



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
SECRETARÍA DE SALUD**

**USO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE PRADER-WILLI  
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFÍA**

**TRABAJO DE TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN :  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA  
P R E S E N T A :  
DRA . PATRICIA MARÍA GÁLVEZ ALVARADO**

TUTOR DE TESIS:  
DR. RAÚL CALZADA LEÓN

TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA:  
DR. CARLOS ROBLES VALDÉS

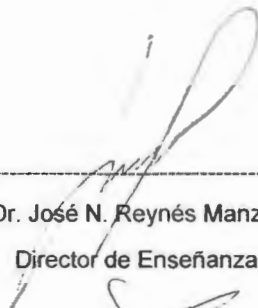


MÉXICO, D.F.



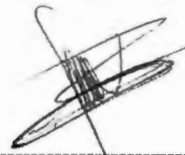
2007

USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO  
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI.  
Revisión Cualitativa de la Bibliografía



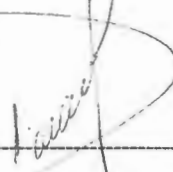
---

Dr. José N. Reynés Manzur  
Director de Enseñanza



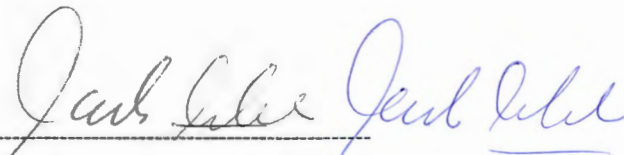
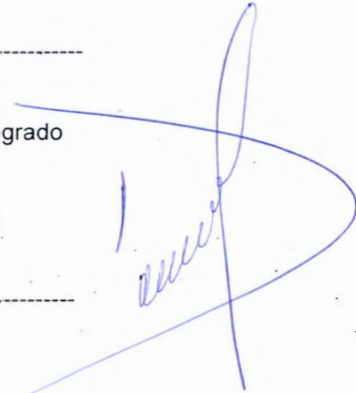
---

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del departamento de pre y posgrado



---

Dr. Raúl Calzada León  
Tutor del trabajo de tesis  
Jefe del Servicio de Endocrinología



---

Dr. Carlos Robles Valdés  
Revisor del trabajo de tesis  
Profesor titular del curso de Endocrinología

# INDICE



Resumen.....	3
Antecedentes.....	5-38
Planteamiento de la pregunta.....	39
Objetivos.....	40
Crterios para la seleccin de los estudios de esta revisin	
Tipo de estudio.....	40
Tipo de participantes.....	40
Tipo de Intervencin.....	41
Tipo de medidas de resultado.....	41
Estrategia de bsqueda.....	41
Mtodo de revisin.....	42
Descripcin de los estudios.....	42
Calidad metodolgica.....	43
Resultados.....	44-47
Discusin.....	48-49
Conclusiones.....	50
Bibliografa.....	51-53
Anexo 1.....	54
Anexo 2.....	55
Anexo 3.....	56
Anexo 4.....	57-78

## *Uso de hormona de crecimiento en pacientes con Síndrome de Prader-Willi. Revisión cualitativa de la literatura.*

Dra. Patricia María Gálvez Alvarado\*, Dr. Raúl Calzada León\*\*. Dr. Carlos Robles Valdés \*\*\*

\* Médico Residente del segundo año de Endocrinología Pediátrica INP (Tesista)

\*\* Jefe del Servicio de Endocrinología INP (Asesor)

\*\*\* Profesor titular del Servicio de Endocrinología Pediátrica INP (Revisor)

### **RESUMEN**

El Síndrome de Prader Willi (SPW), descrito por tres médicos suizos: Andrea Prader, Alexis Labhart y Heinrich Willi, en 1956, en nueve pacientes que presentaban un cuadro clínico de obesidad, talla baja, criptorquidia y alteraciones en el aprendizaje tras una etapa de hipotonía muscular pre y postnatal, dando la impresión de una lesión cerebral severa.

El síndrome se caracteriza por obesidad, hipotonía, talla baja, retraso mental, conducta agresiva, disfunción hipotalámica e hipogonadismo. Es causado por una deleción del alelo paterno en el cromosoma 15q 11-13 (70%)<sup>24</sup> o debido a que una región crítica del cromosoma 15 es activa sólo la heredada del padre, disomía materna afectada la misma región o todo el cromosoma 15; su incidencia es de 1/10,000 a 1/12,000.

Dentro de las anormalidades hipotalámicas se encuentran la hiperfagia, alteraciones del sueño, secreción deficiente de hormona de crecimiento. La terapia con hormona de crecimiento mejora la composición corporal, el crecimiento, la condición física y la agilidad, así como la utilización de la grasa.

Los efectos de la administración de la hormona de crecimiento en niños con Síndrome de Prader-Willi ha recibido poca atención en trabajos publicados, con

sólo unos pocos reportes de casos; sin embargo hay una creciente presión por el uso de la hormona de crecimiento biosintética en pacientes con este síndrome. El costo elevado del tratamiento con hormona de crecimiento y la posibilidad de efectos adversos también influyen en la decisión de prescribir la hormona de crecimiento en estos pacientes. Los potenciales efectos benéficos considerados por los médicos son cambios en la estatura, peso, composición corporal después del tratamiento con hormona de crecimiento.

El tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con Síndrome de Prader-Willi presupone un nuevo y alentador horizonte para mejorar muchas de las características clínicas de estos pacientes y ofrecerles una mejor calidad de vida.

Los objetivos del presente trabajo son describir los beneficios y posibles efectos adversos del uso de la terapéutica de la hormona de crecimiento en pacientes con Síndrome de Prader-Willi y establecer los probables usos terapéuticos de esta hormona en este tipo de pacientes.

Para ello se realizó la búsqueda con las palabras clave "Growth hormone AND Prader Willi Syndrome" en cinco bases de datos. Incluyéndose todos los artículos sobre hormona de crecimiento y Prader Willi en niños.

# ANTECEDENTES

## Definición

El SPW fue descrito por primera vez en 1956 por los doctores Andrea Prader, Labhart y Willi en Zurich, y se caracteriza por obesidad, hipotonía, adquisición motora retrasada, talla baja, retraso mental, disfunción hipotalámica e hipogonadismo. La terapia con Hormona de Crecimiento (HC) mejora considerablemente la composición corporal pero no la normaliza. <sup>1</sup>

FIGURA 1. Tres pacientes con SPW diagnosticados por estudios moleculares y criterios clínicos



## Epidemiología

El SPW es causado por una deleción del alelo paterno en el cromosoma 15q 11-13 (70%) o disomía materna afectada la misma región o todo el cromosoma 15; su incidencia es de 1/10,000 a 1/12,000 nacimientos.  
1,3,6,14,15,17,19,25,27,30

Básicamente hay 2 mecanismos por los que la pérdida puede ocurrir: a través de una deleción sólo de la parte "crítica" del segmento o perder por

completo el cromosoma 15 con la presencia de 2 homólogos maternos. Lo opuesto, es decir la delección materna o disomía uniparental paterna, causa otro síndrome con características fenotípicas; el síndrome de Angelman. Esto indica que cromosomas de ambos padres son estampados diferentemente, y ambos son necesarios para el desarrollo embriológico normal.<sup>32</sup>

El SPW es un trastorno genético que ocurre en 1 en 10,000-16,000 recién nacidos vivos. En la población en general, aproximadamente 60 personas por millón están afectadas.<sup>7,25</sup>

La mayoría de los casos de SPW ocurren de forma esporádica. Esto incluye todas las delecciones intersticiales; la mayoría de las translocaciones desbalanceadas de novo, las de la disomía uniparental materna con cariotipo normal o con un rearreglo de novo que involucra el cromosoma 15, y casi todos los casos de disomía uniparental materna con un rearreglo familiar involucran al cromosoma 15. No hay efecto de la edad de los padres en los casos de delección.

<sup>32</sup> *VER ANEXO I*

Para analizar el mecanismo subyacente de las delecciones de novo del 15q11-q13 que se da en el 70% de los casos con SPW, Carrozo y Cols (1997) investigaron el genotipo 10 en tres generaciones familiares de pacientes con delección con SPW usando marcadores microsatélites para bordear la región de delección común observada. A cada paciente se le realizó técnicas de FISH (hibridación in situ por inmunofluorescencia) u otras, y cada uno presentó delección entre los intervalos D15S11 al GABRB3. En 5 de los 7 casos se encontró un origen de alelos diferente identificados por los alelos que bordean la delección, un hallazgo diferente de la frecuencia esperada en relación de la posición cercana de los marcadores. Estos resultados se consideraron altamente sugestivos de un intercambio no equitativo que ocurre en la meiosis paterna, el punto de rompimiento como mecanismo que lleva a la delección.



La disomía uniparental materna. Nicholls y Cols (1989), estudiaron casos en los que no había delección citológicamente evidente usando análisis de RFLP, donde se demostró disomía uniparental materna (DUM) en 2 familias. Dos cromosomas maternos diferentes, aparentemente intactos estaban presentes (heterodisomía) y como en los casos de delección de SPW, hay una ausencia de genes paternos de los segmentos 15q11-q13.<sup>32</sup>

Mitchell y Cols (1993) demostraron heterodisomía uniparental materna en 79 pacientes y 43 casos de delección en sujetos con SPW. Aunque no hubo mayores diferencias clínicas entre las dos clases de pacientes analizados como un todo, la edad de ambos padres era ligeramente mayor en los pacientes con disomía materna, además los pacientes eran en su mayoría masculinos. Hipopigmentación se encontró en el 77% de los pacientes del grupo de delección comparado con 39% de los pacientes con disomía materna. Cuando se analizaron los grupos por género, las niñas con disomía materna estaban menos severamente afectadas que las niñas con delección paterna.<sup>32</sup>

El hallazgo de la trisomía 15; la no separación materna por sí misma puede involucrar un evento de no separación que produce un embrión euploide y no lleva directamente a una disomía uniparental. Purvis-Smith y cols (1992) confirmaron un origen de disomía uniparental 15 resultando de una corrección de una trisomía 15 inicial. El análisis de las vellosidades coriónicas de rutina en las mujeres de edad avanzada lleva a una detección de mosaicismo de la trisomía 15 a nivel placentario. Estudios posteriores del líquido amniótico indican un cariotipo 46XY, sin evidencia de trisomía 15 y el embarazo continúa hasta término. Al nacimiento al bebé se le diagnosticó SPW. El estudio molecular indicó que la madre fue la única que contribuyó a aportar el par de cromosomas 15 en el niño. Heteromorfismos del centrómero/brazo corto fueron diferentes en los 2 cromosomas 15 homólogos, consistentes con error en la meiosis I. Cassidy y cols (1992) reportaron un caso similar que apoyaba la idea de que la disomía materna puede resultar de una "corrección" de trisomía 15 y la edad materna fue un factor predisponente de la no separación materna.<sup>32</sup>



Devriendt y cols (1997) propusieron un salvamento de trisomía cigótica parcial como mecanismo para el mosaicismo de una translocación de salto de novo del cromosoma distal 15q, resultando en trisomía parcial 15q24q en un paciente con SPW. Una heterodisomía uniparental materna para el cromosoma 15 estaba presente en todas las células y fue responsable por el fenotipo SPW. El segmento translocado 15q era de origen paterno y estaba presente como una translocación de salto que involucra los cromosomas 14q, 4q y 16p. Además reportaron que el retardo mental fue más marcado en sus pacientes que en aquellos descritos con SPW y propusieron que esto se debía a la trisomía parcial de 15q distal.<sup>32</sup>

McEntagart y cols (2000) describieron un hermano y una hermana con SPW en los que no había deleción microscópica visible en 15q11-q13 o disomía materna. Estudios de metilación en los locus D15S63 y SNRPN confirmaron el diagnóstico de SPW. Estudios moleculares revelaron herencia biparental con la excepción de dos marcadores en los cuales no hubo contribuciones paternas, indican una deleción de estampa del centro. Estudios familiares indicaron que el padre tenía la deleción que le fue heredada.<sup>32</sup>

**Marcadores cromosómicos.** Finalmente, pequeños marcadores de cromosomas, representando isocromosomas o cromosomas isodicéntricos de los brazos cortos de acrocéntricos se han observado repetidamente (Fleischer-Michaelsen y cols 1979; Fujita y cols, 1980; Winiewski y cols 1980) demostraron disomía uniparental materna en el cromosoma 15 en un paciente con SPW mosaico, y disomía uniparental materna en un paciente con Síndrome de Angelman (SA) también mosaico positivos para un pequeño marcador cromosómico metacéntrico.

**Factores mutagénicos.** Strakowski y Butler (1987) encontraron un aumento en la incidencia de empleo periconcepcional en ocupaciones con

exposición a hidrocarburos. 81 pacientes con SPW estudiados por Cassidy y cols (1989) compararon la frecuencia de la posible exposición a hidrocarburos en aquellos padres que demostraron una deleción de 15q con la frecuencia y los que no. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos citogenéticamente diferentes. En ambos grupos, aproximadamente la mitad de los padres han sido contratados en trabajos con exposición a hidrocarburos. Los datos proveen un respaldo adicional de la posibilidad de la causalidad relacionada con la exposición de hidrocarburos y el síndrome y sugiere la heterogeneidad etiológica entre los diferentes grupos citogenéticos.<sup>32</sup>

## MANIFESTACIONES CLINICAS.

Los niños afectados se caracterizan por obesidad, hipotonía grave, talla baja, hipogonadismo y alteraciones de la conducta, y otras situaciones que pueden ser explicadas por disfunción hipotalámica, como hiperfagia, trastornos del sueño, deficiencia en la secreción de HC e hipogonadismo.<sup>31</sup>

TABLA 1. Criterios diagnósticos del Síndrome de Prader Willi:<sup>15,31</sup>

### **Criterios Mayores (1 punto cada uno)**

- Hipotonía infantil que se manifiesta desde el nacimiento y mejora con la edad.
- Succión débil, problemas para la alimentación y falla para ganar peso durante el primer año de edad.
- Inicio de ganancia acelerada de peso entre el final del primer año y los 6 años de edad.
- Ojos almendrados, boca en carpa, nariz angosta, frente prominente, diámetro bifrontal estrecho.
- Hipogonadismo e hipoplasia genital en varones y mujeres, pubertad

retrasada e infertilidad.

- Criptorquidia
- Retraso en el desarrollo y limitación intelectual.
- Hiperfagia, obsesión por la comida.
- Anormalidades en la región q11-q13 del cromosoma 15

#### **Criterios Menores (0.5 puntos cada uno)**

- Disminución de los movimientos fetales, letargo durante la lactancia
- Problemas típicos de conducta: berrinches, carácter obsesivo-compulsivo, rigidez
- Alteraciones del sueño y apnea durante el sueño.
- Hipopigmentación de piel y cabello
- Acromicria de manos y pies, y aplanamiento del borde radial de las manos.
- Exotropía y miopía
- Saliva espesa y viscosa.
- Piel pruriginosa.

#### **Criterios Adicionales (0 puntos, pero ayuda a confirmar el diagnóstico)**

- Umbral alto para el dolor
- Disminución de la incidencia de vómitos
- Problemas para controlar la temperatura
- Escoliosis y/o xifosis
- Adrenarca temprana
- Osteoporosis

\* Cinco puntos ( $\geq 4$  puntos de los criterios mayores) sugieren fuertemente el síndrome de Prader Willi en niños menores de 3 años, y 8 puntos ( $\geq 5$  puntos de los criterios mayores) son indicativos en individuos mayores.

**FIGURA 2.** Niño de 11 años de edad con SPW. Tiene talla baja, obesidad central, poca masa muscular, criptorquidia, diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca en carpa; manos y pies pequeños. *Endocrine Reviews*. 2001; 22(6): 787-799



White y cols (1996) explicaron las diferencias de replicación alelo-específicas que se han observado en regiones de estampa (imprinting) cromosómica para obtener las pruebas de detección de disomía uniparental. Ellos

usaron FISH de D15S9 y SNRPN en la interfase nuclear para distinguir entre SPW y SA con disomía uniparental del 15q11-q13 y aquellos con herencia biparental. Encontraron que los riesgos de recurrencia familiar eran menores cuando los sujetos tienen disomía uniparental de novo y puede ser tan alto como el 50% cuando los sujetos tienen herencia biparental.<sup>32</sup>

## GENÉTICA

En 1981 fue posible identificar una alteración genética responsable del SPW en 65 a 75% de los casos, consistente en una microdelección localizada en la región proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13), y que corresponde en todos los casos a un polimorfismo cromosómico (heteromorfismo) en el que la delección deriva exclusivamente del cromosoma paterno y comprende a un área de tres a cuatro millones de pares de bases. La mayor parte de estos casos se comportan genéticamente como una delección de novo.

Otros investigadores han reportado que en 20 a 30% de los pacientes existe una disomía uniparental en la que los dos cromosomas 15 derivan de la madre y no se encuentra ningún cromosoma 15 de origen paterno, siendo la primera vez que se demostraba que una disomía uniparental producía una enfermedad en humanos, aunque en la actualidad se ha demostrado este mismo mecanismo patogénico en otros trastornos. Todos estos casos tienen un riesgo de recurrencia en otros hijos similar a lo encontrado para mutaciones de novo.

