



ARTÍCULO ESPECIAL

Consenso de expertos para el manejo de pacientes con acondroplasia en tratamiento con vosoritida



Ana-Coral Barreda-Bonis^{a,*}, Josep Maria de Bergua Domingo^b,
 Enrique Galán-Gómez^{c,d}, Encarna Guillén-Navarro^{e,f,g}, Isabel Leiva-Gea^{h,i}
 e Isolina Riaño-Galán^{j,k,l,m}

^a Servicio de Endocrinología Infantil y Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Unidad de Cirugía Artroscópica, Hospital Vithas Vitoria, Vitoria-Gasteiz, España

^c Unidad de Genética Clínica y EERR, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^d Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Extremadura, Badajoz, España

^e Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Centro ERN BOND (European Reference Network on rare bone diseases), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^f Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

^g Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) Pascual Parrilla, El Palmar, Murcia, España

^h Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España

ⁱ Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Málaga, España

^j Unidad de Endocrinología Pediátrica, AGC de la Infancia y Adolescencia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^k Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España

^l Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^m Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Recibido el 1 de julio de 2024; aceptado el 13 de septiembre de 2024

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2024

PALABRAS CLAVE

Consenso;
 Acondroplasia;
 Vosoritida;
 Equipo
 multidisciplinar;
 Asistencia sanitaria
 integral

Resumen

Introducción: Los pacientes con acondroplasia presentan, además de una talla baja desproporcionada, múltiples manifestaciones que requieren de un abordaje integral. El presente consenso de expertos en España responde a la necesidad de establecer unas directrices claras para el manejo de la acondroplasia con la introducción de un nuevo tratamiento, vosoritida.

Material y métodos: Para la elaboración del consenso participó un panel de seis expertos en acondroplasia. Estos desarrollaron una revisión narrativa sobre las recomendaciones en acondroplasia y el tratamiento con vosoritida, que se consensaron y adaptaron al contexto español en dos reuniones posteriores con formato de discusión estructurada.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anacoral.barreda@salud.madrid.org (A.-C. Barreda-Bonis).

Resultados: Este consenso de expertos incide en que la acondroplasia requiere de un manejo especializado y multidisciplinar donde se implique, de manera coordinada, a pediatras expertos, endocrinólogos pediatras o médicos genetistas, junto con especialistas en neurología, neurocirugía, neumología, otorrinolaringología, rehabilitación, ortopedia o psicología, entre otros. Este equipo multidisciplinar debe estar involucrado en la planificación del tratamiento con vosoritida —mediante la educación al paciente y sus cuidadores, el manejo de sus expectativas o la instrucción en los aspectos prácticos de la administración— en su inicio, así como en un seguimiento estrecho donde se valoren sistemáticamente variables antropométricas, bioquímicas, funcionales o aquellas comunicadas por el paciente.

Conclusiones: El presente protocolo para la administración de vosoritida permitirá la implementación homogénea y la optimización de los resultados de este tratamiento; así mismo, representa una oportunidad de mejorar el manejo de la acondroplasia en España desde un enfoque integral y multidisciplinar.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Consensus;
Acondroplasia;
Vosoritide;
Care team;
Holistic health care

Expert consensus for the management of patients with achondroplasia in treatment with vosoritide

Abstract

Introduction: Patients with achondroplasia present, in addition to disproportionate short stature, multiple manifestations that require a comprehensive approach. The present consensus of experts in Spain responds to the need to establish clear guidelines for the management of achondroplasia with the introduction of a new treatment, vosoritide.

Material and methods: A panel of six experts in achondroplasia participated in the development of the consensus. They developed a narrative review of the recommendations on achondroplasia and vosoritide treatment, which were agreed upon and adapted to the Spanish context in two subsequent meetings with a structured discussion format.

Results: This protocol underscores that achondroplasia requires specialized and multidisciplinary management involving expert paediatricians and specialists in paediatric endocrinology or medical genetics, in collaboration with specialists in neurology, neurosurgery, pneumology, otorhinolaryngology, rehabilitation, and orthopedics or psychology, among others, with adequate coordination of care. This interdisciplinary team should be involved in the planning of vosoritide treatment (including the education of patients and caregivers, with management of their expectations, and their training in the practical aspects of vosoritide administration), treatment initiation and close monitoring with regular assessment of anthropometric, biochemical, functional or patient-reported variables.

Conclusions: This protocol for the administration of vosoritide will allow standardised implementation and optimization of treatment outcomes. It also offers an opportunity to improve the management of achondroplasia in Spain through a comprehensive and interdisciplinary approach.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La acondroplasia representa la forma más común de displasia esquelética con talla baja desproporcionada, si bien se considera una enfermedad rara, ya que tiene una incidencia estimada entre 1/10.000 y 1/30.000^{1,2}. Se trata de una enfermedad genética que se debe a variantes patogénicas en heterocigosis en el gen receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3 (*FGFR3*) (MIM 134934), represor del crecimiento en el cartilago sujeto a osificación endocondral. El 99% de los pacientes presentan la variante patogénica

c.1138G>A (NM.000142.5), y el 1%, la variante c.1138G>C (NM.000142.5). En el 80% de los casos la variante se presenta *de novo*, es decir, con progenitores no afectados, y tiene una penetrancia del 100%. Así mismo, las manifestaciones prenatales se detectan en el tercer trimestre del embarazo, lo que conlleva un diagnóstico tardío de la enfermedad³.

