

TERCER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 28 al 30 de agosto de 2009

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Coordinadores Generales: *Oscar A. Levalle – Eduardo Pusiol*

Coordinador: *Hugo Boquete*

Panel de Expertos:

Cristina Bazán (Tucumán)

Silvia Martín (Córdoba)

Gustavo Borrajo (La Plata)

Aldo Miglietta (Rosario)

Marta Ciaccio (Buenos Aires)

Mirta Stivel (Buenos Aires)

Gabriel Fideleff (Buenos Aires)

Martha Suárez (Buenos Aires)

Silvia Gottlieb (Buenos Aires)

Graciela Testa (Córdoba)

Viviana Herzovich (Buenos Aires)

Elisa Vaiani (Buenos Aires)

Ana Kesselman (Buenos Aires)

Mesa 1 Biosimilares de Hormona de Crecimiento: Estado Actual

Cristina Bazán, Marta Ciaccio, Ana Kesselman, Silvia Martín, Aldo Miglietta (en representación del Panel de Expertos)

- Productos Biotecnológicos: Definición de Biosimilares y definición de biosimilares de GH
- Diferencia farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Experiencia mundial sobre eficacia y efectos adversos
- Recomendaciones posológicas entre diferentes tipos de GH
- Aspectos regulatorios nacionales e internacionales (FDA Y EMEA)

Introducción

El desarrollo de los productos medicinales biológicos (PMB) ha permitido nuevas opciones terapéuticas particularmente en áreas donde no existían posibilidades o éstas eran insuficientes. Las patentes de los primeros PMB basados en proteínas recombinantes están caducando, o por expirar, lo cual genera la posibilidad de un creciente interés público en el desarrollo, utilizando biotecnología, de versiones biosimilares o “follow-on” de productos. Los autores declaran no poseer conflicto de interés

medicinales biológicos (PMBs) ya aprobados tanto en UE como en EE.UU. Los aspectos científicos y regulatorios asociados con la introducción de estos PMBs son foco de considerable discusión y debate⁽¹⁻³⁾. Estos medicamentos, presentan especiales características condicionadas fundamentalmente por su origen y proceso de elaboración que los diferencia de las pequeñas moléculas convencionales de síntesis química. En consecuencia no resulta posible considerar similares a dos PMB aún cuando tengan el principio activo con el mismo nombre genérico, si no han sido

obtenidos por un mismo proceso de fabricación, porque su estructura molecular puede ser diferente y los efectos farmacológicos muy distintos. El enfoque genérico no se considera suficiente para establecer la calidad, seguridad y eficacia de los PMBs ⁽⁷⁾.

De acuerdo con la definición del Art. 1° b) del Decreto 150/92 del ANMAT, principio activo es toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana. En tal sentido, tratándose de productos biotecnológicos, el principio activo corresponde a una composición molecular que depende de su proceso de fabricación específico, por lo tanto el efecto farmacológico del producto diferirá según el proceso de fabricación utilizado.

El desarrollo de PMBs permitirá a las compañías farmacéuticas desarrollar productos basados en un protocolo o dossier abreviado y responder a la creciente presión de los mercados para contener o disminuir el costo de los medicamentos obtenidos por técnicas de ingeniería genética. Por tanto, se hace necesario conocer de forma global en qué consisten estos medicamentos, en qué se diferencian de otros biotecnológicos ya existentes y cuáles son los aspectos de debate abierto sobre los mismos.

Es necesario en nuestra comunidad la adopción de un marco regulatorio legal para los PMBs. Debido a los beneficios y potenciales riesgos de los PMB y PMBs es importante que la comunidad médica se familiarice con la literatura relevante sobre el tema y conozca los aspectos de calidad bioseguridad y eficacia de estos medicamentos en distintas poblaciones de pacientes.

Definiciones:

Producto Medicinal Biológico: es un medicamento cuya sustancia activa es una sustancia biológica (por ejemplo, ADN recombinante, vacuna, productos derivados de plasma o sangre, anticuerpos monoclonales). Una sustancia biológica es producida o extraída de una fuente biológica y necesita para su caracterización una combinación de pruebas, físicoquímicas y o biológicas, así como un proceso de producción totalmente desarrollado y controlado ⁽²⁻⁵⁾.

Producto Medicinal Biológico de referencia (PMBr): es un PMB que está autorizado y comercializado en la Unión Europea, EE.UU. u otros países.

Producto Medicinal Biológico similar: es un medicamento elaborado por un nuevo fabricante que afirma ser similar a un conocido PMBr.

Un PMBs contiene la misma sustancia activa que el PMBr y se estima que se utilizará para el tratamiento de la misma enfermedad o enfermedades, a la misma dosis y utilizando la misma vía de administración.

La Food and Drug Administration (FDA) los denomina "follow-on protein products" o "follow-on biologic" y los

define como productos a base de proteínas y péptidos que intentan ser suficientemente similares a un PMB previamente registrado en EE.UU., como para permitir al solicitante basarse sobre cierto conocimiento científico existente sobre la seguridad y eficacia de un producto aprobado para demostrar seguridad y eficacia en un proceso de aplicación ⁽⁶⁾. Los productos proteicos follow-on pueden ser producidos por biotecnología o de origen natural.

Consideraciones científicas

Comparados con las drogas convencionales obtenidas por síntesis química, los PMB presentan características particulares en cuanto a su origen y a su estructura ^(8,9). Las principales diferencias se basan en:

- Tamaño: mayor peso molecular
- Estructura: alta variabilidad estructural (plegamiento)
- Relación entre estructura y función. El impacto de diferencias en la estructura molecular en muchos casos no puede ser predicta
- Estabilidad: menor estabilidad, sensibles a calor, condiciones de almacenamiento, desnaturalizantes, solventes, oxígeno, cambios de pH, etc.

- Microheterogeneidad : glicosilación, acetilación, etc.

Las diferencias en el proceso de elaboración de PMB necesariamente pueden conducir a diferencias en los atributos del producto, las cuales no pueden ser totalmente conocidas por la caracterización analítica tradicional. Los PMB son altamente dependientes del proceso de producción, en referencia a la diversidad de factores que pueden variar durante ese y que pueden hacer que la actividad *in vivo* final pueda ser diferente. Por esta razón se impone el paradigma "proceso es igual a producto".

El desarrollo y manufactura de los PMB incluye: 1- clonación de secuencia de ADN a un vector, 2- transfección del vector a una célula huésped, 3- búsqueda de una célula que formará el producto en calidad deseada y cantidad requerida, 4- amplificación génica y selección de clones o cepas productora, 5- crecimiento de la célula recombinante, 6- purificación de la proteína blanco, 7- realización de la formulación (polvo, líquido) y elaboración de dispositivos adaptados para el transporte, depósito y administración a los pacientes.

Una droga genérica debe ser la misma que una aprobada previamente que mostró ser segura y efectiva en ensayos clínicos bien controlados. El paradigma de una droga genérica se basa en establecer bioequivalencias entre la misma y una innovadora de referencia con el mismo principio activo. Dos drogas son consideradas bioequivalentes cuando no hay una diferencia significativa en la tasa y extensión de absorción dentro de la corriente sanguínea. Aunque esto funciona bien para drogas tradicionales, no es especialmente útil en la comparación de PMB producidos por diferentes fabricantes.

El hecho de que ningún régimen de testeo de banco de células es capaz de detectar todos los contaminantes, es una de las principales razones por la que los productos biológicos no pueden ser totalmente caracterizados. Además, los PMB hechos en cultivos de células son susceptibles a varias impurezas relativas al proceso recombinante. Estas impurezas pueden ser causadas por los sustratos celulares, por los medios de cultivos, por los procesos de transcripción y traducción, y por lo tanto dependen de los procesos y materiales específicos. Estos sistemas son muy sensibles a mínimos cambios en el proceso como variaciones en la temperatura o en las condiciones de cultivo.

Adicionalmente todos los PMB, incluidos los biosimilares, tienen la potencialidad de causar reacciones inmunológicas vinculadas a que el proceso de producción se realiza en un sistema biológico. La aparición de inmunogenicidad, es un aspecto clave y puede derivar en consecuencias clínicas imprevisibles, siendo las razones más convincentes para la imposición de pruebas clínicas humanas en los PMBs.

Los factores que afectan la inmunogenicidad estarían relacionados con la interacción entre el producto y el huésped y dependen básicamente de:

- Secuencia de Aminoácidos
- Glicosilación
- Pureza
- Excipientes
- Estabilidad
- Dosis y vía de administración
- Vía (sc > i.v.)
- Dosis, intervalo de dosis
- Sistema Inmune del Huésped
- Depósito

La Inmunogenicidad puede ser diferente en distintas poblaciones e indicaciones.

Algunos efectos adversos pueden tardar más de un año en aparecer, y aún pequeños cambios en el proceso de elaboración pueden tener consecuencias mayores a largo plazo. Los programas de biocomparabilidad evalúan diferentes etapas del proceso de fabricación, sin embargo los riesgos de inmunogenicidad sólo pueden ser evaluados "in vivo" en la interacción entre el huésped y el PMB. Debido a la complejidad de los productos biotecnológicos y del proceso de producción, y la sensibilidad limitada de las herramientas de análisis, no hay base científica sólida para garantizar un seguro intercambio entre los productos biológicos que lleven el mismo principio activo, pero producidos por diferentes fabricantes. Sólo los datos clínicos y la vigilancia postcomercialización, en última instancia, pueden proporcionar la evidencia de eficacia y seguridad.

