

11237

20/14/71



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital General Centro Médico
" LA RAZA " I. M. S. S.

Evaluación de la Talla y Maduración Ósea en
Pacientes con Deficiencia Congénita de 21
Hidroxilasa tratados con Prednisona y Enantato
de Desoxisorticosterona

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

Dra. María del Carmen Pérez Sandoval

Titulares de Tesis :

Dr. Enrique Pérez Pastén
Dra. Consuelo Garrón Uribe



MEXICO, D. F.

1987

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Páginas
1.- Título	1
2.- Introducción	2
3.- Objetivo	9
4.- Antecedentes Científicos	10
5.- Planteamiento del Problema	12
6.- Material y Métodos	13
7.- Resultados	16
8.- Gráficas y Tablas	21
9.- Discusión	32
10.- Conclusiones	36
11.- Bibliografía	37

TITULO

"Evaluación de la talla y maduración ósea en
pacientes con deficiencia congénita de 21 hidrox*i*
lase tratados con prednisona y enantato de desox*i*
sorticosterona.

INTRODUCCION:

DEFINICION.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) o síndrome adreno
genital es un complejo nosológico de carácter hereditario, cuyo -
defecto básico es la deficiencia de alguna de las enzimas de la -
vía biosintética del cortisol (1,2). Las manifestaciones clínicas
y bioquímicas dependen del sitio en que radica la deficiencia enzi
mática y de los efectos secundarios de los esteroides que se produ
cen en exceso, en los pasos previos al bloqueo enzimático.

FISIOPATOLOGIA.

La corteza suprarrenal sintetiza tres tipos principales de -
hormonas esteroideas: glucocorticoides, mineralocorticoides y hor
monas sexuales. Los pasos metabólicos en la esteroidogénesis y la
producción de las diferentes hormonas de la corteza suprarrenal se
lleva a cabo a través de la acción de la hormona adrenocorticotro
fa (ACTH), que se produce en la hipófisis anterior, que a su vez
está regulada por el factor hipotalámico liberador de corticotro
fina (CRF) (3,4). Los niveles circulantes de cortisol plasmático
median la actividad del sistema hipotálamo-hipofisiario-corteza -
suprarrenal a través del mecanismo de retroalimentación negativa
(3,4). En la hiperplasia suprarrenal congénita la deficiencia de
alguna de las enzimas de la vía sintética de cortisol, origina -
incapacidad en la producción de esta hormona y en respuesta -
(retroalimentación negativa) se incrementa excesivamente la secre
ción de ACTH que origina hiperplasia de la corteza suprarrenal.

La secreción de aldosterona está regulada principalmente por
el sistema renina-angiotensina y tiene como principal función el
mantener el volumen plasmático y el equilibrio hidroelectrolítico
a través de la función de reabsorción de sodio (3,4).Figura # 2.

El conocimiento de los mecanismos que operan en los procesos
de diferenciación y desarrollo de los genitales internos y externos.

durante la vida fetal, permite una mejor comprensión de la fisiopatología de la hiperplasia suprarrenal congénita.

A este respecto cabe mencionar la hipótesis desarrollada por Jost A. (5) quien establece que el desarrollo genital masculino depende de dos funciones del testículo fetal: a) la secreción de testosterona estimula los conductos wolffianos que dan lugar a los genitales internos. La testosterona fetal que llega a los órganos blanco (seno urogenital) sufre un proceso de reducción por la enzima 5 alfa reductasa y se convierte en dehidrotestosterona (DHT) que causa la diferenciación de los genitales en sentido masculino. (3,5).

b) por otra parte, el testículo fetal produce una sustancia no esteroidea denominada factor inhibidor mulleriano (3), que como su nombre lo indica, impide el desarrollo de estructuras mullerianas.

En los individuos genéticamente femeninos, el ovario fetal no produce testosterona, ni factor inhibidor mulleriano lo que conduce a la diferenciación de los genitales externos e internos en sentido femenino. Esto quiere decir, que el ovario fetal no participa en los procesos de diferenciación sexual y en ausencia de los inductores (testosterona fetal, dehidrotestosterona, factor inhibidor mulleriano) el desarrollo de los genitales internos y externos será en sentido femenino independientemente del sexo cromosómico e incluso gonadal del individuo (3,5,6,7).

La presentación clínica y bioquímica de las diferentes entidades que conforman la denominación de la HSC es particular para cada una de las deficiencias enzimáticas, que tienen como común denominador la deficiencia de cortisol. Las alteraciones son variables según cada defecto enzimático, ya sea por exceso o déficit de mineralocorticoide, que se manifiesta por aldosteronismo o pérdida salina; así como exceso o déficit androgénico que se va a expresar por infantilismo sexual, ambigüedad genital o virilización. (4,6).

