

Revisión sistemática de la literatura

Asociación entre la terapia hormonal y el desarrollo craneofacial en personas con deficiencia hormonal entre los 10 y 18 años de edad. Revisión sistemática.

Association between hormonal therapy and craniofacial development in subjects between 10 and 18 years of age. Systematic review

Juliana-Isabel CEBALLOS¹, Sebastián PINEDA¹, Zulma-Vanesa RUEDA², María-Clara LEMA², Natalia JOHNSON².

1. Residente de la especialización clínica en Ortodoncia de la Universidad Cooperativa de Colombia UCC sede Envigado (Envigado, Colombia). 2. Profesora de la Universidad Cooperativa de Colombia UCC, sede Envigado (Envigado, Colombia).

RESUMEN

Introducción: Las deficiencias hormonales pueden afectar el complejo craneofacial durante el crecimiento y desarrollo esquelético.

Objetivo: Determinar si existía evidencia científica acerca de la asociación entre el tratamiento hormonal y el crecimiento craneofacial en personas con deficiencia hormonal entre los 10 y 18 años de edad evaluados cefalométricamente.

Materiales y método: Revisión sistemática de la literatura en Pubmed, Google académico, Lilacs, Embase, ScienceDirect, sin límite de año de publicación. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios de casos y controles, cohorte, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se hizo lectura ciega e independiente por parte de 2 investigadores, de los resúmenes y los artículos completos.

Resultados: De 1085 artículos encontrados se excluyeron 1074 por no cumplir criterios de inclusión. Luego de la lectura completa se excluyeron 5 por ser estudios transversales y uno porque no se tuvo acceso a él, quedando un total de 6 artículos

incluidos. Estas investigaciones reportaron que los pacientes tratados con terapias de sustitución hormonal presentaron cambios favorables en las estructuras craneofaciales, especialmente la longitud total mandibular, longitud de la rama y cuerpo mandibular; también presentaron mejoría del perfil facial, relaciones intermaxilares y estructuras óseas corporales.

Conclusiones: A pesar de la heterogeneidad de los estudios, se encontró que el tratamiento temprano de sustitución hormonal, independientemente de la dosis y siempre y cuando sea a largo plazo, acelera el desarrollo de estructuras craneofaciales, principalmente de la mandíbula, hasta lograr los patrones esqueléticos establecidos genéticamente. Se requieren estudios que evalúen el efecto de la terapia de sustitución hormonal en pacientes sin compromisos sistémicos adicionales.

Palabras claves: Hormonas, crecimiento y desarrollo, anomalías craneofaciales, cefalometría, mandíbula, deficiencia.

SUMMARY

Background: Hormone deficiency could affect craniofacial complex during skeletal growth and development.

Objective: Determine whether there is scientific evidence of the association between hormonal treatment and craniofacial growth measured by cephalometry films, in

subjects of 10 to 18 years with hormonal treatment.

Materials and Methods: A systematic review. For the articles published in PubMed, Google Scholar, Lilacs, Embase and Science Direct databases, without restriction of publication year was performed. Clinical trials, case control studies, cohort, systematic reviews and meta analysis studies were included. Reading of the abstracts and the complete articles were made by two researchers.

Results: Among 1085 articles found, 1074 were excluded because did not meet the inclusion criteria. After complete reading of the articles, five were excluded because they were cross-sectional studies and one was not recovered in the full text. In total, 6 articles were included. These studies report that patients who were treated with hormone substitution therapy showed favorable changes in their craniofacial structures, especially in mandibular total length, ramus length and mandibular body length. These positive changes led to an improvement in profile, inter-maxillary relations, and other osseous body structures.

Conclusions: Despite the heterogeneity of the studies it was found that early replacement with hormone treatment, regardless of the dose and long-term treatment, accelerates the development of craniofacial structures, mainly the mandible, to reach the skeletal patterns genetically established. Studies are required to evaluate replace

Recibido para publicación: Mayo 19 de 2014

Aceptado para publicación: Octubre 06 de 2014

Correspondencia:

N. Johnson, Universidad Cooperativa de Colombia
njohnson@une.net.co

hormone treatment in patients without additional systemic compromises.