Un tercer grupo de pacientes con SPW, que corresponde al 5%, muestra defectos de estampa genómica (imprinting), en los que los fragmentos cromosómicos pequeños (6 a 200 kb), aparentemente en un fenómeno de epimutación que se origina durante la espermatogénesis (o en la ovogénesis en el caso de SA), se encuentran alterados por un rearrreglo genético y producen una disrupción en la expresión del dominio de 2 Mb de la región 15q11-q13, de tal manera que ambos cromosomas 15 funcionan como si tuvieran un origen materno

en lo que respecta a la mutilación de ADN. En estas condiciones un padre (heterocigoto silente) tiene 50% de probabilidades en cada fecundación de tener hijos con SPW.<sup>31</sup>

Los genes de la región 15q11-q13, que se encuentran sólo si provienen del padre y que se encuentran involucrados en la causa del SPW son:

- a) SNURF-SNPPN, cuyos exones 4 a 10 codifican para la síntesis de la proteína SmN, necesaria para el empalme de UNAM y que se expresa preferentemente en el sistema nervioso.
- b) MKRN3 o ZNF127, que contiene la información para un polipéptido con un anillo de dedos de zinc y múltiples dedos de zinc metilados que sugieren que funciona como una ribonucleoproteína.
- c) MAGEL2, que se expresa principalmente en el hipotálamo.
- d) NDN, que se expresa en las neuronas posterior al término de la mitosis, particularmente en el hipotálamo.
- e) Tres genes C/D son RNA, que son específicos para la expresión del ARN en el cerebro, y cuya pérdida de expresión podría estar involucrada en la hipotonía.

El estudio de la metilación del ADN es la técnica con mayor sensibilidad (99%) para diagnosticar la existencia del SPW, y no requiere del análisis de ADN de los padres, pero no distingue entre los tres tipos de defecto molecular, por lo que es necesario realizar un estudio de FISH (Fluorescent in situ hybridization) del gen SNRPP (ribonucleoproteína pequeña nuclear N), para identificar los casos de deleción, y de polimorfismo del ADN para distinguir entre la disomía uniparental (ambos alelos del cromosoma 15 de origen materno) y la impresión genómica (alelos tanto del padre como de la madre en este cromosoma), y el diagnóstico se puede realizar incluso prenatalmente en familias con un hijo previo afectado.<sup>31</sup> *VER*

*ANEXO 2*



Durante varias décadas el estudio del cromosoma de SA no reveló ninguna anomalía pero, con el desarrollo de nuevos métodos de análisis, se encontró, en el cromosoma 15, que faltaba un área muy pequeña. Los más recientes métodos de análisis moleculares demuestran que existe una delección en aproximadamente 70% de individuos con SA. El área anulada, aunque sumamente pequeña, es realmente bastante grande cuando se analiza a nivel molecular. Se cree que tiene casi 3.5 millones de moléculas de longitud, bastante distancia como para contener muchos genes.

La región anulada en el cromosoma 15 se sabe que contiene genes que están activados o desactivados dependiendo del origen materno o paterno del cromosoma (el cromosoma 15 heredado de la madre tiene el gen activado pero el mismo gen heredado del padre está desactivado). Dado que las delecciones vistas en SA sólo ocurren en el cromosoma 15 heredado de la madre, se cree que el gen sólo se activa en el cromosoma materno. Ninguno de los genes del SA ha sido aislado todavía aunque esto puede ocurrir pronto. La delección en genes que están activados y que son de origen paterno se sabe que causan otro desorden de retraso mental conocido como SPW. Los genes de PWS realmente se localizan cerca del gen SA, pero son diferentes. Han sido identificados dos mecanismos genéticos a través de los cuales el gen de SA puede ser heredado de la madre: mutaciones en la región del centro de control de "Imprinting" (lugar donde se activan los genes maternos) y mutaciones en los genes: denominado "ubiquitin-protein ligase" E3A (UBE3A) y ATP10A.

El homólogo humano para el ratón ojos-rosados (p locus) se encontró al equivalente del locus D15S12 que mapea para la región de delección de SPW/SA. (Rinchik y cols 1993). Mutaciones en ambas copias del gen P fueron encontrados en un paciente con albinismo oculocutáneo tipo II, y sugiere la delección de la copia 1 de este gen es la causa de la hipopigmentación en SPW y SA.<sup>32</sup>

El gen SNRPN demostrado por reacción de cadena de la polimerasa fue expresado en individuos normales y con SA, pero no en fibroblastos de pacientes con SPW que presentan delección o disomía materna (Glenn y cols 1993). Mutilaciones específicas de ADN se identificaron en el gen de SNRPN. Reed y Leff (1994), mostraron que tanto en los humanos como en los ratones, hay una estampa materna de SNRPN, y apoyando la hipótesis de que la ausencia paterna de SNRPN es responsable del fenotipo de SPW. En 2 pacientes con SPW sin delección del cromosoma 15q detectable citogenéticamente, Ishikawa y cols (1996) demostraron delección en el SNRPN por FISH.<sup>32</sup>

SPW y SA son fenotípicamente diferentes, asociados con anomalías (usualmente delecciones) de un nido o genes en el cromosoma humano 15q11-q13 que entre otras cosas tienen problemas de conducta alimenticia. La regulación de los genes en el dominio en ambos síndromes ha sido estudiada en detalle en humanos y ratones. La región que comprende estos dominios (figura 1) dependiendo de las delecciones causa uno u otro síndrome. En la región distal hay dos genes relacionados con SA: UBE3A (antes se pensaba que era el único responsable) y ATP10A, ambos expresados por la madre (los cromosomas paternos son silenciados) en el cerebro. El dominio más grande y proximal en SPW involucra cinco dominios paternos expresados (maternos silenciados).

### **Perinatal.**

No todas las manifestaciones están presentes al momento del nacimiento y muchas de ellas ceden espontáneamente de manera parcial o total conforme avanza la edad, aunque usualmente son profundamente hipotónicos, lo que puede ser causa de asfixia e hiporreflexia.

El crecimiento de estos niños se caracteriza por un retraso de crecimiento intrauterino moderado (en promedio -1DE) pero también por retraso en el crecimiento posnatal; 34% de los pacientes son prematuros y los que nacen a

término presentan peso bajo, que en 41% de los casos es inferior a 2.5 kg en ambos sexos, lo que corresponde a -0.87 DE para los varones y -1.17 DE en la niñas (media de 2950 g con un rango de 2200 a 3600 g), sin que existan diferencias en función de la alteración genética que presentan. Aunque cuando se estudia sólo a los que nacieron a término, los que presentan una delección paterna tienen menor longitud que los que no tienen delección.<sup>31</sup>

La madre puede notar disminución de los movimientos fetales a partir del tercer trimestre del embarazo, que predispone a una presentación pélvica del producto al momento del parto el cual se presenta antes de las 37 semanas de gestación en 26% de los casos. Al nacimiento se puede ya observar una hipotonía axial intensa, que afecta particularmente al cuello, con llanto ausente o de baja intensidad y duración acortada.

Existen problemas para la succión y deglución; el fenotipo muestra una nariz angosta y aquilina, frente prominente con estrechamiento bifrontal hendiduras palpebrales almendradas, mejías llenas, disminución de la actividad mímica por hipotonía y boca en carpa. Los varones tienen escroto hipoplásico con criptorquidia y pene pequeño pero no delgado, en tanto que en las niñas se observa hipoplasia de labios menores.<sup>31,32</sup>

## **Infancia.**

Durante el primer año de vida los pacientes muestran una velocidad de ganancia de peso y talla menores a las esperadas en comparación con una población sana, a pesar de lo cual existe una desproporción entre el contenido de grasa y de masa magra (MM). Además presentan manos pequeñas con dedos delicados y pies pequeños (acromicria), hallazgos que correlacionan muy bien con su talla pero no con su edad cronológica, y el tamaño de los pies tiende a ser menor que el de las manos.<sup>32</sup>

Aunque un estudio realizado por Hudgins y cols (1998) en 10 sujetos afro-americanos con SPW, plantearon que los hallazgos clínicos eran diferentes en estos pacientes comparados con sujetos blancos. El crecimiento se ve menos afectado, las manos y pies usualmente tienen tamaño normal, y las fascias son atípicas, como resultado pueden dejar de ser diagnosticados en esta población.<sup>31</sup>

La aparición de la sonrisa espontánea se encuentra retrasada con una media de presentación a las 10 semanas de vida extrauterina, y se acompaña de hipotonía marcada con atraso en la aparición de los movimientos gruesos, si el paciente no es sometido a un programa específico de estimulación verbal y motriz.

La mayoría de los varones presenta criptorquidia bilateral por lo que debe evaluarse el uso de 1,000 unidades de gonadotropina coriónica humana por vía intramuscular dos veces a la semana durante tres semanas, con la finalidad primaria de promover el descenso testicular pero que de manera secundaria mejora el volumen del pene.

Entre el año y los tres años de edad los niños son hipotónicos y pueden presentar falla para el medro como resultados de reflejos débiles de succión y deglución; sin embargo, a pesar de la deficiencia en la ganancia de peso que se observa en los primeros dos años de vida, la cantidad de grasa determinada por psicometría se encuentra elevada, sugiriendo que antes del desarrollo de la obesidad ya se encuentran presentes alteraciones en la regulación de la composición corporal. Entre los 2 y 4 años de edad a pesar de persistir la hipotonía se desarrolla una hiperfagia notoria que da origen a una obesidad progresiva acompañada o incluso precedida por disminución significativa de la masa muscular que ocasiona un decremento de casi 60% de la energía gastada durante el reposo.

La edad media para sentarse sin apoyo es a los 12 meses (seis a 24 meses), y para caminar a los 24 meses (14 a 54 meses).

El lenguaje se encuentra retrasado, las primeras palabras suelen pronunciarse entre los 18 meses y los cinco años de edad, con una media de tres años. La hipotonía hace que la voz sea característicamente débil y nasal, debido a la laxitud del paladar blando.

La hiperfagia empieza a hacerse manifiesta desde los 24 meses de vida, debido a fallas en los mecanismos hipotalámicos que controlan la saciedad, y debido a la combinación de aumento en las calorías ingeridas y a que las necesidades energéticas de los pacientes con SPW son menores a las de la población general, se inicia un incremento excesivo de peso que aumenta de manera significativa el contenido de masa grasa. Generalmente a partir de esta edad la velocidad de crecimiento se normaliza, pero nunca se logra un avance proporcional entre la estatura y el peso, y debido a la falta de crecimiento asociado con la pubertad, la estatura final se encuentra disminuida.

Las recomendaciones alimentarias para niños con SPW son diferentes a las de los niños normales y deben calcularse con base en la estatura alcanzada, independientemente del peso y la edad del paciente: 10 a 11 kcal/cm/día, en comparación con 11 a 14 kcal/cm/día en niños normales.

De manera independiente, los niveles de oxitocina se encuentran muy bajos y los de grelina (es un polipéptido de 28 aminoácidos reconocido como un ligando endógeno del receptor secretagogo de la HC, participa en la regulación del crecimiento por sus efectos somatotrópicos, lipogénicos y orexigénicos) anormalmente elevados para el grado de sobrepeso de los pacientes, lo que representa una relación inversa a lo observado en pacientes con obesidad no genética secundaria a exceso de consumo calórico (en los que la oxitocina está elevada y la grelina baja), por lo que se piensa que este balance antifisiológico pudiera jugar un papel en la etiología de la obesidad de los pacientes con SPW



De los tres a los cinco años mejora el tono muscular y se desarrolla el lenguaje. Los berrinches se vuelven más frecuentes habitualmente asociados a la solicitud de una mayor cantidad de comida que las que se les proporciona, y la conducta empieza a obsesiva.

La velocidad de crecimiento guarda una relación directamente proporcional al peso, de tal manera que los pacientes con peso bien controlado muestran una talla casi siempre por debajo de centila 3 poblacional, con velocidad de crecimiento inferior a la centila 10, pero si existe sobrepeso la velocidad de crecimiento tiende a situarse por arriba de la centila 25.

De los cinco a los doce años el perfil cognoscitivo de los pacientes con SPW es complejo. El coeficiente intelectual tiende a situarse alrededor de los 70 puntos, lo que los clasifica como limitrofes; sin embargo la capacidad de lectura y comprensión así como la memoria a largo plazo y la organización perceptual son por lo general adecuadas, y son especialmente hábiles para la realización de tareas visoespaciales como por ejemplo el armado de rompecabezas, colorear dibujos y los juegos electrónicos.

MacMillan y cols (1972) describieron dos niñas con hallazgos clínicos de SPW que adicionalmente mostraron pubertad precoz. Ellos sugirieron que es una variante, y que las anomalías hipotalámicas eran responsables de este trastorno.

Los pacientes tienden a ser relativamente insensibles al dolor (incluyendo el que se les produce al obtener muestras sanguíneas).<sup>32</sup>

Pero existen problemas para adaptarse a un sistema educativo tradicional, ya que tienen trastornos en el comportamiento social, un pensamiento concreto y muy rígido que les dificulta pasar de un tema a otro y retraso en la expresión del pensamiento. La habilidad verbal es mejor en individuos afectados por disomía materna que por aquellos con delección paterna.



Si el paciente desarrolla obesidad, se observa no sólo un aumento de la masa grasa corporal, sino incluso disminución de la MM (determinado por plicometría y bioimpedancia). Es recomendable que los pacientes realicen ejercicio de intensidad moderada durante una a dos horas al día, y se deben restringir las horas dedicadas a actividades sedentarias como ver televisión y usar la computadora.

Eiholzer y cols (1999) presentaron los datos del peso y la composición corporal en 13 sujetos sin sobrepeso y 10 sujetos obesos con SPW. Ambos grupos mostraron mayores desviaciones estándar en la medición de pliegues cutáneos, IMC e IMC relacionado con niveles de leptina, sugiriendo el aumento de la masa grasa corporal aún en pacientes sin obesidad. La producción de leptina aparentemente fue intacta. Los autores concluyeron que la composición corporal se ve afectada desde etapas tempranas mucho antes de que se desarrolle la obesidad.<sup>32</sup>

Van Mil y cols (2001) compararon la composición corporal de 17 pacientes con SPW y 17 sujetos obesos controles comparados por género y edad ósea. En los sujetos con SPW, la adiposidad se asoció con disminución en la masa grasa libre y aumento en la relación de agua extra-intracelular. Ambos hallazgos se relacionaron con la función de la hormona de crecimiento y la actividad física. La densidad mineral ósea (DMO) especialmente en las extremidades tiende a estar disminuida en los pacientes con SPW y se relaciona con la deficiencia de hormona de crecimiento.<sup>32</sup>

Gunay-Aygün y cols (2001) propusieron criterios para realizar estudios de ADN. Del nacimiento a los 2 años cualquier infante con hipotonía y pobre succión. De los 2 a los 6 años cualquier niño con hipotonía, historia de pobre succión y retraso global del desarrollo. De los 6 a los 12 años cualquier sujeto con historia de hipotonía, pobre succión, retraso en el desarrollo, y excesiva hambre con obesidad central debe ser estudiado en busca de delección en ADN para SPW.<sup>32</sup>

En este período se empieza a observar hipersomnolencia diurna hasta en 95% de los pacientes, así como períodos de apnea durante el sueño cuando existe obesidad, secundaria a una falla central en la regulación del ciclo respiratorio probablemente dependiente de la producción y respuesta a las orexinas en el área lateral del hipotálamo. Estos eventos se identifican porque disminuye la capacidad respiratoria en 65% y la capacidad de respuesta del centro de control de la temperatura a la hipercapnia y a la hipoxia se encuentra reducida notablemente.

### **Adolescencia y pubertad.**

De los 12 a los 18 años, esta fase es particularmente difícil, debido a que los niños no sólo tienen mayor oportunidad de ingerir alimentos. El valor promedio del índice de masa corporal se encuentra por lo general por arriba de lo expresado en la centila 95 por la población general, aunque existen diferencias poblacionales. Los berrinches son más frecuentes, intensos y difíciles de manejar debido a la masa corporal de los pacientes, y se empieza a evidenciar la tendencia a quedarse dormidos con extrema facilidad por disfunción del hipotálamo.

El desarrollo de la pubertad es diferente para cada género. Las niñas por lo general inician de manera espontánea el desarrollo mamario alrededor de los 13.5 años y alcanzan un estadio 5 de Tanner y Marshall a los 18 o 20 años, pero la mayoría de ellas presentan oligomenorrea o incluso amenorrea. Sin embargo en los varones es frecuente que el desarrollo espontáneo sólo sea suficiente para alcanzar un estadio genital 3, requiriéndose de la aplicación de testosterona para finalizar el desarrollo puberal y alcanzar un volumen adecuado del pene. Dado que la administración temprana (12 años) de andrógenos puede producir un empeoramiento de la agresividad, se recomienda iniciarla alrededor de los 15 años, administrando 50 o 100 mg de testosterona intramuscular cada seis semanas, lo que induce un desarrollo lento de las características sexuales secundarias, mejora la masa muscular y disminuye el comportamiento agresivo.

Tanto los varones como las mujeres muestran una menor velocidad de crecimiento durante el desarrollo de la pubertad de lo observado en población normal, por lo que el pronóstico de estatura final disminuye significativamente.