La acondroplasia es una enfermedad crónica compleja que se asocia con multitud de manifestaciones relacionadas o no con la represión del crecimiento. La diferente osificación endocondral propicia una talla baja desproporcionada de predominio rizomélico (media de $131 \pm 5,6$ cm en varones

y de $124 \pm 5,9$ cm en mujeres), un fenotipo característico con macrocefalia, frente abombada, hipoplasia mediofacial y mano en tridente, además de estenosis del foramen magno con riesgo de hidrocefalia (que conlleva un mayor riesgo de muerte súbita en los primeros años de la vida), un mayor riesgo de otitis de repetición con posible pérdida auditiva y retraso del lenguaje en la infancia temprana, deformidades en forma de *genu varo* (con prevalencia de entre el 40%-70% de los pacientes) que pueden precisar de correcciones quirúrgicas^{3,4} o hiperlordosis lumbar y estenosis espinal que pueden implicar la claudicación de las extremidades inferiores y la limitación en las actividades de la vida diaria. Adicionalmente, estos pacientes tienen predisposición a la obesidad y al síndrome metabólico, que incrementan el riesgo cardiovascular y reducen su esperanza de vida⁵.

Estas múltiples manifestaciones impactan negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y de sus cuidadores⁶. Además, estos pacientes presentan problemas de autoestima o de ansiedad (un 50%-60% de los pacientes) debido a la desadaptación social^{7,8}.

Hasta ahora, el principal recurso terapéutico para tratar a estos pacientes han sido las intervenciones quirúrgicas^{9,10}. Estas incluyen intervenciones neuroquirúrgicas, como la cirugía para abordar la estenosis del foramen magno, o cirugías ortopédicas, como osteotomías correctivas de *genu varo* o elongaciones de los miembros. Sin embargo, los avances recientes en la comprensión de la patogenia han abierto nuevas vías para el desarrollo de tratamientos, como los moduladores del *FGFR3*¹¹⁻¹³. Entre ellos se encuentra vosoritida, que ha demostrado en distintos ensayos clínicos su capacidad para incrementar la velocidad de crecimiento en menores afectados¹⁴⁻¹⁷.

La complejidad de la enfermedad, así como de sus tratamientos, pone de manifiesto que la acondroplasia requiere de una atención multidisciplinar en centros especializados. Por este motivo, en los últimos años se han publicado diversas guías para optimizar el seguimiento integral de estos pacientes, así como mejorar su CVRS y favorecer su independencia y su inclusión social^{1,18-20}. A pesar de estas guías, aún existen notables diferencias en las estrategias de manejo y seguimiento de los pacientes con acondroplasia^{21,22}, lo que refleja la carencia de unas directrices claras y unificadas para el abordaje de estos pacientes, así como de unas recomendaciones que integren el uso de las nuevas terapias como vosoritida en España.

Con el objetivo general de abordar estas cuestiones, se elaboró el presente consenso de expertos en España en el que se pretende definir las principales pautas de manejo multidisciplinar especializado de la enfermedad y homogeneizar el protocolo de tratamiento y seguimiento de vosoritida en nuestro país.

Material y métodos

En la elaboración de este consenso participó un panel de seis expertos en acondroplasia y en el tratamiento con vosoritida que incluía a especialistas en traumatología, genética médica y endocrinología pediátrica. Estos participaron en la elaboración de una revisión narrativa y en la preparación de un informe preliminar sobre las recomendaciones en acondroplasia y en el tratamiento con vosoritida. Mediante dos

reuniones se procedió a su revisión estructurada, buscando el consenso mediante discusión dirigida.

Trabajo preliminar

En primer lugar los expertos realizaron una revisión bibliográfica narrativa que tenía como objetivo recopilar las guías y consensos actuales en acondroplasia, así como estudios sobre la eficacia, la seguridad o las pautas de administración de vosoritida. Estas publicaciones sirvieron de base para la preparación de un informe preliminar donde se incluían las principales recomendaciones recopiladas.

Reuniones de expertos

A continuación, los expertos participaron en dos reuniones que tenían como finalidad consensuar las recomendaciones identificadas en la literatura y llevarlas al contexto español. Estas reuniones tenían un formato de mesa redonda, donde cada experto presentaba sus perspectivas, sus experiencias y sus conocimientos sobre el tema. El consenso se alcanzaba de manera cualitativa mediante la formulación de preguntas dirigidas y estructuradas sobre las recomendaciones planteadas en el informe de base.

