

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El tratamiento con crinecerfont en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita mejora el control terapéutico sustitutivo con corticoides

Rivero Martín MJ¹, Blanco Rodríguez C²

¹Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid. España.

²CS Sanchinarro. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a José Rivero Martín: mrivrom@salud.madrid.org

Palabras clave en español: androstendiona; glucocorticoides; hiperplasia suprarrenal congénita.

Palabras clave en inglés: androstenedione; glucocorticoids; adrenal hyperplasia congenital.

Fecha de recepción: 16 de abril de 2025 • **Fecha de aceptación:** 29 de abril de 2025

Fecha de publicación del artículo: 14 de mayo de 2025

Evid Pediatr. 2025;21:16.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivero Martín MJ, Blanco Rodríguez C. El tratamiento con crinecerfont en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita mejora el control terapéutico sustitutivo con corticoides. Evid Pediatr. 2025;21:16.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2025;21:16>.

©2005-25 • ISSN: 1885-7388

El tratamiento con crinecerfont en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita mejora el control terapéutico sustitutivo con corticoides

Rivero Martín MJ¹, Blanco Rodríguez C²

¹Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid. España.

²CS Sanchinarro. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a José Rivero Martín: mrivrom@salud.madrid.org

Artículo original: Auchus RJ, Hamidi O, Pivonello R, Bancos I, Russo G, Witchel SF, et al. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Pediatric Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med.* 2024;391:504-14.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el tratamiento con crinecerfont en niños con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) clásica disminuye los niveles de androstendiona y permite disminuir la dosis sustitutiva de mantenimiento con glucocorticoides manteniendo el buen control en los niveles de androstendiona.

Comentario de los revisores: este estudio, de diseño y calidad adecuados, concluye que crinecerfont ayuda a mejorar el control androgénico en pacientes con HSC clásica, con escasos efectos secundarios a corto plazo. Se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo para valorar el efecto sobre el metabolismo óseo, la talla final y la repercusión en la calidad de vida.

Palabras clave: androstendiona; glucocorticoides; hiperplasia suprarrenal congénita.

Treatment with crinecerfont in patients with congenital adrenal hyperplasia improves the substitutive therapeutic control with corticosteroids

Author's conclusions: treatment with crinecerfont in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) decreases androstenedione levels and allows a reduction in the replacement maintenance dose with glucocorticoids while maintaining good control of androstenedione levels.

Reviewers' commentary: this study, of adequate design and quality, concludes that crinecerfont helps improve androgen control in patients with classic CAH, with few side effects in the short term. Studies with long-term follow-up are needed to assess the effect on bone metabolism, final height and impact on quality of life.

Key words: androstenedione; glucocorticoids; adrenal hyperplasia congenital.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia de crinecerfont en reducir los niveles de androstendiona (A) y reducir las dosis suprafisiológicas en el tratamiento con corticoides (GC) de niños con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) clásica.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, fase 3.

Emplazamiento: 37 centros hospitalarios de Estados Unidos, Canadá y Europa.

Población de estudio: niños de 2 a 17 años con HSC clásica, con las siguientes condiciones: tratamiento estable (sin cambios en el último mes) con dosis suprafisiológicas de GC (>12 mg/m²/día de hidrocortisona o equivalente), niveles de A por encima del punto medio del valor de referencia y niveles de 17-OH-progesterona (17-OH-P) por encima del doble del límite superior. Entre los criterios de exclusión destaca la

existencia de otra condición médica distinta a la HSC por la que el paciente reciba GC. Se estimó el tamaño muestral necesario en 81 participantes (54 en el grupo de intervención [GI] y 27 en el grupo placebo [GP]) para detectar una diferencia en el tamaño del efecto de 0,83 en la variable principal. Se reclutaron 103 pacientes. Hubo cuatro pérdidas al finalizar el estudio, con solo una exclusión del análisis de datos.