Keywords: Hormones, growth and development, craniofacial disorders, cephalometry, mandible, deficiency.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento y desarrollo del ser humano son procesos biológicos complejos, marcados por cambios continuos en todas sus estructuras, los cuales son producto de la interacción de factores endógenos como la genética, las hormonas, el metabolismo, alteraciones sistémicas, entre otros; y factores exógenos como la nutrición, la actividad física, influencias psicosociales, entre otros (1).

La deficiencia de las hormonas que influyen en el crecimiento de las estructuras craneofaciales como la hormona de crecimiento (HC), factor de crecimiento insulínico, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, hormona tiroidea y adrenocortical, entre otras, pueden afectar la normalidad del desarrollo en el complejo craneofacial(2,3). Estas anomalías quedan en evidencia debido a que la oclusión se ve influenciada secundariamente por el crecimiento y desarrollo de los huesos que forman la cara y la base del cráneo.

El conocimiento de este proceso permite reconocer debidamente cuándo el crecimiento se ve alterado por una anomalía en los maxilares o en la base del cráneo. El objetivo de esta revisión sistemática fue determinar si existía evidencia científica acerca de la asociación entre el tratamiento hormonal y el crecimiento craneofacial en hombres y mujeres con deficiencia hormonal entre los 10 y 18 años de edad evaluados cefalométricamente.

METODOLOGÍA

La pregunta de investigación clínica que se planteó para esta revisión sistemática fue: ¿Existen cambios en el crecimiento y desarrollo craneofacial, evaluados por

cefalometría, en pacientes tratados con sustitución hormonal comparados con aquellos sin tratamiento, en personas entre 10 y 18 años de edad?

Búsqueda de literatura

Esta revisión sistemática se realizó con base en la metodología del Manual de revisores Cochrane 4.1.6 actualizado en Enero de 2003 (4). En el diseño metodológico las búsquedas fueron electrónicas y realizadas en las siguientes bases de datos: PubMed, Google Académico, Lilacs, Embase y Science Direct, en las cuales las publicaciones fueran hasta marzo de 2012.

Para la búsqueda de los artículos se utilizaron las siguientes palabras “MeSH”: hormones, orthodontics, cephalometry; y las siguientes palabras “Text word”: craniofacial, “growth and development”, “craniofacial growth”, “craniofacial development”.

Se emplearon conectores booleanos “AND” y “OR” para las siguientes estrategias de búsqueda: (“hormones”[MeSH Major Topic] AND (craniofacial[All Fields] AND (“growth and development”[Subheading] OR (“growth”[All Fields] AND “development”[All Fields])OR “growth and development”[All Fields] OR “growth”[All Fields] OR “growth”[MeSH Terms])) OR “craniofacial development”[All Fields] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms])) (“hormones”[MeSH Major Topic] AND “craniofacial growth”[All Fields]) OR “craniofacial development”[All Fields]) OR “orthodontics”[MeSH Major Topic] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms])) (“hormones”[MeSH Major Topic] AND craniofacial development[Text Word]) OR orthodontics[Text Word] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]

OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]) AND “2002/03/17”[PDat]: “2012/03/13”[PDat]) “hormones”[MeSH Major Topic] AND “craniofacial growth”[Text Word] AND ((English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms])). “hormones”[MeSH Major Topic] AND “craniofacial growth”[Text Word] AND ((English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms])) (“hormones”[MeSH Major Topic] AND “craniofacial growth”[Text Word]) OR craniofacial development[Text Word] AND “cephalometry”[MeSH Major Topic] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms])) (“hormones”[MeSH Major Topic] AND “craniofacial growth”[Text Word]) OR craniofacial development[Text Word] AND “cephalometry”[MeSH Terms] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms])) (“hormones”[MeSH Major Topic] AND “craniofacial growth”[Text Word]) OR craniofacial development[Text Word] AND “cephalometry”[MeSH Terms] AND “orthodontics”[MeSH Major Topic] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms])).

Criterios de selección

Los siguientes criterios de inclusión fueron elegidos en las estrategias de búsqueda y para los artículos encontrados

posteriormente: 1. Artículos relacionados con hormonas, crecimiento y desarrollo craneofacial, pico puberal, anomalías craneofaciales, ortodoncia y cefalometría; 2. Humanos entre 10 y 18 años de edad; 3. Género masculino y femenino; 4. Artículos en idioma español e inglés; y 5. Estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, cohortes, y casos y controles.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Estudios experimentales en animales e in vitro, estudios de tipo transversal, series de reportes de casos, reportes de casos, revisiones de tema y cartas al editor.