Resultados

A continuación se exponen las recomendaciones principales consensuadas por el panel de expertos relacionadas con el modelo asistencial para la implementación de vosoritida o con las distintas fases del tratamiento: preparación, evaluación inicial e inicio y seguimiento.

Modelo asistencial para la implementación del protocolo

La complejidad de la enfermedad y de su tratamiento pone de manifiesto que su manejo precisa de una atención multidisciplinar coordinada y especializada (ver el cronograma del seguimiento habitual de los pacientes con acondroplasia en la [tabla 1](#) [adaptación Leiva-Gea et al.²⁰]) que no siempre se produce. Por tanto, la administración de vosoritida representa una oportunidad para iniciar un seguimiento adecuado y global de estos pacientes. Este enfoque permitirá una administración más segura del tratamiento y una evaluación rigurosa de sus resultados. Adicionalmente, mejorará la asistencia clínica de los pacientes, además de su autonomía y de la adherencia al tratamiento⁸.

El presente protocolo está dirigido, por tanto, a un equipo multidisciplinar experimentado en acondroplasia, localizado idealmente en un centro de referencia en displasias esqueléticas¹. En este equipo será imprescindible contar con un coordinador principal que homogeneizará el cuidado de los pacientes y mediará la comunicación con otros miembros del equipo. El coordinador debe poseer experiencia comprobada en el manejo de la entidad, independientemente de su especialidad^{1,8,23}. Las especialidades involucradas en el equipo multidisciplinar incluirán, idealmente, a genética médica y/o endocrinología pediátrica y/o un pediatra con

Tabla 1 Cronograma adaptado de la Asociación Americana de Pediatría para el seguimiento de pacientes con acondroplasia

Evaluaciones	Nacimiento-2 años	2-13 años	Adolescentes	Adultos
Antropometría (talla en bipedestación, talla sentado, peso, IMC, perímetro cefálico, perímetro abdominal, envergadura-braza, longitud del pie)	x	x	x	x
Examen físico	x	x	x	x
Exploración neurológica	x	x	x	x
Evaluación del desarrollo	x	x		
Neuroimagen	x ^a	x ^b	x ^b	x ^b
Polisomnografía	x ^c	x ^b	x ^b	x ^b
Evaluación otorrinolaringológica	x	x	x	x
Radiografías de escoliograma AP y lateral para cifosis/hiperlordosis y telemetría de extremidades inferiores para valorar el varo	x	x ^b	x ^b	x ^b
Signos de posibles complicaciones	x	x	x	x
Prevención y/o abordaje de la obesidad		x	x	x
Información sobre grupos de apoyo y soporte psicosocial	x	x	x	x
Asesoramiento genético	x			x

^a Entre 6 meses y 1 año o ante clínica sugestiva.

^b Si indicación.

^c Antes del año, a ser posible antes del mes de vida.

IMC: índice de masa corporal.

Fuente: adaptado de Leiva-Gea et al.²⁰.

experiencia en displasias esqueléticas, junto con especialistas en neuropediatría, neurocirugía, neumología pediátrica, otorrinolaringología, ortopedia y traumatología pediátrica y rehabilitación. Otras especialidades implicadas serán anestesia, psicología y trabajo social²⁴. Es importante que tanto los pacientes como sus cuidadores cuenten con apoyo psicológico desde el inicio y durante todo el proceso. Así mismo, se recomienda involucrar a una enfermera gestora de casos, que acompañe a la familia y coordine las visitas y las exploraciones complementarias requeridas. La enfermera de casos, además, facilitará la continuidad de los cuidados de estos pacientes y su transición desde pediatría hasta la unidad de adultos. Estos especialistas deben contar con experiencia clínica en el manejo de esta entidad y con estructuras de apoyo para los pacientes y sus familias^{24,25}.

Características técnicas de vosoritida: modo de empleo

Vosoritida es un análogo del péptido natriurético de tipo C indicado en pacientes con acondroplasia confirmada genéticamente con edades superiores a los cuatro meses²⁵ (indicación aprobada por la *European Medicines Agency* [EMA] y financiada en España^{26,27}) y que se puede administrar hasta el cierre fisario y hasta que la velocidad de crecimiento sea inferior a 1,5 cm/año.

La vía de administración es subcutánea y se administra una vez al día. Existen tres viales de presentación (vosoritida 0,4 mg, 0,56 mg y 1,2 mg en polvo) acompañados de una jeringa de vidrio precargada con agua para su reconstitución²⁵. La dosis habitual es de 15-30 µg/kg de

peso¹⁵, aunque esta puede variar en relación con la distribución corporal del fármaco en función del peso.

Las recomendaciones detalladas con respecto a la presentación, inyección y almacenamiento del fármaco se detallan en el [Apéndice](#).