Intervención: los pacientes fueron aleatorizados en una ratio 2:1 en dos grupos: GI recibe crinecerfont (n: 69) y GP recibe placebo (n: 34), ambos administrados por vía oral dos veces al día. Se realizó la aleatorización con el uso de tecnología de respuesta interactiva y se estratificaron según el estadio de Tanner (1-2 frente a 3-5) y el sexo. La dosis de crinecerfont se ajustó al peso: 25 mg (entre 10 y 20 kg), 50 mg (20 a 55 kg) o 100 mg (≥ 55 Kg). Desde la semana 5 a la 28 se ajusta la dosis de GC (descenso progresivo entre 1-4 mg/m²/día) con el objetivo de bajar hasta 8-10 mg/m²/día de hidrocortisona o equivalente, según el control de los niveles de A. Se mantuvieron las dosis de estrés según el protocolo en caso de crisis aguda.

Medición del resultado: la variable principal fue el cambio en los niveles de A tras 4 semanas de tratamiento. Se incluyeron como variables secundarias los cambios en los niveles 17-OH-P tras 4 semanas y el cambio respecto a la dosis inicial de GC entre las semanas 5 y 28 mientras los niveles de A estuvieran en rango. Los cambios en el tratamiento con empeoramiento en el control de A no se consideraron.

Resultados principales: el 97% de los participantes completan el estudio (100% en el GI y 91% en el GP). Los grupos realizados son homogéneos. Se objetiva una disminución en los niveles de A a las 4 semanas en GI frente a GP, que presenta un aumento (diferencia de medias de mínimos cuadrados (medias LS) -268 ng/dL con un intervalo de confianza del 95% (IC 95): -403 a -132. Se objetiva el mismo cambio en los niveles de 17-OH-progesterona: medias LS -6421 ng/dL (IC 95: -8387 a -4454). En el GI la dosis de GC se redujo, mientras que la dosis en el GP se incrementó, con un cambio porcentual medido de mínimos cuadrados en la semana 28 de -23,5 puntos porcentuales (IC 95: -29,9 a -17,2). El 30% de los participantes del GI alcanzaron una dosis fisiológica de GC frente a ningún participante en el GP, calculándose una reducción absoluta del riesgo (RAR) de -29,85% (IC 95: -40,8 a -18,89)* y un número necesario a tratar (NNT) de 3,5*. Se objetiva una disminución significativa en el índice de masa corporal, resistencia a la insulina e hirsutismo en las participantes femeninas y en la ratio A/testosterona en participantes masculinos.

Conclusión: en este ensayo en fase 3, el tratamiento con crinecerfont es superior a placebo en disminuir los niveles de A en pacientes pediátricos con HSC y en reducir a dosis fisiológicas el tratamiento de base con GC, manteniendo un buen control de los niveles de A.

Conflicto de intereses: algunos de los autores son empleados de la empresa que financia el estudio.

Fuente de financiación: estudio financiado y diseñado por Neurocrine Biosciences.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el tratamiento actual de la forma clásica de HSC (déficit de 21 hidroxilasa) consiste en la administración de hidrocortisona, en muchos casos a dosis suprafisiológicas, con los efectos secundarios asociados y un deterioro en la calidad de vida². Crinecerfont es un antagonista del receptor tipo I del factor de liberación de corticotropina (CRH) que bloquea/disminuye la producción de andrógenos suprarrenales y permite disminuir la dosis de hidrocortisona y sus efectos secundarios. Hay datos recientes publicados de los resultados de crinecerfont en adolescentes² y adultos³, pero este es el primer ensayo clínico realizado en niños.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio multicéntrico, con una población bien definida y muy similar a la nuestra, con todos los estadios puberales representados, pero sin niños menores de 4 años y pocos sujetos de etnia negra, lo que limitaría la extrapolación de resultados para estas poblaciones. La inclusión de pacientes que solo reciben dosis suprafisiológicas de GC también limita la generalización de los hallazgos. La intervención está bien definida y hay una adecuada aleatorización de los pacientes con una ratio 2:1 (crinecerfont: placebo), y estratificación por estadio puberal y sexo. El estudio es doble ciego y el seguimiento es completo con pérdidas solo del 3%. Se realizó análisis por intención de tratar. Las variables de los grupos estaban balanceadas.