La variable desenlace que se evaluó fue el cambio en la morfología craneofacial evaluado cefalométricamente mediante medidas angulares, lineales y proporciones. Estas medidas permiten identificar los cambios a nivel craneofacial que confirman el desenlace evaluado.

Selección de artículos y extracción de datos
Los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados en las estrategias de búsqueda fueron leídos por dos investigadores de forma ciega e independiente. Una tercera persona revisó los artículos seleccionados por cada revisor e identificó las discrepancias entre estos. Los desacuerdos entre los artículos seleccionados se resolvieron por consenso entre todos los investigadores. Posteriormente se hizo una estandarización de los formatos para la extracción de datos y evaluación de la calidad metodológica de las escalas que se seleccionaron para esta revisión. Luego los dos revisores hicieron la lectura completa de los artículos incluidos con su respectiva evaluación metodológica. Toda la información extraída de los artículos se consignó en un formato diseñado para tal fin. Una tercera persona determinó la concordancia de la evaluación metodológica entre los dos revisores.

Medición de la calidad

La calidad metodológica de los estudios se evaluó utilizando las siguientes escalas:

para ensayos clínicos la escala de Jadad, para estudios de cohorte y casos y controles la escala de Newcastle-Ottawa, para revisiones sistemáticas la escala de AMSTAR.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda arrojaron 1085 artículos, de los cuales se excluyeron 1002 por no tener relación con el tema. De los 83 títulos seleccionados para la lectura de resúmenes, se excluyeron 72 estudios que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos para la revisión, por lo que finalmente se seleccionaron 11 artículos para la lectura del texto completo. Una vez leídos se excluyeron 5 artículos, 4 por ser estudios transversales y 1 porque el texto se presentaba incompleto, y porque aun después de solicitarlo al autor del mismo, no lo tenía disponible. En total se incluyeron 6 artículos para el análisis crítico y extracción de resultados (Figura 1).

Una vez analizados los artículos incluidos en la revisión se encontraron 4 estudios de tipo cohorte prospectiva y 2 retrospectiva, con un nivel de evidencia 2b después de analizar su calidad con la escala de Newcastle-Ottawa y un grado de recomendación B (recomendación favorable) (5).

Resultados de los estudios

En la tabla 1 se describen las características de los 6 estudios incluidos. En todos los estudios se tomaron radiografías cefálicas laterales.

Kjellberg *et al* (6) tenían un grupo intervención de 46 niños con baja estatura idiopática y deficiencia de hormona del crecimiento (HC), tratados con inyecciones HC sintética; 31 con dosis de 33 µgHC/kg y 15 con 67 µgHC/kg por un promedio de 5.7 años. Para ambos protocolos se tomaron radiografías al inicio del tratamiento y anualmente durante un periodo de 4 años.

Verdonck *et al* (7) tenían un grupo interven-

ción de 6 niños con pubertad tardía a los que se les aplicaron 25 mg de Propionato de Testosterona intramuscular dos veces al mes por un periodo de 6 meses, se tomaron 2 radiografías cefálicas laterales al inicio del estudio y un año después, adicional a esto se realizó medición de la estatura y volumen testicular con el orquidómetro de Prader (8).

Hass *et al* (9) tenían un grupo intervención de 28 niñas con Síndrome de Turner, 10 sin tratamiento de HC al inicio del estudio, 15 tratadas antes del estudio y 3 sin tratamiento, se les aplicó HC con una dosis de 0.35 mg/kg/semana; se tomaron radiografías cefálicas laterales anuales por un periodo 5 años y adicionalmente radiografías panorámicas y carpales, medición de la edad dental con el método de Demirjian (10) y la edad ósea con el método de Greulich y Pyle (11). Los tres estudios anteriores tuvieron como grupo control pacientes sanos.