Preparación para el inicio del tratamiento

Antes del inicio con vosoritida el equipo multidisciplinar involucrado debe proporcionar la información necesaria tanto a los pacientes como a sus cuidadores para que tomen una decisión informada acerca de su tratamiento. Puede ser útil mantener, además, una conversación a solas con el paciente, en la que se emplee un lenguaje adaptado, con el objetivo de conocer su comprensión individual y su opinión²⁴. Durante este proceso comunicativo se debe abordar la motivación del paciente y de los cuidadores con el tratamiento con vosoritida²⁸, los criterios de elección, el concepto de respuesta y el tiempo potencial para observarla o la seguridad del tratamiento. Adicionalmente, se debe enfatizar que vosoritida es un tratamiento electivo y que su interrupción no causará daños al paciente²⁴. Los profesionales sanitarios deben dejar el tiempo suficiente tanto a los pacientes como a sus cuidadores para que estos procesen esta información y hagan las preguntas pertinentes. También, han de considerar que estos han podido recibir información sobre vosoritida proveniente de diversas fuentes que puede llevar a confusión o a preocupación. Estas cuestiones deben ser igualmente abordadas²⁴.

En cuanto a la respuesta, los profesionales deben indicar que este tratamiento proporciona una ganancia de talla (1,57 cm/año de media, siendo superior en los varones con respecto a las mujeres: 1,98 vs. 1,55 cm/año), y que

Tabla 2 Lista de evaluaciones realizadas por el coordinador principal

Tipo de evaluación	Especificaciones
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de concepción (espontánea/asistida); embarazo/edad gestacional/tipo de parto; diagnóstico prenatal (Sí/No); peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento
Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> • Edad del padre. Talla del padre. Edad de desarrollo puberal. Diagnóstico de displasia ósea (Sí/No) • Edad de la madre. Talla de la madre. Edad de menarquia. Diagnóstico de displasia ósea (Sí/No)
Antecedentes quirúrgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroquirúrgicos/ORL/ortopédicos
Variables antropométricas primarias	<ul style="list-style-type: none"> • Peso^a; talla en bipedestación; IMC^a; talla sentado^a; envergadura-braza^a; perímetro cefálico^a; perímetro abdominal; longitud del pie; estadio puberal (Tanner)
Constantes vitales	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura, FC, FR, PA
Exploración orofacial	<ul style="list-style-type: none"> • Ronquido, hipertrofia amigdalal
Exploración neurológica	<ul style="list-style-type: none"> • Reflejos profundos u osteotendinosos; exploración de las fontanelas; exploración del lenguaje; hitos del neurodesarrollo adaptados
Exploración locomotora	<ul style="list-style-type: none"> • De la columna (cifosis-lordosis), de las extremidades (varo piernas, limitación de la extensión del codo) y deambulación
Exámenes complementarios	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma general; función renal: urea y creatinina; función hepática: GOT/GPT, GGT, FA, LDH; colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos; ionograma: Na, K, Cl, Ca, P, Mg, vitamina D, PTH; glucosa, insulina, HOMA, HbA1c; IGF1, IGFBP3; TSH, T4
Radiografía ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografías de edad ósea

^a Adaptado a Neumeyer 2020; disponible en www.achondroplasia-growthcharts.com

^b No existen atlas de referencia ósea en pacientes con acondroplasia, por lo que se adopta el Atlas de Greulich y Pyle por convención internacional, pese a la limitación metodológica.

Ca: calcio; cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*); Cl: cloro; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*); FA: fosfatasa alcalina; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; GOT: glutámico-oxalacético transaminasa; GPT: glutámico-pirúvico transaminasa; HbA1c: hemoglobina A1c; HOMA: modelo de evaluación homeostática (*homeostasis model assessment*); IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina-1 (*insulin-like growth factor 1*); IGFBP-3: proteínas transportadoras de los factores de crecimiento similares a la insulina-3 (*insulin-like growth factor binding protein-3*); IMC: índice de masa corporal; K: potasio; LDH: lactato deshidrogenasa; Mg: magnesio; ORL: otorrinolaringología; P: fósforo; PA: presión arterial; PTH: hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*); TSH: hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*).

esta ganancia podría hacer que la talla final sea funcionalmente más adaptativa^{16,29}. Igualmente, deben comunicar que la respuesta a vosoritida puede variar entre pacientes, y que diversos factores pueden impactar en la ganancia de altura²⁹. También que la evaluación de la respuesta al tratamiento no es inmediata y que requiere de la valoración de medidas antropométricas seriadas durante al menos uno o dos años tras el inicio del tratamiento^{16,24,29}. Es recomendable mostrar las curvas de crecimiento adaptadas para que los pacientes aprecien el beneficio del tratamiento. Adicionalmente, se debe explicar que en la actualidad no existe evidencia de que vosoritida mejore otros aspectos, aparte del crecimiento lineal²⁴, si bien este tratamiento se asocia con una tendencia a la mejoría en la desproporción entre los segmentos superior e inferior^{24,30}. En cuanto a la seguridad, los profesionales deben explicar el tipo de eventos registrados en los ensayos clínicos, así como reseñar la posible aparición de efectos adversos graves que, aunque infrecuentes, se han observado en los estudios^{15,17,30}.