Por lo tanto, para evitar la sustitución inadvertida y asegurar la farmacovigilancia adecuada, los siguientes princi-

pios deben ser observados.

- El biosimilar debe tener un nombre de marca diferente que no sugiera explícitamente los del autor u otros biosimilares que contengan la misma sustancia activa.
- Debe haber advertencias explícitas en el resumen del producto.

Aspectos normativos y regulatorios de los PMBs

Los principales componentes que deben vigilarse durante el ciclo vital de cualquier producto medicinal son calidad, seguridad y eficacia.

Así como en los productos químicamente derivados, la producción de un PMBs comprende el desarrollo de un proceso de fabricación (tanto para el ingrediente activo como para el producto final) y la demostración de la seguridad y la eficacia por medio de ensayos no-clínicos y clínicos.

La peculiaridad del proceso de regulatorio de los PMBs es el "ejercicio de comparabilidad", que impone una comparación entre el PMBs y el de PMBr en términos de calidad, seguridad y eficacia⁽²⁻⁵⁾. Si varios PMBr se han autorizado para la misma indicación, cualquier PMBr puede ser elegido para ejercer la comparabilidad, sin embargo, el mismo PMBr se debe utilizar a lo largo del programa de comparabilidad con el fin de obtener datos coherentes y conclusiones relevantes.

El ejercicio de comparabilidad sigue un planteamiento por etapas. El primer paso es una minuciosa comparación de los dos productos a nivel de calidad. Cualquier diferencia en los atributos de calidad puede tener implicancia potencial en materia de seguridad y eficacia e influirá en la cantidad y el contenido de los estudios no clínicos y clínicos posteriores.

Los estudios no clínicos comparativos suelen incluir estudios de unión al receptor, ensayos en células, estudios de actividad farmacodinámica y programas no clínicos de toxicidad. El estudio de comparabilidad clínica es también un proceso por etapas, que generalmente comienza con estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, seguido de ensayos comparativos clínicos de la eficacia clínica y seguridad en voluntarios sanos. En la mayoría de los casos, los ensayos clínicos de eficacia son realizados para demostrar la similitud terapéutica entre los PMBs y los PMBr en la población de pacientes más sensible y relevante.

Sin embargo, incluso si se demuestra la eficacia terapéutica en ensayos de comparabilidad, la seguridad de un PMBs puede diferir de su PMBr debido a las diferencias en los atributos de calidad de ambos productos, que pueden o no haber sido evidentes durante el ejercicio de comparabilidad de la calidad. Debido a que dichas diferencias pueden tener imprevisibles consecuencias clínicas, la seguridad de un nuevo PMBs debe ser ampliamente evaluada tanto antes como después de la autorización de comercialización.

Durante la evaluación de la seguridad, se debe prestar especial atención a la inmunogenicidad de un PMBs.

En principio, la decisión de iniciar un biosimilar en el mercado se toma si ha tenido una eficacia similar y por lo menos una inmunogenicidad comparable o mejor (menor) que el PMBr elegido. El programa de comparabilidad puede detectar las diferencias sustanciales en los perfiles de inmunogenicidad, pero probablemente será incapaz de la detección de eventos raros.

Un PMBs debe recibir la autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias competentes antes de su ingreso en el mercado, tras haber realizado una evaluación científica de la eficacia, seguridad y calidad del medicamento. Uno de los puntos de debate es la consideración de que el proceso regulatorio legal a través de una aprobación abreviada debe asegurar un correcto balance entre los esfuerzos para sostener innovaciones médicas y científicas y la competencia en el mercado de productos fuera de patente. Además, se debe considerar la necesidad de evitar a los pacientes innecesarios riesgos. El proceso de aprobación de PMBs debe asegurar los mismos altos y exigentes estándares de calidad, eficacia y seguridad que los exigidos a los medicamentos innovadores.

Han sido elaboradas Guías regulatorias específicas para aprobar PMBs en diferentes partes del mundo.

Las autoridades europeas a través de la Agencia Europea para Evaluación de Productos Medicinales (EMA) ha elaborado una serie de guías y procedimientos dirigidos a orientar a la industria en los requisitos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos biosimilares⁽²⁻⁵⁾. La EMA exige dos partes bien diferenciadas: la primera, que hace referencia a exigencias de tipo general, aplicables a todos los biosimilares, donde se engloban aspectos de calidad en los procesos de obtención y fabricación, así como aspectos clínicos y no clínicos. La segunda, plantea requisitos más específicos, de aplicación a cada biosimilar, por ello el Comité para la propiedad de los productos medicinales dependiente de la EMA (CPMP) ha publicado cuatro anexos con requisitos específicos sobre desarrollo, fabricación y autorización de biosimilares de insulina recombinante, de hormona de crecimiento recombinante (rhGH), de factores de crecimiento de colonias de granulocitos y de rEPO. Para la GH la EMA publica en 2006 una guía específica para la presentación de PMBs conteniendo somatotrofina delineando los requerimientos no-clínicos y clínicos para la demostración de la naturaleza similar de dos PMB en términos de seguridad y eficacia⁽¹¹⁾. La sección no-clínica guía los estudios farmacotológicos comparativos (estudios "in vitro", "in vivo", al menos un estudio de toxicidad en especies relevantes y datos de tolerancia local en una especie) y la sección clínica los requerimientos farmacocinéticos (estudio cruzados de una sola dosis), farmaco-

dinámicos (comparativos con IGF1 como biomarcador), de eficacia (al menos un ensayo randomizado paralelo doble ciego en niños prepuberales con deficiencia de GH), seguridad (datos de inmunogenicidad de 12 meses) y el plan de farmacovigilancia. El plan de manejo de riesgo debe cubrir tópicos como el potencial riesgo diabetogénico en niños con deficiencia de GH y RCIU, la aparición de anticuerpos anti GH y anticélulas huésped.

En Estados Unidos la FDA (U.S. Federal Drug Administration) reconoce la necesidad de implementar nuevas regulaciones para la aprobación abreviada de PMBs⁽⁶⁾. Actualmente se rige por la "FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products" de abril de 1996 y es importante señalar que la misma limita la comparabilidad a las modificaciones al proceso que pueda hacer su fabricante.

La FDA cuenta con el "Center for biologics evaluation and research" (CBER) que bajo el Public Health Service Act (PHS Act) regula los productos biológicos. Además el "Center for Drug Evaluation and Research" (CDER) que bajo la Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDC ACT) regula las drogas. Sin embargo, algunos productos de biotecnología, por ejemplo insulina y hormona de crecimiento fueron regulados bajo el FDC ACT. Los productos proteicos "follow-on" pueden ser aprobados como drogas utilizando FDC ACT o licenciados como productos biológicos bajo la PHS ACT.

La OMS mediante una consulta informal realizada en 2007 recomendó que se debería elaborar una guía en este ámbito con el fin de proporcionar un marco para el desarrollo de vías de reglamentación para estos productos en todo el mundo⁽¹²⁾. Con este fin, se consideró necesario el acuerdo sobre el alcance, la definición y la terminología de estos productos. El intercambio y la sustitución de productos se marcan como áreas que necesitan armonización. Se debe establecer un grupo de trabajo de la OMS para desarrollar una guía que promueva un consenso global sobre la regulación de los biosimilares, ayudar a su registro y mejorar la disponibilidad de PMBs seguros y eficaces en todo el mundo.

En Australia las guías de EMA se han adoptado directamente, Suiza, Malasia, Turquía y Japón adoptan los mismos principios básicos. En Canadá se encuentran en revisión las reglamentaciones en uso.

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), ha considerado que el registro de los productos biotecnológicos y biológicos debía reflejarse específicamente en su legislación y en tal sentido ha aprobado la Resolución RDC 80 de marzo de 2002, contemplando los criterios aceptados por la comunidad internacional. En consonancia con dicha Resolución, ha exceptuado espe-

cíficamente la posibilidad de obtención de un registro sanitario en calidad de genérico a través de la RDC 135 de mayo de 2003.

La ANMAT a través de la Disposición 4844/2005: Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad - Bioequivalencia, considera que en pos de mejorar la calidad de los medicamentos, se debe abordar la problemática en torno a la forma de encarar cualitativa y cuantitativamente los ensayos de bioequivalencia en seres humanos, respetando las prescripciones de la Disposición ANMAT n° 5330/97⁽¹³⁾. La ANMAT adopta los criterios para la exigencia de dichos estudios teniendo en cuenta el riesgo sanitario de cada droga, dictando al efecto la Disposición ANMAT N° 3185/99, por la que se aprueban las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia comprendiendo tres etapas sucesivas: clínica, analítica y estadística.

Corresponde a las autoridades sanitarias de cada país la regulación básica de otros aspectos más concretos referentes a la comercialización de estos medicamentos como los sistemas de trazabilidad a implantar para el desarrollo de una correcta farmacovigilancia, con el fin de garantizar que los medicamentos biosimilares se usen de manera segura y adecuada en la práctica clínica y que se realice en concordancia con las partes interesadas relevantes incluyendo a la industria, los profesionales de la salud y los pacientes.