SINTESIS DE ESTEROIDES CORTICOSUPRARRENALES

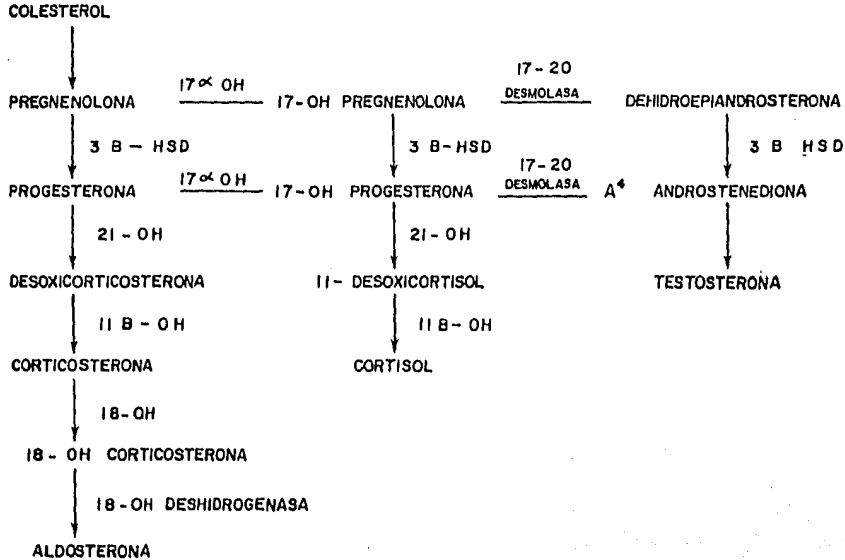


FIGURA I

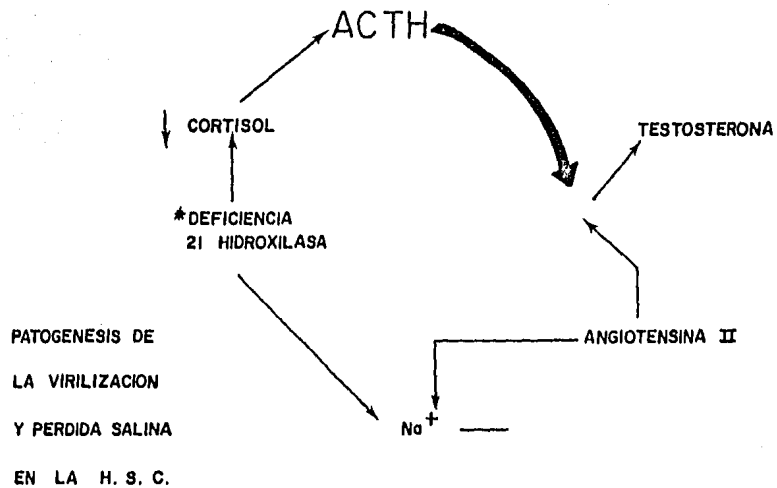


FIGURA II

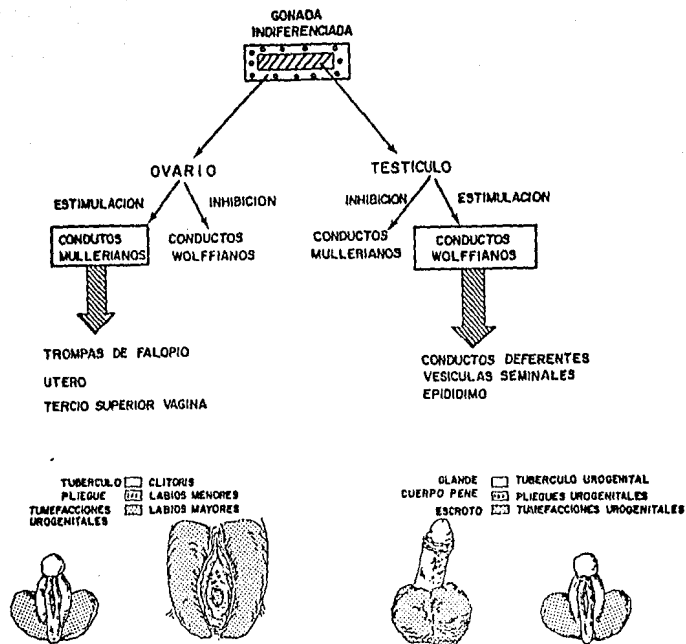


FIGURA XII

CLASIFICACION:

- 1.- Deficiencia de 20 hidroxilasa
- 2.- Deficiencia de 3 B ol deshidrogenasa
- 3.- Deficiencia de 17 alfa hidroxilasa
- 4.- Deficiencia de 21 hidroxilasa
- 5.- Deficiencia de 11 B hidroxilasa

DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA

La deficiencia de 21 hidroxilasa es con mucho la forma más común de HSC que comprende el 90-95% de los casos (3,6). La incidencia de este trastorno varía en diferentes regiones del mundo. En Estados Unidos de Norteamérica y Europa varía 1: 5000 a 1: 15000 (1,9,10). En Suiza es de 1:5,000 y en la población de esquimales en Alaska de 1:245 (1,9).