Evaluación inicial

En la visita inicial, el coordinador repasará el manejo de las expectativas con respecto al tratamiento y proporcionará al paciente y a sus cuidadores información sobre el procedimiento a realizar o el entrenamiento en el modo de empleo del fármaco. El entrenamiento para la administración sub-

cutánea de la medicación consiste en un taller práctico adaptado a las características psicosociales del paciente y de sus cuidadores.

En esta visita, el coordinador, además, realizará una valoración integral del paciente: recogerá su historia médica y comprobará el cumplimiento de los criterios de elección para vosoritida. Adicionalmente, llevará a cabo las exploraciones y los exámenes complementarios recomendados, que se detallan en la [tabla 2](#). Comprobará también si el paciente ha tenido un seguimiento en consonancia con las recomendaciones de las guías publicadas ([tabla 1](#)).

Inicio de tratamiento: día 0

El inicio del tratamiento (o día 0) se podrá realizar el mismo día de la visita inicial al coordinador o en diferentes días, según los protocolos de cada centro.

Antes de la administración de vosoritida la enfermera gestora de casos instruirá a los cuidadores sobre cómo preparar e inyectar este medicamento (ver instrucciones en el [Apéndice](#)). Además, ofrecerá la aplicación (app) myVOX-ZOGO, que permitirá monitorizar la adherencia tanto a los profesionales sanitarios como a los cuidadores. Esta app incluye información relacionada con la acondroplasia y el empleo de vosoritida.

Antes de la administración del fármaco y una hora después, la enfermera registrará las constantes vitales básicas

del paciente, vigilará las reacciones locales y los síntomas de hipotensión e informará a los cuidadores acerca de la posibilidad de aparición de eventos adversos y de las pautas de actuación ante estos. También facilitará los datos de contacto del hospital para su notificación. Para asegurar la destreza de los cuidadores con la técnica de inyección, estos podrán acudir al hospital durante dos o tres días adicionales para realizar la administración del medicamento.

Durante esta visita y en todas las sucesivas, el personal de farmacia hospitalaria entregará la medicación. Para ello, es esencial que los cuidadores dispongan de una nevera portátil para transportar la medicación sin alterar la cadena de frío.

Seguimiento tras el inicio del tratamiento: visitas telefónicas

Se recomienda valorar una primera cita telemática a la semana o al mes del inicio del tratamiento, según las necesidades del paciente y los protocolos del centro. En esta cita, la enfermera gestora de casos realizará una consulta telefónica para asegurar la correcta evolución y seguimiento del tratamiento. Adicionalmente, resolverá las dudas que hayan podido surgir al paciente y a sus cuidadores, monitorizará su adherencia y los posibles efectos adversos.

Seguimiento tras el inicio del tratamiento: visitas presenciales

Durante el primer año de tratamiento, los pacientes harán visitas cada tres meses. En estas visitas, el especialista a cargo del seguimiento realizará una revisión médica y recopilará las medidas antropométricas que se estandarizan en función de las gráficas adaptadas de Neumeyer para la monitorización de pacientes con acondroplasia^{31,32}. Además, prestará especial atención a los cambios en la velocidad de crecimiento y a los parámetros de seguridad, y tendrá en cuenta la adherencia y las dificultades en la técnica de inyección, principalmente en los más jóvenes.

A partir del primer año de tratamiento se realizarán visitas cada seis meses. En estas visitas, el especialista valorará si el paciente cumple con los criterios de velocidad de crecimiento y si debe continuar o no con el tratamiento. En concreto, el tratamiento se debe interrumpir si se confirma que el paciente presenta una velocidad de crecimiento menor de 1,5 cm/año y/o el cierre fisario. Estos indicadores denotan que el paciente ya no presenta potencial de crecimiento²⁵.

En la [tabla 3](#) se resumen las medidas y las pruebas complementarias que se realizan durante el inicio y el seguimiento del tratamiento y su frecuencia. Así mismo, en la [tabla 4](#) se detallan las valoraciones principales realizadas por parte de los distintos especialistas implicados.

Otras consideraciones

Actualmente no existe consenso sobre la realización de radiografías de edad ósea anuales durante todo el seguimiento. Además, su interpretación presenta limitaciones,

ya que la referencia empleada (atlas de Greulich y Pyle) no incluye a sujetos con acondroplasia y se desconoce su evolución natural. No obstante, se abre la posibilidad de realizar estos reconocimientos de manera periódica por interés científico, aunque no tengan un impacto directo en las decisiones del tratamiento.

En resumen, el presente consenso español de expertos responde a la urgencia de desarrollar un protocolo para el manejo de la acondroplasia tras el lanzamiento de un nuevo tratamiento, vosoritida, aprobado en 2021³³ y financiado en España para pacientes a partir de los cuatro meses de edad²⁷. Por tanto, se trata de uno de los primeros protocolos, del que tenemos conocimiento, que se desarrolla en este nuevo contexto^{24,34}.