Uno de los aspectos regulatorios fundamentales en este tipo de medicamentos, es la exigencia de llevar a cabo exhaustivos programas de farmacovigilancia con planes integrales de gestión de riesgos, con el propósito fundamental de valorar la posible incidencia de reacciones inmunogénicas no previstas, uno de los problemas fundamentales de este tipo de fármacos.

Requerimientos para considerar un PMB como PMBs:

- realización de estudios comparativos con el PMBr
- necesidad de realizar estudios no clínicos
- estudios clínicos para evaluación de seguridad y efectividad incluidos estudios de inmunogenicidad
- farmacovigilancia postcomercialización como parte de la aprobación

Hormona de crecimiento

La rhGH o somatotrofina es una cadena proteica no glicosilada de 191 aminoácidos, 22 Kda, con una estructura terciaria bien conocida. La GH se utiliza para el tratamiento de la deficiencia de GH en niños y adultos, pero también en un número cada vez mayor de condiciones con talla baja y secreción de GH endógena normal, como Síndrome de Turner, niños con retraso en el crecimiento debido a insuficiencia renal crónica, Síndrome de Prader-Willi y niños nacidos pequeños para la edad gestacional (RCIU)⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. En EE.UU., se ha aprobado su utilización para el tratamiento de la talla baja idiopática. En pacientes con deficiencia de

GH, dosis bajas, de sustitución, son generalmente suficientes para obtener un efecto terapéutico. Por el contrario, en los pacientes no GH deficientes, como Síndrome de Turner, de Prader-Willi o con insuficiencia renal crónica, son necesarias dosis mayores, debido a la resistencia a la GH.

GH actúa a través de la unión a sus receptores y produce sus efectos tanto directa como indirectamente a través de la generación de IGF-1. La biodisponibilidad de GH es modulada por su unión a GHBP y por el complejo IGFs y sus 6 proteínas transportadoras. La GH estimula la producción de IGF-1, siendo esta proteína transportadora la que al unirse a IGF-1, regula su biodisponibilidad. Otra complejidad del sistema se debe a la presencia de varias proteasas que separan las IGFs de sus proteínas de unión.

La GH es manufacturada por varias compañías en el mundo. Aunque todas ellas poseen 191 aminoácidos, peso molecular de 22 Kda y no son glicosiladas, se metabolizan a diferentes velocidades. Hay diferencias en su farmacocinética, por ejemplo las vidas medias varían entre 1,75 horas y 10 horas, por lo tanto no pueden ser considerados medicamentos bioequivalentes. Las vidas medias de las somatotrofinas son: Saizen[®] 1.75 h, Nutropin[®] 2.1 h, Genotropin[®] 3.0 h, Humatrope[®] 3.8 h, Norditropin[®] 7-10 h.

La relación entre la farmacodinamia y el efecto clínico de los biofármacos no es clara hoy en día. Los biofármacos tienen múltiples blancos de acción. Los ensayos son pocos, a menudo ambiguos y difíciles de llevar a cabo y finalmente, los marcadores de eficacia no son muy claros.

La seguridad de las somatotrofinas, por lo general se considera satisfactoria, sin embargo los datos obtenidos de ensayos son muy limitados debido al bajo número de pacientes y la ausencia de grupos controles no tratados. La mayoría de los datos actualmente disponibles se han obtenido de los datos de farmacovigilancia de los grandes estudios de postcomercialización, patrocinados por los fabricantes de GH. Estos estudios han identificado los problemas de seguridad de la GH durante el tratamiento, tales como diabetes, epifisiolisis e hipertensión endocraneana, pero no pueden evaluar los eventos que pueden ocurrir luego de la finalización del tratamiento.

El aumento de los niveles de IGF-1 podría estar asociado con un mayor riesgo de cáncer, especialmente cáncer colorrectal, el cual se ha observado no sólo en pacientes con acromegalia, sino también en la población general, asociado a los efectos proliferativos y antiapoptóticos de IGF-1. El aumento de riesgo de neoplasias malignas en la población general es una grave preocupación en el contexto de la utilización cada vez mayor de GH en niños con talla baja idiopática. Por tanto un estudio prospectivo de vigilancia de los cánceres que expresan los receptores de IGF-1 se recomienda para todos los biosimilares de GH actualmente aprobados.

Se considera que la demostración de eficacia y seguridad similares entre un PMBr y una GH biosimilar aprobada en niños con déficit de GH puede permitir extrapolación a otras indicaciones de la somatotropina de referencia, ya que el mismo receptor de GH se cree está involucrado en todas las indicaciones terapéuticas aprobadas de rhGH.

Se recomienda un tratamiento de una población de niños con deficiencia de GH ya que esta población de pacientes es considerado la más sensible a GH y un modelo conocido para estudiar la eficacia de las somatotropinas.

La EMEA publica en 2006 una guía específica para la presentación de PMBs conteniendo somatotrofina delineando los requerimientos no-clínicos y clínicos para la demostración de la naturaleza similar de dos PMB en términos de seguridad y eficacia ⁽¹⁾. La sección no-clínica guía los estudios farmacotológicos comparativos (estudios "in vitro", "in vivo", al menos un estudio de toxicidad en especies relevantes y datos de tolerancia local en una especie) y la sección clínica los requerimientos farmacocinéticos (estudio cruzados de una sola dosis), farmacodinámicos (comparativos con IGF1 como biomarcador), de eficacia (al menos un ensayo randomizado paralelo doble ciego en niños prepuberales con deficiencia de GH), seguridad (datos de inmunogenicidad de 12 meses) y el plan de farmacovigilancia. El plan de manejo de riesgo debe cubrir tópicos como el potencial riesgo diabético en niños con deficiencia de GH y RCIU, la aparición de anticuerpos anti GH y anti células huésped.

Dos somatotropinas biosimilares han sido aprobadas en la UE, Omnitrope R (enero 2006 Sandoz) y Valtropin (febrero 2006 Biopartners). Omnitrope es producida por tecnología DNA recombinante en *E. coli*. También ha sido la primera hormona de crecimiento recombinante aprobada por la FDA con un protocolo abreviado descrito en la sección 505(b)⁽²⁾ de la FDC acta (mayo 2006). Este PMBs no ha sido considerado como terapéuticamente equivalente y por ello sustituible con ninguna de las otras GH aprobadas. Omnitrope ha sido aprobado en Canadá (Abril 2009) para su uso en GHD en niños y adultos. Valtropin una versión similar de Hutrope mostró tener similar eficacia y seguridad que su producto de referencia en un estudio randomizado, controlado de 12 meses de duración en 149 niños con GHD. Si bien, estos PMBs tienen una sustancia activa comparable son producidos en fuentes diferentes, Hutrope es sintetizado en *E. coli* y Valtropin en levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, esto podría conducir a consecuencias clínicas en el caso de un paciente con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas de la célula huésped. Tales diferencias deberán ser importantes en la decisión del médico para seleccionar un medicamento sobre otro.

Áreas de discusión:

- Eficacia: La sensibilidad a la GH se considera mayor en la

deficiencia de GH que en las condiciones no-GH-deficientes. Por lo tanto, podría haber sido razonable exigir los datos de al menos dos condiciones, siendo una deficiencia de GH y otra no, tales como el síndrome de Turner. Sin embargo, en las directrices actuales se considera que la manifestación de la misma eficacia y seguridad en el déficit de GH pueden extrapolarse a otras indicaciones de la somatotropina de referencia.

- Seguridad: Dado que la amplitud del efecto de la GH es dependiente del tiempo, sería importante saber si la eficacia terapéutica puede variar con el tiempo, es decir, si un producto considerado equivalente a una referencia después de un año de estudio aún sería equivalente si el estudio fuese más largo o si la producción de anticuerpos cambian a lo largo del tiempo y pudieran influir en la eficacia y la seguridad. Las directrices actuales proponen un estudio de 6-12 meses de duración para evaluación comparativa de seguridad y eficacia en niños. Si bien, los datos sobre eficacia y seguridad después de 24 meses no son necesarios en la autorización de comercialización, el archivo debería estar disponible después de la comercialización. La ocurrencia y las implicaciones clínicas de anticuerpos anti rhGH y anti-células huésped deben estar estrechamente monitoreados como parte de los programas de gestión de riesgos.

- Prospecto: El conjunto de características del producto debe aportar información transparente para los profesionales de la salud y pacientes sobre tópicos relevantes de seguridad y efectividad. Debido a que un PMBs no es idéntico al PMBr, se debe diferenciar los datos que han sido obtenidos con el PMBs de aquellos que pertenecen al PMBr, particularmente en el caso de indicaciones extrapoladas que no han sido estudiadas para el PMBs.

- Nombre: En función de un monitoreo post-comercialización el uso de un nombre específico es recomendable. Un nombre internacional no propietario (INN) es asignado a las drogas bajo el programa de OMS: "WHO INN Programme". La OMS no entiende de introducir un proceso específico para nombrar los PMBs y el catálogo de INN puede no ser apropiado para identificar y permitir la trazabilidad de los PMB y en particular los PMBs. Por ello sería necesario que los PMBs sean comercializados con nombre de marca.

- Sustitución: En algunos países la intercambiabilidad o sustitución es automática, por un proceso administrativo nacional se permite al farmacéutico cambiar a otro producto conocido por tener la misma calidad, eficacia y seguridad.