En la vida adulta, la mayoría de los pacientes fallece en los primeros 40 años de vida debido a que la asociación de la obesidad, masa muscular disminuida e hipotonía, hiperinsomnia y tendencia a la hipoventilación produce un aumento de la morbilidad y mortalidad por falla cardíaca, respiratoria o ambas, a lo que hay que agregar que cuando la obesidad es grave tienden a desarrollar diabetes mellitus tipo 2, condición que se ve afectada y a la vez predispone a sepsis por infección bacteriana de las lesiones de piel que ellos mismos se ocasionan por el rascado constante.

Individuos con SPW manifiestan trastornos severos de comportamiento de rascado obsesivo de su cuerpo. Bharcava y Cols (1996), describieron 3 pacientes adolescentes en quienes su comportamiento obsesivo de rascado anal resultó en hemorragias gastrointestinales inferiores y enfermedades ano-rectales. El reconocimiento de este comportamiento es importante para evitar diagnósticos erróneos de enfermedad de colon irritable.

El manejo de la diabetes mellitus debe incluir la reducción de peso y uso de agentes hipoglucemiantes orales. Cuando es necesario utilizar insulina subcutánea, deben vigilarse estrechamente los sitios de aplicación y dar manejo rápido y oportuno a las infecciones bacterianas que se presenten.

El comportamiento obsesivo y ocasionalmente agresivo continúa durante la vida adulta, pero los berrinches y la violencia disminuyen notablemente en esta etapa, particularmente en las mujeres, por lo que los trastornos psiquiátricos como depresión, trastornos bipolares de afecto, neurosis obsesivo-compulsiva y la psicosis son raros. Sin embargo, cuando el comportamiento agresivo requiere manejo farmacológico se recomienda utilizar fenotiacinas o bien inhibidores

selectivos de la recaptura de serotonina para el manejo de estados obsesivo-depresivos y de ansiedad.

Olander y cols (2000) planteó la ocurrencia de tres fenotipos de sujetos con SPW: pacientes con deleciones paternas tienen el fenotipo característico; pacientes con disomía uniparental materna tienen un fenotipo menos característico con un mejor desarrollo cognitivo; y pacientes con disomía uniparental materna y mosaicismo de trisomía 15 tienen el fenotipo más severo con una alta incidencia de enfermedades cardíacas. Ellos describieron un paciente con este fenotipo más severo.<sup>32</sup>

Cerca de 25 pacientes con SPW de 18 años o más, estudiados por Boer y cols (2002), encontraron que 7 (28%) tenían defectos afectivos severos con hallazgos psicóticos, con una media de inicio de los síntomas de 26 años. Los 7 sujetos afectados, todos mayores de 28 años su genotipo fue: 5 con disomías maternas, 1 con deleción del cromosoma 15 y 1 con un centro de mutación de estampado en el mismo cromosoma. Ellos postularon que en el SPW, un patrón de expresión anormal de una estampa de gen sexo-específico en el cromosoma 15 es asociado con trastornos psicóticos temprano en la vida adulta.<sup>32</sup>

Vogels y cols (2004) detallaron las manifestaciones psicopatológicas de 6 adultos con SPW y tuvieron historia de episodios psicóticos. La historia de estos episodios fueron tempranamente y de forma aguda, síntomas polimorfos con cambios de conducta, hospitalización psiquiátrica, con factores estresantes precipitantes y una fase prodrómica de síntomas fisiológicos.

Para evaluar el riesgo de cáncer en pacientes con SPW, Davies y cols (2003) realizaron un cuestionario de sobrevivencia, comparando los casos con la población estadounidense en general basado en el programa SEER. La media de edad de los 1,024 pacientes con SPW fue de 19.0 años (rango 0.1-63 años) con 2 años más de los 50 años. La proporción de los observados (8) a lo esperado (4.8)

de cáncer fue de 1.67 ( $p=0.1610$ ; 95% CI=0.72-3.28). 3 leucemias mieloides fueron confirmadas, resultando en un índice de observado-esperado de 40.18 ( $p=0.0001$ ; 95% CI=8.0-117). Los autores especularon que el gen con la región 15q11-q13 puede estar involucrado en la biología de la leucemia mieloide o en las manifestaciones secundarias del SPW, como obesidad y puede estar asociado con el aumento de riesgo en ciertos cánceres.<sup>32</sup>

Los pacientes rara vez sobreviven más allá de los 25 a 30 años de edad, las causas de muerte están asociadas a diabetes y falla cardíaca. Sin embargo el control estricto del peso permite la reducción en estas dos morbilidades y la sobrevida se ve ligeramente o no reducida.<sup>32</sup>

## **CRECIMIENTO.**

Los pacientes presentan una secreción espontánea disminuida de HC cuando se analizan períodos de 24 horas como sólo nocturnos, así como una respuesta secretora hipofisaria subnormal o incluso ausente de HC cuando se les realiza pruebas fisiológicas y farmacológicas de estimulación con insulina, arginina, clonidina, l-dopa y GHRH (factor liberador de HC), asociadas a valores bajos del factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1), del factor de crecimiento tipo insulina-2 (IGF-2) y de la proteína transportadora 3 de IGF-1 (IGFBP-3), lo que aunado a un aumento de grasa corporal que se distribuye preferentemente en abdomen, disminución de la masa muscular, estatura no sólo menor a la esperada para las característica epigenéticas sino casi siempre de la media poblacional, sugiere tanto clínica como bioquímicamente que cursan con una deficiencia parcial de hormona de crecimiento y que permite distinguirlos de otras causas de obesidad.

A diferencia de lo observado en pacientes obesos, los niños con SPW tienen evidencias de que presentan una deficiencia absoluta o relativa de hormona de crecimiento, por ejemplo mantienen una velocidad de crecimiento baja, una



progresión lenta de la maduración esquelética y concentraciones de insulina inicialmente normales pero que luego aumentan significativamente en las etapas de ganancia rápida de peso, en contraste con lo que sucede en los pacientes obesos que crecen y maduran a mayor velocidad y muestran hiperinsulinemia en comparación con sus hermanos no obesos.

Debido a que en otras formas de obesidad infantil los valores de IGF-1 pueden ser normales a pesar de que la secreción de hormona de crecimiento inducida por estímulos fisiológicos y farmacológicos es baja, algunos autores han propuesto que los pacientes con SPW pueden tener dos o más mecanismos involucrados en la disfunción del sistema de la hormona de crecimiento, y ser compartidos con alteraciones del sistema de regulación del apetito, ya que los estudios histológicos y de imágenes del hipotálamo han demostrado una disminución en el tamaño del núcleo paraventricular y del contenido de oxitocina en sus neuronas; menor número de neuronas hipotalámicas productoras de la hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento (GHRH); alteraciones en la regulación de la secreción del neuropéptido Y.

El crecimiento prenatal no parece estar influido por el genotipo y por lo general no se encuentra afectado, ya que al nacimiento la mayoría de los niños presentan una longitud normal que como grupo corresponde a  $-0.23$  DE para los varones y  $-0.53$  DE para las niñas con respecto a lo expresado por niños sanos, aunque un estudio multinacional reporta una longitud al nacimiento  $3.6$  cm y  $4.75$  menor a la observada en población sana, en mujeres y varones, respectivamente.

31

Nagai y cols (2000) reportaron curvas de crecimiento estándar para peso y talla en niños japoneses con SPW. No se observaron diferencias en la talla entre aquellos con o sin delección del cromosoma 15.<sup>32</sup>



En los primeros meses de vida extrauterina la velocidad de los niños disminuye notablemente comparada con la de una población sana, y como resultado de ello 50% de los pacientes entre los 12 y 36 meses se encuentra con una talla inferior a la expresada en la centila 3 de acuerdo a una población general de acuerdo a la edad cronológica. Si bien la velocidad de crecimiento tiende a normalizarse a partir de los tres años de edad y hasta el inicio de la pubertad, la mitad de los pacientes expresan una estatura que se encuentra por debajo de la centila 50 y la mitad restante tiene una estatura por debajo de la centila 3 poblacional.

El brote de crecimiento de la pubertad se encuentra ausente o es muy reducido, por lo que en la mayoría de las niñas a partir de los 11 años y en los varones a partir de los 14 años, la estatura se aleja progresivamente a las curvas poblacionales, de tal manera que al alcanzar el término del período de crecimiento 95% de los pacientes se encuentra por debajo de la centila 5 poblacional, a pesar de que debido a que el cierre de los cartílagos de crecimiento se encuentra retrasado por el hipogonadismo, los pacientes con SPW tienden a crecer hasta más allá de los 20 años.

#### **SINDROME TIPO PRADER-WILLI ASOCIADO A CROMOSOMA 6.**

Fryns y cols (1986) describieron una niña de 8 meses de edad con una translocación autonómica de novo 5q/6q y como resultado pérdida de la parte distal del brazo largo del cromosoma 6 (6q23.3). Las manifestaciones clínicas incluyen facies anormal con puente nasal amplio y ancho, nariz pequeña, epicanto bilateral, fisuras palpebrales estrechas, orejas pequeñas antevertidas y boca pequeña. Otros hallazgos incluyen obesidad truncal, manos y pies pequeños y desarrollo psicomotor retrasado, se sospechó SPW inicialmente.<sup>32</sup>

Villa y cols (1995) a su vez reportaron un niño de 23 meses de edad con retraso mental y psicomotor, con anomalías craneofaciales, y obesidad que

tuvo una deleción intersticial de novo del cromosoma 6q16.2-q21. Los autores notaron similitudes en el fenotipo del SPW. En un niño con hallazgos clínicos similares al SPW pero con un cromosoma 15 normal, Stein y cols (1996) encontraron una deleción intersticial de novo del 6q22.2-q23.1, el niño mostró retraso en el desarrollo, hipotonía, convulsiones, comportamiento hiperactivo, una válvula aórtica bicúspide con estenosis aórtica leve, manos y pies pequeños, hipogonadismo y obesidad desde los 4 años de edad. En un hombre de 38 años con un retraso intelectual de moderado a severo, talla baja, manos y pies pequeños, boca pequeña y obesidad, Smith y cols (1999) encontraron una duplicación de 6q24.3-q27 los autores notaron que el fenotipo mostraba similitudes con SPW.

Lo revisado por Gilhuis y cols (2000), varios pacientes obesos con alteraciones citogenéticas en la misma región 6q; todos tenían en común algunos hallazgos clínicos de SPW como obesidad, hipotonía y retraso mental. Sin embargo su comportamiento, características faciales y anomalías neurológicas adicionales y la carencia de cambios citogenéticos de mutaciones de estampa en el cromosoma 15, claramente distinguió el fenotipo tipo SPW de los pacientes con SPW.<sup>32</sup>

Holder y cols (2000) estudiaron a una niña con desarrollo temprano de obesidad y una translocación balanceada entre 1p22.1 y 6q16.2. a los 67 meses de edad, ella pesaba 47.5 kg (+9.3 DE) y medía 127.2 (+3.2 DE); su peso para la talla era de +6.3 DE. La niña mostraba un apetito voraz y agresivo, y la obesidad se pensó era secundaria a la elevada ingesta calórica, y su medición de quema de calorías en reposo fue normal. Sin embargo los autores notaron que aparte de su obesidad, no había otros hallazgos sugestivos de SPW. El análisis genético de la región del cromosoma 6 mostró trastornos en la translocación del gen SIM1. Holder y cols (2000) hipotizaron la haploinsuficiencia del gen SIM1 y que era el responsable de la obesidad. En un niño con un fenotipo tipo SPW, Faivre y cols (2002) identificaron una deleción en el cromosoma 6q16.1-q21. Retraso de

crecimiento intrauterino, oligohidramnios y pie izquierdo deforme se notaron desde el tercer trimestre de gestación. Más tarde obesidad generalizada, hallazgos faciales dismórficos leves, manos y pies pequeños y retraso mental fueron observados. El análisis molecular mostró la delección era de origen paterno y del gen SIM1.

## **USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO.**

Desde 1971 se inició el tratamiento de niños con SPW con HC crecimiento biosintética, y a partir del año 2000 ésta fue recomendada por los organismos reguladores de salud y uso de medicamentos en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de los pacientes con el síndrome.

Los efectos del tratamiento con HC son: aceleración de la velocidad de crecimiento con optimización de la talla final, aumento de la densidad mineral ósea, aumento de la masa grasa y mejoramiento de la fuerza y función muscular, y una discreta disminución de peso.

Los efectos de la administración de HC en niños con SPW han recibido muy poca atención en estudios publicados, solo unos pocos reportes.

La morbilidad y mortalidad son altas, probablemente como resultado de la obesidad marcada. Muchos pacientes tienen capacidad reducida de secreción de HC e hipogonadismo hipogonadotrópico, sugiriendo disfunción hipotalámica-hipofisaria. Reemplazo de HC u hormonas sexuales puede ser beneficioso en pacientes con SPW y muchos estudios clínicos han evaluado en la actualidad la terapia con HC en niños afectados. Los resultados del tratamiento con HC han mostrado mejoría en el crecimiento, aumento de la masa muscular y reducción en la masa grasa. Hay algunas evidencias de mejoría en la función respiratoria y actividad física. Los beneficios a largo plazo del tratamiento con HC a largo plazo, aún están por establecerse. En forma similar el rol del reemplazo con hormonas sexuales necesita clarificarse. Hay pocos datos de su eficacia y efectos benéficos

potenciales. En resumen el SPW es una condición asociada con deficiencia en la secreción de HC e hipogonadismo. Tratamientos más activos de los trastornos endocrinológicos involucrados en este síndrome son necesarios para beneficiar a individuos afectados.<sup>21</sup>

Mientras la longitud al nacimiento es normal o ligeramente más baja de lo normal, la velocidad de crecimiento en la infancia es menor. El niño es más bajo alrededor del primer año de vida y permanece más bajo a través de la infancia (desviación estándar promedio alrededor de -2). Notablemente no hay una mejoría en la velocidad de crecimiento a pesar de las grandes cantidades de calorías y aporte energético que tienen estos pacientes severamente obesos, en contraste con los niños con obesidad leve. En la adolescencia la velocidad de crecimiento disminuye como resultado de ausencia del pico puberal normal. Sujetos con SPW, la talla final de los pacientes es de 147 cm. en el Reino Unido (-2.8SD) para las niñas y 155 cm. (-3.2 SD) para los niños.

En la obesidad simple la masa grasa (MG) está aumentada, mientras la masa grasa libre (MGL) es normal o aumentada. En el SPW, la composición corporal es inusual con MGL disminuida y aumento de la MG, aún en sujetos delgados. Además la densidad mineral ósea es menor que en sujetos con obesidad simple. Aún en la infancia donde la masa corporal es baja, el contenido de grasa es relativamente alto. La utilización de energía está reducida, particularmente atribuible a la reducción de la MGL. El requerimiento de energía por unidad de peso corporal es menor en sujetos con SPW que en los sujetos controles, y esto debe tomarse en cuenta al momento de calcular la ingesta calórica diaria.

En 1991 Angulo y cols encontraron una amplia variación de secreción de HC en respuesta a tres estímulos diferentes, de disminuído a normal, además se midió secreción espontánea en todos los sujetos. En un grupo de estudio similar en 1996, niveles subóptimos de HC fueron reportados en 40 de 44 sujetos, con



edades entre 2 y 16 años en respuesta a dos estímulos diferentes, mientras 17 sujetos tuvieron niveles normales en respuesta al menos de un estímulo. Como en el estudio de 1991 se midieron concentraciones de HC de 24 horas en todos los sujetos. En contraste, Corrias y cols mostraron una mayor respuesta de liberación de HC con la prueba de (GHRH) + piridostigmina o GHRH + arginina y sugiere que este último sería la prueba de elección para medir la respuesta de los somatotropos y disminuir los falsos positivos en sujetos con SPW. Los resultados de este estudio y aquellos de Angulo y colaboradores son consistentes en que el hipotálamo es el sitio de la disfunción.<sup>15</sup>

Niveles de factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) fueron evaluados en cinco estudios pero con variaciones considerables entre los individuos en cuatro de ellos. Pero estos datos son difíciles de interpretar por las diferencias de los ensayos con los que se midieron en los rangos de referencias en los diferentes centros.

Se sabe que niños con obesidad simple la secreción espontánea y estimulada de HC está alterada, aunque los niveles de IGF-1 son normales. ¿Es posible entonces que la deficiencia de HC vista en pacientes con SPW sea secundaria a la obesidad? Corrias y cols reportaron que en respuesta a tres estímulos, niveles de HC fueron más bajos en 43 sujetos de SPW (36 obesos y 7 con peso normal) comparado con 25 niños normales con talla baja pero similar en 24 niños con obesidad simple.

Morfología de la pituitaria en sujetos con SPW ha sido examinada con resonancia magnética nuclear (RMN) como una medición indirecta de la función de la HC, ya que los somatotropos forman el 50% de la masa de la adenohipófisis. Millar y cols no encontraron diferencias en el tamaño de la adenohipófisis en 15 sujetos con SPW en comparación con sujetos normales controles o niños con deficiencia de HC aislada. Sin embargo en cuatro pacientes el brillo de la pituitaria posterior fue pequeño o ausente, reflejando alteraciones fisiológicas del

hipotálamo. Doce de los 16 sujetos con SPW descritos por Grugni y cols se les realizó RMN. En contraste con el grupo de Millar todos tuvieron anomalías en la adenohipófisis incluyendo nueve con un lóbulo anterior pequeño y dos con silla turca vacía.