Adicionalmente, este protocolo cubre la necesidad de optimizar y unificar los criterios de seguimiento y evaluación de los resultados de vosoritida en la práctica clínica. Esto es crucial, ya que los estudios clínicos presentan ciertas limitaciones en el momento actual: un seguimiento inferior a diez años o falta de evaluación de variables dependientes de la respuesta^{13,15-17,24,30}. Adicionalmente, se desconoce si el tratamiento con vosoritida impacta en variables no antropométricas o si existe taquifilaxia a largo plazo.

En líneas generales, con este protocolo se incide en la importancia del manejo de la acondroplasia desde una atención especializada y multidisciplinaria, de acuerdo con los consensos internacionales^{1,8,18}. Esta atención debe implicar, de manera coordinada, a un grupo de distintos especialistas —genética médica y/o endocrinología pediátrica y/o pediatría, junto con neuropediatría, neumología pediátrica, neurocirugía, otorrinolaringología, rehabilitación y ortopedia, entre otros—, en línea con las consideraciones prácticas para el manejo de vosoritida publicadas recientemente^{1,8,18,24}. Al igual que en los consensos internacionales, se incide en que el equipo multidisciplinario debe estar involucrado en la educación del paciente y de sus cuidadores, si bien en este protocolo se especifica la importancia de revisar las expectativas sobre la respuesta a vosoritida, así como los aspectos prácticos sobre su administración y seguimiento. Esto también se remarca en la publicación reciente de Semler et al.²⁴.

La evaluación inicial y el seguimiento del paciente deben ser integrales e implican la coordinación del equipo multidisciplinario. Esta evaluación requiere la valoración de variables antropométricas, así como bioquímicas, funcionales o aquellas comunicadas por el paciente. Además, conlleva un seguimiento muy estrecho, con visitas y evaluaciones más frecuentes durante el primer año, al igual que se especifica en el consenso internacional¹. Este seguimiento se extiende hasta la finalización del tratamiento.

De manera adicional a la aplicación de estas directrices, existen distintas iniciativas que impulsarán la obtención de una comprensión más profunda de esta entidad, además del impacto de vosoritida en la misma. Entre estas se incluye el desarrollo de registros en los que se recojan variables resultado de manera estandarizada, así como la promoción de la investigación biomédica con la creación y el establecimiento de biobancos específicos para la acondroplasia con marcadores de metabolismo óseo en sangre u orina durante el seguimiento.

Tabla 3 Listado de medidas y pruebas complementarias y su frecuencia realizadas durante el inicio y el seguimiento del tratamiento

Procedimiento ^a	Evaluación	Día 1 - Inicio tra- tamiento	Mes 1	3 meses	Cada 6 meses	Anual	Final del seguimiento
Historia médica	XX		XX	XX	XX	XX	XX
Apoyo familiar y otros grupos de apoyo	XX			XX	XX	XX	XX
Talla de los progenitores	XX						
Pruebas genéticas diagnósticas (tras exploración física completa)	XX						
Medicación concomitante	XX			XX	XX	XX	XX
Examen físico completo (incluyendo antropometría y estadio de Tanner)	XX	XX		XX	XX	XX	XX
Variables relacionadas con el rango de movilidad articular, caderas	XX			XX	XX	XX	XX
Historial menstrual (si aplica)	XX			XX	XX	XX	XX
CVRS y funcionalidad ^b	XX					XX	XX
ECG	XX					XX	
Ecocardiograma	XX					XX	
Análisis clínicos (hematología, bioquímica y análisis de orina)	XX				XX		XX
Metabolismo hidrocarbonado ^c	XX				XX		XX
Metabolismo lipídico ^d	XX				XX		XX
Metabolismo proteico ^e	XX				XX		XX
Metabolismo óseo ^f	XX				XX		XX
Pruebas de función tiroidea	XX				XX		XX
DXA						XX ^g	
Rayos X de mano izquierda (edad ósea)	XX					XX	
Telemetrías de miembros inferiores en bipedestación (si el paciente es deambulante)	XX					XX ^g	
Rayos X escoliograma lateral	XX					XX ^g	
Administración del fármaco		XX					
Adherencia del fármaco	XX		XX	XX	XX	XX	XX
Eventos adversos	XX		XX	XX	XX	XX	XX

^a El seguimiento se realiza cada 3 meses durante el primer año y, posteriormente, cada 6 meses.

^b El seguimiento se realiza de manera basal y anual.

^c Incluye: glucosa, HbA1c (hemoglobina A1c), insulina, péptido C, índice HOMA (modelo de evaluación homeostática [*homeostasis model assessment*]).

^d Incluye: colesterol total, cHDL (colesterol de lipoproteínas de alta densidad [*high-density lipoprotein cholesterol*]); cLDL (colesterol de lipoproteínas de baja densidad [*low-density lipoprotein cholesterol*]), triglicéridos.

^e Incluye: proteínas, albúmina, prealbúmina, PCR (proteína C reactiva).