Al igual que otros trastornos metabólicos de naturaleza hereditaria, la transmisión es por un gen autosómico recesivo (1,9,10). En 1977 Dupont y Cols (1) demostraron por primera vez la relación genética de la deficiencia de 21 hidroxilasa con el sistema HLA. En diversos estudios se ha demostrado que el gene de la deficiencia de 21 OH se localiza en la región comprendida entre HLA-B y HLA-DR (región III) (1,9). Con la demostración de la relación entre los genes de la deficiencia de 21 OH ha hecho posible la identificación del genotipo HLA y en consecuencia de los heterocigotos y homocigotos para el padecimiento. (1).

TIPOS CLINICOS

En la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa se reconocen dos formas clínicas principales: la perdedora de sal y la virilizantes simple o no perdedora de sal. (1). En ambas formas existe defecto enzimático en la hidroxilación de los 17 hidroxiesteroideos (vía glucocorticoide) que lleva a la elevación de la 17 alfa hidroxiprogesterona (17OHP) y disminución del cortisol.

La naturaleza del defecto enzimático en la vía mineralocorticoide aún es motivo de controversia, aceptándose hasta hace poco tiempo, que la diferencia en la producción de aldosterona en las dos formas clásicas de HSC por defecto de 21 hidroxilasa era solamente diferente grado de deficiencia enzimática.

Recientemente New y Seaman (1,10) propusieron una nueva hipótesis. Estos autores establecen que en ambas formas existe el defecto de la 21 hidroxilación en las vías gluco y mineralocorticoide de la capa fascicular de la corteza suprarrenal, mientras que en la forma perdedora de sal además existe defecto en la 21 hidroxilación de la capa glomerulosa, considerando a la capa fascicular y a la glomerulosa como dos glándulas endócrinas separadas con diferente regulación. La capa fascicular regulada por la ACTH y la glomerular por el sistema renina-angiotensina. En apoyo a esto se tiene la demostración de una producción normal o elevada de aldosterona en los no perdedores de sal e inhibida en los perdedores de sal (1,10), así como diferente respuesta hormonal a la estimulación con ACTH e inhibición con dexametasona (3).

Se ha descrito una tercera variedad de deficiencia de 21 OH a la que se denomina forma críptica (1,11); identificada en algunos miembros de familias de pacientes con HSC clásica. El descubrimiento de estos pacientes se inició a partir de la identificación de discrepancias entre los resultados de genotipo HLA y las pruebas hormonales. La forma críptica de HSC tiene un patrón bioquímico semejante al de los pacientes con HSC clásica, pero sin manifestaciones clínicas de virilización o pérdida salina (1,9,11). En estos individuos asintomáticos se ha demostrado que comparten haplotipos HLA con los pacientes deficientes clásicos de 21-OH, por lo cual se sugiere que ha heredado una combinación de genes para la deficiencia moderada y severa de 21 hidroxilasa (21-OH severo/ 21-OH moderado).

Otra variedad recientemente descrita es la denominada HSC de aparición tardía (12,13), que se caracteriza por virilización desde la época prepuberal y trastornos menstruales en el adulto joven. El patrón hormonal también es consistente con deficiencia de 21-OH (elevación de 17 OHP, androstenediona, testosterona en condiciones basales y postestimulación con ACTH (1,13). Esta forma al igual que la forma críptica también muestra relación con el complejo HLA (12,13). Todo parece indicar que la variabilidad en la presentación clínica y en la respuesta hormonal de los pacientes homocigotos para el defecto de 21 hidroxilasa obedece a grados variables de deficiencia enzimática, determinada por la herencia de alelos que tienen diferente expresión enzimática.