La combinación de talla baja, velocidad de crecimiento alterada por la obesidad, y niveles bajos reportados de IGF-1 proveen evidencia que los niveles bajos de HC observados reflejan problemas en la secreción de HC por alteración hipotálamo-hipofisario, más que un artefacto relacionado con la obesidad. Sin embargo los niveles normales de HC/ ó IGF-1 son morfológicamente normales en la pituitaria anterior visto en algunos pacientes en algunos estudios indican que la deficiencia clásica de HC no es un hallazgo constante.

#### EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

Dada la incierta eficacia a largo plazo de la hormona de crecimiento como un agente promotor de crecimiento en el SPW, los potenciales beneficios metabólicos de tratamiento pueden proveer mejor justificación para su uso en esta condición.

A pesar de que Lindaren y Ritzen mostraron una disminución dramática en el índice de masa corporal (IMC) durante el primer año de terapia. Pero posteriormente el IMC aumenta durante los seis meses siguientes sin tratamiento y se estabiliza seguido de la reintroducción de HC. Sin embargo dos pacientes en estas series desarrollaron diabetes Mellitus no-insulinodependiente en asociación con la rápida ganancia de peso, y el tratamiento posterior con HC resultó en la normalización de la homeostasis de la glucosa.<sup>21</sup>

Eiholzer y Allemand tuvieron resultados similares reportando normalización del peso y la talla en su grupo de pacientes tratados con HC durante los primeros



2-3 años de tratamiento, la composición corporal permaneció igual. Tauber y cols encontraron pequeños cambios en las desviaciones estándar del peso en sus 14 pacientes tratados, donde el IMC mejoró sus DE inicial 2.2 a 1.7.<sup>21</sup>

Myers y cols estudiaron 35 sujetos con SPW y mostraron una notable disminución de la grasa corporal durante los primeros años de tratamiento de 46.4 % a 38.9%, sin reducción en dos años. La MM corporal, sin embargo muestra un aumento a través de un período de dos años. La longitud muscular y la agilidad también aumentaron en el grupo tratado después de un año de terapia y se mantuvieron por dos años. Los padres reportaron un aumento de la habilidad física, tolerancia al ejercicio y adquisición de nuevas habilidades motoras.<sup>21</sup>

Se han identificado los efectos benéficos en la composición corporal con el uso de HC en los pacientes con SPW. Sin embargo, aún no está muy claro si estos cambios pueden mantenerse por largo tiempo o si se puede llegar a normalizar la composición corporal.<sup>15</sup>

En los pacientes con SPW se ha utilizado la energía de doble absorción de rayos X (DXA) como el estándar de oro para estimar la composición corporal en este tipo de pacientes, porque permite medir diferentes regiones del cuerpo, grasa, hueso y éstas pueden ser directamente visualizadas y calculadas; sin embargo una de sus limitaciones es que el tejido muscular sólo puede ser calculado indirectamente como "masa magra", parámetro que comprende componentes celulares y acuosos.<sup>15</sup>

A pesar de sus limitaciones inherentes propias de cada método como son el DXA, el análisis de impedancia bioeléctrica (que separa la masa grasa libre de la masa grasa) y la medición de pliegues; estas tres técnicas y la relación peso para talla, confirmaron consistentemente las distintas diferencias en la composición corporal de los pacientes con SPW comparado con sujetos sanos controles.

En tres estudios que involucraron sujetos jóvenes afectados con esta condición el porcentaje de IMC promedio fue de 42% [n= 14(28)], 51% [n=5(29), y 47% [n=27(15)]. En contraste con 403 individuos holandeses sanos con edades entre los 4 y 20 años, con porcentaje de IMC promedio de 11% en varones, 15.5% en niñas menores de 15 años, y 24% en mujeres mayores de 15 años. Resultados similares fueron reportados en Australia donde se estudiaron 265 sujetos sanos con edades entre los 4 y 26 años, con un porcentaje de IMC entre 4.8% y 34.1% (media 14.4%) masculinos y de 10.4% a 47.7% (media, 22.8%) en femeninos.<sup>15</sup>

Brambilla y cols usando DXA demostraron que los pacientes con SPW tuvieron un porcentaje menor de MM y una mayor cantidad de masa grasa (MG), comparados con individuos normales con peso adecuado o con aquellos con obesidad simple. El estudio también sugirió que la MM disminuye con la edad. Pacientes menores de 12 años con SPW tuvieron una MM entre 81 y 93%. Las extremidades parecen ser las más comprometidas. Además la densidad mineral ósea se encontró disminuida en estos pacientes comparado con sujetos con peso normal y obesos sanos.<sup>15</sup> Eiholzer y cols demostraron que aún en los primeros años de vida, niños con SPW tienen una MM anormalmente baja.

El porcentaje de MM bajo se asocia con aumento de la morbimortalidad prematura, la causa principal de esto se piensa es por la obesidad. Muchas de las complicaciones de la obesidad: incluyen diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, aterosclerosis, hiperlipidemia, compromiso de la función cardiopulmonar, alteraciones del sueño y problemas psicológicos como depresión y problemas de baja de autoestima. Individuos afectados tienen riesgo de desarrollar escoliosis y esto debe ser tomado en cuenta para el uso de la hormona de crecimiento. Arriba del 80% de los pacientes se han reportado con escoliosis de más de 10°, y 15-20% tienen escoliosis clínicamente significativa. Similarmente la incidencia de osteoporosis es mayor en pacientes con SPW, lo que reduce la secreción de HC y el hipogonadismo puede contribuir.<sup>15</sup>

A partir de 1993 la dosis utilizada de HC fue de por lo menos 0.7UI/kg/semana dividida en siete aplicaciones diarias, y en la actualidad un estudio multicéntrico (KIGS) tiene en observación a más de 350 pacientes. En todos los reportes la respuesta de los pacientes ha mostrado excelentes resultados, dentro de los que cabe destacar:

**TABLA 2. Efectos del uso de HC según base de datos de KIGS**

- Aumento de la velocidad de crecimiento de -1.9 a +6 DE con una media de +5.5 DE en el primer año de tratamiento.
- El uso de dosis más elevadas (1.4 U/Kg./semana, dividida en siete aplicaciones diarias), produce todavía mayor aceleración del crecimiento, con una velocidad de crecimiento que se modifica de -1.4 a +10.1 DE, lo que permite en un porcentaje significativo de los casos alcanzar una estatura normal entre los dos y los cinco años de tratamiento.
- Normalización de los valores de IGF-1 y de IGFBP-3 en los primeros 2 meses de tratamiento.
- Progresión normal de la edad ósea durante todo el tratamiento.
- Aumento promedio de 19% en la densidad mineral ósea en el primer año de tratamiento.
- Disminución media del 20% en la masa grasa en los dos primeros años de tratamiento, con una respuesta más acentuada en pacientes peripuberales que en prepuberales.
- Aumento progresivo del nivel de actividad física y del rendimiento muscular.
- Disminución del colesterol-LDL y discreto aumento de colesterol-HDL.
- Aumento de hasta 60% en la frecuencia respiratoria y en la sensibilidad del control central de la respiración a las concentraciones de bióxido de carbono.
- La incidencia de diabetes mellitus es similar a la observada en grupos no tratados (0.36%); sin embargo, dado el aumento producido en los niveles de insulina con el uso de hormona de crecimiento, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.
- La incidencia de escoliosis y la progresión de la misma es similar a la reportada en grupos no tratados (80% con desviaciones mayores de 10° y 15 a 20% con

escoliosis clínica), pero dada la aceleración del crecimiento producida por la hormona de crecimiento, los pacientes deben ser analizados por lo menos tres veces al año.

- No se ha informado de ningún caso en el que haya aparecido una neoplasia maligna.
- No hay diferencia en la respuesta entre individuos con delección del cromosoma 15 y aquellos con disomía uniparental.

En pacientes con período de apnea durante el sueño y obesidad grave, se ha informado empeoramiento de las alteraciones respiratorias de manera significativa, que puede producir episodios de ahogamiento e incluso la muerte de 2.5% de ellos, particularmente en los varones, a dosis tan bajas como 0.12 mg/kg/sem (0.36U/kg/semana), por lo que se aconseja evaluar la realización de adenoidectomía en todos los casos antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento, y disminuir la dosis a 0.06 mg/kg/semana con buenos resultados.<sup>30</sup>

El índice apnea-hipopnea (normal de 0-1/h) fue debido a apneas centrales y que el tratamiento con hormona de crecimiento en este estudio no agravó las alteraciones respiratorias del sueño en pacientes jóvenes con SPW, aunque si se documentó una mayor predisposición a apneas obstructivas en pacientes con SPW obesos, que en aquellos delgados; así como la muerte súbita asociada a infecciones de las vías aéreas inferiores y no así al uso de hormona de crecimiento.<sup>28</sup>

El almacenamiento de energía en forma de triglicéridos es una función clave del tejido adiposo. El componente de los ácidos grasos para ser almacenados como triglicéridos está dado predominantemente por las lipoproteínas circulantes, donde componentes de glicerol fosfato se obtiene del metabolismo de la glucosa. La incorporación de la glucosa en lípidos (lipogénesis) está aumentada por la insulina; este efecto es debido a la combinación de la estimulación del transportador de glucosa y el metabolismo de la glucosa.<sup>27</sup>

La glucosa se transporta a través de la membrana del adipocito por una familia de transportadores de glucosa de membrana. Los adipocitos expresan transportadores de glucosa tipo 1 (GLUT 1) y tipo 4 (GLUT 4). Casi todo el GLUT 4 está presente en compartimentos intracelulares durante el estado basal, donde una porción significativa de GLUT 1 se encuentra en la membrana plasmática contribuyendo al transporte basal. La insulina induce una redistribución de GLUT 4 a la superficie celular resultando en un aumento de los transportadores de glucosa.

Se han estudiado los efectos de la HC en el metabolismo de los carbohidratos en niños con talla baja. Clínicamente no ha habido mayores diferencias en la tolerancia a la glucosa durante el tratamiento con hormona de crecimiento en los niños con talla baja con o sin deficiencia de hormona de crecimiento, niñas con síndrome de Turner, y adultos con deficiencia de hormona de crecimiento. En los adipocitos aislados, la hormona de crecimiento directa o indirectamente produce una variedad amplia de efectos. Efecto antilipolítico tipo insulina de forma transitoria y puede inducir sensibilidad a la insulina en ratas hipofisectomizadas. La hormona de crecimiento también tiene un efecto lipolítico en la mayoría de especies, incluyendo al hombre y puede inducir resistencia a la insulina. La exposición crónica de HC *in Vitro* (células derivadas de adipocitos 3T3-F442A) y en vivo (adipocitos de ratas) disminuye los transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT4 presente en la membrana plasmática de los adipocitos.

El riesgo de intolerancia a la glucosa durante el tratamiento con hormona de crecimiento puede ser mayor en niños obesos con el SPW, que pueden presentar previamente resistencia a la insulina; sin embargo en el estudio realizado por Kamel y cols (1998) donde midieron el efecto del tratamiento con hormona de crecimiento y la acción de la insulina en adipocitos en niños con SPW, realizado en doce pacientes encontraron que el tratamiento con HC en estos niños resultó en una regulación a la alta de la lipogénesis inducida por la insulina en adipocitos



aislados, sin ningún efecto en la lipogénesis basal o inhibición inducida por la insulina de la lipólisis.<sup>27</sup>

Adiponectina que es una proteína derivada de los adipocitos recientemente descubierta; se encuentra aumentada en pacientes con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, sin embargo en un estudio realizado en 17 pacientes con SPW, 25 pacientes controles sanos y 34 adultos obesos, demostró que los niveles de adiponectina encontrados en los pacientes con el SPW tuvieron niveles mayores que los controles sanos, pero menores que los sujetos obesos y fueron independientes de los parámetros antropométricos, que fue interpretado por los autores que los pacientes con SPW no tienen síndrome metabólico con resistencia a la insulina.<sup>9</sup>

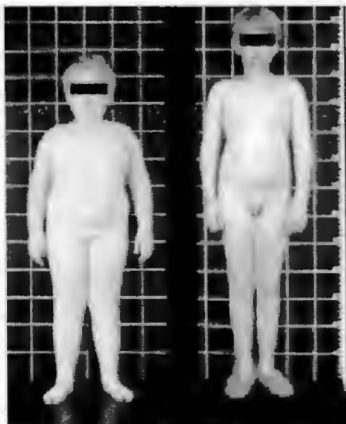
Adultos con el SPW tienen concentraciones séricas elevadas de grelina en ayuno, la cual se encuentra en concentraciones altas antes de las comidas y suprimidas después de comer. Grelina fue descrita originalmente como un potente secretagogo agonista del receptor de HC, y subsecuentemente se encontró que en dosis farmacológicas estimula el hambre y la ingesta de comida en roedores y humanos. Se ha postulado que las altas concentraciones plasmáticas de grelina en ayunas en individuos con SPW pueden contribuir a la ingesta elevada de comida y la obesidad mórbida asociada con este trastorno. Esta elevación de grelina sin embargo también puede deberse a un efecto compensatorio secundario a una retroalimentación por la disminución en los niveles de hormona de crecimiento. Si este tratamiento de retroalimentación existe, entonces el tratamiento con hormona de crecimiento disminuirá las concentraciones séricas de grelina.<sup>9</sup>

El SPW se caracteriza también por anomalías pulmonares, pobre calidad de sueño, comportamientos maladaptativos y disminución en el aprendizaje. Las anomalías pulmonares consisten en un patrón restrictivo ventilatorio como resultado de la debilidad de los músculos respiratorios, así como

una respuesta anormal a la hipoxia e hipercapnia. La mala calidad del sueño se debe a los episodios de apnea por hora de sueño, disminución del nadir de la saturación de oxígeno, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la respuesta respiratoria a la hipercapnia durante el sueño.<sup>22</sup>

Efectos adversos. Los niños tratados con hormona de crecimiento tienen un riesgo aumentado de escoliosis e intolerancia a la glucosa, aunque en los que se observó la escoliosis ya tenían previamente un grado leve de escoliosis, y ningún sujeto desarrolló un grado de escoliosis significativa (>20 grados) durante el tratamiento con hormona de crecimiento.<sup>22</sup>

**Figura 3. Niño con SPW antes y 12 meses después de tratamiento con HC.**



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se identificó la necesidad de analizar en forma sistemática la evidencia en relación al uso del tratamiento con HC en pacientes con SPW, con la finalidad de actualizar la literatura sobre este tema y evaluar su aplicación en un futuro en pacientes diagnosticados con este síndrome en el Instituto Nacional de Pediatría.

*TABLA 3. Formulación de pregunta de investigación*

Estructura PICO de la Pregunta de Investigación			
<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
Pacientes pediátricos con diagnóstico de SPW	Uso terapéutico de HC	Estudios comparativos sobre el uso de HC en SPW	Respuesta al tratamiento con HC y efectos adversos

## **OBJETIVOS**

1. Presentar la evidencia del tratamiento médico con el uso de HC en pacientes con Síndrome de Prader Willi.
2. Describir la respuesta al tratamiento médico con hormona de crecimiento de acuerdo a la edad de inicio y el tiempo de duración en los pacientes con Prader Willi.
3. Describir los efectos adversos del uso de HC encontrados o descritos para pacientes con Síndrome de Prader Willi.

## **MATERIAL Y METODOS**

Este estudio sigue la estructura de una revisión sistemática, sin serlo, pero es mejor que una revisión narrativa de la literatura. Servirá para evaluar la metodología desde el punto de vista cualitativo.

### **Diseño.**

#### Tipo de estudio

Revisión cualitativa de la literatura

#### Tipo de participante

Los pacientes de 0 a 32 años con diagnóstico de Síndrome de Prader Willi el cual se definió en base a estudios citogenéticos, cuadro clínico.

## Tipo de Intervención

### *a) Intervención a comparar:*

- Comparar el tratamiento médico según edad de inicio y duración.
- Comparar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento contra otros tratamientos o placebo.
- Comparar los efectos adversos del tratamiento con hormona de crecimiento.

### *b) Tratamiento: uso de hormona de crecimiento.*

## Tipos de medidas de resultado

Se incluyeron todos los estudios sobre uso de hormona de crecimiento en los pacientes con el Síndrome de Prader Willi que cumplieron con el objetivo de presentar las opciones terapéuticas, efectos adversos, así como su evolución y pronóstico de acuerdo a la edad de inicio del tratamiento en los pacientes y el tiempo de administración del medicamento.

Logrando establecer al final una revisión cualitativa de la literatura.

## Estrategia de Búsqueda

Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos de Internet: PubMed, Lilacs, Scielo, Artemisa, Cochrane, utilizando las palabras clave "growth hormone and Prader Willi syndrome",

Limites: Se limitó a humanos, idiomas inglés y español.

El gradiente científico de los artículos se clasificó de acuerdo al nivel de evidencia de Jovell.



## Métodos de revisión

Se realizó el cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección por dos revisores.