De Faria *et al* (12) tenían un grupo intervención de 6 pacientes con hipopituitarismo o deficiencia de HC aislada sin tratamiento previo, se les administró HC subcutánea con dosis de 0.1 a 0.15 U/kg/día durante 3 años y a los pacientes con hipopituitarismo se les realizó una terapia hormonal adicional. Además de la radiografía cefálica lateral tomada anualmente durante 3 años, se les realizó mediciones de peso, talla y desarrollo puberal de acuerdo con los estadíos de Tanner (13), edad ósea con radiografías carpales con el método de Greulich y Pyle (11), edad cronológica, mediciones de pie y mano con atlas morfométrico, y fotografías anuales en posición natural y de perfil. El grupo de comparación fueron pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento quienes habían recibido tratamiento con HC.

Dahllöf *et al* en 1991 (14) evaluaron 5 niños con trasplante de médula ósea e irradiación corporal total. Cuatro fueron tratados por leucemia aguda y 1 con inmunodeficiencia combinada, se les administró HC sintética con dosis de 0.1 U/kg/día (no se especifica duración del tratamiento), adicionalmente

se tomaron 2 radiografías cefálicas laterales, una antes de la administración de HC y la otra 1-2 años después de iniciar el tratamiento. Se examinó la edad ósea con el método de Greulich y Pyle(11). El grupo control fue una medición inicial de los mismos pacientes.

Dahlöf *et al* en 1994 (15) tenían un grupo de intervención con 9 pacientes con trasplante de médula ósea y tratamiento con HC sintética con dosis de 0.1 U/kg/día durante 3.5 años en promedio. Tomaron dos radiografías cefálicas laterales, la primera tomada al finalizar el tratamiento con HC y la segunda con un intervalo de 4 años. Tomaron como grupo control pacientes con trasplante de médula ósea sin tratamiento con HC sintética.

Resultados clínicos

Debido a la heterogeneidad de los estudios no se realizó análisis estadístico, lo cual impide obtener medidas globales que permitan comparar los estudios entre sí.

En el estudio de Kjellberg *et al* (6) en el grupo de pacientes intervenidos, el 46% de las variables cefalométricas evaluadas alcanzó promedios y rangos de normalidad durante el periodo de estudio, de estas el 25% fueron influenciadas por el tratamiento con HC. Se observó un cambio notable en el crecimiento acelerado del cuerpo mandibular, altura facial anterior (AFA) y altura facial anteroinferior (AFI); se encontró un aumento global en el crecimiento craneofacial con patrones de prognatismo y rotación mandibular anterior, los ángulos intermaxilares (ANB, PM-PP) y la convexidad del perfil mejoraron significativamente durante el periodo de crecimiento. Algunas covariables como el tratamiento de ortodoncia tuvieron relación con un menor crecimiento en la altura de la rama mandibular comparado con los que no tuvieron aparatología. La dosis no generó diferencias significativas en los efectos del tratamiento. El inicio de la aplicación de GH a una edad temprana tuvo relación con un mayor incremento en la longitud mandibular, la longitud de

