapéutico de los niveles séricos de IGF-1. Varias publicaciones han descrito una hipersensibilidad específica del SPW al tratamiento que genera un incremento desproporcionado del IGF-1^{18,22,26}, que se corrige con la disminución de dosis de GHR²⁶. No obstante, las dosis de GHR inferiores a 1 mg/m²/d no producen un efecto óptimo, provocando de esta manera el empeoramiento de la composición corporal²⁶. Cabe decir que aun con niveles de IGF-1 superiores a la normalidad no se han observado alteraciones acromegaloides del crecimiento²² ni relación directa con la hipertrofia amígdalo-adenóidea¹⁸.

Tabla 2 Efectos adversos del tratamiento con GH en niños y adultos

	Edad pediátrica	Edad adulta
Hipertrofia adenoidea/SAHS	Sin relación con los niveles de IGF-1 Recomendado polisomnografía, evaluación ORL y tratamiento del SAHS obstructivo previo al inicio del tratamiento con GH	Mejora del SAHS (escasa evidencia)
Muerte súbita	Sin incremento de mortalidad total, pero concentración en los 9 primeros meses de tratamiento	(-)
Hiper-IGF1	Sin efectos clínicos	Dosis de GH según IGF-1 y efectos clínicos
Homeostasis metabólica	Primeros 2 años de tratamiento: leve incremento de la insulinemia, la glucemia, el índice HOMA; sin aumento de HbA1c, incidencia de DM2 o IOG en pacientes cumplidores de las medidas higienicodietéticas Sin incremento del colesterol total, HDL o LDL Sin incremento de la tensión arterial (-)	Sin incremento de la incidencia de síndrome metabólico
Otros	(-)	Incremento del agua corporal total, edemas Cefalea Mialgias y artralgias

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IOG: intolerancia oral a la glucosa; ORL: (Otorrinolaringológica); SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Algunos autores relacionan este fenómeno con que los niveles séricos de IGF-1 no sean buenos indicadores de su bioactividad, y recomiendan la ratio IGF1/IGFBP3 para la monitorización terapéutica²².

Berini et al.¹⁸ analizaron el efecto de la GHR sobre la función respiratoria durante el sueño, y aunque detectaron una relación significativa entre el desarrollo de SAHS obstructivo con el tamaño de los adenoides, no encontraron que este se correlacionara con los niveles de IGF-1. Por otro lado, Meyer et al.⁴¹ observaron que, aunque la amigdalectomía mejoraba los SAHS obstructivos leves-moderados, no influía en los graves, sugiriendo que en estos últimos la hipertrofia adenoidea (y por tanto el tratamiento con GH) no es la causante. No obstante, persiste una alerta sobre seguridad en relación con los posibles efectos respiratorios, debido a la revisión de casos de muerte súbita (61%) comentado anteriormente³⁵, y también a que su incidencia, aunque no más elevada globalmente, se concentra principalmente en los primeros 9 meses de tratamiento^{33,42}. Por este motivo los expertos^{3,18} recomiendan una monitorización estrecha de la función respiratoria antes del inicio del tratamiento y un año después, mediante una evaluación otorrinolaringológica y polisomnográfica. En caso de detectar un SAHS obstructivo se aconseja su tratamiento antes del inicio de GHR con corticoides tópicos, amigdalectomía y CPAP en casos refractarios^{18,41}.

Respecto a la homeostasis metabólica la GHR no parece tener efectos sobre el metabolismo glucémico ni lipídico. Aunque se produzca un ligero aumento de la glucemia, la insulinemia y el índice de resistencia insulínica (HOMA-IR) a partir de la época prepuberal²⁴, este no se refleja en la HbA1c^{18,26,40}. No hay evidencia de que la GHR adelante el comienzo de la diabetes ni aumente el riesgo de padecerla⁴³; de hecho, la incidencia de intolerancia oral a la glucosa es más baja en individuos que reciben o han recibido GHR en comparación con los que nunca la han recibido⁴⁰. Tampoco se ha visto que el tratamiento empeore la hiperfagia²⁰ u otros parámetros de seguridad como la tensión arterial, el colesterol total o los niveles de LDL y HDL; en algún estudio incluso se observa mejoría del perfil lipídico^{24,26}.

Durante mucho tiempo la escoliosis fue considerada una contraindicación del tratamiento con GH. Se ha visto, no obstante, que este tratamiento no influye en su prevalencia, inicio o progresión^{24,26,44}.

Por último, a pesar de que se haya publicado un posible aumento del riesgo de cáncer en pacientes con historia previa de cáncer tratados con GHR en la infancia⁴⁵, no existe suficiente evidencia para desaconsejar el uso de GHR en este grupo de pacientes.

Beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en adultos

Los efectos del tratamiento en población adulta están menos caracterizados que en la población infantil, especialmente por encima de los 40 años. No obstante, en los últimos años ha surgido evidencia que parece indicar la efectividad y seguridad del tratamiento durante esta etapa (tabla 1).

A grandes rasgos, los beneficios observados durante la edad adulta son parecidos a los de la edad pediátrica. La GHR incrementa la masa magra, mejora el tamaño y calidad del

músculo y disminuye el porcentaje de grasa total, la grasa subcutánea y la grasa visceral abdominal^{12-14,17}. No modifica de forma significativa el IMC, la circunferencia abdominal, la razón cintura-cadera ni el metabolismo basal^{12,13}. Estos efectos anabólicos son visibles durante el primer año de tratamiento, se mantienen durante toda su duración^{12,17} y se observan tanto en pacientes con DGH como sin él⁴⁶⁻⁴⁸. El cese del tratamiento provoca un empeoramiento de la composición corporal, con incremento del IMC a expensas de la grasa corporal, en especial la de distribución visceral¹³.

La alteración del metabolismo óseo es exclusiva de la etapa adulta en el SPW. Mientras que en la etapa prepuberal la DMO es normal y no se modifica por el tratamiento con GHR^{7,26,31}, durante la pubertad se produce una disminución progresiva de la DMO que conduce al desarrollo de osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas en la edad adulta. En este caso, si bien la GHR no incrementa la DMO^{12,15,26,31}, sí mejora la geometría ósea¹⁵.

Al igual que en los niños, el tratamiento con GHR mejora el rendimiento motor independientemente del estatus secretor de GH. Aumenta la tolerancia al ejercicio moderado-intenso, la capacidad aeróbica, la fuerza muscular y la energía^{12,14,46,47}, lo que repercute a largo plazo sobre la función pulmonar (incremento del flujo espiratorio máximo o *peak-flow*)^{10,12,47}.

Como ya se comentó previamente en el SPW se producen una serie de alteraciones cardíacas funcionales y estructurales muy sutiles, similares a las encontradas en otros tipos de enfermedades con DGH. El tratamiento con GHR en el adulto incrementa la masa ventricular izquierda sin producir cambios significativos en la función sistólica o diastólica^{14,49}. Si bien esto es estadísticamente cierto, ambas funciones mostraron una tendencia a la disminución¹⁴, con lo que se recomienda una monitorización cardíaca ecocardiográfica en el tratamiento a largo plazo.

Paralelamente, la GHR mejora la rapidez y la flexibilidad mental, el tiempo de reacción, la función motora y la capacidad de atención de forma continuada durante el tratamiento^{12,32,48,50}, además de incrementar el sentimiento de bienestar y la calidad de vida de estos pacientes^{12,32,50}. La retirada de la GHR produce un deterioro rápido en la función física y social y del funcionamiento global de estos pacientes¹².

Efectos adversos del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en adultos

A raíz del efecto contrainsular propio de la GHR y a la tendencia a la progresión de la obesidad en el SPW —con su consiguiente efecto intrínseco de aumento de la resistencia periférica a la insulina— las repercusiones del tratamiento con GHR sobre el metabolismo glucémico han sido estudiadas de forma amplia en población adulta (tabla 2)^{12-14,16,17,26,40,51}. La mayoría de publicaciones a corto plazo reportan un leve incremento de la glucemia basal, la insulinemia basal y del HOMA-IR independientemente del IMC¹⁶, que se mantienen dentro del rango de la normalidad y no repercuten en la HbA1c^{12-14,16,17,52}. Opuestamente, un estudio registró un incremento mínimo (0,2%) pero significativo de la HbA1c a los 2 años de tratamiento. Paralelamente, algunos pacientes desarrollaron intolerancia