La expresión clínica de la deficiencia de 21 hidroxilasa comprende dos condiciones a saber: virilización y pérdida salina.
a) Virilización:

En el sexo femenino invariabilmente existe cliteromegalia que en la mayoría de los casos, se combina con fusión de grado variable de los pliegues labioescrotales. En los casos severos de virilización el tubérculo genital progresa hasta un falo con uretra y fusión del escroto (3,4). Independientemente del grado de virilización externa, la diferenciación y el desarrollo de los genitales internos es normal. En las pacientes no tratadas se hace evidente de manera progresiva el efecto del exceso de andrógenos con: crecimiento estatural rápido, desarrollo muscular, hirsutismo, acné, voz de tono bajo y finalmente vello facial. El desarrollo puberal no se presenta en el tiempo esperado y no aparece crecimiento mamario ni menarquía.

En el feto del sexo masculino la excesiva producción de andrógenos da lugar a crecimiento peniano de grado variable (macrogenitosomía) y cierto grado de hiperpigmentación de escroto y areolas. En los pacientes no tratados, progresivamente aparecen

las manifestaciones de sobreactividad androgénica que lleva a un cierre temprano de las epífisis y en consecuencia de una talla - baja final adulta (3,4).

b) Pérdida Salina:

Esta alteración es característica de la forma perdedora de sal, que se presenta aproximadamente en 60-80% de los pacientes con HSC por deficiencia de 21-OH (9). La pérdida salina se hace evidente generalmente a partir de la segunda semana de vida - postnatal y se manifiesta por hiporexia, náusea, vómitos y final mente deshidratación con estado de choque (6). El patrón electro lítico es característico con hiponatremia e hiperpotasemia que se acompaña de acidosis metabólica.

DIAGNOSTICO

La deficiencia de cortisol estimula la secreción de ACTH por la hipófisis, que a su vez estimula la corteza suprarrenal e incre menta la producción de los precursores proximales al defecto enzi mático, especialmente de 17 OHP y de andrógenos: androstenediona y testosterona (figura # 1). Estos compuestos esteroideos se pueden identificar en la orina a través de sus metabolitos de degradación en forma de pregnanetriol y 17 cetoesteroides respectivamente (1, 3,6).

La cuantificación de 17 OHP plasmática por radioinmunoanálisis es en la actualidad el procedimiento más recomendable para el - diagnóstico y evaluación de la terapéutica en la deficiencia de 21 hidroxilasa (1,3,4,6).

La actividad de la renina plasmática (PRA) es otro elemento recomendado para evaluar la eficacia del tratamiento, no solo para deficiencia de 21 hidroxilasa sino también en otras formas de - hiperplasia suprarrenal congénita (1,9,15).

Un incremento en la actividad de la renina plasmática es indicativo de mal control metabólico.

TRATAMIENTO:

El objetivo principal de la terapia es suprimir la secreción excesiva de andrógenos corticosuprarrenales. Para esto se utilizan diversas preparaciones glucocorticoides entre las que destacan -- hidrocortisona (1) y prednisona (16). Las dosis de glucocorticoides intentan la supresión de la hipersecreción de ACTH sin causar --- complicaciones por exceso (Cushing, desaceleración del crecimiento) (1,6,15,16,17).

Otro aspecto importante de la terapéutica es la substitución mineralocorticoide, que anteriormente solo se indicaba en las formas perdedoras de sal y en la actualidad se recomienda también en las formas no perdedoras de sal, en virtud de que estos pacientes cursan con elevación de la actividad de renina plasmática que indica - depleción corporal de sodio (14,15).

La terapéutica mineralocorticoide recomendada por sus buenos efectos es la fludrocortisona (Fluorinef) que substituyó desde hace - varios años la aplicación subcutánea de acetato de desoxicorticosterona en forma de pellets (10,15,17).

OBJETIVO

El propósito de la presente investigación es evaluar el crecimiento en estatura y maduración ósea en un grupo de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa tratados con Enantato de desoxicorticosterona y/o Prednisona.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La descripción más antigua de hiperplasia suprarrenal congénita corresponde al médico napolitano De Crecchio, referido por María I New (1), quien en 1865 describió en un cadáver la presencia de pene con hipospadias de primer grado, sin gónadas externas palpables. El estudio de autopsia reveló órganos genitales internos femeninos y notable crecimiento de las glándulas corticosuprarrenales. A partir de esta descripción son numerosos los reportes que además señalan los mecanismos fisiopatológicos que operan en este grupo de padecimientos congénitos de la esteroidogénesis.

Es hasta 1950 en que se establecen bases firmes del tratamiento por Wilkins y Bartter (18) quienes preconizan la terapia sustitutiva con acetato de cortisona, que posteriormente fue desplazado por la hidrocortisona (cortisol) por tener un mejor efecto supresivo a menor dosis. (1). Además el acetato de cortisona es un compuesto inactivo que requiere de su conversión metabólica a cortisol (in vivo), lo cual le confiere una gran variabilidad en su defecto supresivo adrenocorticotrofo y por ende de la excesiva producción androgénica. (1).