En este contexto, es importante recordar que los PMBs no son medicamentos genéricos. Diferencias entre los PMBs y los PMBr pueden causar diferencias en seguridad o eficacia. Teniendo en cuenta que estas diferencias no pueden ser observadas hasta tener más experiencia con los PMBs, una sustitución sistemática y descontrolada, basada

en la prescripción de la sustancia activa común no sería razonable actualmente. Además, los PMBs son en primer lugar medicamentos biológicos que cuentan con su propio perfil de calidad relacionado a su fabricación. En principio, no se recomienda el cambio de un PMB por otro en un paciente. No hay ninguna razón para apartarse de esta recomendación para un producto biosimilar. Además, la eficacia y seguridad clínica de somatotropinas biosimilares sólo se ha demostrado en una población de niños con deficiencia de GH, la extrapolación a otras poblaciones menos sensibles todavía tiene que ser demostrada en la práctica clínica.

Por lo tanto, los médicos deben participar en las decisiones de sustituir cualquier PMB. En este respecto, es también esencial contar con excelentes registros clínicos de los pacientes que recibieron los tratamientos, que permita a los médicos rastrear los productos utilizados en caso de ocurrencia de un evento adverso. El Parlamento francés aprobó una nueva ley sobre medicamentos, que incluía el reconocimiento de la naturaleza única de los biosimilares y la prohibición de sustitución automática entre los medicamentos biológicos. Las agencias de medicamentos Sueca, Noruega y Española han emitido declaraciones oficiales con un mensaje similar.

La sustitución automática tendría dos consecuencias fundamentales en materia de farmacovigilancia:

- Dificultad en el establecimiento de una asociación temporal entre una reacción adversa y el producto responsable
- Dificultad para identificar el producto específico utilizado por el paciente, trazabilidad

Conclusiones

El enfoque biosimilar permite a las empresas farmacéuticas presentar una versión abreviada de expediente (en comparación con un estándar "completo") para obtener una autorización de comercialización de un PMBs, a condición de que se establezca un cierto nivel de semejanza en calidad, seguridad y eficacia entre el PMBs y el PMBr.

Sería conveniente que los estudios de comparabilidad se realizaran para cada indicación y poblaciones específicas.

La sustitución de un biosimilar por otro, no se recomienda actualmente, por lo tanto los PMB (de referencia y similares) no son intercambiables.

Aunque la UE tiene las vías de reglamentación más avanzadas para biosimilares, no hay ningún sistema de regulación armonizada a nivel mundial para estos productos. Un marco regulatorio bien definido tendrá que ser desarrollado en el seno de la OMS, que pueda luego ser ampliado en respuesta al aumento de experiencia y conocimiento científico de los biosimilares. Es importante que dicho marco normativo no sólo pueda garantizar que los biosimilares son seguros, eficaces y de buena calidad, sino que también asegure la trazabilidad, farmacovigilancia y coherente re-

colección de datos para esta nueva clase de productos.

Bibliografía

1. **Pavlovic M y col.** Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Human Growth Hormone: European Regulation. *Horm Res* 69:14–21, 2008
2. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 31 mars 2004 Directive 2001/83/EC, as amended by Directives 2003/63/EC and 2004/27/EC
3. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 (CHMP adopted September 2005)
4. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. EMEA/CHMP/BWP/49348/05 (CHMP adopted February 2006)
5. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. EMEA/CHMP/42832/05 (CHMP adopted February 2006)
6. **Woodcock J, Griffin J, y col.** The FDAs assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nature*, (6) 437-442, 2007
7. **Raines LJ.** Bad medicine: why the generic drug regulatory paradigm is inapplicable to biotechnology products. *Biolaw bus* 5: 6-13, 2002
8. **Roger S, FRACP, Goldsmith D.** Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *Journal of Clin Pharm Therap* 33, 459–464, 2008
9. **Kresse G.** Biosimilars – Science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm* (2009), doi:10.1016/j.ejpb. 2009.02.014
10. Huub Schellekens. Biosimilar therapeutics what do we need to consider? *NDT Plus* (2009) 2 [Suppl 1]: i27–i36 doi: 10.1093/ndtplus/sfn177.
11. Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues – Guidance on Similar Medicinal Products Containing Somatropin. EMEA/CHMP/94528/05 (CHMP adopted February 2006).
12. **Jeewon Joung A, James S, y col.** On behalf of the WHO Informal Consultation Group1. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19e20 April 2007. *Biologicals* 36 (2008) 269e276.
13. B.O. 05/09/05 SALUD PUBLICA Disposición 4844/2005 - ANMAT
14. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1868–1870, 2001
15. **Ranke M.** New Preparations Comprising Recombinant Human Growth Hormone: Deliberations on the Issue of Biosimilars. *Horm Res* 69:22–28, 2008

Mesa 2 Criptorquidia: Controversias Diagnósticas y Terapéuticas Actuales

Silvia Gottlieb, Martha Suárez, Mirta Stivel, Elisa Vaiani (en representación del Panel de Expertos)

- Definición, frecuencia en pretérminos y RN de término y a diferentes edades cronológicas.
- Diagnósticos diferenciales
- Evaluación diagnóstica: estudios complementarios (eficiencia, confiabilidad, accesibilidad en centros de baja complejidad)
- hCG: recomendaciones actuales para su uso en el diagnóstico de función testicular.
- hCG: recomendaciones actuales para su uso terapéutico.
- Enfoque terapéutico recomendado: recursos y edad apropiada
- Resultados del tratamiento adecuado
- Marcadores pronósticos de fertilidad futura

Definición:

El testículo no descendido o criptórquido es aquel que no se localiza en la región inferior del escroto o que luego de descender con maniobras manuales al escroto no permanece en esta localización. Es la anomalía congénita más frecuente en el varón y un reconocido factor de riesgo asociado a infertilidad y cáncer testicular en la adultez ⁽¹⁾.

En los recién nacidos pretérmino, la prevalencia de criptorquidia es de hasta 30%; en los de término, del 2 al 3% y al año de vida de un 0.8%. De esto se infiere que puede ocurrir el descenso espontáneo durante el primer año de vida en un 70% de los casos aproximadamente ⁽²⁾.

Su incidencia es mayor en: recién nacido de bajo peso, mellizos, asociado a diabetes gestacional, alcoholismo y tabaquismo materno.

La criptorquidia unilateral es cuatro veces más frecuente que la bilateral.

Factores genéticos y hormonales que controlan el descenso testicular:

La regulación del descenso testicular en humanos es un proceso complejo no del todo actualmente comprendido donde intervienen factores genéticos, hormonales, físicos y ambientales. Clásicamente se describen dos fases **1) transabdominal e 2) Inguinoescrotal**. El tiempo en que ocurren ambas etapas varía según las especies, en el humano usualmente se completan antes del momento del nacimiento. Ambas fases difieren en su regulación hormonal.

El testículo se desarrolla a partir de una gónada indiferenciada desde la sexta semana de gestación. El descenso a su posición definitiva en el escroto se produce en dos fases: transabdominal e inguinoescrotal.

1ª fase (transabdominal): Los testículos se deslizan sobre los conductos genitales, quedan enclavados caudalmente

por el ligamento gubernáculum, junto con el epidídimo e ingresan en el anillo inguinal interno. Esta fase se completa en la semana 15 de la gestación y es dependiente principalmente del factor insulinosimil 3 (INSL3), secretado por las células de Leydig fetales en la semana 9, que actúa a nivel de su receptor RXFP2 e induce el desarrollo masculino del gubernáculum. Los andrógenos tienen un papel menor: gatillan la regresión del ligamento suspensorio craneal ^(1,3).

2ª fase inguinoescrotal: El testículo es guiado por el ligamento gubernáculum desde el área inguinal al escroto. Esta fase, que se completa al final de la semana 35, es altamente dependiente de andrógenos y, en parte, de otros factores anatómicos.

Frecuentemente, la criptorquidia se debe a anormalidades anatómicas en la fase inguinoescrotal del descenso testicular. La fase transabdominal está raramente alterada, y sólo cerca de un 5% de los testículos no descendidos se hallan en posición intraabdominal. Las causas genéticas de criptorquidia pueden estar relacionadas a alteraciones cromosómicas (síndrome de Klinefelter) o a mutaciones en los genes INSL3/RXFP2 o receptor de andrógenos ^(1,3).

Factores ambientales:

Estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia del criptorquidismo en los últimos años. Los factores implicados son sustancias químicas que tienen propiedades estrogénicas que interfieren en la síntesis o acción de andrógenos (disruptores endocrinos), estos incluyen pesticidas, ftalatos y bisfenoles ⁽⁴⁾.

Etiología:

a) Secundaria a defectos anatómicos.

- Anomalía en la implantación del gubernáculum
- Presencia de hernia inguinal

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

- Vasos espermáticos cortos
 - Hidrocele
- b) Asociada a deficiencias hormonales por defecto testicular
- Disgenesias gonadales
- c) Asociada a deficiencias hormonales por defecto hipotálamo-hipofisario
- Insuficiencia Hipofisaria
 - Hipogonadismo hipogonadotrófico
 - Síndrome de Prader-Willi
 - Síndrome de Laurence Moon Bield
 - Malformaciones congénitas del sistema nervioso central (defectos en línea media)
- d) Asociada a malformaciones congénitas:
- Persistencia de cloaca
 - Epispadias
 - Anomalías del tracto urinario
 - Síndrome de prune belly.