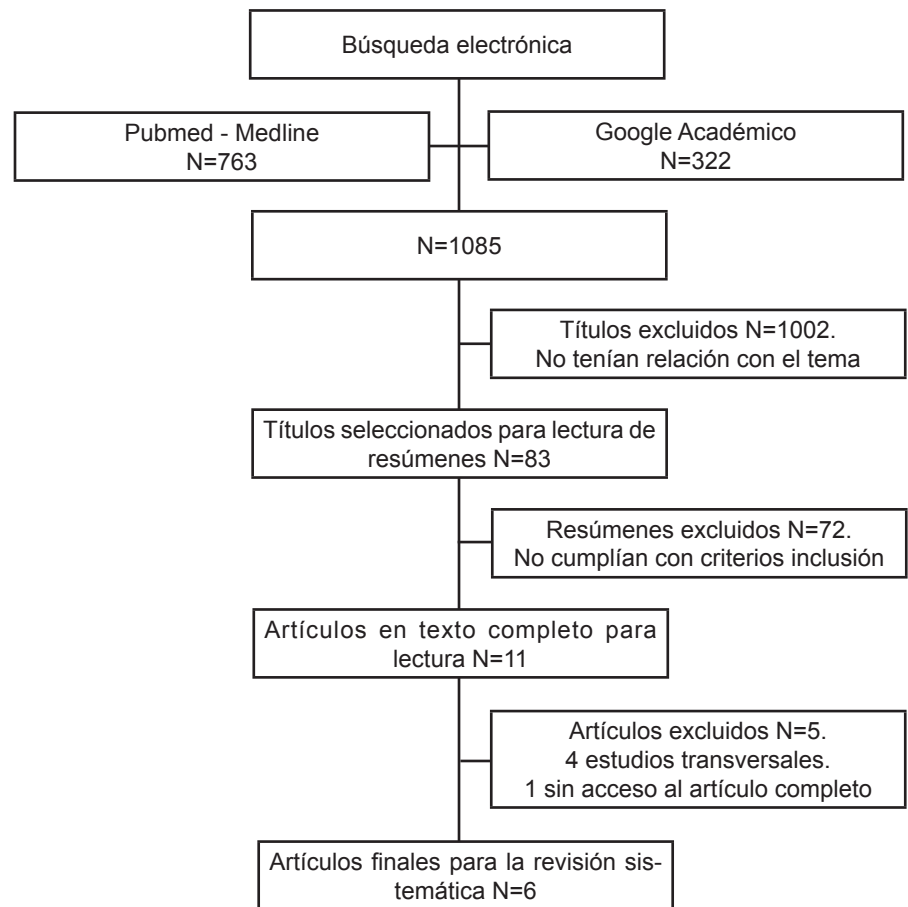


Figura 1. Proceso de selección de artículos o Flujograma.

Tabla 1. Artículos Seleccionados

Autor	Año	PAÍS	Sexo		N		Edad (años)		Variable resultado	Método de medición	Variables de medición	Duración del estudio (años)		Co-variables	Tipo de estudio
			I	C	I	C	I	C							
Kjellberg <i>et al</i>	2007	Suecia	Niños	Niños	130 sanos	11.8	12	11.8	Morfología craneofacial	Radiografías cefálicas laterales	N-S-Ba, N-S-Ar, S-N, S-Ba, SNA, SNB, SN-PP, N-sp, PM-ENA, SNB, SN-Pog, PM-SN, PM-PP, Gn-Co-Ar, sp'-Gn, Go-Ar, Gn-Co, Ar-Gn, ANB, S-Ar-Co, N-A-Pog, Na-Co, Go'-Go, N-sp/sp'-Gn, Go'-Go/N-Gn	10		Edad, dosis de GH, ortodoncia	Cohorte retrospectiva
Verdonck <i>et al</i>	1999	Bélgica	Hombres	Hombres	37 sanos	14.6-16.2	12-14	14.6-16.2	Crecimiento craneofacial	Radiografías cefálicas laterales, medición de la estatura y volumen testicular con orquídometro de Prader	S-N, S-Ba, N-Ba, N-ENA, ENA-Me, Ar-Co, Go-Pog, Ar-Pog, Centímetros de estatura y volumen testicular	1 año		Edad cronológica, edad ósea, estatura, volumen testicular y desarrollo genital	Cohorte prospectiva
Hass <i>et al</i>	2001	Estados Unidos	Mujeres	Mujeres	15 sanas	4.4-19		4.4-19	Crecimiento craneofacial	Radiografías cefálicas laterales, panorámicas y de muñeca	Edad dental con Demirjian, edad ósea con Greulich y Pyle, S-N, S-B, S-Co, S-Ar, Ar-Co, S-ENP, ENA-ENP, ENA-Pog, N-Me, Go-Gn, SNA, SNB, ANB, SN-Ba	5		Edad ósea, cronológica y dental, duración de tratamiento con GH	Cohorte prospectiva
De Faria <i>et al</i>	2008	Brasil	12 hombres y 8 mujeres	Mujeres	14 con deficiencia de GH sin recibir tratamiento	4.6 a 24.3		4.6 a 24.3	Cambios craneofaciales y de extremidades	Peso y talla, desarrollo puberal con Estadios de Tanner, edad ósea con Greulich y Pyle y Radiografías de muñeca, mediciones anuales de pie y mano con atlas morfométrico, radiografías cefálicas laterales y fotografías	S-N, S-Ar, Co-Gn, Co-A, N-Me, N-S-Me, Estadios de Tanner, Greulich y Pyle, atlas morfométrico	3		Edad, sexo, niveles hormonales	Cohorte prospectiva
Dahlöf <i>et al</i>	1994	Suecia	8 hombre y 1 mujer	4 mujeres y 3 hombres	7 con trasplante de médula ósea y GH sintética	7.4	6.2	7.4	Cambios craneofaciales	Radiografías cefálicas laterales	S-N, ENP-SN, Co-Pog, N-Gn, N-ENA, se-ENP, ENA-Gn, Pros Sup-PP, 6S-PP, Pros Inf-PM, 6I-PM	6	4,7	Edad y sexo	Cohorte retrospectiva
Dahlöf <i>et al</i>	1991	Suecia	Hombres	Hombres	5 medición basal	9.1	9.1	9.1	Cambios craneofaciales	Radiografías cefálicas laterales, edad ósea con Greulich y Pyle con radiografía de muñeca	ENA-SN, Co-Pog, N-Gn, N-ENA, S-ENP, ENA-Gn, Pros Sup-PP, 6S-PP, Pros Inf-PM, 6I-PM, SNA, SNB, ANB, PM-SN, PP-SN, PM-PP, Pros Inf-Pog/PM, Co-Pog/PM	2		Edad y sexo	Cohorte prospectiva

