

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER

Experience in treatment with growth hormone in patients with Turner syndrome

Sandra Morales*, Rosario Almánzar**

Recibido: 18/7/2017 Aprobado: 30/8/2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.22206/cysa.2018.v2i1.pp33-40>

Resumen

En este trabajo se presenta la evaluación de la experiencia de 38 pacientes con Síndrome de Turner que recibieron hormona del crecimiento en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, dentro del Programa de Alto Costo del Ministerio de Salud Pública, durante el período comprendido entre enero de 2015 y enero de 2017. El grupo etario más representativo fue el de 11-14 años, el cual presentó una velocidad de crecimiento igual o mayor a 6 cm/año. La mayoría de estos pacientes proviene de Santo Domingo. El cariotipo de mayor porcentaje fue el tipo mosaico, con 71.1%. El 100% de las pacientes asistió a su cita periódica y recibió la hormona de crecimiento de manera continua.

Las comorbilidades más frecuentes fueron las osteopatías y las endocrinopatías, más asociadas a cariotipo mosaico. En 15 casos hubo interrupción del tratamiento debido a clinodactilia pronunciada más escoliosis, cefalea persistente, cuadro de mareos y debilidad más cianosis. En 8 de estos casos se completó la edad ósea tope (12 años). Dos casos no respondieron al tratamiento. Hubo un caso que inició residencia fuera del país y otro de traspaso a un plan de seguro de salud privado. Los 23 casos restantes siguen activos en el Programa de Alto Costo. Las niñas con Turner llegan muy tarde por lo que no pueden obtener un beneficio mayor en su talla final.

Palabras clave: Síndrome de Turner; hormona del crecimiento; Programa de Alto Costo; comorbilidades.

Summary

In this paper, we evaluate the experience of 38 patients with Turner Syndrome receiving growth hormone in the Children's Hospital Dr. Robert Reid Cabral in the High Cost program of the Ministry of Public Health, during the period January 2015 to January 2017. The most representative age group was 11-14 years old, which had a growth rate equal to or greater than 6 cm / year. The majority came from Santo Domingo. The highest percentage karyotype was the mosaic type with 71.1%. 100% of patients attended their regular appointment and received growth hormone continuously.

The most common comorbidities were osteopathies and endocrinopathies, more associated with mosaic karyotype. In 15 cases, there was interruption of treatment due to pronounced clinodactyly plus scoliosis, persistent headache, dizziness and weakness plus cyanosis. In 8 cases, the peak bone age (12 years) was completed, two cases did not respond to treatment. One case changed to live outside the country and another case was transferred to private health insurance plan. The remaining 23 cases remain active in the High Cost Program. Girls with Turner arrive too late to get better benefits from their final stature.

Keywords: Turner syndrome; growth hormone; High Cost Program; comorbidities.

* Peditras Endocrinólogas .Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana. Sandraymoralesc@gmail.com

** Profesora de Pediatría del Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC), República Dominicana. rosarioalmanzar@gmail.com

Introducción

El síndrome de Turner (ST) es un trastorno cromosómico común en las mujeres que está asociado con la ausencia de uno de los cromosomas X. La incidencia oscila de 1:3000 a 1:10.000 recién nacidas¹. La baja estatura y la falta de desarrollo puberal caracterizan a las niñas con ST, causándoles problemas psicosociales y reducción de la masa ósea^{2,3,4}.

Las niñas con este síndrome alcanzan una estatura media de 20 cm más corta que su altura medio-parental. El tratamiento con la hormona del crecimiento (HC) se asocia con aumentos muy significativos en el crecimiento y en la talla adulta de estas pacientes^{5,6}.

El uso de hormona de crecimiento (HC) en las pacientes con Síndrome de Turner está avalado tanto por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos⁷ (FDA) como por la Agencia de Medicamentos Europea⁸ (EMA). La acción principal de la HC es estimular el crecimiento lineal en los niños; sin embargo, también promueve una composición corporal saludable al aumentar el músculo y reducir la masa grasa, mantener los niveles normales de glucosa en la sangre y promover un perfil lipídico favorable^{9,10}.

La HC representa un medicamento de alto costo. En nuestro país, tanto los pacientes deficientes de la HC como las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner pueden adquirirla a través del Programa de Alto Costo¹¹ a nivel nacional, ofreciendo así una esperanza de mejor estatura final a las pacientes y un sujeto más productivo para la sociedad. En vista de que el Hospital Dr. Robert Reid Cabral ha sido el escenario de la evaluación y el manejo de los pacientes que pertenecen al Programa de Alto Costo y que usan HC, en estos últimos dos años, incluyendo a las niñas con Síndrome de Turner, se presta la oportunidad para contar la experiencia de este programa en la población de interés para nuestro departamento.