Clasificación:

El testículo criptóquido puede estar situado a lo largo de su trayecto habitual de descenso, ya sea intraabdominal, en el canal inguinal o en la raíz del escroto, o fuera del trayecto, en una posición ectópica, como, por ejemplo, el testículo subcutáneo.

Testículos no descendidos congénitos: Están fuera del escroto desde el nacimiento, pueden ser palpables o no palpables por su localización intraabdominal, o bien estar ausentes.

Testículos no descendidos adquiridos: Son los testículos que descienden durante el primer año de vida y luego reascienden. Con el crecimiento somático del niño, el cordón permanece corto y retrae el testículo. El 40% de los testículos criptóquidos al nacimiento que bajan espontáneamente reascienden y pueden requerir tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, en estos pacientes se debe controlar, una vez por año, la ubicación testicular hasta la pubertad.

El testículo retráctil: Representa una variante normal de la posición testicular, resultante de un reflejo cremasteriano exagerado con orificios inguinales externos permeables. Este reflejo está ausente en el primer año de vida y se exagera alrededor de los 6 años.

Examen físico:

El examen físico debe realizarse en un ambiente cálido. El paciente puede estar en decúbito dorsal y/o supino. Durante la inspección se constatará la presencia de asimetrías escrotales o hipoplasia del mismo por ausencia de los testículos, el tamaño del falo y la localización del orificio uretral. Para facilitar la palpación de la zona inguinoescrotal ésta puede realizarse con las manos enjabonadas. Es importante inhibir el reflejo cremasteriano colocando una mano en la región inguinal previa a la palpación.

En caso de presentar ausencia de testículos palpables

siempre hay que tener en cuenta que puede tratarse de un niño virilizado, como ocurre en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21OHlase. En estos casos algunas niñas presentan una virilización completa de sus genitales externos, (estadio de Prader 5), por presencia de andrógenos en exceso en la vida fetal. El cariotipo y los dosajes hormonales permiten el diagnóstico diferencial.

Es importante ante la presencia de criptorquidia unilateral asociada a otras anomalías de los genitales externos, criptorquidia bilateral o ausencia de testículos palpables, descartar un desorden de la diferenciación sexual (DSD) y realizar cariotipo, estudios hormonales y de imágenes⁽⁵⁾.

Diagnóstico por estudios hormonales:

En los pacientes criptóquidos hay que valorar la función testicular con dosaje de gonadotropinas, testosterona, hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B. En los casos en que los testículos no son palpables, la inhibina B y la AMH no son detectables y la FSH elevada se diagnostica anorquia.

En pacientes criptóquidos en etapa prepuberal la AMH y la inhibina B pueden ser bajas con FSH algo elevada sugiriendo un daño gonadal primario.

Los valores de testosterona son muy bajos o indetectables entre los 6 meses y el inicio puberal, por lo cual se requiere la realización de la prueba de HCG para valorar la función del tejido intersticial testicular.

Diagnóstico por imágenes:

Son de limitada utilidad en la localización de testículos criptóquidos:

- ECOGRAFÍA: es útil para valorar el testículo cuando es palpable, no así para identificar testículos intraabdominales.
- VENOGRAFÍA: es un procedimiento invasivo y no es útil en niños ya que el pequeño tamaño de los vasos espermáticos invalida su uso.
- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA: Inconveniente por su radiación y la necesidad de utilizar contraste. No es útil en testículos intraabdominales debido a la grasa existente en la cavidad.
- RESONANCIA MAGNÉTICA POR IMÁGENES: inminente, exenta de radiación, pero el inconveniente en pediatría es su necesidad de sedación en pacientes pequeños y su alto costo.

Edad de tratamiento:

Es una de las mayores controversias, debido a la variable información en cuanto al efecto deletéreo que tiene la posición del testículo no descendido en el desarrollo del epitelio germinal durante la infancia y la edad adulta.

Dado el descenso espontáneo en el primer año de vida, se sugiere una conducta expectante en este período. De acuerdo a los estudios histológicos se sugiere no posponer más allá de los 2 años el tratamiento de la criptorquidia. La localización escrotal permitiría una adecuada transforma-

ción de gonocitos a espermatogonias inmaduras.

Tratamiento hormonal:

El tratamiento hormonal con hCG comenzó a utilizarse desde 1930 y el factor liberador de gonadotrofinas (GnRH) desde 1974.

El tratamiento hormonal se basa en la hipótesis de que la etiopatogenia de la criptorquidia es debida a una alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La hCG tiene efecto similar a la LH en estimular la secreción de testosterona, el GnRH intranasal, o intramuscular, estimula la liberación de LH y FSH hipofisaria.

La eficacia del tratamiento hormonal es variable, con tasas de éxito de 0-55% (hCG) y 9-78% (GnRH). Pyorala y col. ⁽⁶⁾ revisaron 33 estudios publicados entre 1975 y 1990, y analizaron en un metaanálisis 9 trabajos aleatorizados disponibles: la terapia con GnRH fue efectiva en 21%, con hCG 19% y con placebo 4%. Esta tasa de éxito de tratamiento es menor si se excluyen los pacientes con testículos retráctiles. Cuando el análisis considera la posición del testículo antes del tratamiento, el éxito es mayor cuando la posición es más caudal.

En otro metaanálisis, que incluye trabajos hasta 2003, se concluyó que hCG fue eficaz en 25% y GnRH en 18%. Los autores puntualizan que los trabajos exhiben muestras pequeñas, poco poder estadístico y que en ninguno de ellos se describe el método de aleatorización ⁽⁷⁾. Ong y col ⁽⁸⁾, que resumen trabajos aleatorizados y no aleatorizados publicados entre 1991 y 2003, alcanzan conclusiones similares a las de Pyorala. En cuatro de estos trabajos analizados se sugiere una tasa de éxito mayor cuando la criptorquidia es bilateral. Además, se destaca el reascenso en el 25% de aquellos testículos criptórquidos que descienden con tratamiento hormonal.

En nuestro país, Gottlieb y col., en una revisión retrospectiva de registros clínicos de alrededor de 2.100 pacientes de un centro endocrinológico de referencia, observaron descenso testicular con hCG en 30-40% de los casos, directamente relacionado con la posición inicial del testículo ⁽⁹⁾.

Los estudios que valoran el beneficio a largo plazo del tratamiento hormonal son escasos. Richter y col. analizan 121 pacientes tratados hormonalmente, en 39% encontraron recuento espermático normal; infertilidad en 18% de los pacientes con criptorquidia unilateral y en 25% de aquellos con criptorquidia bilateral.

En nuestra reunión con expertos nacionales se opinó que la tasa de éxito anatómico depende de la localización y capacidad de respuesta del testículo criptórquido al estímulo hormonal. Una valoración apropiada del paciente permitiría seleccionar a aquellos pacientes en los que este tratamiento sería efectivo.

Los protocolos de administración de hCG descriptos en

la bibliografía son variables. Dada la forma de presentación comercial de esta hormona en nuestro país, se podría utilizar un esquema que incluya la administración vía intramuscular de 2.500 en menores de 4 años o 5.000 Unidades Internacionales en mayores de 4 años según la edad del paciente, repartidas en 5 semanas consecutivas. El Gn-RH intranasal se utiliza una dosis de 1200 ug/día durante 1 ó 2 meses, si bien el éxito terapéutico es alto, las dificultades son su alto costo y no se encuentra disponible en nuestro país, se requiere la colaboración del paciente y su administración es de 6 veces por día. Es aconsejable realizar tratamiento hormonal solo cuando el testículo se encuentra cercano a la bolsa escrotal, una sola serie de hCG y si no responde se efectuará el tratamiento quirúrgico.

En los últimos años ha surgido preocupación debido a estudios que refieren apoptosis de células germinales y cambios inflamatorios en biopsias testiculares de pacientes tratados previamente con hCG y en modelos animales, y disminución del número de células germinales y volumen testicular en pacientes adultos. Basándose en tres trabajos previos, el Consenso Nórdico ¹⁰ para el tratamiento de la criptorquidia no recomienda el uso de hCG, en general, para el tratamiento de esta entidad. De todos modos, en estos trabajos no se demuestra que esos cambios sean deletéreos sobre el número de espermatozoides en el semen ni aclaran el significado biológico del fenómeno apoptótico. El diseño de estos trabajos es cuestionable por cuanto no se trata de trabajos aleatorizados y el método de recuento de células germinales por sección transversal del túbulo es discutible. Demirbilek demostró cambios inflamatorios y vasculares en biopsias testiculares de pacientes operados recientemente tratados con hCG, aunque esos cambios fueron transitorios.

Otros efectos adversos conocidos del tratamiento hormonal son los producidos por el aumento de la testosterona que llega a niveles puberales (efectos androgénicos), como erecciones, cambios de conducta, crecimiento peniano, que revierten al finalizar el tratamiento.

La utilización de hCG antes de la cirugía se ha empleado durante mucho tiempo. Los beneficios referidos para esta conducta se basan en el aumento de la elasticidad de estructuras vasculares y en la elongación del cordón espermático.

Por otro lado, no existen trabajos en la bibliografía que destaquen el beneficio de administrar hCG previo a la orquidopexia, por lo cual, no se sugiere su utilización en esta circunstancia.

Tratamiento quirúrgico:

Los adelantos en la anestesiología pediátrica, la mejor tolerancia al procedimiento en niños menores y el desarrollo de instrumental apropiado que facilita la técnica quirúrgica junto con un menor impacto psicológico en el niño y los

padres, ha llevado a muchos expertos a recomendar la resolución quirúrgica antes de los dos años de vida.