Otro glucocorticoide utilizado con frecuencia en el manejo del paciente con HSC es la prednisona. Este esteroide ha sido motivo de diversas publicaciones en las que se señala por una parte, una buena actividad supresora adrenocorticotrofa sin interferencia en los procesos de crecimiento y maduración ósea, cuando se utiliza a dosis promedio de 5-6 mg/M2 SC/día. (19, 20, 21). Por otra parte se informa de un efecto desfavorable en la velocidad de crecimiento en estatura, con retraso en la maduración ósea (1, 17). Estas discrepancias se han atribuido en principio a sobredosificación, más que a un efecto específico del glucocorticoide. También se menciona que el manejo con prednisona no permite una supresión a valores normales de la 17 OHP, que es reflejo de la actividad estimuladora de la ACTH (17, 19).

La mayor potencia de la prednisona en relación a la hidrocortisona y el acetato de cortisona, dificulta el cálculo de la dosis óptima en niños pequeños. Todas estas desventajas han dado lugar a considerar que la medicación glucocorticoide con hidrocortisona es la de elección, en dosis de 10 a 25 mg/M2SC/ día por vía oral. (1,9,10,15,17). Con esta medicación se logra una buena supresión adrenocorticotrofa, con un adecuado crecimiento sin aceleración de la maduración ósea.

En los años recientes se ha demostrado una estrecha relación entre la producción de andrógenos suprarrenales y la pérdida renal de sodio en los pacientes con HSC (1,10). La inadecuada supresión de la 17 OHP y progesterona mediada por la ACTH puede exacerbar la pérdida salina, en virtud de que estos esteroides compiten con la aldosterona en sus receptores tubulares renales (1,6,14). Además la depleción de sodio es capaz de estimular a través del sistema renina-angiotensina, la síntesis corticosuprarrenal de 17 OHP, que a su vez se convierte en testosterona (1,4,10). Esto explica la dificultad en el manejo de los pacientes con HSC, cuando no se considera el manejo simultáneo con glucocorticoides. Por otra parte la hiperreninemia estimula la liberación de la ACTH con lo cual se incrementa la producción de 17 OHP y andrógenos que no se suprime con las dosis habituales de glucocorticoides.

Para el manejo substitutivo glucocorticoide se contaba hasta hace algunos años con acetato de desoxicorticosterona en aplicación IM y para aplicación subcutánea (22). Estas preparaciones resultaron incómodas para el uso cotidiano y relativamente irregulares e ineficaces en su actividad retentora de sal. Esto motivó su cambio por el esteroide 9 alfa fludrohidrocortisona, que hasta el momento es el mineralocorticoide de elección dado su acción predominantemente mineralocorticoide y la comodidad de la administración oral, en el manejo de la HSC. (1,9,10,15,17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento de elección en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa es con hidrocortisona oral y Fludrocortisona (Fluorinef), medicamentos bien reconocidos por su efecto inhibitorio de la secreción androgénica suprarrenal y su capacidad retentora de sal respectivamente.

La falta de disponibilidad de estos medicamentos ha llevado a utilizar prednisona en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no perdedores de sal y la combinación de prednisona y enantato de desoxicorticosterona en los perdedores de sal.

Esta terapéutica utilizada desde hace varios años por los endocrinólogos pediatras de nuestro país, no ha sido motivo de evaluación formal desde el punto de vista clínico ni bioquímico.

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio tuvo un caracter retrospectivo con revisión del expediente clínico de un grupo de pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa, que se atienden en el departamento de Endocrinología pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza".

Población estudiada:

Se estudió un grupo de 32 pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa. Esta población consta de 29 pacientes del sexo femenino y 3 del masculino, cuyas edades oscilan entre 16 meses y 15 años.

El grupo total de pacientes se subdividió en dos grupos:

El grupo "Perdedores de Sal" formado por 19 pacientes del sexo femenino y 1 del masculino y el grupo "No Perdedores de Sal" formado por 10 pacientes del sexo femenino y 2 del masculino.

El manejo de los pacientes se llevó a cabo desde su diagnóstico con terapia substitutiva glucocorticoide (prednisona VO) y en los perdedores de sal además se prescribió enantato de desoxicorticosterona. (DOCE IM).

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de HSC en su forma perdedora de sal y no perdedora de sal con más de un año de evolución.
- Con expediente clínico en el Hospital General CMR, que contenga los datos correspondientes a crecimiento pondoestatural y edad ósea.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que dejaron de asistir a su control médico trimestral o cuatrimestral en la consulta externa endocrinológica.
- Pacientes cuyos expedientes no contengan los datos referentes a los criterios de inclusión.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en variedad diferente a la producida por deficiencia de 21 - hidroxilasa.