I=Intervención, C=Control

base craneal posterior, AFA, el ángulo de la base craneal y la inclinación vertical de los maxilares con un riesgo mínimo de desarrollar características acromegálicas, mientras que en el plano sagital ambos presentaron menores cambios.

Verdonck *et al* (7) encontraron diferencias significativas entre los dos grupos evaluados al inicio del estudio para las dimensiones craneofaciales, sin embargo la longitud total mandibular y del cuerpo mandibular, AFI, AFA y la longitud total de la base craneal no tuvieron diferencias significativas. En los pacientes tratados con testosterona hubo una aceleración en el crecimiento del cuerpo mandibular e incremento de la estatura después de un año de tratamiento y posteriormente, no se detectaron diferencias en las dimensiones craneofaciales. El volumen testicular tuvo un aumento mayor de 4 ml en los niños con pubertad tardía tratados, a pesar de esto el volumen fue menor al del grupo control.

Hass *et al* (9) durante el seguimiento anual observaron incrementos de las dimensiones craneofaciales en las niñas con Síndrome de Turner y tratadas con HC comparadas con el grupo control; al evaluar sus variables cefalométricas encontraron pocos cambios en la base craneal y relaciones intermaxilares durante el periodo de estudio, así como se observó crecimiento mandibular y un leve incremento con la edad de las longitudes S-Go y Gn-Ar. Con respecto a la maduración dental no se encontraron diferencias significativas entre el grupo control e intervención.

De Faria *et al* (12) encontraron que en el grupo tratado con HC como único tratamiento presentó un incremento significativo a nivel de la base craneal posterior, longitud mandibular y AFA. En el grupo tratado con HC previamente al estudio, no se encontraron diferencias significativas en las variables cefalométricas evaluadas. En las fotografías no se observó falta de armonía facial como resultado del tratamiento con HC.

Dahllöf *et al* en 1991 (14) al comparar las mediciones iniciales de las variables cefalométricas con las posteriores al tratamiento con HC encontraron cambios craneofaciales leves con excepción de la longitud mandibular que se incrementó en un 150%, generando una rotación anterior de la mandíbula y un incremento en el crecimiento vertical de los cóndilos, debido a la estimulación del proceso de crecimiento condroblásticocondilar.

Dahllöf *et al* en 1994 (15) observaron que los pacientes trasplantados y tratados con HC presentaron aumento en la longitud mandibular del 132% comparados con el grupo control, mientras que el grupo que no fue tratado con terapia hormonal presentó una disminución en el incremento del crecimiento.

DISCUSIÓN

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática evaluaron pacientes con diferentes alteraciones que comprometen el desarrollo corporal y craneofacial: deficiencia de HC, pubertad tardía, baja estatura idiopática y síndrome de Turner, que a su vez tenían compromisos sistémicos como hipopituitarismo, leucemia aguda e inmunodeficiencias. En estos casos el tratamiento de sustitución hormonal es relevante iniciarlo de forma temprana, para favorecer el crecimiento y desarrollo óseo de las estructuras craneofaciales, extremidades (mano y pie) e incremento en la estatura, con el fin de acelerar y lograr las proporciones genéticamente establecidas.