Importancia clínica: en la semana 4 (periodo estable de la dosis de glucocorticoides) hay una disminución de 197 ng/dL de los niveles de A en el grupo tratado con crinecerfont. La diferencia de medias en ambos grupos fue de 268 ng/dL (IC 95: 403 a 132 ng/dL), lo que implica un efecto grande y clínicamente importante, valor d de Cohen -3,94 efecto tamaño r: -0,89*. La dosis media de GC en la semana 28 es de 12,8 mg/m²/día (DE: 0,4) en el grupo de crinecerfont y de 17 mg/m²/día (DE: 0,6) en el grupo control, lo que supone una dosis un 25% inferior y un NNT de 35 para alcanzar dosis fisiológicas*.

La administración de crinecerfont consigue disminuir los niveles de A y, por tanto, sus efectos androgénicos (hay una mejoría clínica en la disminución del índice HOMA-R y del hirsutismo en mujeres) y, secundariamente, disminuir la dosis

* Datos calculados por los autores de la revisión con Calcapedev¹.

de GC. Sin embargo, excepto por la disminución en el IMC en el GI, la corta duración del estudio impide comprobar una mejora significativa en los cambios en la edad ósea y el crecimiento. En cuanto al IMC, disminuye solo 0,13 SDS (-0,27; 0,00), cuando en otros estudios se considera relevante una disminución del IMC-SDS $\geq 0,25$ para observar una mejoría tanto en la composición corporal como en los factores de riesgo cardiovascular⁴.

No hay datos previos en población pediátrica, pero en un ensayo clínico² en 8 adolescentes (edad media de 15 años), se objetivó también una disminución de los niveles basales de A a los 14 días de tratamiento, siendo esta disminución de más del 50% en la mitad de los casos. En adultos³ los datos son acordes: diferencia de medias en los niveles de A a las 24 semanas de 350 ng/dL y disminución de la dosis de GC de -27,3% en el GI y -10,3% en el GP. No hay estudios de coste efectividad. No se describen problemas de seguridad, siendo los efectos secundarios similares en ambos grupos, y no hubo ningún efecto adverso grave.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el tratamiento es sencillo, aunque implica aumentar la toma diaria a dos dosis orales de medicación, lo que puede inducir a errores de administración e incumplimiento. En pacientes con dosis supra-fisiológicas de GC, reducir la dosis de GC y andrógenos, y mejorar aspectos clínicos como el hirsutismo y la disminución del IMC podría aumentar la calidad de vida de los pacientes⁵. Faltan estudios a largo plazo para valorar su impacto en aspectos fundamentales como la talla final y en pacientes con otras dosis de GC.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Páez E. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 06/05/2025]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##
2. Gunawardana S, Jayarajah U, Ahmed SF, Seneviratne SN. Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(6):1618-29.
3. Newfield RS, Sarafoglou K, Fechner PY, Nokoff NJ, Auchus RJ, Vogiatzi MG, et al. Crinecerfont, a CRFI Receptor Antagonist, Lowers Adrenal Androgens in Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108:2871-78.
4. Ford AL, Hunt LP, Cooper A, Shield JP. What reduction in BMI SDS is required in obese adolescents to improve body composition and cardiometabolic health? *Arch Dis Child*. 2010; 95:256-61.
5. Auchus RJ, Hamidi O, Pivonello R, Bancos I, Russo G, Witchel SF, et al. CAHtalyt Adult Trial Investigators. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med*. 2024;391:504-14.