- Pacientes con HSC por deficiencia de 21 hidroxilasa con alguna enfermedad o complicación intercurrente susceptible de interferir en el crecimiento y desarrollo.

METODOLOGIA

Del expediente clínico se recolectaron los siguientes datos:

- Fecha de nacimiento
- Medidas de talla trimestrales, cuatrimestrales o semestrales.
- Resultados de 17 OHP y/o PRA.
- Edad ósea
- Terapia glucocorticoide (dosis por Kg de peso y fraccionamiento en 24 horas).
- Terapia mineralocorticoide (dosis y frecuencia de aplicación intramuscular).

La evaluación del crecimiento ponderoestatural se llevó a cabo con referencia a las tablas de crecimiento y desarrollo para niños de la ciudad de México del Dr. R. Ramos Galván (23).

La evaluación de la talla esperada para la edad y peso se efectuó con referencia a los patrones de niños mexicanos del Dr. Ramos Galván (23).

La evaluación de la maduración ósea se realizó con los patrones establecidos por Blizzard Graulich-Pyle. (24).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se agruparon y expresaron a través de pruebas de tendencia central (promedio y desviación estándar) y coeficientes de variación.

Para el análisis de las diferencias entre los grupos estudia
dos se utilizaron pruebas no paramétricas porque la mayoría de
los valores obtenidos eran nominales y por tanto escalares discre
tos.

Se emplearon para ello:

- 1.- U de Mann-Whitney para muestras independientes
- 2.- Chi cuadrada para muestras independientes.
- 3.- Análisis de varianza de clasificación por rango de
Kruskal Wallis.

Para la significación del grado de relación entre varios pun
tajes se utilizó también una prueba no paramétrica (el coeficien-
te de correlación de rangos (ρ de Spearman)).

Solo se empleó una prueba paramétrica - t de students para
muestras independientes - cuando se analizaron diferencias de algu-
nos resultados de laboratorio cuyos valores eran escalares conti-
nuos. (25).

RESULTADOS.

TALLA ACTUAL. Tabla # 1 grupo perdedor de sal (PS) y virilizante simple (VS).

Grupo perdedor de sal: el 50% (10/20) de los pacientes de este grupo tienen talla baja, el 45% (9/20) talla normal y el 5% (1/20) talla alta.

Grupo virilizante simple: en los pacientes de este grupo el 25% (3/12) tienen talla baja, el 58% (7/12) talla normal y el 17% (2/12) talla alta.

Para la comparación estadística de ambos grupos se eligió chi cuadrada para determinar la significación de las diferencias entre estos dos grupos independientes, especialmente porque los datos corresponden a categorías nominales. No se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos.

La evaluación de la talla en el grupo total (PS + VS) mostró que el 50% tuvieron talla normal, el 41% talla baja.

EDAD OSEA. Tabla # 2.

La revisión de los expedientes clínicos no tienen la mayoría de los casos la descripción detallada de la edad ósea y sólo se expresa cualitativamente en términos de normal, adelantada o retrasada.

Grupo PS: La edad ósea se encontró adelantada en 11 de los 20 - pacientes (55%), retrasada en 5 (25%) y normal en 4 (20%).

Grupo VS: En 6 (50%) de los pacientes de este grupo, la edad ósea se encontró normal y en número semejante (50%) adelantada.

La valoración de la edad ósea en el grupo total de pacientes - (PS + VS) muestra que un poco más de la mitad tiene edad ósea - adelantada (53%) y corresponde principalmente al grupo perdedor de sal (11 vs 6). En ningún paciente del grupo virilizante simple se encontro retraso en la maduración ósea.

Para la comparación estadística de ambos grupos se utilizó chi cuadrada para muestras independientes, resultando no significativa.

TALLA ACTUAL Y EDAD ÓSEA. Tabla # 3.

En el grupo PS: 11 (55%) de los pacientes de este grupo, la edad ósea se encontró adelantada, coincidiendo con talla normal en 8 y con talla baja en 3. En otros 4 pacientes la edad ósea fue normal y coincidió en niños con talla baja. Los 5 pacientes restantes tuvieron edad ósea retrasada, de los cuales 3 correspondieron al grupo de talla baja y 2 al de talla normal.

Grupo VS: Tabla # 4.

La mitad de este grupo de 12 pacientes tuvo edad ósea normal, que en 2 casos correspondió con talla baja, en 3 con talla normal y 1 con talla alta. En otros 6 pacientes la edad ósea se encontró adelantada, que en 4 pacientes coincidió con talla normal y en otros dos respectivamente con talla baja y alta.