Con respecto a las dosis bajas o altas de HC, no se encontraron diferencias relevantes posteriores al tratamiento en relación con las medidas cefalométricas lineales y angulares (6).

Funatsu *et al* (1) estudiaron 57 pacientes con deficiencia idiopática de HC con edades comprendidas entre 4.5-16.7 años, y encontraron mayor reducción en las dimensiones de la base craneal anterior, AFA y longitud del maxilar. Al tratarlos con HC sintética

encontraron un incremento del crecimiento del maxilar y la rama mandibular.

Cantu *et al* (3) en niños con deficiencia de HC idiopática encontraron que las medidas más afectadas fueron la longitud de la base craneal anterior y la longitud mandibular total, mientras que las menos afectadas fueron la longitud de la base craneal posterior y la altura de la rama; adicionalmente demostraron que el tratamiento con HC tiene más efectos positivos en el crecimiento somático que en el desarrollo óseo craneofacial.

En el estudio de Oliveira-Neto *et al* (16) a pesar de haber sido realizado en adultos con deficiencia hormonal, se encontraron características reducidas en las dimensiones craneofaciales, similares a los estudios incluidos en esta revisión (6,7,9,12,14,15).

En pacientes con enanismo en el estudio de Konfino *et al* (17), los cuales fueron resistentes al tratamiento con HC, reportaron reducción en medidas lineales, particularmente en la longitud total y del cuerpo mandibular, base craneal total y longitud maxilar total, por esto no puede ser comparado con los estudios incluidos en esta revisión sistemática debido a la discrepancia en las variables de los pacientes evaluados.

Loche *et al* (18) y De Faria *et al* (12) demuestran las ventajas de la cefalometría como ayuda diagnóstica en los pacientes con deficiencia hormonal. A su vez, el tratamiento ortodóncico combinado con la terapia hormonal favorece la mejoría del perfil facial y la oclusión de los pacientes. En pacientes irradiados es importante evaluar la densidad ósea, especialmente si luego de un tratamiento de este tipo serán tratados con ortodoncia (14).

Dentro de las fortalezas de los estudios revisados está el tiempo de seguimiento a los pacientes, el cual fue mínimo de un año. En las medidas craneofaciales se pueden evidenciar cambios favorables a partir de este tiempo, los cuales pueden ser mayores con

la terapia de sustitución hormonal a largo plazo (3) llegando a valores de normalidad al comparar los pacientes tratados con los grupos controles sanos de la misma edad. No se encontraron cambios desfavorables como acromegalia.

Otra de las fortalezas fue el inicio del tratamiento hormonal antes del pico de crecimiento, lo cual ayuda a un mejor desarrollo craneofacial, en comparación con los pacientes tratados tardíamente, puesto que después de la pubertad hay una disminución de la velocidad de crecimiento.

Dentro de las limitaciones y debilidades que se encontraron en esta revisión sistemática para todos los estudios, es el bajo número de pacientes evaluados y la heterogeneidad de los pacientes en los estudios no permite extrapolar resultados y tomar decisiones en nuestra población; a excepción del estudio realizado en Brasil por De Faria *et al* (12), cuya población se asemeja a la nuestra. Esta heterogeneidad no permitió obtener resultados globales por medio de un meta-análisis. En cuatro de los estudios (7,9,12,14) el diagnóstico y el seguimiento estuvo soportado no solo con radiografías cefálicas laterales, sino también con radiografías panorámicas, carpales y otros análisis de crecimiento y desarrollo corporal como los métodos de Tanner (13), Greulich y Pyle (11), Prader (8) y Demirjian (10).

Otras limitaciones que se encontraron en los estudios evaluados fue la pérdida de pacientes en el estudio de Kjellberg y col (6), el uso de fotografías para análisis facial, cuya interpretación puede ser subjetiva (12), y la poca claridad en el diseño metodológico de los estudios de Dahllöf *et al* en 1991 (14) y Hass *et al* (9).