^f Incluye: FA (fosfatasa alcalina), vitamina D, Ca, P, marcadores de formación ósea (PINP o *procollagen type 1 N-terminal propeptide*) y de degradación ósea (B CTX o *cross-linking site with collagen: C-terminal telopeptide*) si es posible.

^g El seguimiento se realiza de manera anual y se individualiza en función de los hallazgos.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; DXA: densitometría ósea (*dual-energy X-ray absorptiometry*); ECG: electrocardiograma. Fuente: adaptada de Semler et al.²⁴ y Hoover et al.¹⁸.

Tabla 4 Lista detallada de las evaluaciones realizadas por las distintas especialidades

Tipo de especialidades	Evaluaciones
Neurocirugía	Antes de la visita inicial: resonancia craneal y cervical ^a . Iniciales: valoración neurológica y exploración de la columna
Traumatología/ Rehabilitación	<p>Iniciales:</p> <p>Evaluación de la columna (tanto en el plano frontal para descartar escoliosis [prueba de Adam], como en el plano sagital); evaluación de la cifosis dorsolumbar (pacientes no deambulantes) valorando el grado de rigidez, gravedad, así como evolución al inicio de la deambulación autónoma; valoración de hiperlordosis lumbar (edades avanzadas)</p> <p>Otras evaluaciones: valoración de las extremidades (determinación del déficit de extensión de los codos, limitada por la anatomía de la paleta humeral); valoración de las extremidades inferiores (valoración de la deformidad angular, frecuentemente en varo); valoración de la hiperextensión de las rodillas por la hiperlaxitud/hipotonía. Determinación del patrón de la marcha y el aumento de <i>genu varo</i> al realizar la bipedestación</p> <p>Rehabilitación (valoración evolutiva): ajuste de dispositivos, cuidados, adaptaciones a las necesidades de la vida diaria</p> <p>De seguimiento (cada 6 meses y valoración final):</p> <p>Rango de movilidad articular medida en grados mediante goniómetro y dispositivo Angle Finder Plus Level (Dasco Pro Inc. Rockford, IL), tomando como referencia los rangos de movilidad propios de cada articulación</p> <p>Posiciones corporales de cribado: posición neutra (bipedestación con piernas paralelas y rectas, brazos, antebrazos y manos extendidas con palmas hacia delante), posición en cuclillas y manos en nuca (<i>squatting position</i>), posición con caderas y hombros extendidos, y posición con brazos extendidos</p> <p>Valoración osteomuscular</p>
Otorrinolaringología/ Neumología	<p>Iniciales: valoración la prevención, diagnóstico y tratamiento de los problemas localizados en el oído, nariz, faringe, laringe y cuello del paciente, así como función pulmonar. Se puede necesitar audiometría/potenciales evocados y espirometrías en función de la colaboración del paciente</p> <p>Previo al tratamiento (idealmente en el primer año de vida): estudio polisomnográfico, ajustando reevaluación en función de la clínica del paciente</p>
Psicología clínica	<p>Iniciales: entrevista con los cuidadores: indicaciones sobre cómo presentar el tratamiento a los niños, gestionar sus expectativas y analizar el impacto de la administración del fármaco en la familia y en el paciente</p> <p>De seguimiento (al inicio y anualmente): evaluación de la CVRS y la funcionalidad mediante los siguientes cuestionarios PROM/PREM e instrumentos: cuestionario APLES^b (específico para la población acondroplásica; cuestionario PREM); cuestionario QoLISSY^c (específico para jóvenes con talla baja; cuestionario PROM); cuestionario ACEMs^d (específico para la población acondroplásica; instrumento PREM); cuestionario mGES^e (no específico; instrumento determina deambulación); cuestionario WeeFIM^f (población pediátrica con discapacidad funcional; instrumento determina funcionalidad)</p>

ACEMs: *Achondroplasia Child Experience Measures*; APLES: *the Achondroplasia Personal Life Experience Scale*; mGES: *modified Gait Efficacy Scale*; PREM: *patient-reported experience measures*; PROM: *patient-reported outcome measures*; QoLISSY: *Quality of Life of Short Stature Youth*; WeeFIM: *Functional Independence Measure for Children*.

^a Bajo sedación si se precisa en caso de menores de 7 años; si el paciente se ha realizado esta prueba anteriormente, el médico valorará si se requiere repetir la prueba.

^b Bloemeke J, et al. *Disabil Rehabil.* 2019;41(15):1815-25.

^c Bullinger M, et al. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013;11(1):76.

^d Pfeiffer KM, et al. *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):33-45.

^e Rosengren KS, *Psychol Aging.* 1998;13(3):375-86.

^f Ottenbacher KJ, et al. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(10):1.

Conclusiones

El presente protocolo para la aplicación de vosoritida en la acondroplasia permitirá optimizar los resultados de este tratamiento en la práctica clínica real. Además, representa una oportunidad de mejorar el manejo de esta condición desde un enfoque integral y multidisciplinar y de alcanzar una comprensión más profunda de las implicaciones del

tratamiento de la acondroplasia, tanto a nivel del crecimiento como en el resto de las manifestaciones clínicas.