Se efectúa laparoscopia para la visualización de testículos no palpables unilateral o bilateral antes de la corrección quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico debe ser realizado por un cirujano experto para evitar complicaciones, como atrofia testicular secundaria a la sección de los vasos sanguíneos o de los vasos deferentes, traumatismos del cordón espermático por excesiva tracción, etc.

Pronóstico de fertilidad:

En la criptorquidia bilateral que requirió tratamiento quirúrgico entre el 65 - 75% presentó infertilidad. En la criptorquidia unilateral que requirió tratamiento quirúrgico entre el 5- 15% presentó infertilidad.

Virtanen y col.⁽¹¹⁾ demostraron que en la criptorquidia bilateral después de la orquidopexia el 28% tenían espermograma normal y en la criptorquidia unilateral después de la orquidopexia el 71% presentaban espermograma normal.

Hadziselimovic y col.⁽¹²⁾ en el 2007 presentaron un trabajo en donde demostraron que a pesar de disminuir la edad de la orquidopexia en menores de 2 años no mejoró el pronóstico de fertilidad futura.

En la edad adulta la inhibina B no detectable y la FSH elevada son marcadores hormonales de infertilidad.

Cáncer y criptorquidia:

La criptorquidia es un factor de riesgo fuertemente asociado al desarrollo de cáncer testicular sobre todo el seminoma, el cual se presenta con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida.

Dos posibles mecanismos han sido postulados: a) alteración temprana en el desarrollo del testículo, teoría del síndrome de disgenesia testicular (persistencia de formas inmaduras de células germinales que desarrollan el carcinoma "in situ", b) acción de la temperatura en un microambiente subóptimo. El riesgo de desarrollar carcinoma "in situ", o invasivo en el tiempo, es de un 2-3%, y esto es 4 veces mayor que en la población general. Este riesgo se ve incrementado con la edad si no se resuelve la criptorquidia. En la criptorquidia unilateral también está descrito el desarrollo de cáncer en el testículo contralateral. Pettersson y col.⁽¹³⁾ analizaron el riesgo de desarrollar cancer en una cohorte de 16983 hombres con antecedentes de orquidopexias y un seguimiento medio de 12.4±7.4 años. El riesgo relativo (RR) de desarrollar cáncer estaba aumentado comparado con la población normal. A su vez, en el grupo operado antes de los 13 años el riesgo era (OR) 2.23 (CI 1.58-3.06) comparado con la población normal, mientras que cuando el tratamiento quirúrgico se realizaba a una edad ≥ 13 años el RR se incrementaba 5.4 (95% CI 3.2-8.53).

Un metaanálisis en el que se incluyeron cuatro estudios reveló que el riesgo de desarrollar tumor estaba significativamente incrementado si la orquidopexia se realizaba más allá de los 10-11 años. El riesgo de desarrollar cáncer testicular fue casi 6 veces mayor en aquellos en los que la orquidopexia fue más tardía, o no se realizó comparado con aquellos en que se hizo más tempranamente.

Conclusiones y recomendaciones finales:

La criptorquidia es la anomalía congénita más frecuente en el varón, y está asociada a morbilidad futura a pesar del tratamiento. Estos pacientes quizás ya tengan un daño testicular previo debido a una alteración en la organogénesis testicular en la vida fetal.

- El niño con criptorquidia unilateral o bilateral aislada o asociada a otros trastornos del desarrollo sexual debe ser evaluado en forma temprana, tanto anatómicamente como funcionalmente, por un médico experto
- El tratamiento debe diferirse hasta por lo menos los 12 meses considerando la posibilidad del descenso espontáneo del testículo al escroto
- El tratamiento de la criptorquidia es aconsejable iniciarlo antes de los 2 años de edad
- La utilización de hCG previa a la cirugía, con el fin de facilitar el acto quirúrgico, no está indicada
- Los pacientes que deben ser sometidos a cirugía, deben ser referidos a un cirujano o urólogo pediátra entrenado
- El seguimiento de los niños con alteraciones del descenso testicular, con especial énfasis en la revaloración del volumen y función hormonal gonadal, debe ser realizada por pediatras endocrinólogos

Por las dos complicaciones más importantes de la criptorquidia: infertilidad y cáncer testicular, estos pacientes deben ser seguidos durante toda la vida.

Bibliografía:

1. Comité Nacional de Endocrinología Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. Cryptorchidism: current tendencies about treatment and follow up. Arch Argent Pediatr 107:176-180, 2009
2. Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia. Arch Argent Pediatr 99:372-374, 2001
3. Foresta C, Zuccarello D, y col. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. Endocr Rev 29:560-80, 2008
4. Skakkebaek N, Rajpert-De Meyts E, Main K. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common de-

- developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972-978, 2001
5. **Vaiani E, Rivarola M, Belgorosky A.** Criptorquidia. *Endocrinología Pediátrica On Line*. No. 23; 2009
 6. **Pyorala S, Huttunen N, Uhari M.** A review and metaanalysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 80: 2795-2799, 1995
 7. **Henna M, Del Nero R, y col.** Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metaanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Sur Int* 20:357-359, 2004
 8. **Ong C, Hasthorpe S, Hutson J.** Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int* 21:240-54, 2005
 9. **Gottlieb S, Chemes H, Bergadá C.** Criptorquidia en la infancia y la adolescencia. *Rev Hosp Niños (B. Aires)* 36(157):115-121, 1994
 10. **Ritzén E, Bergh A, y col.** Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatrica* 96:638-643, 2007
 11. **Virtanen H, Bierknes R, y col.** Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 86(5):611-616, 2007
 12. **Hadziselimovic F, Burckhard H, y col.** Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 68:46-52, 2007
 13. **Pettersson A, Richiardi L, y col.** Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 356:1835-1841, 2007

Mesa 3

Hipotiroidismo Congénito: Pesquisa, Confirmación y Seguimiento

Gustavo Borrajo, Gabriel Fideleff, Viviana Herzovich, Graciela Testa (en representación del Panel de Expertos)

Definición

Hipotiroidismo Congénito (HC) es la situación clínica resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, ya sea por deficiente producción de las mismas o por resistencia a su acción⁽¹⁾.

El HC es la endocrinopatía más frecuente en el período neonatal⁽²⁾ y una de las causas más comunes de deficiencia mental prevenible en la infancia⁽³⁾, razón por la cual su diagnóstico inmediato y tratamiento precoz son de vital importancia para evitar el retraso mental irreversible.

La incidencia del HC primario en nuestro país oscila según las regiones entre 1/1.800 y 1/2.500 recién nacidos vivos, con una media de 1/2.300⁽⁴⁻⁶⁾.

Etiología

La etiología del HC puede dividirse en 4 grupos⁽²⁾:

- 1) HC Primarios Permanentes:
 - a) Por alteración del desarrollo de la glándula tiroides (75-85 %):

Disgenesias tiroideas:

 - Agenesia
 - Hipoplasia
 - Ectopía
 - Hemitiroides
 - b) Por alteración de la síntesis de las hormonas tiroideas (15-20 %):

Defectos en la hormonogénesis:

 - Defectos en el NIS
 - Defectos en la Tiroperoxidasa (TPO)^(7,8)
 - Defectos en la Tiroxidasasa 2 (THOX2)
 - Defectos en las Deshalogenasas
 - Defectos en la Tiroglobulina (TG)
- 2) HC Primarios Transitorios:
 - a) Hipertirotrofinemia
 - b) Drogas antitiroideas
 - c) Anticuerpos maternos
 - d) Contaminaciones con Iodo
- 3) HC Centrales (Hipotálamo-Hipofisarios):
 - a) Defectos en el desarrollo Hipotálamo-Hipofisario
 - b) Deficiencia aislada de TSH
- 4) HC Periféricos:

Resistencia a las Hormonas Tiroideas:

 - MCT-8
 - Hemangioendotelioma hepático

Formas clínicas de presentación

El 95% de los recién nacidos que padecen HC no presentan signos y/o síntomas evidentes al nacer, resultando imprescindible la implementación de programas de pesquisa neonatal masiva para su detección precoz.

Al examen físico, los recién nacidos pueden revelar una o varias manifestaciones que incluyen: fontanela posterior abierta más allá de la primer semana de vida, ictericia prolongada, macroglosia, distensión abdominal, hernia umbilical, hipotermia, palidez, piel seca y marmórea, facies típicas, constipación, hipotonía, hipoactividad, sueño prolongado, llanto ronco y bradicardia, con o sin bocio⁽⁹⁾.

Estrategias de pesquisa

Los primeros programas piloto de pesquisa neonatal de HC fueron implementados en Québec – Canadá y Pittsburgh – EE.UU. en 1974³.

En sus inicios la pesquisa se realizaba exclusivamente mediante la determinación de T4 en papel de filtro.

Actualmente, y aunque su determinación no permite detectar los HC centrales, la medida de TSH es considerada el indicador más confiable para la detección del HC primario.

Las estrategias posibles para la pesquisa neonatal son tres³:

Medida Primaria de TSH: esta estrategia se utiliza principalmente en Europa, Japón, Canadá, Latinoamérica y algunos estados de los EE.UU.