## Descripción de los estudios

Se encontraron en PubMed, 30 artículos, incluyéndose uso de HC en pacientes con síndrome de Prader Willi de cualquier edad. De estos se incluyeron todos, en la base de datos de crecimiento internacional de Pfizer (KIGS) se encontró un artículo. En Lilacs, Scielo y Artemisa no se encontraron artículos, en Cochrane 20 artículos, los cuales estaban incluidos a su vez en PubMed, obteniendo un total de 30 artículos sobre uso de HC en pacientes con Síndrome de Prader Willi.

### *Estudios excluidos:*

- Gilmour y cols. Hyperphagic short stature and Prader-Willi syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, genotypes and indices of stress; The British Journal of Psychiatry 2001; 179:129-137, por no usar el tratamiento con HC en los pacientes estudiados.

### *Estudios Incluidos*

Se incluyeron 30 estudios en esta revisión, además de la revisión del capítulo del libro: " Identificación y manejo del niño con talla baja" elaborado por el Dr. Raúl Calzada, Jefe del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

### *Calidad Metodológica*

Se incluyeron 30 estudios en esta revisión, y la revisión de un capítulo de un libro: con niveles de evidencia

I (Fuerte), 5 Metaanálisis

II (Adecuada), 13 ensayos clínicos aleatorizados

IV (Buena-regular), 6 ensayos clínicos no aleatorizados

VI (Regular) 1 estudio longitudinal,

VII (Regular) 1 de casos y controles,

VIII (Pobre), 2 series de casos y 2 reportes de caso,<sup>2</sup>

Teniendo un nivel de evidencia en conjunto adecuado clasificados según la escala de Jovell

# RESULTADOS

## DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

De los 30 estudios, los años de publicación van de 1990 al 2006, con el intervalo entre la realización y la publicación del estudio de 1 a 8 años y una media de 2.8 años. Los países en donde se realizaron fueron: USA 11, Dinamarca 4, Alemania 3, Suiza 2, Suecia 2, Italia 2, Holanda 2, Australia 1, México 1, Escocia 1, Canadá 1.

Veinte y ocho estudios fueron en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre tres meses y 18 años, sin predominio claro de algún sexo en todos los estudios. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SPW diagnosticado por estudios moleculares y el cuadro clínico. Dos estudios fueron realizados en adultos.

Carrel y cols escribieron 5 artículos en diferentes años, Eiholzer y cols reportaron 3 artículos, los demás reportaron 1 artículo cada uno.

En todos los estudios los pacientes tenían diagnóstico establecido del SPW por criterios clínicos de diagnóstico según la clasificación de Burman y estudios genéticos, con edad al diagnóstico entre cuatro meses y 32 años; y con una edad de inicio más temprana de HC al año de vida. No hubo diferencias significativas en alguno de los estudios reportados en cuanto al sexo que se afectó con mayor frecuencia.

El tamaño de la muestra incluida en todos los estudios fue muy variable, con la menor reportada de 6 pacientes del estudio de Costeff y cols en 1990 y la muestra más grande de 675 pacientes de la base de datos de KIGS (2006).

Con respecto al cuadro clínico se encontró deficiencia de HC (valor < 10 ng/ml) en todos los pacientes estudiados por pruebas de estimulación con al menos dos estímulos diferentes (insulina, clonidina, arginina, L-dopa).

En 20 estudios se analizó no sólo el déficit de HC ni la mejoría en la velocidad de crecimiento, sino también el efecto del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con SPW, encontrándose una discreta disminución del IMC (índice de masa corporal) pero el efecto más importante fue el aumento de la MM y la disminución de la masa grasa en estos pacientes y lo que los hace adoptar su silueta corporal característica.

La dosis de hormona de crecimiento se reportó en las siguientes unidades: mg/Kg/día, mg/kg/sem, U/kg/día, U/kg/sem y U/m2sc/día, pero todos fueron convertidos para lograr estandarización a mg/kg/sem; y los rangos de dosis fueron de 0.17 a 0.40/mg/kg/semana con un promedio de 0.30 mg/kg/semana.

En el estudio realizado por Carrel y cols en 2001, donde estudiaron 46 pacientes con diagnóstico de SPW tratados todos durante 24 meses con una dosis estándar de HC (1mg/m2sc/día) posteriormente fueron aleatorizados todos los sujetos en tres grupos, asignándoseles tres dosis diferentes de HC, concluyendo que los pacientes que recibieron dosis más altas de la hormona presentaron la velocidad de crecimiento más elevada, mayor disminución en el IMC, una mayor utilización de la grasa para formar energía (aumento en el consumo de energía en reposo), disminución del colesterol total, aumento en colesterol de alta densidad (C-HDL), disminución en colesterol de baja densidad (C- LDL), además de mejorar su actividad física. No hubo diferencias significativas con las diferentes dosis en el metabolismo de los carbohidratos, en la densidad mineral ósea.<sup>14</sup>

Los estudios previos sobre el uso de hormona de crecimiento estaba descrito en sujetos con SPW mayores de 2 años de edad, sin embargo en los estudios realizados por Carrel y cols en 2004 y Eiholzer y cols en ese mismo año estudiaron el efecto de HC en 29 y 11 sujetos respectivamente; con edades entre 4 y 37 meses de edad. En el estudio de Carrel y col se encontraron los cambios en velocidad de crecimiento, IMC, aumento en el consumo de energía en reposo y actividad física previamente descritos; no se observó cambios en la prevalencia de

escoliosis en este grupo de edad. Por otra parte el estudio realizado por Eiholzer y cols compararon en dos grupos el tratamiento de HC (n=11) y coenzima Q10 (n=6) estos pacientes iniciaron tratamiento con CQ10 a los cuatro meses de edad; y demostraron que el uso de hormona de crecimiento puede retrasar y reducir pero no previene el aumento de grasa en pacientes con SPW después del segundo año de tratamiento; y sugieren que el inicio de HC en el segundo año de vida parece ser más apropiado que iniciarlo más tarde en la infancia.<sup>24,25</sup>

En cuatro estudios se describe el efecto del tratamiento con HC crecimiento en la función pulmonar, calidad del sueño (índice de apneas/hipopneas). Haqq y cols encontraron después de 6 meses de tratamiento una ligera reducción en la incidencia de apnea del sueño en 12 pacientes con SPW, con edades entre los 4.5 y 14.5 años, aunque ésta no fue estadísticamente significativa. Myers y col demostraron mejoría y fortalecimiento de los músculos torácicos en 20 niños con SPW, con edades entre lo 4 y 16 años después de 12 meses de tratamiento con HC comparado con 10 sujetos control. Lindaren y col encontraron mejor respuesta a la hipercapnia en 12 niños con SPW después de 6 a 9 meses de tratamiento con hormona de crecimiento comparado con sus valores basales. También fue descrita una muerte súbita en 1 paciente no tratado con hormona de crecimiento con SPW. Marzullo y cols estudiaron problemas respiratorios en 13 pacientes adultos ( $26.9 \pm 1.2$  años), la polisomnografía reveló una mayor prevalencia de alteraciones respiratorias durante el sueño (Mayor índice de apnea/hipopnea, menor saturación de oxígeno nocturna durante el sueño <90%, y un mayor índice de desaturación-saturación O<sub>2</sub>/hr), en pacientes con SPW comparado con sujetos obesos control, sin embargo en estos pacientes no se dio tratamiento con hormona de crecimiento, por lo que los resultados son valores basales y no pudo evaluarse el efecto del tratamiento con HC. Festeñ y cols (2006) estudiaron 53 niños prepuberales con edades entre 2.1-7.2 años (media %.4 años) con SPW demostrándose un índice alto de apneas/hipopneas por polisomnografía, además en el grupo de pacientes no obesos (n=45), las apneas obstructivas fueron raras,



en contraste con los pacientes obesos (n=8) donde el 50% presentó apneas obstructivas. 35 pacientes recibieron tratamiento con HC y después de 6 meses de tratamiento no hubo una disminución significativa en el índice de apneas/hipopneas, ni efectos adversos en la respiración en los pacientes estudiados. Así mismo este estudio demostró que una polisomnografía relativamente normal no excluye la posibilidad de muerte súbita durante una infección leve de vías aéreas inferiores; así como una asociación negativa de edad e IMC con el número de apneas centrales en los pacientes estudiados. Se ha reportado una disminución en el número de neuronas de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, que están implicadas en la reducción neural de la respiración. Recientemente, Ren y cols propusieron que la deficiencia de *necdina* (Un factor embrionario de diferenciación neuronal derivado de células carcinomatosas) puede contribuir a las anomalías respiratorias observadas en individuos con SPW, ya que *necdina* es uno de los genes que codifican proteínas que se encuentran deficientes en estos pacientes. Deficiencia de *necdina* en ratones resulta en hipoventilación neonatal, que usualmente es fatal.<sup>28</sup>

## DISCUSIÓN

En todos los estudios se usó el tratamiento con HC analizando diferentes variables como la velocidad de crecimiento, el IMC, el aumento de la MM y la disminución de la MG, utilización de la grasa para formar energía (aumento en el consumo de energía en reposo), evaluación del colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, actividad física y conducta antes y después del tratamiento con hormona de crecimiento. En algunos estudios la comparación fue únicamente entre pacientes con el síndrome, mientras que otros compararon a pacientes con SPW y pacientes con obesidad no relacionada con el síndrome.

Todos los artículos demostraron el aumento notorio en la velocidad de crecimiento así como mejoría en la desviación estándar de la talla con el uso de la hormona de crecimiento; así mismo a pesar de que el índice de masa corporal no se modificó sustancialmente hubo una mejoría en la cantidad de MM y la disminución en la MG; mayor actividad física, aumento en el consumo de grasas para producir mayor energía en reposo. El metabolismo de los carbohidratos demostró en los pacientes con SPW sin obesidad un discreto aumento en los valores de insulina post prandiales pero con niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1C) y glucemias dentro de rangos normales. En cuanto al metabolismo de los lípidos se demostró una disminución del colesterol total, disminución del colesterol LDL y aumento en el colesterol HDL. Además hubo mejoría en la conducta de los pacientes con mayor actividad física, conductas menos agresivas según encuestas que fueron realizadas en algunos estudios a los padres, aunque esto todavía está en estudio y necesita una población mayor de pacientes.

A pesar de que el SPW no es un trastorno común en la población pediátrica el tener un paciente con este síndrome trae un nuevo reto familiar y un cuidado muy especial por las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes.

El uso de la HC ofrece una mejor calidad de vida para estos niños y para sus familias por los beneficios ya estudiados y descritos previamente con este

tratamiento. Se han revisado y evaluado artículos en el transcurso de los últimos 16 años confirmándose los beneficios de la HC, y estos son mejores en cuanto más temprano sea el inicio del tratamiento; aunque éste no debe establecerse antes del primer año de vida por el riesgo elevado de muerte súbita asociada con alteraciones respiratorias.

Los 5 casos reportados de muerte, 3 se asociaron a problemas respiratorios (Aunque un sujeto había recibido el tratamiento sólo 2 semanas previas a la muerte) un caso fue secundario a deshidratación y en el otro no se determinó la causa ya que el paciente fue encontrado en el baño; en los cinco casos no se demostró consistentemente que la muerte estuviera directamente relacionada con el tiempo de tratamiento con la HC ni la dosis establecida, por lo que en estos momentos no hay documentación suficiente apoye este hecho. Además se han descrito casos de muerte súbita en pacientes con SPW que nunca utilizaron HC.

*VER ANEXO 3.*

La influencia en la investigación es tratar en base a un estudio basado en el método científico, de observar el comportamiento del clínico y la respuesta al tratamiento con HC en pacientes con SPW en nuestra institución y comparar los resultados en forma estadística con las series de otros países con aplicación de nuestros recursos



## CONCLUSIONES

El diagnóstico de certeza del SPW se realiza en base de estudios genéticos moleculares, sin embargo la sospecha clínica se establece de acuerdo a la clasificación de Burman y al puntaje establecido de acuerdo a los criterios mayores y menores establecidos según la edad del paciente. *VER TABLA 1*

La morbilidad de estos pacientes está relacionada con la obesidad importante que presentan secundaria a la hiperfagia, la hipotonía en los primeros años de vida, los problemas hipotalámicos (dentro de los cuales se documentó la deficiencia de HC que presentan) y la mortalidad se relacionan directamente con problemas respiratorios, los cuales en pacientes con SPW no obesos se relaciona a aumento en apneas centrales y en los pacientes obesos con apneas obstructivas; éstas últimas pueden hacerse más frecuentes y de mayor intensidad por el uso de hormona de crecimiento que favorece un mayor crecimiento del tejido linfóide (adenoides y amígdalas) previamente hipertrofiados en este síndrome.

El uso de HC representa una alternativa importante en estos pacientes y a menor edad de inicio del tratamiento es mejor la respuesta al mismo.

Se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con HC los pacientes sean enviados con un médico otorrinolaringólogo pediatra para que realice una valoración exhaustiva en busca de hipertrofia del tejido linfóide y en caso de que ésta sea muy importante se sugiere realizar extirpación quirúrgica profiláctica. Además es importante realizar estudios de polisomnografía, sueño y establecer el índice de apnea/hipopnea basal y compararlo con futuras mediciones mientras dure el tratamiento.

El tratamiento con HC debe ser usado con mucha precaución en pacientes con obesidad extrema o problemas respiratorios y todos los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en busca de efectos adversos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Costeff H, Holm V A, Ruvalcaba R, Shaver J. Growth hormone secretion in Prader-Willi Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1059.
- <sup>2</sup> Ruvalcaba R, Holm V A, Effects of growth in Prader-Willi Syndrome. *Clin Pediatr* 1993; 292-295.
- <sup>3</sup> Angulo M, Castro-Magaña M, Mazur B, Canas A, Vitollo P M, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1996, 9:393-400.
- <sup>4</sup> Lindgren AC, Hagenas L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM. Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Acta Pediatr Suppl* 1997; 423:60-2.
- <sup>5</sup> Hauffa BP. One year results of growth hormone treatment of short stature in Prader Willi Syndrome. *Acta Pediatr Suppl* 1997; 423: 63-5.
- <sup>6</sup> Eiholzer U, Weber R, Stutz K, Steinert H. Effect of 6 months of growth hormone treatment in young children with Prader-Willi syndrome. *Acta Pediatr Suppl* 1997; 423:66-8.
- <sup>7</sup> Davies P S W, Evans S, Broomhead S, Clough H, Day J M E, Laidlaw A, Barnes N D. Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 78:474-476.
- <sup>8</sup> Lindgren AC, Hagenas L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favorably. *Acta Pediatr* 1998; 87:28-31.
- <sup>9</sup> Kamel A, Norgren S, Lindgren A C, Luthman H, Arner P, Marcus C. Effect of growth hormone treatment on insuline action in adipocytes from children with Prader-Willi syndrome. *European Journal of Endocrinology* (1998) 138: 510-516.
- <sup>10</sup> Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 1999; 134:215-21.
- <sup>11</sup> Ritzen EM, Lindgren AC, Hagenas L, Marcus C, Müller J, Blichfeldt S. Growth hormone treatment of patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1999; 12: 345-349
- <sup>12</sup> Aymerich M, Estrada MD, Jovell AJ. Revisión Sistemática de la Evidencia Científica. En *Evidencia Científica y Toma de Decisiones en Sanidad*. Monografías Médiques de Àcademia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. Ed: Jovell y Aymerich. Barcelona 1999; 93-105.
- <sup>13</sup> Bosio L, Beccaria L, Benzi F, Sanzari A, Chiumello G. Body composition during growth hormone treatment In Prader-Labhardt-Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1999; 12:351-353.
- <sup>14</sup> 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* 2001; 14:1097-1105.



- <sup>15</sup> Burman P, Ritzén E.M, Lindgren AC, Endocrine dysfunction in Prader-Willi Syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 2001 Dec; 22(6):787-99.
- <sup>16</sup> Eiholzer U, Schlumpf M, Nordmann Y, Allemand D. Early manifestations of Prader-Willi Syndrome: Influence of growth hormone. 2001; 14:1441-1445.
- <sup>17</sup> Carrel AL, Allen DB. Prader-Willi Syndrome: How does growth hormone affect body composition and physical function? 2001; 14:1445-1451.
- <sup>18</sup> Van Mil EG, Klaas R, Westerterp P, Willem JM, Wouter D, Lichtenbelt VM, Kester AD, and Saris WH. Body composition in Prader-Willi Syndrome compared with nonsyndromal obesity: Relationship to physical activity and growth hormone function. *J Pediatr* 2001; 139:708-14.
- <sup>19</sup> Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Pediatr*, February 2002; 109(2):pp.e35.
- <sup>20</sup> Carrel Aaron, Myers Susan E, Whitman Barbara Y, Allen David, Benefits of long-term growth hormone therapy in Prader-Willi Syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4):1581-5.
- <sup>21</sup> W F Paterson WF, Donaldson C, Growth hormone therapy in the Prader-Willi Syndrome. *Arch Dis Child.* 2003 Apr; 88(4):283-5.
- <sup>22</sup> Haqq A M, Stadler D, Jackson R H, Rosenfeld R G, Purnell J Q, LaFranchi S H. 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 (5): 2206-2212.
- <sup>23</sup> Van Vliet G, Deal Ch, Crock P A, Robitaille Y, Oligny L. Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi Syndrome. *L Pediatr* 2004; 144:129-31.
- <sup>24</sup> Eiholzer U, Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* 2004; 144:753-8.
- <sup>25</sup> Carrel Aaron, Moerchen Victoria, Myers Susan E, Bekx Tracy, Whitman Barbara Y, Allen David. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* 2004: 744-49.
- <sup>26</sup> Höbye Ch, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frystyk J. Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi Syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with growth hormone treatment. *E J Endocrinol* 2004; 151:457-461.
- <sup>27</sup> Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Priano L, Temporelli P, Sartorio A, Vettor R, Luzzi A, Grugni G. The impact of growth hormone/insulin-like growth factor-I axis and nocturnal breathing disorders on Cardiovasculars features of adult patients with Prader Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* October 2005. 90 (10):5639-5646.
- <sup>28</sup> Festen DAM, de Weerd AW, Van den Bossche RAS, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega ACS, Sleep-related breathing disorders in pre-puberal children with Prader-Willi Syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* September 26; 2006 as doi: 10.1210.