La evaluación de talla actual y edad ósea del grupo total de - pacientes (PS + VS), muestra que la mayoría de los pacientes con talla normal tienen edad ósea adelantada (70%), mientras que los de talla baja tienen edad ósea adelantada o normal. Solamente algunos perdedores de sal coinciden talla baja con edad ósea retrasada. Los 2 casos de talla alta correspondieron al grupo VS cuya edad ósea fue normal en uno y adelantada en otro.

La comparación estadística de los grupos VS y PS en la prueba de chi cuadrada no fue significativa.

TERAPIA GLUCOCORTICOIDE (prednisona).

La terapia glucocorticoide se categorizó como adecuada, deficiente y excesiva en relación a la dosis teórica ideal de hidrocortisona para la substitución-supresión, que es de 10 a 25 mg/M2 SC/día (1,10,15,17), (equivalente en prednisona a 5-6 mg/M2 SC/día). Una dosis superior a 6 mg/M2 SC/día se considera como excesiva y una dosis menor de 5 mg/M2 SC/día de prednisona cae en la categoría de insuficiente.

Los resultados de la terapia glucocorticoidea que a continua
ción se describe corresponden a promedio diario del último año de
evolución de los pacientes estudiados.

Grupo PS. Tabla # 5. En este grupo de 20 pacientes la terapia
fue adecuada en 5 (25%) y excesiva en 15 (75%).

Grupo VS: En este grupo de 12 pacientes la terapia con pred
nisona fue adecuada en 4 (33%), insuficiente en 2 (17%) y excesi
va en 6 (50%).

La evolución de la terapéutica glucocorticoide en el grupo
total (PS + VS) muestra que la mayoría de los pacientes recibie-
ron una dosis superior a los requerimientos recomendados para la
substitución-supresión. En poco menos de la tercera parte de es-
ta población el requerimiento se ajustó al criterio de dosis -
teórica ideal. En solo 2 casos - que correspondieron al grupo -
virilizante simple la dosis fue insuficiente.

Comparación estadística de ambos grupos: Gráfica # 4. Se -
muestra la comparación de las dosis promedio de prednisona del -
grupo PS (8.45 ± 2.77 mg/M2 SC/día), con los del grupo VS (7.92
 ± 4.09 mg/M2 SC/día), la diferencia en las dosis promedio no fue
estadísticamente significativa. (Analizada con la prueba U de
Mann Whitney).

Se hace evidente sin embargo que el 78% de la población to
tal (25 de 32 casos) recibió una dosis excesiva a la recomendada
internacionalmente.

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y DOSIS DE PREDNISONA. Tabla # 6.

Grupo PS: en este grupo 9 pacientes tuvieron una velocidad
de crecimiento deficiente, de los cuales 3 coincidieron con una
terapia glucocorticoide adecuada y 6 una dosis excesiva. En 7
pacientes la velocidad de crecimiento fue normal, recibiendo, 6
de ellos una dosis excesiva de prednisona y 1 adecuada. De 4 pa-
cientes con crecimiento excesivo la dosis de prednisona fue alta

-19-

en 3 de ellos y adecuada en 1.

En el grupo VS tabla # 7. En este grupo de 12 pacientes, 7 tuvieron una deficiente velocidad de crecimiento, de los cuales 3 recibieron una dosis adecuada de prednisona; en los otros 4 pacientes la dosis fue excesiva en 2 e insuficiente en 2.

En los 2 pacientes que crecieron adecuadamente la dosis de prednisona fue excesiva. De los 3 pacientes con crecimiento acelerado, 2 recibieron una dosis alta de prednisona y en 1 fue - insuficiente.

La comparación estadística de ambos grupos (PS + VS) no fue significativa.

En la gráfica # 5 se muestra la relación entre el crecimiento estatural (porcentaje de lo esperado para edad y sexo) y la dosis de prednisona, sin embargo desde el punto de vista estadístico no tiene significación. (ρ de spearman).

Se hace evidente con excepción de un caso límitrofe la falta de coincidencia entre el crecimiento normal y la dosis ideal de - prednisona.

NIVELES DE 17 OHP Y LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO.

Grupo PS Tabla # 8.

En este grupo de 16 pacientes, 7 (43%) tuvieron 17 OHP elevada, mientras que en 9 (57%) el nivel sérico fue normal.

En el grupo VS Tabla # 9.

Solamente se efectuó la medición en 8 pacientes de este - grupo, en 4 el valor de la 17 OHP fue normal, los otros 4 tuvieron 17 OHP elevada.