Financiación

La redacción de este documento ha sido elaborada por un *medical writer* independiente suministrado por la agencia

Nueva Investigación y financiado por BioMarin Pharmaceutical Inc.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que han recibido honorarios como consultores por parte de BioMarin para la realización del presente trabajo.

ACB ha recibido financiación como ponente por parte de BioMarin y forma parte de ensayos clínicos con BioMarin y QED Therapeutics.

IRG ha recibido financiación como ponente por parte de BioMarin.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.09.005>.

Bibliografía

- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:173–89 <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>
- Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediak R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2020;182:2297–316 <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61787>
- Achondroplasia Synonym: FGFR3-Related Achondroplasia. *GeneReviews*[®], 2023 [consultado Jul 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/GeneReviews>
- Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:1 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>
- Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: A 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007;143a:2502–11 <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31919>
- Galán Gómez E. Estudio clínico, epidemiológico, molecular y de calidad de vida de pacientes afectados de acondroplasia en España. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2:27–33.
- Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2018;176:2359–64 <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40528>
- Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, de Sousa SB, Boero S, Fredwall SO, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:333 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01971-6>
- Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176:873–9 <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2923-y>
- Leiva-Gea A, Delgado-Rufino FB, Queipo-de-Llano A, Mariscal-Lara J, Lombardo-Torre M, Luna-González F. Staged upper and lower limb lengthening performing bilateral simultaneous surgery of the femur and tibia in achondroplastic patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140:1665–76 <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3>
- Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*. 1994;78:335–42 [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90302-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90302-6)
- Saint-Laurent C, Garcia S, Sarrazy V, Dumas K, Authier F, Sore S, et al. Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. *PLoS One*. 2018;13, e0195876 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195876>
- Savarirayan R, Irving M, Maixner W, Thompson D, Offiah AC, Connolly DJ, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery. *Sci Prog*. 2021;104, 368504211003782. <https://doi.org/10.1177/00368504211003782>
- Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current care and investigational therapies in achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:53–60 <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0347-2>
- Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019;381:25–35 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813446>
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396:684–92 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31541-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31541-5)
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med*. 2021;23:2443–7 <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>
- Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, Committee on Genetics. Health supervision for people with achondroplasia. *Pediatrics*. 2020;145:e20201010 <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1010>
- Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29:25–42 <https://doi.org/10.1297/cpe.29.25>
- Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97:423–3.e411 <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.10.004>
- Murton MC, Drane ELA, Goff-Leggett DM, Shediak R, O'Hara J, Irving M, et al. Burden and treatment of achondroplasia: A systematic literature review. *Adv Ther*. 2023;40:3639–80 <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02549-3>
- Bedeschi MF, Mora S, Antoniazzi F, Boero S, Ravasio R, Scarano G, et al. The clinical management of children with achondroplasia in Italy: Results of clinician and parent/caregiver surveys. *J Endocrinol Invest*. 2024;47:345–56 <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02151-y>
- Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014;7:117–25 <https://doi.org/10.2147/tacg.S51485>
- Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, Bober MB, Carroll R, Sousa SB, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia: Early experience and practical considerations for clinical practice. *Adv Ther*. 2024;41:198–214 <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02705-9>
- European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics, 2023 [consultado Feb 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vozzogo-epar-product-information_en.pdf
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de vosoritida (Vozzogo[®]) en el tratamiento de la acondroplasia en

- pacientes de 4 meses de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado, 2024 [consultado Jul 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-120-2023-Voxzogo.pdf>
27. Puntos destacados de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos 17 de julio de 2024, 2024 [consultado Jul 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/NOTAINFORMATIVACIPM_JULIO2024.pdf
 28. NiMhurchadha S, Butler K, Argent R, Palm K, Baujat G, Cormier-Daire V, et al. Parents' experience of administering vosoritide: A daily injectable for children with achondroplasia. *Adv Ther.* 2023;40:2457–70 <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02496-z>
 29. Hoover-Fong J, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, et al. P193: Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: Update from phase 3 extension study. *GIM Open.* 2023;1 Suppl:100222 <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100222>
 30. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, Phillips J 3rd, Polgreen LE, Tofts L, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8:40–50 [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(23\)00265-1](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(23)00265-1)
 31. Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *Am J Med Genet A.* 2021;185:401–12 <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61974>
 32. Achondroplasia Growth Charts. For growth monitoring of patients with achondroplasia, 2021 [consultado Ago 2024]. Disponible en: <https://www.achondroplasia-growthcharts.com/>
 33. Información general sobre Voxzogo y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE, 2023 [consultado Mar 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/voxzogo-epar-medicine-overview_es.pdf
 34. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD). Accès précoce - VOXZOGO (vosoritide), 2023 [consultado Mar 2024]. Disponible en: https://has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3304523