Una debilidad propia de esta revisión sistemática fue no haber realizado una búsqueda en la literatura gris. Para trabajos futuros se sugiere realizarlos en pacientes sin compromiso sistémico adicional al tratamiento de sustitución hormonal, a los cuales se les pueda hacer seguimiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

La heterogeneidad de los estudios no permite obtener resultados concluyentes con relación a asociación entre el tratamiento hormonal y el crecimiento craneofacial en personas con deficiencias hormonales entre los 10 y 18 años de edad evaluados cefalométricamente. Sin embargo, los estudios muestran que el tratamiento con HC y testosterona genera incrementos favorables en las estructuras craneofaciales y el inicio del tratamiento temprano genera mayores cambios. Independientemente de la dosis de HC, los cambios craneofaciales son favorables y no reportaron acromegalia.

Estos cambios en pacientes tratados con HC favorecen principalmente el desarrollo mandibular, mejorando el perfil facial, disminuyendo el retrognatismo y el tipo esquelético clase II, sin alterar los patrones esqueléticos genéticamente establecidos y el desarrollo dental.

Los cambios en la mandíbula de los pacientes tratados con HC se dan principalmente a nivel condilar, debido al incremento en el crecimiento vertical por la estimulación del proceso de crecimiento condroblástico-condilar.

Otros tratamientos diferentes a la terapia hormonal pueden afectar temporalmente el desarrollo normal de las estructuras craneofaciales con una mejoría posterior.

REFERENCIAS

1. Funatsu M, Sato K, Mitani H. Effects of growth hormone on craniofacial growth. *Angle Orthod* 2006; 76(6):970-7.
2. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences; 2011.
3. Cantu G, Buschang PH, Gonzalez JL. Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children. *Eur J Orthod* 1997; 19(2):131-9.
4. The Cochrane Collaboration. Revisores Cochrane Manual 4.1.6 [Internet]. 2003. Available from: www.cochrane.es/files/handbook.doc

5. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día*. 2003; 2(2):39-42.
6. Kjellberg H, Wikland KA. A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone. *Eur J Orthod* 2007; 29(3):243-50.
7. Verdonck A, Gaethofs M, Carels C, de Zegher F. Effect of low-dose testosterone treatment on craniofacial growth in boys with delayed puberty. *Eur J Orthod* 1999; 21(2):137-43.
8. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle* 1966; 7(6):240-3.
9. Hass AD, Simmons KE, Davenport ML, Proffit WR. The effect of growth hormone on craniofacial growth and dental maturation in Turner syndrome. *Angle Orthod* 2001; 71(1):50-9.
10. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 1973; 45(2):211-27.
11. Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford University Press; 1999.
12. De Faria MEJ, Carvalho LR, Rossetto SM, Amaral TS, Berger K, Arnhold IJP, et al. Analysis of craniofacial and extremity growth in patients with growth hormone deficiency during growth hormone therapy. *Horm Res* 2009; 71(3):173-7.
13. Feingold D. The Tanner stages. *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*. 2nd ed. Philadelphia, United States: W.B. Saunders; 1992. p. 16-9.
14. Dahllöf G, Forsberg CM, Näsman M, Mattsson T, Modéer T, Borgström B, et al. Craniofacial growth in bone marrow transplant recipients treated with growth hormone after total body irradiation. *Scand J Dent Res* 1991; 99(1):44-7.
15. Dahllöf G, Forsberg CM, Borgström B. Changes in craniofacial development induced by growth hormone therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr* 1994; 83(11):1165-9.

16. Oliveira-Neto LA, Melo M de FB, Franco AA, Oliveira AHA, Souza AHO, Valença EHO, *et al.* Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. *Angle Orthod* 2011; 81(4):578-83.
17. Konfino R, Pertzalan A, Laron Z. Cephalometric measurements of familial dwarfism and high plasma immunoreactive growth hormone. *Am J Orthod.* 1975; 68(2):196-201.
18. Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, Faedda A, Tziolla C, Autelli M, *et al.* Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002; 140(4):445-9.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

Ceballos JI, Pineda S, Rueda ZV, Lema MC, Johnson N. Asociación entre la terapia hormonal y el desarrollo craneofacial en personas con deficiencia hormonal entre los 10 y 18 años de edad. Revisión sistemática. *Rev. estomatol.* 2014; 22(2):27-34.