<sup>29</sup> Hauffa BP, Haase K, Range IM, Unger N, Mann K, Petersenn S. The effect of growth hormone on the response of total and acylated ghrelin to a standardized oral glucose load, and insuline with Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab, December 27, 2006 as doi: 101210/jc2006-1011.

<sup>30</sup> Craig M, Cowell C, Larsson P, Zipf W, Reiter E, Wikland KA, Ranke M, Price M, Festen DA, de Weerd AW, van den Bossche RA, Joosten K, Hoeve H, Koelega AC. Sleep-related breathing disorders in pre-pubertal children with Prader-Willi Syndrome and effects of growth hormone treatment J Clin Endocrinol Metab 2006 9;():

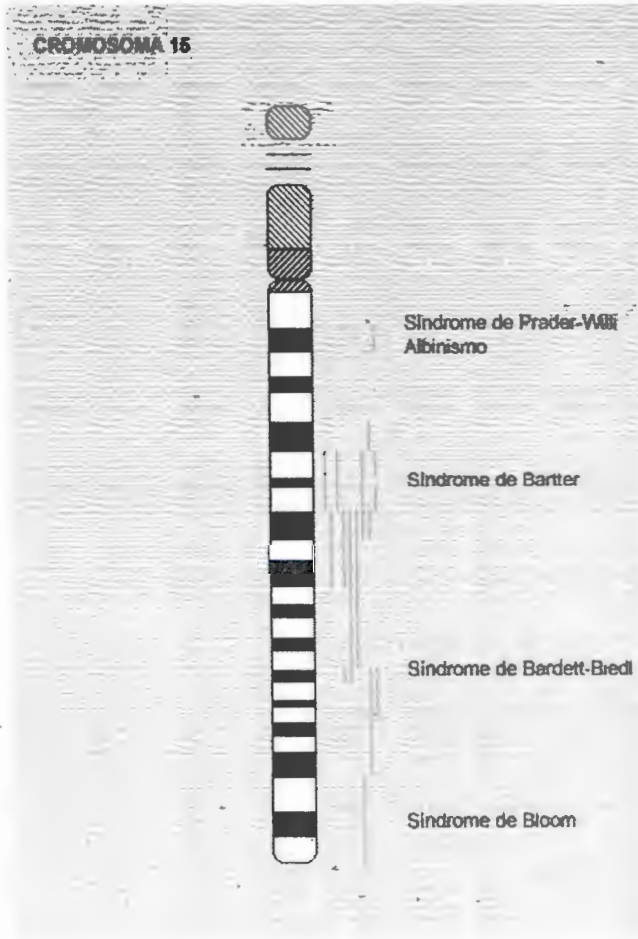
<sup>31</sup> Calzada León R. Identificación y manejo del niño con talla baja (2007) capítulo 38 Síndrome de Prader Willi: 426-444.

<sup>32</sup> Prader-Willi Syndrome; PWS #176270 Gene Test, Links. Accesado vía electrónica el 22 de enero del 2007.

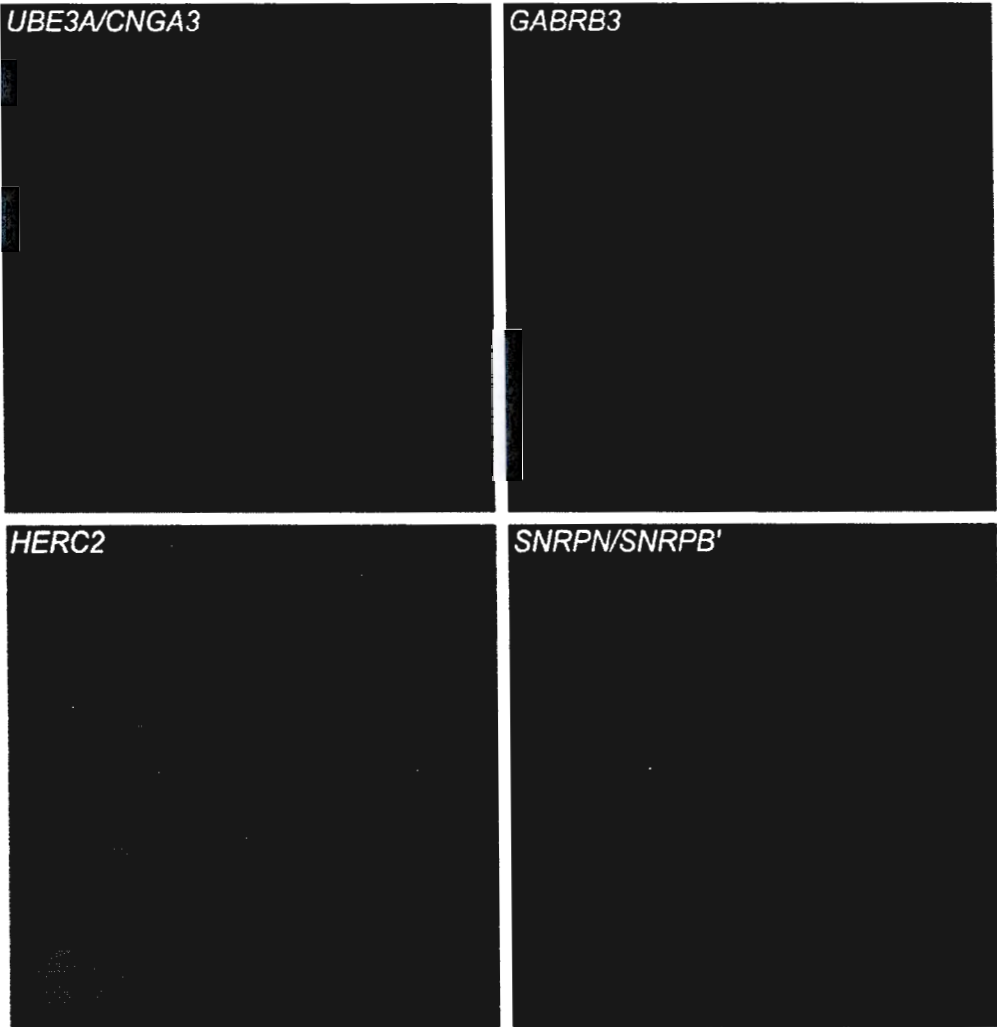
INP  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
Y DOCUMENTACIÓN

## ANEXO 1

### Cromosoma 15 y la región afectada en el SPW



## ANEXO 2



Localización de genes de SPW-SA por el método de FISH

*UBE3A/CNGA3*, *GABRB3*, y *HERC2* localizados en el cromosoma 5p

*SNRPN/SNRPB'* en el cromosoma 1q.

### ANEXO 3

Muertes en pacientes tratados con Hormona de Crecimiento en Pacientes con síndrome de Prader-Willi. Craig, M. et al., *Clin Endocrinol* 2006; 65:178-85

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
<b>Edad (años)</b>	4·7	8·0	15·8	2·1	12
<b>Sexo</b>	M	M	M	F	F
<b>Duración de GH (semanas)</b>	13	2	33	75	97
<b>Dosis (mg/kg/semana)</b>	0·24	0·15	0·10	0·34	0·23
<b>Talla SDS</b>	1·0	-0·7	-4·8	-0·2	-1·6
<b>Peso SDS</b>	5·7	3·1	2·4	0·3	-1·0
<b>Peso para Talla (%)</b>	206	202	228	102	111
<b>Circunstancias de la muerte</b>	Muerte en cama (apnea del sueño)	Insuficiencia Respiratoria	Neumonía	Diarrea, deshidratación, paro cardiorrespiratorio	Encontrado muerto en el baño
<b>Autopsia</b>	No se realizó	Sí, no se encontró la causa.	No se realizó	No se realizó	Sí, no arrojó resultados



## ANEXO 4

Resumen de la literatura sobre el uso del Tratamiento con hormona de crecimiento en el SPW						
Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio Grado de Evidencia	Características de los pacientes Edad (años)	Clasificación genética	Métodos	Resultados	Dosis de hormona de crecimiento  Duración (años)
Costeff y Cols <sup>1</sup>  1990  1989  EE.UU.	Serie de casos Prospectivo  VIII (pobre)	6 pacientes con SPW (8.1-11.4) 1 masculino 5 femenino	5 con delección cromosoma 15q 11-13 1 disomía materna	Prueba de estimulación de GH con clonidina= pico de GH <10ug/l Además medición de 24 hrs. de GH Niveles de somatomedina C	Ninguno de los pacientes tuvo niveles de GH de 24 hr >10ug/L El pico de GH con el test de Clonidina fue <8ug/L Todos los pacientes fueron diagnosticados con deficiencia de Hormona de Crecimiento	No se usó
Ruvalcaba RHA <sup>2</sup> 1993  1990  EE UU	Reporte de caso  VIII (pobre)	Paciente de 9 años de edad. Masculino	No se estableció	Prueba de estimulación con L-dopa 2.4 ng/ml Prueba de estimulación con clonidina 3.6 ng/ml.	Se diagnosticó deficiencia de GH Su talla al diagnóstico <p5 y después de unos meses de tratamiento se situó en p10 poblacional.	0.3 mg/kg/semana Meses (no específica)

Angulo y Cols <sup>3</sup> 1996 1993 EE UU	Ensayo clínico NO aleatorizado IV (Buena Regular)	44 sujetos con SPAM (2-16 años) 27 masculinos 17 femeninos. 33 obesos 11 No obesos	36 con delección paterna 15q 11-13 4 disomía materna 4 no se estableció	Pruebas de estimulación de GH con insulina, clonidina y L-dopa en todas se obtuvo un pico máximo de GH < 7ng/ml Secreción de GH de 24 con pico < 3.5 ng/ml	La RMN realizada a todos los pacientes mostró una hipófisis normal. La DE de talla mejoró de -2.2 a -0.8 DE después del tratamiento con GH. La velocidad de crecimiento mejoró de $2.2 \pm 0.75$ vs $5.52 \pm 1.48$ cm/6 meses de tratamiento. Glucosa en ayuno no cambió significativamente ( $70 \pm 28$ vs $78 \pm 30$ mg/dl) Insulina aumentó de $12.7 \pm 7$ a $25 \pm 10$ . Escoliosis empeoró en dos niños de 15 a 25 grados y en un paciente de 20 a 35 grados.	0.2-0.3 mg/kg/semana 2 años
Lindaren y Cols 4 1997 1994 Suecia	Ensayo Clínico Aleatorizado II (adecuada)	27 sujetos con SPW (3-12 años) Grupo A n= 15 Grupo B n= 12	No especifican	Todos los sujetos con deficiencia de GH. Porcentaje de grasa corporal por el método de absorviometría de energía dual de rayos X. Pruebas de tolerancia a la glucosa	Grupo A. velocidad de crecimiento DE de $-1.9 \pm 2.0$ a $+6.0 \pm 3.2$ . Grupo B. velocidad de crecimiento DE de $-1.4 \pm 1.2$ a $+10.1 \pm 3.9$ . IMC disminuyó en 25% en los dos grupos durante el tratamiento con GH. Aunque después de interrumpir el tratamiento incrementó nuevamente en ambos grupos. Grupo A: niveles de insulina en ayuno aumentaron, pero en rangos normales. Grupo B niveles de insulina se mantuvieron normales.	Grupo A 0.1 UI/kg/día durante el primer año. Grupo B El primer año sin tratamiento con GH 0.2 UI/Kg/día inició el segundo año del estudio.

<p>Hauffa BP<sup>5</sup></p> <p>1997</p> <p>1994</p> <p>Alemania</p>	<p>Ensayo clínico Aleatorizado.</p> <p>II (Adecuada)</p>	<p>17 sujetos con SPW (3-12 años)</p> <p>Grupo 1 (n=9) 4 femeninos</p> <p>Grupo 2 (n=8) 3 femeninos</p>	<p>No especifican</p>	<p>Medición de niveles de IGF-1 e IGFBP-3.</p> <p>Pruebas de tolerancia oral a la glucosa</p>	<p>Grupo 1 (controles) velocidad de crecimiento - 2.3 DE</p> <p>Grupo 2 (tratados con GH) velocidad de crecimiento +5.5 DE</p> <p>Grupo 1 niveles de IGF-1 en rangos bajos o límite inferior para la edad, niveles de IGFBP-3 en rangos normales.</p> <p>Grupo 2 Niveles de IGF-1 e IGFBP-3 aumentaron considerablemente.</p>	<p>Grupo 1 sin tratamiento, sólo grupo control.</p> <p>Grupo 2 (0.15 UI/kg/día) por 1 año.</p>
<p>Eiholzer y Cols<sup>6</sup></p> <p>1997</p> <p>1995</p> <p>Suiza</p>	<p>Ensayo Clínico NO Aleatorizado</p> <p>IV (buena-Regular)</p>	<p>9 sujetos con SPW (1.5-7.1 años)</p>	<p>No especifican</p>	<p>IMC calculado por DXA</p> <p>Mediciones antropométricas</p>	<p>La DE de talla mejoró de -1.9 a -1.1 durante 6 meses de tratamiento.</p> <p>La velocidad de crecimiento mejoró de 6.7 a 11.2 cm/año</p> <p>La DE para el peso disminuyó de -0.04 a -0.47</p> <p>La masa grasa disminuyó de 38.3% a 29.6% durante los 6 meses de tratamiento.</p>	<p>24 UI/m2/semana</p> <p>6 meses</p>

Davies y Cols <sup>7</sup>	Ensayo Clínico NO Aleatorizado	25 sujetos con SPW 4-10 años) 18 masculinos 7 femeninos	25 con delección paterna del cromosoma 15q 11-13	Medidas Antropométricas	La talla promedio al inicio fué de DE -1.87 después de 12 meses con GH, DE + 0.56. La velocidad de crecimiento promedio 5.7 cm (3.2-7.7 ) El peso corporal promedio fue de DE + 0.43 al final del tratamiento con GH hubo un aumento promedio de 1.9 kg. IMC promedio al inicio fué de 36.7% con aumento al final del tratamiento de 0.05	20 UI/m2/semana 12 meses
1998	IV (Buena- Regula)					
1996						
Australia						

<p>Lindgren y Cols<sup>8</sup></p> <p>1998</p> <p>1996</p> <p>Dinamarca</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II (adecuada)</p>	<p>27 sujetos con SPW (3-12 años)</p> <p>15 masculinos</p> <p>12 femeninos</p> <p>Grupo 1 (n=15)</p> <p>Grupo 2 (n= 12)</p> <p>10 sujetos sanos obesos sin SPW (5-12 años)</p>	<p>20 sujetos con delección paterna 15q 11-13</p> <p>7 con disomía materna</p>	<p>Medición de GH de 24 horas</p> <p>Niveles de IGF-1.</p> <p>Pruebas de tolerancia a la glucosa</p> <p>Hba1c.</p> <p>Medidas antropométricas.</p> <p>Masa Grasa Libre (MGL) y porcentaje de grasa corporal.</p>	<p>IMC SDS +2.2 en SPW y en los sujetos obesos IMC DE +5.6.</p> <p>Niveles de GH (0.7 ug/l ± 0.4) en pacientes con SPW y obesos.</p> <p>Niveles de IGF-1 en SPW -1.5 DE ± 0.8 DE. En pacientes obesos de -0.2 DE ± 0.8 DE.</p> <p>La velocidad de crecimiento aumentó de -1.9 DE a + 6.0 DE en el grupo con tratamiento con GH.</p> <p>Velocidad de crecimiento en pacientes con SPW sin tratamiento con GH disminuyó de -0.1 a -1.4 DE.</p> <p>IMC disminuyó en el grupo tratado de +3.0 a +2.0 DE y disminuyó significativamente la masa grasa.</p> <p>No hubo alteraciones en la tolerancia a la glucosa después de 1 año de tratamiento.</p> <p>No hubo progresión severa de la escoliosis (&gt; 20°) en el grupo con tratamiento de GH.</p> <p>Los padres reportaron aumento en la actividad física después de iniciar tratamiento con GH</p>	<p>Grupo 1 0.1 UI/kg/día</p> <p>12 meses</p>
---	---	--	--	--	--	--