oral a la glucosa¹³ y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) al inicio del tratamiento. Estos últimos, sin embargo, presentaban intolerancia oral a la glucosa basalmente⁵² y experimentaron un gran incremento del peso corporal por incumplimiento del régimen dietético y de actividad física durante el tratamiento⁵³. No se debe, por lo tanto, administrar GHR en pacientes en los que no se garantiza un cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas concomitantes⁵³. El control glucémico en pacientes con DM2 de base fue más difícil en algunos de los pacientes¹³, pero a largo plazo se mantuvo dentro de la normalidad⁵³. En contraposición a lo que ocurre a corto plazo el tratamiento a largo plazo no tiene efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa. La resistencia insulínica (HOMA-IR) tiene tendencia a incrementar con la edad^{26,40}, de manera que, al ajustar la glucemia, la insulínemia, el HOMA-IR y la HbA1c por la edad sus valores no se relacionan con el tratamiento con GHR o los niveles de IGF-1²⁶. De hecho, en un estudio se observó que los pacientes que habían sido sometidos al tratamiento con GHR tenían una prevalencia menor de intolerancia oral a la glucosa que los que nunca habían recibido tratamiento⁴⁰. El perfil lipídico y la tensión arterial tampoco fueron alterados significativamente por el tratamiento con GHR^{12,14,26}, a diferencia del síndrome metabólico (SM). En este caso la evidencia es ligeramente contradictoria: si bien un estudio⁵⁴ observó una disminución de la incidencia de SM, en otro¹⁷ se objetivó un incremento de triglicéridos y peso asociados al incumplimiento dietético, asumiendo, por lo tanto, que el SM no está relacionado con el tratamiento con GH.

En lo que respecta a los trastornos respiratorios del sueño, la información de adultos existente relativa al tratamiento con GHR es extremadamente limitada. De hecho, incluso algunas publicaciones centradas en la población adulta utilizan referencias pediátricas para realizar sus recomendaciones^{9,28,29}. Toda la evidencia actual se centra en un estudio a corto plazo de Miller et al.³⁶ que incluye 10 adultos con SPW. En él se realizó una polisomnografía al inicio del tratamiento con GHR y 6 semanas después, donde se observó que únicamente uno de los 10 pacientes empeoró el IAH obstructivo y, como grupo, se produjo una disminución del IAH global y una tendencia a la mejora del IAH central. En función de la escasez de evidencia propia, las recomendaciones pediátricas se siguen extrapolando a esta población, lo que implica una evaluación respiratoria previa y tratamiento de los SAHS severos con CPAP (de elección en adultos) antes del inicio del tratamiento con GHR^{1,3}.

Junto con las alteraciones de la homeostasis glucémica, la aparición o empeoramiento de edemas en las extremidades inferiores es el efecto adverso más frecuentemente reportado. Aparecen durante el primer mes de tratamiento¹⁴, generalmente son leves¹³, se localizan en los tobillos y en la región pretibial^{13,17} y no suelen requerir de ajuste de dosis ni de interrupción del tratamiento^{12,13}. Se asocian a una tendencia al incremento del agua corporal total^{12,14,17}, y únicamente en un paciente fueron causa de abandono del tratamiento¹⁷.

De forma anecdótica se han descrito casos de mialgias^{12,17}, artralgias¹⁴ y cefaleas con náuseas^{12,13} en pacientes adultos con SPW tratados con GHR.

Finalmente se ha descrito un aumento del riesgo de leucemia mieloide en pacientes adultos con SPW que no habían recibido GHR, que podría asociarse al defecto genético en

el cromosoma 15q. De hecho, alteraciones en la región cromosómica 15q se han descrito en leucemias mieloide y linfoblástica⁵⁵. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para poder cuantificar mejor el riesgo actual de leucemia en estos pacientes.

Conclusiones

Cuando el tratamiento con GH se inicia en edades tempranas de la vida modifica favorablemente la historia natural del síndrome de Prader-Willi. Si bien la evidencia en adultos es escasa, el tratamiento ha resultado ser eficaz y seguro, y mejora la calidad de vida de los individuos afectados y su entorno, tanto en adultos como en población infantil. No existen contraindicaciones basadas en evidencia científica que restrinjan el uso de GHR en SPW, ni evidencia clara que relacione el tratamiento con GHR con el aumento de la mortalidad.

Dado que la mayoría de los estudios actuales no son controlados o son de corta duración, se recomienda la realización de estudios a largo plazo controlados, especialmente en adultos, para la obtención de evidencia definitiva de la seguridad y efectividad de este tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1249–63.
2. Aycan Z, Baş VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6:62–7.
3. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth hormone research Society Workshop Summary: Consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1072–87.
4. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. 1998 [revisado el 2016]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SW, Amemiya A, Bean LJ, et al., editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2017.
5. Irizarry KA, Bain J, Butler MG, Ilkayeva O, Muehlbauer M, Haqq AM, et al. Metabolic profiling in Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity: Sex differences and the role of growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:797–805.
6. Eiholzer U, L'Allemand D, van der Sluis I, Steinert H, Gasser T, Ellis K. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res.* 2000;53:200–6.
7. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Festen DAM, Bindels-de Heus GCB, et al. 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;100:1609–18.
8. Wolfram PM, Carrel AL, Allen DB. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with prader-willi syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:509–14.

9. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader-Willi Syndrome: Challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:873–81.
10. Sode-Carlsen R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. Body composition, endocrine and metabolic profiles in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20:179–84.
11. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30:785–94.
12. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:86–93.
13. Sode-Carlsen R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: Results from a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4943–50.
14. Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, et al. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2106–14.
15. Longhi S, Grugni G, Gatti D, Spinozzi E, Sartorio A, Adami S, et al. Adults with Prader-Willi syndrome have weaker bones: Effect of treatment with GH and sex steroids. *Calcif Tissue Int.* 2015;96:160–6.
16. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlsen R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S, et al. Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: Results from a 12-month prospective study. *Growth Horm IGF Res.* 2014;24:16–21.
17. Mogul HR, Lee PDK, Whitman BY, Zipf WB, Frey M, Myers S, et al. Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucose impairment: Results from the United States multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1238–45.
18. Berini J, Spica Russotto V, Castelnuovo P, Di Candia S, Gargantini 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.
19. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Speakers contributors at the second expert meeting of the comprehensive care of patients with PWS, Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4183–97.
20. Bakker NE, Siemensma EPC, Koopman C, Hokken-Koelega ACS. Dietary energy intake, body composition and resting energy expenditure in prepubertal children with prader-willi syndrome before and during growth hormone treatment: A randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:321–31.
21. Böhm B, Ritzén EM, Lindgren AC. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* 2015;104:59–67.
22. Bakker NE, van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega ACS. IGF-1 levels, complex formation, and IGF bioactivity in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3041–9.
23. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, et al. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: An RCT. *Pediatrics.* 2014;134:e1619–27.
24. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1131–6.
25. 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.
26. De Lind van Wijngaarden RFA, Siemensma EPC, Festen DAM, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4205–15.
27. Festen DAM, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:919–25.
28. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2000;137:42–9.
29. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2206–12.
30. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E328–35.
31. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlsen R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S, et al. Two years of growth hormone treatment in adults with prader-willi syndrome do not improve the low BMD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E753–60.
32. Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, Colella M, Ramirez A, Aubertin G, et al. Sleep disordered breathing in patients with prader-willi syndrome: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:1354–9.
33. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard.* 2006;111:193–8.
34. Grugni G, Livieri C, Corrias A, Sartorio A, Crinò A, Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Death during GH therapy in children with Prader-Willi syndrome: Description of two new cases. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:554–7.
35. 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;146A:881–7.
36. 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;91:413–7.
37. Festen DAM, de Weerd AW, van den Bossche RAS, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega ACS. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4911–5.
38. Katz-Salamon M, Lindgren AC, Cohen G. The effect of growth hormone on sleep-related cardio-respiratory control in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* 2012;101:643–8.
39. Hauffa BP, Knaup K, Lehmann N, Neudorf U, Nagel B. Effects of growth hormone therapy on cardiac dimensions in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:56–62.
40. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, et al. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:842–7.
41. Meyer SL, Splaingard M, Repasky DR, Zipf W, Atkins J, Jatana K. Outcomes of adenotonsillectomy in patients with Prader-Willi syndrome. *Arch Otolaryngol.* 2012;138:1047–51.

42. Grugni G, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, de Toni T, et al. The Italian National Survey for Prader-Willi Syndrome: An epidemiologic study. *Am J Med Genet.* 2008;146A:861–72.
43. Crinò A, di Giorgio G, Manco M, Grugni G, Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res.* 2007;68:83–90.
44. De Lind van Wijngaarden RFA, de Klerk LWL, Festen DAM, Duijvenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega ACS. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1274–80.
45. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1661–72.
46. Gondoni LA, Vismara L, Marzullo P, Vettor R, Liuzzi A, Grugni G. Growth hormone therapy improves exercise capacity in adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:765–72.
47. Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P, Gondoni LA, Sartorio A, Vismara L, et al. Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1816–24.
48. Höybye C, Thorén M, Böhm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49 Pt 4:245–52.
49. Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Sartorio A, et al. Conditional cardiovascular response to growth hormone therapy in adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1364–71.
50. Bertella L, Mori I, Grugni G, Pignatti R, Ceriani F, Molinari E, et al. Quality of life and psychological well-being in GH-treated, adult PWS patients: A longitudinal study. *J Intellect Disabil Res.* 2007;51 Pt 4:302–11.
51. Höybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58: 653–61.
52. Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:185–90.
53. Höybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr.* 2015;104:422–7.
54. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EPC, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: Results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;0:1–8.
55. Davies HD, Leusink GL, McConell A, Deyell M, Cassidy SB, Fick GH, et al. Myeloid leukemia in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2003;142:174–8.