Ventajas:

- Identificación rápida de HC primarios moderados a severos.
- Identificación de HC compensados, HC moderados transitorios o permanentes, inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo y resistencia a TSH.
- Realización de un único test.
- Baja tasa de recitación (0,05 %).

Desventajas:

- No detecta aumentos retrasados de TSH, deficiencia de Globulina transportadora de tiroxina (TBG), e hipotiroxinemias en niños críticamente enfermos y con bajo y muy bajo peso al nacer
- Falla en la identificación de HC centrales
- Elevada tasa de recitación en muestras colectadas antes de las 12 horas de vida

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Medida Primaria de T₄ – TSH backup: esta estrategia consiste en realizar una medida inicial de T₄ a todos los recién nacidos, y una medida de TSH en un segundo paso exclusivamente a aquellos neonatos con niveles de T₄ por debajo del valor de corte establecido (usualmente, el percentil 10). La misma se utiliza preferentemente en algunos estados de los EE.UU.

Ventajas

- Detecta prácticamente todas las formas de HC.
- “Apropiado” para neonatos de muy bajo peso (< 1500 g).
- En general, no resulta críticamente afectado por la recolección de muestras antes de las 12 horas de vida.

Desventajas:

- Dificultades para definir el valor de corte de T₄ total a fin de poder minimizar los falsos positivos y detectar todos los niños con HC, hecho que determina que en la práctica resulte necesario utilizar un valor de corte calculado en forma independiente para cada ensayo en el percentil 10.
- Falsos negativos en HC compensados con T₄ normal.
- Elevada tasa de recitación por T₄ disminuidas (0,30 %).

Medida simultánea de T₄ y TSH: se trata de la estrategia ideal, sin embargo, su utilización resulta operativamente más compleja y costosa.

Estrategia de pesquisa recomendada

Tal como se mencionó anteriormente, la estrategia ideal es la medición simultánea de T₄ y TSH. Sin embargo, la medida primaria de TSH sigue siendo considerada la mejor opción por dos razones principales: en primer lugar, porque analíticamente resulta mucho más apropiado medir incrementos de un analito determinado como es la TSH, que determinar disminuciones como ocurre en el caso de la T₄ en el HC; y segundo, porque el set point de TSH de cada individuo resulta afectado mucho antes de que comience a disminuir la T₄, incrementando así la sensibilidad de la detección.

Condiciones de recolección de muestras

La muestra de sangre recomendada para las pruebas de pesquisa neonatal es sangre obtenida por punción del talón, impregnada en papel de filtro y colectada entre las 48 horas y el 5º día de vida^(4,10).

Independientemente de esto, y considerando que las altas precoces son frecuentes en nuestro país, se recomienda que las muestras sean colectadas igualmente aunque no se hayan alcanzado las 48 horas de vida, por lo cual ningún neonato debe ser dado de alta sin que se haya procedido a realizar la toma de la muestra^(3,4).

En aquellos casos en los cuales el recién nacido tenga más de 5 días de vida y la muestra de sangre aún no

hubiera sido colectada, se recomienda igualmente su recolección puesto que, aunque se conoce que la efectividad del tratamiento es inversamente proporcional a la edad de inicio del mismo, es preferible una muestra tardía a una muestra que nunca se colectó.

Situaciones especiales

Con el fin de evitar potenciales resultados falsos negativos ocasionados por variaciones biológicas individuales, se recomienda tener en cuenta las siguientes situaciones especiales, las cuales en todos los casos requerirán la toma de una segunda muestra de sangre:

a) Recién nacidos pretérmino, menores de 32 semanas de gestación: debe colectarse una segunda muestra en papel a los 14 días de vida, repitiendo en forma seriada hasta llegar a las 32 semanas⁽¹⁰⁻¹²⁾.

b) Mellizos monocigóticos: debe tomarse una segunda muestra en papel a los 14 días de vida³.

c) Recién nacidos críticamente enfermos: se debe repetir la toma de muestra al observarse una mejoría en su estado clínico.

d) Recién nacidos sometidos a transfusiones o diálisis: debe tomarse la muestra antes de efectuar el procedimiento^(10,11), y en caso de que esto no hubiera sido posible, se debe tomar una nueva muestra a los 7 días de realizado el mismo.

e) Recién nacidos recibiendo dopamina o glucocorticoides: se debe tomar una nueva muestra luego de suspendida la administración de los mencionados fármacos^(3,10,11).

Implementación de la pesquisa neonatal

La pesquisa neonatal es un sistema preventivo de la Salud Pública que debe implementarse bajo la forma de programas organizados, funcionalmente centralizados y geográficamente regionalizados, y cuyos niveles de ejecución deben integrarse en forma coordinada y dinámica.

Para que un programa de pesquisa neonatal alcance con éxito sus objetivos debe comprender⁽¹³⁾:

- Educación de padres y pediatras acerca de los objetivos de la misma.
- Realización rápida y confiable de las pruebas de pesquisa.
- Recolección y transporte confiable de las muestras.
- Pronta ubicación y seguimiento de los individuos con resultados anormales.
- Diagnóstico de certeza con pruebas confirmatorias.
- Educación, consejo genético y apoyo psicológico para las familias de los niños afectados.
- Seguimiento y tratamiento adecuados de los casos detectados.
- Evaluación sistemática de los resultados y de la evolución del programa.

Cobertura y problemática de la pesquisa neonatal en nuestro país

En relación a la cobertura, y si bien hasta la fecha la Argentina no cuenta con un banco de datos que centralice la información del total de niños pesquisados a nivel nacional, la misma puede estimarse en alrededor de un 80% sobre la base de la información provista por diferentes programas regionales.

En cuanto a la problemática actual, y a pesar de que en los últimos 10 años se puso de manifiesto un crecimiento sostenido y significativo de las actividades de pesquisa, representado por la implementación de nuevos programas, el incremento observado en la cobertura alcanzada, la expansión evidenciada en los grupos de enfermedades a investigar, la sensibilización de las autoridades de salud y la integración de los distintos equipos de trabajo, aún siguen quedando diversos aspectos que requieren ser mejorados⁽¹⁴⁾:

- Diversidad en los paneles de enfermedades pesquisadas a lo largo de las diferentes regiones del país.
- Ausencia de un organismo regulador y fiscalizador de las actividades de pesquisa.
- Carencia de un registro nacional de coberturas e incidencias.
- Dificultades para definir presupuesto y para asegurar la continuidad del financiamiento.
- Imposibilidad para dar cobertura a toda la población dando lugar a una situación de inequidad entre recién nacidos del sector público y privado.
- Diversidad en las legislaciones vigentes en cada provincia y en las patologías definidas como obligatorias a partir de cada una de ellas.

Valores de corte a utilizar en las pruebas de pesquisa

La recomendación consiste en utilizar un valor de corte de TSH de 10 μ UI/ml de sangre entera para muestras colectadas en papel de filtro.

Independientemente de esta recomendación, cada laboratorio debe definir su propia línea de corte con la metodología utilizada en la rutina diaria, de forma tal que el sistema alcance la mayor sensibilidad y especificidad para la detección del HC, es decir tratando de lograr una tasa de resultados falsos negativos lo más próximo a cero posible, y manteniendo la tasa de resultados falsos positivos dentro de límites aceptables (como máximo hasta 0,5 %).

Falsos negativos

La probabilidad de encontrar resultados falsos negativos en aquellos laboratorios en los cuales los valores de corte fueron correctamente definidos, es realmente baja. Sin embargo, en la práctica es posible encontrar diferentes situaciones que pueden afectar a las distintas etapas del proceso de pesquisa y que consecuentemente pueden dar

lugar a este tipo de resultados, a las cuales se detalla a continuación⁽¹⁵⁾:

a) Causas inherentes a la fase preanalítica:

- Llenado incompleto o erróneo de los datos requeridos en la tarjeta de recolección.
- Recolección inadecuada de muestras (volumen insuficiente o calidad inapropiada).
- Recolección de muestras no realizada (altas precoces, altas voluntarias, negación de los padres, recién nacido prematuro y/o en estado crítico, derivación del neonato a otra institución).
- Recolección de muestras con EDTA cuando el sistema utilizado para la medida es la Inmunofluorescencia a tiempo resuelto (DELFLIA®-PerkinElmer).
- Transposición en los datos demográficos entre dos recién nacidos al momento de la recolección de muestras.
- Muestras no recibidas en el laboratorio (extravía en el lugar de origen o durante el transporte).
- Mala conservación de las muestras.
- Recolección en tarjetas de papel de filtro de características diferentes de las provistas por el programa.

b) Causas inherentes a la fase analítica:

- Incorrecta definición del valor de corte.
- Errores de transposición de muestras.
- Errores de transcripción de resultados.
- Imprecisión aumentada del método.
- Resultados anormales no registrados.

c) Causas inherentes a la fase postanalítica:

- Acciones de solicitud de segundas muestras o de derivación de los recién nacidos no llevadas a cabo por parte del laboratorio, o no cumplimentadas por parte de la maternidad de origen.
- Imposibilidad de localización del recién nacido por domicilio inexistente o falso.
- Falta de cooperación por parte de los padres.

Adicionalmente a las causas antes descriptas, también es posible encontrar resultados falsos negativos relacionados con la variabilidad biológica individual, es decir con situaciones en las cuales el recién nacido, a pesar de poseer la patología, no presenta al momento de la recolección de la muestra un valor anormal en el parámetro bioquímico a determinar. Este es el caso por ejemplo de la elevación tardía de TSH.