<p>Kamel y Cols<sup>9</sup></p> <p>1998</p> <p>1997</p> <p>Suecia</p>	<p>Ensayo Clínico NO Aleatorizado</p> <p>IV ( Buena- Regular)</p>	<p>12 sujetos con SPW (4-12 años)</p> <p>Grupo A (n= 10)</p> <p>Grupo B (n=2)</p>	<p>No especifican</p>	<p>Biopsias de tejido adiposo subcutáneo abdominal antes y después de 2-4 meses de tratamiento con GH. Medición de GLUT 4 RNA por solución de hibridación</p>	<p>Antes del tratamiento con GH talla en mt (<math>1.2 \pm 0.02</math>), después de 4 meses de tratamiento (<math>1.24 \pm 0.02</math> mt). IMC antes del tratamiento (<math>20.5 \pm 2.9</math> kg/m<sup>2</sup>) y después del tratamiento (<math>19.9 \pm 3.4</math>) IGF-1 antes del tratamiento <math>111.3 \pm 35.3</math> ug/ml y después del tratamiento <math>380.8 \pm 101.8</math> ug/ml El promedio de volumen de adipocitos antes del tratamiento fue de <math>549.8 \pm 182.7</math> y de <math>456 \pm 188</math> pl después del tratamiento, La incorporación máxima de glucosa al adiposito fue de <math>1 \pm 0.6</math> y <math>2.1 \pm 1.1</math> umol/um<sup>2</sup>/2hX10-11 antes y después del tratamiento respectivamente. Los niveles de GLUT 4 en los adipocitos no se alteraron significativamente después del tratamiento con GH (<math>352.3 \pm 136.3</math> y <math>393.5 \pm 221.8</math> copias/pg del total de RNA)</p>	<p>Grupo A 0.1UI/kg/día</p> <p>Grupo B 0.2 UI/kg/día</p> <p>2-4 meses</p>
---	---	---	-----------------------	---	--	---

Carrel y Cols <sup>10</sup>	Ensayo Clínico Aleatorizado	54 sujetos con SPW (4-16 años) 26 femeninos 28 masculinos Grupo 1 (n=35) tratamiento con GH	37 delección paterna del cromosoma 15q 11-13 16 disomía materna 1 mutación de imprinting	Niveles de GH estimulados con clonidina. Niveles de IGF-1, IGFBP-3 Pruebas de tolerancia a la glucosa. Niveles de lípidos. Mediciones de antropometría. Porcentaje de masa grasa, masa magra y DMO por DXA. Gasto de energía en reposo (REE) en calorías por metro cuadrado por hora basado en la superficie corporal.	Velocidad de crecimiento en Grupo 1 basal fue de $4.8 \pm 1.7$ cm/año y después del tratamiento $10.1 \pm 2.5$ cm/año. Niveles de IGF-1, osteocalcina, y tipo 1 de procolágena aumentaron en el grupo 1. Edad ósea aumentó en promedio 1.5 años en grupo 1 y de 1.4 años en el Grupo 2. La grasa corporal disminuyó 8% en el grupo 1, y sin cambios en el Grupo 2. En el Grupo 1 DMO no aumentó significativamente en columna lumbar. Mejóro la actividad física en el grupo 1. En el Grupo 1 niveles de colesterol total disminuyeron de 184 mg/dl a 166 mg/dl, HDL aumentó de 42 mg/dl a 50 mg/dl, LDL disminuyó de 125 mg/dl a 106 mg/dl. Insulina en ayunas y post prandial aumentaron discretamente aunque estos cambios no fueron significativos. Escoliosis en Grupo 1 después del tratamiento fue de 12 grados y en el Grupo 2 de 15 grados.	Grupo 1 1 mg/m2/día  12 meses
1999	II (Adecuada)					
1997						
EE UU		Grupo 2 (n=19) controles				

Ritzen y Cols <sup>11</sup> 1999 1995 Dinamarca	Metaanálisis I (Adecuada)	Se analizaron 4 estudios en pacientes con SPW Lindgren y Cols 1997 (n= 13) 6.4 años Lindgren y Cols 1998 (n= 15) 6.8 años Hauffa 1997 (n= 8) 8.25 años. Eitholtzer y Cols 1997 (n= 9) 1.5-7.1 años	No especifican	Medidas Antropométricas Niveles de IGF-1 Pruebas de tolerancia a la glucosa	Lindgren y Cols 1997, promedio de DE talla fue de 1.2 después de 1 año de tratamiento con GH Lindgren y Cols 1998, promedio de DE talla fue de 1.5 (6 meses de GH). Hauffa 1997, promedio de DE para talla de 1.0 (1 año de GH). Eiholtzer y Cols 1997, promedio de DE talla fue de 1.6 (6 meses de GH)	Lindgren y Cols 1997. 0.1 UI/kg/día Lindgren y Cols 1998. 0.2 UI/kg/día Hauffa 1997. 0.15 UI/kg/día Eiholtzer y Cols 1997 24 UI/m2/día
Bosio y Cols <sup>13</sup> 1999 1997 Italia	Casos y Controles VII (Regular)	27 sujetos con SPW (6-22 años) 15 masculinos 12 femeninos Por cada paciente con PWS se asignaron 2 pacientes controles (Uno obeso y uno con peso normal de la misma edad)	No especifican	Medidas antropométricas. Mediciones de Masa Grasa y Masa Magra con DXA	La masa Grasa fue significativamente menor en pacientes con SPW que en los controles con peso normal y aún más que los obesos. El índice de masa grasa/masa magra fue significativamente más alto en pacientes con SPW que en el grupo de obesos control. Los pacientes >12 años con SPW mostraron mayor adiposidad. Reducción en la adiposidad después de 12 meses de GH, pero no fueron diferencias significativas.	0.1 UI/kg/semana durante el primer mes. 0.2 UI/kg/semana en los siguientes once meses

<p>Carrel y Cols<sup>14</sup></p> <p>2001</p> <p>1997</p> <p>EE UU</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II (Adecuada)</p>	<p>46 sujetos con SPW (5-16 años)</p> <p>24 masculinos</p> <p>22 femeninos</p> <p>Los 46 recibieron tratamiento con GH (1mg/m2/día) por 24 meses; luego fueron aleatorizados en 3 grupos recibiendo dosis diferentes.</p>	<p>33 delección paterna cromosoma 15q 11-13</p> <p>12 disomía materna</p> <p>1 mutación de imprinting</p>	<p>Niveles de IGF-1, Osteocalcina, Procolágeno tipo I.</p> <p>Perfil de lípidos.</p> <p>Pruebas de Tolerancia a la glucosa.</p> <p>Medidas antropométricas.</p> <p>Niveles estimulados de GH &lt;10ng/ml</p>	<p>La velocidad de crecimiento promedio antes del tratamiento fue de <math>4.7 \pm 2.2</math> cm/año.</p> <p>Niveles de IGF-1 pretratamiento promedio <math>127 \pm 68</math> ng/dl.</p> <p>Pacientes dosis (0.3 mg/m2/día) crecieron <math>3.7 \pm 1.9</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>46 \pm 5.0\%</math>; colesterol total <math>176 \pm 51</math> mg/dl.</p> <p>Pacientes dosis (promedio) crecieron <math>5.3 \pm 2.8</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>41.0 \pm 9.0\%</math>; colesterol total <math>167 \pm 31</math> mg/dl.</p> <p>Pacientes dosis (altas) crecieron <math>6.5 \pm 3.1</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>37.1 \pm 10.9\%</math>; <math>153 \pm 30</math> mg/dl.</p> <p>El porcentaje de masa grasa disminuyó marcadamente en los primeros 12 meses de tratamiento.</p> <p>Mejoría en la actividad física después de 24 meses de tratamiento.</p> <p>9% de los pacientes con niveles de glucosa postprandial entre 130-144 mg/dl y 18% con niveles de insulina postprandial &gt;60 mU/l</p>	<p>Dosis de 1mg/m2/día en los 46 sujetos por 24 meses.</p> <p>Luego de 12 meses adicionales</p> <p>Dosis 0.3mg/m2/día</p> <p>Dosis 1mg/m2/día</p> <p>Dosis 1.5mg/m2/día</p>
--	---	---	---	--	--	---

Burman y Cols <sup>15</sup>	Metaanálisis	Se analizaron 15 artículos.	No especifican			
2001	I Adecuada	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fesseler y Bierich 1983 (n=12)</li> <li>2. Costeff y Cols 1990 (n=6) 8-11 años.</li> <li>3. Calisti y Cols 1991 (n=5) 5-12 años.</li> <li>4. Huw y Cols 1992 (n=11) 8.8 ± 1.2 años.</li> <li>5. Cappa y Cols 1993 (n=10) 6-24 años; 8 controles obesos 6-12 años; 9 niños con talla baja saludables 8-13 años.</li> <li>6. Angulo y Cols 1996 (n=44) 2-16 años, 33 eran obesos.</li> <li>7. Eiholzer y Cols 1998 (n=19) 0.5-14.6 años.</li> <li>8. Grosso y Cols 1998 (n=5) 8-11 años.</li> <li>9. Grugni y Cols 1998 (n=22) 13-30 años; 21 controles obesos; 8 niños con talla baja saludables.</li> <li>10. Lindgren y Cols 1998 (n=29) 3-12 años; 10 controles obesos.</li> <li>11. Sipila y Cols 1998 (n=19).</li> <li>12. Thacker y Cols 1998 (n=16) 2-14 años.</li> <li>13. Carrel y Cols 1999 (n=53) 4-16 años.</li> <li>14. Corrias y Cols 2000 (n=43) 3-22 años; 7 con peso normal; 24 controles obesos; 25 controles con talla baja saludables.</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. prueba de estimulación con Arginina pico GH &lt;10 ug/l</li> <li>2. prueba de estimulación con clonidina; secreción de GH de 24 hrs., niveles de somatomedina C.</li> <li>3. Prueba de estimulación con insulina y L-dopa pico de GH &lt;10 ug/l.</li> <li>4. pruebas secuenciales de clonidina y arginina pico de GH &lt;10ug/l; niveles de IGF-1</li> <li>5. estimulación de GHRH + piridostigmina; niveles de IGF-1.</li> <li>6. Pruebas de estimulación con insulina, clonidina y L-dopa pico de GH &lt;10ug/l.</li> <li>7. niveles de IGF-1.</li> <li>8. pruebas de estimulación con insulina, clonidina, secreción nocturna de GH.</li> <li>9. Pruebas de estimulación con GHRH + piridostigmina; secreción de GH de 24 hrs.; niveles de IGF-1.</li> <li>10. secreción de 24 hrs. de GH; niveles de IGF-1.</li> <li>11. prueba de estimulación con clonidina.</li> <li>12. pruebas de estimulación con</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deficiencia de GH 7/12 (58%)</li> <li>2. pico de respuesta a clonidina menor de rangos de referencia en 4/6; media de secreción debajo de rangos en 6/6, niveles de somatomedina-C menores de los de referencia en 6/6.</li> <li>3. Pico bajo de GH en ambas pruebas en 2/5.</li> <li>4. deficiencia de GH en 10/11 (91%); SDS de IGF-1 -1.9 ± 1.3.</li> <li>5. Pico de GH significativamente e menor en pacientes y controles obesos comparados con pacientes con talla baja; niveles de IGF-1 en SPW más bajos que en obesos y pacientes con talla baja.</li> <li>6. deficiencia e GH con dos estímulos en 40/44 (91%), incluyendo 10 sujetos no obesos.</li> <li>7. DE de IGF-1: -0.7 ± 0.8.</li> <li>8. pico de GH &lt; 10 ug/l en respuesta a clonidina e insulina 3/5; secreción de GH</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. no se usó.</li> <li>2. No especifican</li> <li>3. No especifican</li> <li>4. No especifican</li> <li>5. No especifican</li> <li>6. 0.2-0.3mg/kg/se m</li> <li>7. 24 UI/m2/sem</li> <li>8. No especifican</li> <li>9. No especifican</li> <li>10. No especifican</li> <li>11. No especifican</li> <li>12. No especifican</li> <li>13. 1mg/m2/día</li> <li>14. No especifican</li> <li>15. No especifican</li> </ol>



<p>Eiholzer y Cols<sup>16</sup></p> <p>2001</p> <p>1997</p> <p>Suiza</p>	<p>Serie de Casos</p> <p>VIII (Pobre)</p>	<p>10 sujetos con SPW (0.3-4.1 años)</p> <p>4 masculinos</p> <p>6 femeninos</p>	<p>No especifican</p>	<p>Medidas Antropométricas</p> <p>Niveles de leptina</p> <p>Pruebas Psicomotoras con el test de Griffith</p>	<p>El promedio de ganancia de estatura en desviaciones estándar después de 36 meses de GH fue de 2.0.</p> <p>La longitud de las manos se vió menos reducida que la de los pies.</p> <p>Niveles de leptina fueron elevados no sólo en el grupo con sobrepeso sino en el grupo de pacientes lactantes con peso bajo.</p> <p>Grasa subcutánea al inicio se distribuyó hasta en el triceps y sitios subescapulares, después de 6 meses de tratamiento, la disminución en el triceps fue mayor que en la región escapular.</p> <p>Los niños con SPW fueron significativamente más retrasados en el área locomotora, audición y lenguaje y no cambiaron después del tratamiento.</p>	<p>0.025 mg/kg/día</p> <p>36 meses</p>
--	---	---	-----------------------	--	--	--

<p>Carrel y Cols<sup>17</sup></p> <p>2001</p> <p>1997</p> <p>EE UU</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II (Adecuada)</p>	<p>46 sujetos con SPW (5-16 años) 24 masculinos 22 femeninos Los 46 recibieron tratamiento con GH (1mg/m2/día) por 24 meses; luego fueron aleatorizados en 3 grupos recibiendo dosis diferentes.</p>	<p>33 delección paterna cromosoma 15q 11-13 12 disomía materna 1 mutación de imprinting</p>	<p>Niveles de IGF-1, Osteocalcina, Procolágeno tipo I. Perfil de lípidos. Pruebas de Tolerancia a la glucosa. Medidas antropométricas. Niveles estimulados de GH &lt;10ng/ml</p>	<p>La velocidad de crecimiento promedio antes del tratamiento fue de <math>4.7 \pm 2.2</math> cm/año. Niveles de IGF-1 pretratamiento promedio <math>127 \pm 68</math> ng/dl. Pacientes dosis (0.3 mg/m2/día) crecieron <math>3.7 \pm 1.9</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>46 \pm 5.0\%</math>; colesterol total <math>176 \pm 51</math> mg/dl. Pacientes dosis (promedio) crecieron <math>5.3 \pm 2.8</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>41.0 \pm 9.0\%</math>; colesterol total <math>167 \pm 31</math> mg/dl. Pacientes dosis (altas) crecieron <math>6.5 \pm 3.1</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>37.1 \pm 10.9\%</math>; <math>153 \pm 30</math> mg/dl. El porcentaje de masa grasa disminuyó marcadamente en los primeros 12 meses de tratamiento. Mejoría en la actividad física después de 24 meses de tratamiento. 9% de los pacientes con niveles de glucosa postprandial entre 130-144 mg/dl y 18% con niveles de insulina postprandial &gt;60 mU/</p>	<p>Dosis de 1mg/m2/día en los 46 sujetos por 24 meses.</p> <p>Luego de 12 meses adicionales Dosis 0.3mg/m2/día (n=14)</p> <p>Dosis 1mg/m2/día (n=18)</p> <p>Dosis 1.5mg/m2/día (n=14)</p>
--	---	--	---	--	--	---

<p>Van Mil y Cols<sup>18</sup></p> <p>2001</p> <p>1999</p> <p>Holanda</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II (Adecuada)</p>	<p>17 sujetos con SPW (7.5-19.8 años)</p> <p>7 masculinos</p> <p>10 femeninos</p> <p>17 pacientes obesos control</p>	<p>No especifican</p>	<p>Medidas antropométricas</p> <p>Masa grasa e índice de agua extra-intracelular medida por dilución de bromide-deuterium.</p> <p>Grasa corporal por DXA.</p> <p>Niveles de IGF-1.</p>	<p>El grupo de SPW tuvo masa grasa similar a los controles, pero menor grasa libre, el índice de agua extra-intracelular fue mayor en PWS. Ambos fueron relacionados con la función de GH y actividad física.</p> <p>Grasa corporal especialmente en las extremidades, está reducida en SPW.</p>	<p>No especifican</p>
<p>Whitman y Cols<sup>19</sup></p> <p>2002</p> <p>1999</p> <p>EE UU</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II Adecuada</p>	<p>54 sujetos con SPW (4-16 años)</p> <p>Fueron divididos en dos grupos</p> <p>Grupo A tratamiento con GH (n=35).</p> <p>Grupo B controles (n=19)</p>	<p>37 delección paterna cromosoma 15q 11-13</p> <p>16 disomía materna</p> <p>1 mutación de imprinting</p>	<p>Instrumento Diagnóstico modificado de Oxford (SDI) se usó como monitor del comportamiento a intervalos de 6 meses.</p> <p>Niveles estimulados de GH con clonidina.</p> <p>Niveles de IGF-1</p> <p>Perfil de lípidos.</p> <p>Pruebas de tolerancia a la glucosa.</p> <p>Medidas antropométricas.</p>	<p>No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a los síntomas depresivos; sin embargo un efecto positivo (reducción de los síntomas depresivos) se notó en el grupo con tratamiento a los 12 meses y se mantuvo hasta los 24 meses.</p> <p>La mayor reducción de los síntomas fue en mayores de 11 años.</p> <p>Hubo un leve incremento en el déficit de atención/hiperactividad en niños menores de 11 años.</p> <p>11 familias (30%) reportaron un cambio súbito con GH en el comportamiento; 70% vieron el cambio más gradual.</p>	<p>1mg/m2/día</p> <p>2 años</p>