Con respecto al tratamiento con hormona de crecimiento en niños deficientes y en niñas con Síndrome de Turner (Kaspers, Ranke, Loftus¹²), se concluyó que suministrar el adecuado tratamiento y satisfacer las necesidades de cada paciente de manera individualizada resulta en un ahorro de hasta un 7% para el presupuesto total (Huang H et al.¹³). Asimismo, de la Rosa¹⁴ observó un incremento de la talla de 3-9 cm tras el manejo con HC, corroborando este dato con la estadística mundial.

El tratamiento con hormona del crecimiento en niños requiere inyecciones subcutáneas con una frecuencia de seis a siete veces por semana. El costo del tratamiento con HC puede ser de más de US\$ 52,000 y muchos pagadores de terceros no lo cubren. En República Dominicana no hay excepción al alto costo que conlleva el tratamiento, pero nuestros pacientes, vía el Ministerio de Salud Pública, tienen acceso de forma gratuita¹¹.

En el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral funciona desde hace dos años el programa para uso de la GH de una manera ininterrumpida y la vigilancia periódica, lo que nos dará sostén institucional para reflejar la importancia del soporte a este Programa de Alto Costo a nivel nacional¹¹.

Material y métodos

Mediante un estudio descriptivo de corte transversal, con la colección retrospectiva de datos, evaluamos la experiencia con el tratamiento de hormona de crecimiento en 38 pacientes con Síndrome de Turner del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, quienes pertenecen al Programa de Alto Costo del Ministerio de Salud Pública, durante el período enero 2015-enero 2017. Se analizaron las siguientes variables: edad, procedencia, manifestaciones clínicas, variante cromosómica, velocidad de crecimiento y continuidad de la terapia. Se procedió a tabular los datos recolectados mediante el programa de

Excel 2007 y, posteriormente, se hicieron las gráficas correspondientes.

Resultados

De los casos estudiados, el 21, 55.3% llega al servicio con más de 11 años de edad (ver cuadro 1).

Cuadro 1: Grupo etario de las pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo

Grupo etario	No. Pacientes	Porcentaje (%)
7-10 años	17	44.7
11-14 años	18	47.4
15-17 años	3	7.9
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

En el cuadro 2 puede apreciarse la procedencia de las pacientes con ST del referido programa.

Cuadro 2: Procedencia de las pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo

Procedencia	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Santo Domingo	23	60.5
Región Norte	6	15.8
Región Sur	6	15.8
Región Este	3	7.9
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

El 71.1% de las pacientes (27 casos) presentó cariotipo de mosaico, y solo en el 28.1 % de ellas (11 casos) el reporte fue 45X (ver cuadro 3). Por otra parte, en el cuadro 4 puede apreciarse la frecuencia de uso de la hormona de crecimiento en las pacientes estudiadas.

Cuadro 3: Cariotipo de las pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo

Cariotipo	No. Pacientes	Porcentaje (%)
45, X	11	28.9
Mosaico:	27	71.1
46,XY[15]/45,X[15]	1	1.4
46,X+marcador/45,X	2	2.8
46,X; i(X)(q10)/45,X	2	2.8
47, XXX45,X	1	1.4
45,X/46,X,i(X)(q10,q10)	2	2.8
45,X/46,X;r(X)(22.2q27)	1	1.4
45,X[23]/46,X,r(X).[4]	1	1.4
46X,i(X)(q10)/45,X	1	1.4
46,XX/45,X	7	9.8
45,X[29]/46,X, idic(X)[1]	1	1.4
45,X/46,Xi(X)	1	1.4
45,X/46,XX/47XXX	1	1.4
45,X/47,XXX	2	2.8
46,X,i(Xq)[12]/45,X[8]	1	1.4
45,X.[8]/46,XX[17]	1	1.4
45,X[17]/46,X,r(X)[13]	1	1.4
45,X[14]/46,X,i(X)(q10)[6]	1	1.4
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Cuadro 4: Uso de hormona de crecimiento en pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo

Uso de hormona de crecimiento	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Continuo	38	100
Intermitente	0	0
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

La velocidad de crecimiento expresada en los cuadros 5 y 6 es muy variable y debido a las diferentes edades no fue posible establecer diferencias entre los mosaicos y puros.

Cuadro 5: Asistencia de pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo a consulta de rutina

Asistencia	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Continua	38	100
Intermitente	0	0
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Cuadro 6: Ganancia de talla en centímetros por semestres de las pacientes con Síndrome de Turner

CASO	SEMESTRE 1	SEMESTRE 2	SEMESTRE 3	SEMESTRE 4
1	5	3	4	
2	2	4	1	
3	8	ISP		
4	2	4	F	
5	3	3	2	2
6	5	3	1	
7	2	IES		
8	3	5	2	
9	3	5		
10	2	2	F	
11	1	5	4	1
12	5	3	F	
13	3	5	IES	F
14	2	4		
15	4	2	F	
16	2	3	F	
17	3	IES		
18	3	4	4	2
19	3	NG	S	
20	4	3	1	2
21	1	2	F	
22	3	IRF		
23	2	2	3	F
24	5	2		
25	4	1		
26	2	6		
27	5			
28	2			
29	3	5	2	
30	2			
31	4			
32	3	6	1	
33	4	5		
34	3			
35	1	7	3	
36	1	5	3	
37	3	5	2	
38	4	NG	S	

Fuente: instrumento de recolección de datos.