Falsos positivos

En relación a los resultados falsos positivos, las principales causas que originan los mismos son la utilización de un valor de corte injustificadamente demasiado bajo y conservador, y la recolección de muestras con anterioridad a las 12 - 24 horas de vida⁽³⁾.

Criterios de confirmación

Todos los programas de pesquisa neonatal deben tener definido un algoritmo de trabajo, en el cual deben quedar claramente establecidas las acciones a poner en marcha a partir de la obtención de un resultado anormal en las pruebas de pesquisa⁽¹⁰⁾.

De este modo, se plantean dos alternativas posibles a utilizar: en la primera de ellas, ante un resultado anormal en dichas pruebas, se procede directamente a realizar pruebas confirmatorias realizando mediciones séricas de TSH y T4 o T4L; mientras que en la segunda sólo se procede de esta forma en aquellos neonatos con valores de TSH altamente predictivos de confirmar la patología, procediéndose a solicitar una segunda muestra en papel de filtro para repetir la determinación de TSH en aquellos casos con resultados moderadamente elevados.

Para una apropiada interpretación de los resultados de las pruebas de confirmación es de suma importancia contar con valores de referencia para muestras de suero, establecidos con la metodología utilizada, y ajustados para el período neonatal. A pesar de esto, y hasta tanto no haberlos definido en el propio laboratorio pueden utilizarse los valores de corte recomendados de 10 μ UI/ml para TSH y 10 μ g/dl para T4. Complementariamente se recomienda la medición de TG, de anticuerpos anti-TPO, anti-TG y antireceptor de TSH (TRAb), y de TBG10.

Resulta importante destacar que frente a valores que no permiten concluir un diagnóstico cierto, se debe continuar con el seguimiento periódico hasta la resolución del mismo.

Manejo del recién nacido con HC

Las acciones a implementar para el manejo del recién nacido con HC deben incluir:

- Derivación del mismo a un servicio de endocrinología pediátrica.
- Realización de una historia clínica completa, incluyendo estado tiroideo materno (drogas y medicamentos), historia familiar y examen clínico completo.
- Dosaje de TSH, T4 y/o T4L, y complementariamente de TG.
- Si existen antecedentes maternos de autoinmunidad se debe solicitar el dosaje de anticuerpos anti-TPO, anti-TG y TRAb.
- Se debe brindar información completa a los padres acerca de las causas de la enfermedad, poniendo énfasis en los beneficios del diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y seguimiento riguroso.
- Los estudios complementarios resultan de gran ayuda para orientar al diagnóstico etiológico. Sin embargo, los mismos pueden ser opcionales y no deben retrasar el inicio del tratamiento. **Ecografía tiroidea:** si bien este estudio es menos sensible

que el centellograma para detectar la presencia de tejido tiroideo ectópico, en la práctica diaria se trata de un procedimiento más fácilmente accesible. El ecodoppler color mejora la sensibilidad diagnóstica. **Centellograma con tecnecio 99:** puede ser realizado aún dentro de los primeros días del tratamiento. **Radiografía de rodilla izquierda:** se debe realizar para evaluar la maduración ósea⁽³⁾.

Tratamiento a indicar

Todo niño con HC debe iniciar el tratamiento con hormona tiroidea (l-T4) antes de los 15 días de vida, con una dosis adecuada de 10-15 μ g/Kg/día según la severidad del HC inicial, en una única toma diaria 2,3,10,16.

El objetivo de la terapia es normalizar los niveles de T4 (> 10 μ g/dl) y de T4L (> 2 ng/dl) dentro de las 2 semanas del tratamiento, y de TSH dentro del primer mes. De este modo será posible evitar el daño neurológico severo^(2,3).

Las tabletas pueden ser disueltas en agua, debiéndose evitar la administración conjunta de hierro, soja o fibras.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con HC comprende el examen clínico completo, incluyendo crecimiento y desarrollo, con controles de laboratorio: TSH y T4 o T4L.

Durante la terapia los valores de T4 y T4L deben ubicarse dentro de la mitad superior de los rangos de referencia y los de TSH entre 0.5-2 μ UI/ml³.

El primer control clínico debe realizarse a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, continuando de manera mensual durante el primer semestre, y luego cada dos meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los tres años de vida y cada 6 meses hasta completar el crecimiento.

Los controles de laboratorio deben realizarse cada 2 meses a lo largo del primer año de vida, cada 3 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses hasta completar el crecimiento⁽³⁾.

Los controles deberán realizarse más frecuentemente si no se observara una buena adherencia al tratamiento o si resultara necesario chequear los cambios de dosis (no antes de un plazo de 4-6 semanas).

El tratamiento debe asegurarse en forma continua hasta los 3 años de edad o eventualmente de por vida en caso de confirmarse un HC permanente.

Los niños con diagnóstico de HC tienen riesgo aumentado de presentar otras anomalías congénitas (10% vs. 2-3% de la población normal), siendo las más comunes las malformaciones cardiovasculares por lo que resulta necesario indicar un examen cardiovascular.

Reconfirmación del diagnóstico etiológico

En aquellos niños en quienes el diagnóstico de HC permanente no se hubiera confirmado con los primeros estudios en el período neonatal, el tratamiento puede suspenderse

a los 3 años de edad durante 15-20 días y solicitar: TSH, T4 o T4L, T3, TG, ecografía y centellograma para establecer el diagnóstico definitivo.

En pacientes que presentaron niveles de TSH > 10 μ UI/ml, y fueron aumentando sus requerimientos de reemplazo con hormona tiroidea, la suspensión del mismo podría ser opcional.

Prueba de perclorato: ¿sigue vigente aún?

El test de descarga de perclorato -históricamente utilizado en el diagnóstico de las dishormonogénesis, y particularmente en los trastornos de la organificación y en defectos en la TG-, no tiene una fuerte recomendación en la bibliografía actual. Sin embargo, existen trabajos que avalan su uso pues permite una aproximación diagnóstica y una selección de pacientes para la indicación de estudios por biología molecular.

Conclusiones

La pesquisa neonatal es una reconocida herramienta preventiva utilizada en el mundo desde hace más de 35 años para prevenir el daño mental ocasionado por el HC.

Un resultado patológico en las pruebas de pesquisa requiere de una acción médica inmediata con el objetivo de lograr un diagnóstico y tratamiento precoz, y evitar así la instalación del cuadro clínico característico de la enfermedad.

Sin embargo, debe destacarse que la pesquisa neonatal no es infalible y que existen diferentes situaciones que pueden conducir a resultados falsos negativos, razón por la cual el pediatra, ante la sospecha clínica de HC y resultados normales en la prueba de pesquisa, no debe descartar la patología y debe solicitar los estudios correspondientes.

Finalmente, el compromiso de todos aquellos integrantes del equipo de salud que, ya sea directa o indirectamente, se encuentran afectados a las tareas de pesquisa neonatal en nuestro país, es contribuir a incrementar la cobertura de la misma hasta alcanzar al 100 % de los recién nacidos con total independencia del ámbito o provincia en el cual nacen los mismos, asegurando la máxima eficiencia y confiabilidad de cada uno de los procesos involucrados.

Bibliografía

1. **Mayayo E, Santiesteban P, Vicens-Calvet E.** Patología tiroidea fetal y neonatal. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Argente J., Carrasco A. EDIMSA. 647-700, 1999
2. **Grüters A, Krude H.** Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res* 68 (suppl. 5):107-111, 2007
3. American Academy of Pediatrics, Susan Rose, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind Brown, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 117:2290-2303, 2006
4. **Santucci Z, Ansaldi M, y col.** Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 100:456-467, 2002
5. **Gonzalez V, Santucci Z, y col.** Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.455 niños evaluados en diez años de experiencia. *Arch Argent Pediatr* 105:390-397, 2007
6. **Borrajo GJ.** Newborn Screening in Latin America at the beginning of the 21st Century. *J Inherit Metab Dis* 30, 466-81, 2007
7. **Bakker B, Bikker H, y col.** Two Decades of Screening for Congenital Hypothyroidism in the Netherlands: TPO Gene Mutations in Tot-al Iodide Organification Defects (an Update). *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3708-3712, 2000
8. **Rodrigues C, Jorge P, y col.** Mutation Screening of the Thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital Hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 152: 193-198, 2005
9. **Fisher D, Gruter A.** Disorders of the thyroid in the newborn and infant. *Pediatric Endocrinology*, Sperling M, Saunders Elsevier, 204-216, 2008
10. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Hypothyroidism. *Horm Res* 42: 49-52, 1999
11. Comité de Endocrinología. Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. *Arch Argent Pediatr* 98:244-246, 2000
12. **Gruñeiro-Papendiek L, Chiesa A, y col.** Efficacy of Congenital Hypothyroidism Neonatal Screening in Preterms less than 32 Weeks of Gestational Age: More Evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18, 373-377, 2005
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Issues in newborn screening. *Pediatr* 89, 345-349, 1992
14. **Rossato N.** Pesquisa Neonatal obligatoria. Reflexiones. *Arch Argent Pediatr* 107:193-194, 2009
15. **Holtzman C, Slazyk W, y col.** Descriptive Epidemiology of Missed Cases of Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism. *Pediatr* 78: 553-558, 1986
16. **Grüters A, Jenner A, Krude H.** Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 16: 369-382, 2002