<p>Carrel y Cols<sup>20</sup></p> <p>2004</p> <p>1998</p> <p>EE UU</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II Adecuada</p>	<p>46 sujetos con SPW (5-16 años)</p> <p>24 masculinos</p> <p>22 femeninos</p> <p>Los 46 recibieron tratamiento con GH (1mg/m2/día) por 24 meses; luego fueron aleatorizados en 3 grupos recibiendo dosis diferentes.</p>	<p>33 delección paterna cromosoma 15q 11-13</p> <p>12 disomía materna</p> <p>1 mutación de imprinting</p>	<p>Niveles de IGF-1, Osteocalcina, Procolágeno tipo I.</p> <p>Perfil de lípidos.</p> <p>Pruebas de Tolerancia a la glucosa.</p> <p>Medidas antropométricas.</p> <p>Niveles estimulados de GH &lt;10ng/ml</p>	<p>La velocidad de crecimiento promedio antes del tratamiento fue de <math>4.7 \pm 2.2</math> cm/año.</p> <p>Niveles de IGF-1 pretratamiento promedio <math>127 \pm 68</math> ng/dl.</p> <p>Pacientes dosis (0.3 mg/m2/día) crecieron <math>3.7 \pm 1.9</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>49 \pm 5.0\%</math>; colesterol total <math>176 \pm 51</math> mg/dl; osteocalcina <math>9.5 \pm 4.3</math> nmol/l; procolágeno <math>288 \pm 79</math> ug/l.</p> <p>Pacientes dosis (promedio) crecieron <math>5.3 \pm 2.8</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>43.1 \pm 8.6\%</math>; colesterol total <math>167 \pm 31</math> mg/dl; osteocalcina <math>11.2 \pm 5.9</math> nmol/l; procolágeno <math>317 \pm 150</math> ug/l</p> <p>Pacientes dosis ( altas) crecieron <math>6.5 \pm 3.1</math> cm/año; porcentaje de grasa corporal <math>39.1 \pm 10.2\%</math>; <math>153 \pm 30</math> mg/dl; osteocalcina <math>11.7 \pm 5.7</math> nmol/l; niveles de procolágeno <math>403 \pm 205</math> ug/l</p> <p>El porcentaje de masa grasa disminuyó marcadamente en los primeros 12 meses de tratamiento.</p> <p>Mejoría en la actividad física después de 24 meses de tratamiento.</p> <p>9% de los pacientes con niveles de glucosa postprandial entre 130-144 mg/dl y 18% con niveles de insulina postprandial &gt;60 mU/</p>	<p>Dosis de 1mg/m2/día en los 46 sujetos por 24 meses.</p> <p>Luego de 24 meses adicionales Dosis 0.3mg/m2/día (n=14)</p> <p>Dosis 1mg/m2/día (n=18)</p> <p>Dosis 1.5mg/m2/día (n=14)</p>
--	---	---	---	--	---	---

<p>Paterson y Cols<sup>21</sup> 2003 2000 Escocia</p>	<p>Metaanálisis I (Adecuada)</p>	<p>1. Angulo y Cols 1996 (n=44) 2-16 años, 33 eran obesos. 2. Eiholzer y Cols 1998 (n=19) 0.5-14.6 años. 3. Lindgren y Cols 1998 (n=18) 3-12 años; 10 controles obesos. 4. Corrias y Cols 2000 (n=43) 3-22 años; 7 con peso normal; 24 controles obesos; 25 controles con talla baja saludables. 5. Miller y Cols 15 sujetos SPW 6. Grugni y Cols 16 sujetos SPW 7. Myers y Cols 35 sujetos con PWS (4-16 años)</p>	<p>No Especifican</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pruebas de estimulación con irsulina, clonidina y L-leupa pico de GH &lt; 10ug/l.</li> <li>2. niveles de IGF-1.</li> <li>3. secreción de 24 hrs. de GH; niveles de IGF-1.</li> <li>4. Pruebas de estimulación con Clonidina, GHRH + arginina y GHRH + piridostigmina; niveles de IGF-1.</li> <li>5. RMN de hipófisis como medición indirecta de función de GH.</li> <li>6. RMN de hipófisis como medición indirecta de función de GH.</li> <li>7. medidas Antropométricas</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. deficiencia e GH con dos estímulos en 40/44 (91%), incluyendo 10 sujetos no obesos.</li> <li>2. DE de IGF-1: -0.7 ± 0.8.</li> <li>3. promedio de GH 0.7 ug/l en pacientes y controles; DE de IGF-1 -1.5 en SPW y -0.2 en obesos.</li> <li>4. Picos de GH disminuidos incluyendo aquellos con peso normal, más que en sujetos con talla baja, así como los niveles de IGF-1</li> <li>5. no diferencias significativas en el tamaño de la hipófisis anterior.</li> <li>6. todos tuvieron anomalidades en la hipófisis anterior.</li> <li>7. Velocidad de crecimiento aumentó de 4.7 a 10.1 durante el primer año de tratamiento, en el segundo año disminuyó a 6.8 cm</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0.2-0.3mg/kg/se m</li> <li>2. 18 UI/kg/sem en &gt; de 2 años y 24 UI/m2/sem &gt; 2 años.</li> <li>3. 0.1 a 0.2 UI/kg/día</li> <li>4. No especifican</li> <li>5. No especifican</li> <li>6. No especifican</li> <li>7. 1mg/m2/día por 2 años.</li> </ol>
---	--------------------------------------	---	-----------------------	--	--	---

<p>Haqq y Cols<sup>2</sup></p> <p>2003</p> <p>2001</p> <p>EE JU</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II Adecuada</p>	<p>14 sujetos SPW (4.5-14.5 años) T4L y TSH endógena normal (n=13). T4I exógena (n=1). 6 femeninos 6 masculinos Grupo A (n=6) GH Grupo B (n=6) Placebo</p>	<p>10 delección paterna cromosoma 15q 11-13 4 disomía materna</p>	<p>Edad ósea por Radiografía según Greulich y Pyle. Medidas Antropométricas. Espirometría Polisomnografía. Niveles de IGF-1, glucosa, insulina, perfil de lípidos, N-telopéptidos Alteraciones en la conducta y comportamiento por escala de inteligencia para niños III. Prueba de estimulación de GH con L-dopa fue &lt; 10 ng/ml</p>	<p>Edad ósea basal de <math>9.7 \pm 3.3</math> años para masculinos y <math>10.0 \pm 4.2</math> años para femeninos. DE de IMC fue de <math>2.5 \pm 0.7</math> basal. IGF-1 DE fue de <math>-1.10 \pm 1.15</math> y de IGFBP-3 DE fue de <math>-1.67 \pm 1.10</math> después de GH IGF-1: <math>3.9 \pm 2.5</math> DE y de IGFBP-3 <math>1.1 \pm 1.8</math> DE. Después de la intervención de GH en la espirometría aumentó la capacidad vital, flujo espiratorio forzado 25-75 y comparado con placebo. No hubo diferencias en el volumen espiratorio forzado al primer segundo, después de administración de GH o con placebo. Los episodios de apneas, hipopneas fueron menores en el grupo tratado que con placebo y esto fue independiente del IMC. En cuanto a la conducta no hubo diferencias entre ambos grupos, aunque aumento la hiperactividad en el grupo tratado con GH. No se encontraron diferencias en IQ en ambos grupos. Ninguno desarrolló escoliosis &gt; 20° durante el tratamiento con GH. Ningún paciente con GH desarrolló intolerancia a la glucosa.</p>	<p>0.043 mg/kg/día 12 meses</p>
---	---	--	---	---	---	-------------------------------------



Van Vliet y Cols <sup>23</sup> 2003 2002 Canadá	Reporte de Caso VIII (Pobre)	Masculino de 4 años de edad	Delección en cromosoma 15q 11-13	Medidas antropométricas Niveles estimulados de GH con arginina y clonidina.	Peso 41.5 kg Talla 99.2 cm 259% de peso ideal Niveles de GH con arginina 1.5 ug/l y con clonidina 0.7 ug/l. Niveles de IGF-1 fue de 120 ug/l (normal). AUTOPSIA: reveló bronconeumonía multifocal, hematoma subdural frontal y congestión esplénica.	0.3 mg/día por 2 semanas, luego 0.6mg/día por 2 semanas y luego 1 mg/día. Recibió el tratamiento por 9 semanas en total.
Eiholzer y Cols <sup>24</sup> 2004 2000 Alemania	Ensayo Clínico NO aleatorizado IV (Buena-Regular)	11 sujetos SPW (< 2años con promedio de 1.2 años). Recibieron Tratamiento con GH 7 femeninos 4 masculinos 6 sujetos Control (media de edad 0.42 años) 5 masculinos 1 femenino. Tratamiento con CoQ 10	No especifican	Medidas antropométricas	Al inicio del estudio ambos grupos tenían talla baja. En el grupo de GH 8 de 11 con 2 SDS debajo de la talla promedio, después de 30 meses de tratamiento la DE fue en promedio de -0.85. En el grupo con CoQ10, 2 de los 6 pacientes con 2 SDS debajo de la talla promedio y no hubo cambios después del tratamiento.	0.025 mg/kg/día de GH por 30 meses.  Grupo de controles dosis de 2.5 mg/kg/día.
Carrel y Cols <sup>25</sup> 2004 2002 EE UU	Ensayo Clínico Aleatorizado II Adecuada	29 sujetos con SPW (4-37 meses) fueron aleatorizados en 2 grupos: Grupo A (n=15) tratamiento con GH. Grupo B (n=14) controles	17 delección paterna del cromosoma 15q 11-13 11 disomía materna. 1 sujeto con test de mutilación anormal.	Medidas Antropométricas	Grupo de GH disminuyeron el porcentaje de grasa corporal (promedio 22.6% ± 8.9 vs 28.5% ± 7.9%); aumentaron la masa magra (promedio 9.82 ± 1.9 kg vs 6.3 ± 1.9 kg), aumento de velocidad de crecimiento con pZ (promedio 5.0 ± 1.8 vs 1.4 ± 1.0) y aumentaron sus habilidades motoras.	Grupo de GH dosis de 1mg/kg/día por 12 meses

Höybe y Cols <sup>26</sup>	Ensayo Clínico Aleatorizado	17 sujetos con SPW (17-32 años) 9 masculinos 8 femeninos	11 individuos con estudios genéticos moleculares, no especifican que tipo.	Pruebas de estimulación de GH con arginina e insulina. Medidas antropométricas. Niveles de adiponectina Niveles de IGF-1	Niveles de adiponectina fueron significativamente menores comparados con sujetos controles normales y ligeramente mayores que en los controles obesos. En pacientes con SPW no se encontró correlación entre adiponectina y parámetros antropométricos o mediciones de insulina; o entre adiponectina e IGF-1. Los niveles de adiponectina no cambiaron con el tratamiento.	Los pacientes con SPW fueron aleatorizados en dos grupos: Grupo 1 recibió tratamiento por 6 meses dosis de 0.8 UI (0.26 mg) día por 1 mes y luego 1.6 UI (0.53 mg) día por 5 meses. Grupo 2 no recibió tratamiento por 6 meses. Luego ambos grupos recibieron tratamiento con GH por 12 meses. Ambos grupos controles (sanos y obesos) no recibieron tratamiento con GH.
2004	II Adecuada	25 sujetos control normales (promedio de edad de 40.1 años)				
2002		12 masculinos 13 femeninos				
Dinamarca		34 pacientes obesos control (promedio de edad 44.3 años) 13 masculinos 21 femeninos				

Marzullo y Cols <sup>27</sup>	Estudio Longitudinal	13 sujetos con SPW (promedio 26.9 ± 1.2 años) 7 masculinos 6 femeninos	11 delección paterna cromosoma 15q 11-13 2 disomía materna	Medidas antropométricas Pruebas de estimulación de GH con arginina+GHRH. Exámenes cardiovasculares Estudio de polisomnografía Niveles de IGF-1 Perfil de lípidos. Pruebas de tolerancia a la glucosa	Los pacientes con SPW tuvieron menor respuesta de GH con las pruebas dinámicas, niveles de IGF-1, triglicéridos, colesterol LDL, insulina y resistencia a la insulina que los controles obesos. Además mayores alteraciones del sueño en pacientes con SPW que en controles obesos. Eco cardiografía no mostró alteraciones sistólicas ni diastólica, aunque los pacientes con SPW tuvieron menor masa muscular del ventrículo izquierdo. Estimulación adrenérgica con dobutamina causó un menor aumento en la fracción de eyección y frecuencia cardíaca en SPW que en sujetos controles obesos.	No se usó
2005	VI (regular)	13 sujetos controles obesos (promedio 26.2 ± 0.8 años)				
2003						
Italia						

<p>Festen y Cols<sup>28</sup></p> <p>2006</p> <p>2002</p> <p>Holanda</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>II Adecuada</p>	<p>53 sujetos con SPW (2.1-7.2 años); 8 pacientes eran obesos</p> <p>30 masculinos</p> <p>23 femeninos</p>	<p>16 delección paterna</p> <p>21 disomía materna</p> <p>4 mutación de imprinting</p> <p>12 no especifican</p>	<p>53 pacientes se les realizó polisomnografía basal; de estos 39 pacientes repitieron la polisomnografía después de 6 meses de tratamiento.</p>	<p>El índice de apnea/hipopnea fue de 5.1/hr (2.8-8.7) (normal 0-1/hr); de estos 2.8/hr (1.5-5.4) fueron apneas centrales y el resto principalmente hipopneas. Duración de las apneas fue de 15 seg (13.0-28.0). El índice de apnea/hipopnea no correlaciona con la edad, IMC, pero las apneas centrales disminuyen con la edad. Durante los 6 meses de tratamiento con GH el índice de apnea/hipopnea no cambió significativamente de 4.8 (2.6-7.9) y basal 4.0 (2.7-6.2)</p> <p>Un paciente murió inesperadamente durante una infección leve de vías aéreas inferiores, aunque tenía una polisomnografía casi normal.</p>	<p>1 mg/m2/día</p> <p>6 meses</p>
--	---	--	--	--	---	-----------------------------------

<p>Hauffa y Cols<sup>29</sup></p> <p>2006</p> <p>2004</p> <p>Alemania</p>	<p>Ensayo Clínico NO Aleatorizado</p> <p>IV (Buena-Regular)</p>	<p>28 sujetos con SPW (2.5-16.1 años)</p> <p>13 femeninos</p> <p>15 masculinos</p> <p>Fueron divididos en 2 grupos</p> <p>Grupo A (n=12) antes de tratamiento con GH.</p> <p>Grupo B (n=24) tratamiento con GH (0.42- 9.5 años)</p>	<p>No especifican</p>	<p>Pruebas de tolerancia a la glucosa</p> <p>Niveles de Grelina totales y acetilados.</p> <p>Indice de HOMA (resistencia a la insulina &gt;4)</p>	<p>Concentraciones elevadas de Grelina totales en ayuno y post prandiales se observaron en sujetos con SPW sin tratamiento con GH, y estos valores fueron menores en el grupo con GH.</p> <p>En contraste los niveles de Grelina acetilada y la resistencia a la insulina no cambiaron con el tratamiento de GH.</p> <p>Ambas concentraciones de Grelina disminuyeron por la administración oral de carbohidratos independiente del tratamiento con GH.</p> <p>Las concentraciones de Grelina en SPW son diferencialmente reguladas por GH</p>	<p>0.035 mg/kg/día</p> <p>No especifican.</p>
---	---	---	-----------------------	---	--	---

<p>Craig y Cols<sup>30</sup> 2006</p>	<p>Metaanálisis I (Adecuada)</p>	<p>328 sujetos con SPW (274 prepuberales, promedio de edad 6.0 años, 54 puberales, promedio de edad 12.7 años) fueron tratados por 1 año con GH y 161 sujetos fueron tratados por 2 años con GH Base de datos de KIGS (base de datos de crecimiento de Pfizer Internacional)</p>	<p>No especifican</p>	<p>Medidas antropométricas</p>	<p>Las DE para la talla aumentó durante el tratamiento con GH, la respuesta fue mayor en prepuberales (-0.7 vs. -1.8 pretratamiento) comparado con niños puberales (-1.5 vs. -1.8) Los predictores de la velocidad de crecimiento el primer año fueron la dosis de GH, peso corporal (correlación positiva), DE talla del paciente menos la DE de la TBF y edad cronológica (correlación negativa) juntos dan el 39% de variación en respuesta a GH IMC no cambió significativamente en 2 años de tratamiento De los 675 tratados con GH con SPW en la base de datos de KIGS, se documentaron 5 muertes súbitas (edades entre 3 y 15 años) 3 eran obesos (peso para talla &gt;200%) y las causas incluyeron bronconeumonía, insuficiencia respiratoria, apnea del sueño. Escoliosis fué el efecto adverso más reportado (n = 24), 4 niños desarrollaron hiperglucemia y 6 diabetes (5 tipo 2; y 1 tipo 1).</p>	<p>No especifican dosis 2 años de tratamiento</p>
---	--------------------------------------	--	-----------------------	--------------------------------	--	---