NG: No ganancia

S: Suspensión

F: Finalizó por edad ósea mayor o igual a 12 años

ISP: Interrupción por seguro privado

IRF-Interrupción por residencia foránea

IES-Interrupción por efecto secundario

La osteopatía, la endocrinopatía y la cardiopatía fueron las comorbilidades más reportadas (ver cuadro 7).

Cuadro 7: Problemas en el suministro y/o la aplicación de hormona de crecimiento a las pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo

Problema	No. Pacientes	Porcentaje (%)
En suministro	0	0
En aplicación	2	5.3
Ninguno	36	94.7
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

La mayoría de las pacientes cumplió con la terapia establecida en el protocolo (ver cuadro 8); la principal causa por la que se suspendió esta terapia fue la edad límite para aplicarla, según el protocolo vigente (ver cuadro 9).

Cuadro 8: Comorbilidades en las pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo

Comorbilidad	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Cardiopatías	3	7.8
Endocrinopatías	4	10.5
Osteopatía	10	26.3
Mixta	3	7.8
Ninguna	18	47.5
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Cuadro 9: Causas de interrupción del uso de hormona de crecimiento en las pacientes con Síndrome de Turner del Programa de Alto Costo

Causa	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Efectos adversos	3	7.9
Cumplimiento de 12 años por edad ósea	8	21.1
No respuesta a tratamiento	2	5.3
Residencia en el extranjero	1	2.6
Traspaso a ARS	1	2.6
No interrupción	23	60.5
Total	38	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Discusión

La mayoría de las pacientes referidas para inclusión al programa correspondió al rango de 11-14 años, considerado tardío y, por ende, con pronóstico menos favorable en la talla final. Este retardo coincide con los datos arrojados por Barreda et al.¹⁵, quienes refieren que los pacientes con ST clásico presentan fenotipos más notorios desde el nacimiento, lo que favorece el diagnóstico habitualmente en el período neonatal, pero los mosaicos pueden pasar desapercibidos.

En México, Domínguez et al.¹⁶ reportan un diagnóstico tardío con menoscabo en la calidad de vida y con falta de integración social de quienes nacen con este síndrome. Es necesario fortalecer la educación continua de los médicos de primer contacto y de la población en general para realizar un diagnóstico temprano y proveer un tratamiento oportuno, así como un seguimiento de calidad a las personas con esta patología.

De las 38 pacientes con Síndrome de Turner que pertenecen al Programa de Alto Costo, 23 proceden de Santo Domingo, representando un 60.5%

del total; esto probablemente se deba al hecho de que en la metrópolis se concentra la mayor cantidad de especialistas pediatras que captan con más frecuencia la llegada de la paciente por estatura baja, así como también de subespecialistas que dan curso a pacientes con esta característica. La Región Este, de acuerdo con los datos de procedencia, fue la menos afectada por este síndrome dentro de la población estudiada.

El cariotipo de mayor representación fue el Mosaicismo, con el 71.1% del total (23 pacientes), mientras que el cariotipo 45 X, obtuvo un 28.9% (11 pacientes). Barreda et al.¹⁵ reportan un 50% de estos pacientes con cariotipo de Turner puro XO o con cariotipo 45 X.

Como parte de la valoración al programa, se solicitaron datos como la asistencia periódica de las pacientes a las citas requeridas para el despacho de la hormona de crecimiento, así como el uso continuo o ininterrumpido de la hormona. Tanto la asistencia de las pacientes a sus citas como la entrega de la medicación fue de un 100%.

Hubo dos casos que no presentaron ganancia de talla, VC menor de 3 cm/año, pese al uso de dosis alta tope de HC; ambos casos con cariotipo mosaico y solo una de las pacientes con comorbilidad de osteoporosis.

Se correlacionó a los grupos etarios, los cariotipos y las velocidades de crecimiento. Se observó que, del grupo más representativo, 11-14 años (18 pacientes), 14 casos (77%) eran pacientes con Síndrome de Turner mosaico, y de ellas un 71% tuvo respuesta de velocidad de crecimiento mayor o igual de 6 cm/año, la esperada incluso para cualquier paciente sometido a hormona de crecimiento en el período de la adolescencia, por efecto añadido de estrón puberal¹⁰.

El grupo etario de 15-17 años, aun siendo el de menos representación, el 66% de los casos mostró una VC mayor de 6 cm/año, reflejando la buena

respuesta al manejo con HC, pese a ser los dos grupos con menor tiempo de exposición a la hormona.

Las comorbilidades presentadas en las pacientes con Síndrome de Turner del programa fueron: osteopatías (10 casos de osteoporosis, para un 26.3%); endocrinopatías (4 casos, igual al 10.5%), que abarcaron desde bocio y nódulos de seguimiento (2 casos) hasta hipotiroidismo (2 casos); cardiopatías (3 casos, equivalentes al 7.8%), 2 Comunicación Interventricular (CIV) y un foramen Oval Permeable (FOP). El 7.8% restante fueron 3 casos de presentación mixta: 1 caso con CIV más Desorden de Diferenciación Sexual; 1 caso con otitis a repetición más hipertensión arterial; y 1 caso de pubertad precoz más hipoacusia izquierda.

El ST es una alteración genética que puede acompañarse de comorbilidades, como las malformaciones cardiovasculares, las cuales se han reportado con una frecuencia del 17 al 45%, sin una correlación clara del fenotipo-genotipo. La válvula aórtica bicúspide y la coartación de aorta son las afecciones más comunes. Las pacientes con alguna de estas alteraciones tienen mayor riesgo de presentar dilatación progresiva de la raíz de la aorta. Asimismo, se reporta que del 50 al 80% de estas pacientes tendrá osteopenia, osteoporosis y fracturas a edades más tempranas.

Las comorbilidades más frecuentes aparecieron en las pacientes con Turner mosaico. Barreda et al.¹⁵ observan comorbilidades más asociadas a la presentación de cariotipo 'Clásico' o 45X. Los hallazgos del estudio que arrojan que las comorbilidades son más frecuentes en las pacientes con cariotipo mosaico, lo que tal vez responde al hecho de estas pacientes fueron ampliamente representadas, versus una minoría con 45 X.

Aunque no hubo problemas de suministro, sí se reportaron dos pacientes (5.3%) cuyo dispositivo que dispensa la hormona de crecimiento presentó borramiento de los dígitos de dosificación. Ambos dispositivos fueron reportados de inmediato y sustituidos por otros nuevos.

Bibliografía

1. Argente Oliver J. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2014.408 p.
2. Siegel PT, Clopper R, Stabler B. The Psychological Consequences of Turner Syndrome and Review of the National Cooperative Growth Study Psychological Substudy. *Pediatrics*. 1998; 102(3): 488.
3. Souther-Reh C, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: A review. *Clin Pharmacol Adv Appl* 2010; (2): 111-122.
4. Boman UW, Möller A, Albertsson-Wikland K. Psychological aspects of Turner syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1998; 19(1): 1-18.
5. Pombo, M. Tratado de endocrinología pediátrica. 4ª ed. Madrid: Mcgraw-Hill Interamericana; 2009. 1028 p.
6. Pasquino A, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28(4): 350-56.
7. EMA. Criterios para uso de hormona de crecimiento. 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Somatropin/human_referral_000287.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a
8. FDA. Criterios para uso de hormona de crecimiento. 2012. Disponible en: [https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsand Providers/ucm237839.htm](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm237839.htm)
9. Bessie E, Spiliotis B. Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4(6): 1177-1183.
10. Sánchez S, Arriba A, Ferrer-Lozanoa M, Labarta-Aizpúna J, Garagorri J. Hormona de crecimiento y Síndrome de Turner. *An Pediatr*. 2017; 86(2): 81-86.
11. Protocolo Nacional para uso de Hormona del crecimiento. 2015. Disponible en: <http://www.sespas.gov.do/Programa-deficit-hormonas-de-crecimiento>
12. Kaspers S, Ranke MB, Han D, Loftus J, Wollmann H, Lindberg A, Roelants M, & Joris Kleintjens. Implications of a Data-Driven Approach to Treatment with Growth Hormone in Children with Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11(3): 237–249.
13. Hua-Huang Y, Sung-Lo F, Hau-Van Y & Hsun-Hui S. Factors predicting the response to growth hormone therapy in Taiwanese patients with Turner syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013;(Suppl 1):P48 Disponible en: doi: 10.1186/1687-9856-2013-S1-P48
14. De La Rosa M. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con Síndrome de Turner que acuden al servicio de endocrinología [tesis de grado]. Santo Domingo: Universidad Autónoma de Santo Domingo; 2014.
15. Barreda-Bonis AC, González-Casado I, Gracia-Bouthelier R. Síndrome de Turner. *Protoc diagn ter pediatr*.2011;1:218-27. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_de_turner.pdf
16. Domínguez C, Torres A, Hernández L, López-collada V, Murgia-peniche T. Síndrome de

Turner: experiencia con un grupo selecto de población mexicana. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2013; 70(6): 467-476.