La comparación estadística de los resultados de ambos grupos - (t de students) no mostró diferencia estadísticamente significativa.

NIVELES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA.

Los niveles séricos de PRA solo fueron medidos en el grupo

perdedor de sal, tratados con prednisona y DOCE. En este grupo de 16 pacientes, 8 (50%) mostró hiperreninemia y 8 (50%) tuvo valores normales.

ESTATURA ACTUAL

VARIEDAD DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA	TALLA BAJA	TALLA NORMAL	TALLA ALTA
PERDEDORA DE SAL No. 20	10 (50 %)	9 (45 %)	1 (5 %)
VIRILIZANTE SIMPLE No. 12	3 (25 %)	7 (58 %)	2 (17 %)

$\chi^2 = 2.327$
p = n.s.

TOTAL = 32 13 (40 %) 16 (50 %) 3 (9 %)

TALLA BAJA = < DE LA PERCENTILA 3

TALLA NORMAL = ENTRE LA PERCENTILA 3 y 97

TALLA ALTA = > DE LA PERCENTILA 97

TABLA I

EDAD OSEA

VARIEDAD DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA	EDAD OSEA RETRASADA	EDAD OSEA NORMAL	EDAD OSEA ADELANTADA
PERDEDORA DE SAL No. 20	5 (25 %)	4 (20 %)	11 (55 %)
VIRILIZANTE SIMPLE No. 12	—	6 (50 %)	6 (50 %)
TOTAL = 32	5 15.5 %	10 31.2 %	17 53.3 %

$\chi^2 = 1.57$
p = n.s.

TABLA II

TALLA ACTUAL Y EDAD OSEA

H. S. C. GRUPO PERDEDOR DE SAL	EDAD OSEA ADELANTADA	EDAD OSEA NORMAL	EDAD OSEA RETRASADA
TALLA BAJA No. 10 CASOS	3 (30 %)	4 (40 %)	3 (30 %)
TALLA NORMAL	8 (80 %)	0 (0 %)	2 (20 %)
TALLA ALTA No. 0 CASOS	0	0	0

11 (55 %) 4 (20 %) 5 (25 %)

TABLA III

$\chi^2 = 2.17$
p = n.s.

TALLA ACTUALY EDAD OSEA

H. S. C. GRUPO C. VITILIZANTE SIMPLE	EDAD OSEA ADELANTADA	EDAD OSEA NORMAL	EDAD OSEA RETRASADA
TALLA BAJA No. 3 CASOS	1 (33 %)	2 (67 %)	0
TALLA NORMAL No. 7 CASOS	4 (57 %)	3 (43 %)	0
TALLA ALTA No. 2 CASOS	1 (50 %)	1 (50 %)	0
TOTAL 12 CASOS	6 (50 %)	6 (50 %)	0

$\chi^2 = .047$
 $p = n.s.$

TABLA IV

GRUPO DE SAL
MAS VIRILIZANTE
SIMPLE

TALLA ACTUAL Y EDAD OSEA

VARIEDAD PS + VS	EDAD OSEA ADELANTADA	EDAD OSEA NORMAL	EDAD OSEA RETRASADA
TALLA BAJA	4 (31 %)	6 (46 %)	3 (23 %)
TALLA NORMAL	12 (70 %)	3 (18 %)	2 (12 %)
TALLA ALTA	1 (50 %)	1 (50 %)	0

TOTAL 32 17 (53 %) 10 (31 %) 5 (16 %)

TABLA 3 y 4

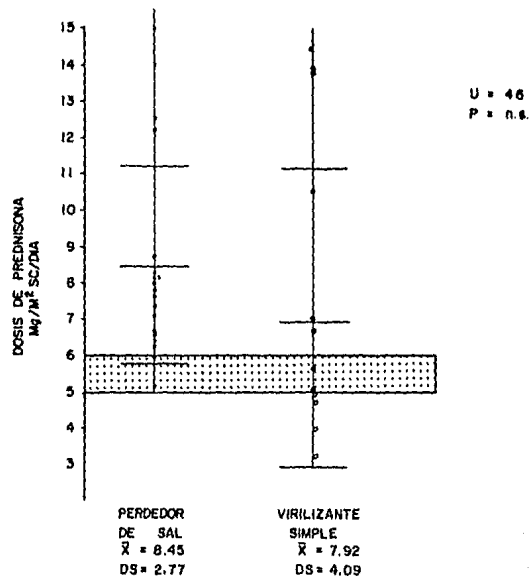
TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA
SUPRARRENAL CONGENITA

VARIEDAD	DOSIS < 5 mg.	DOSIS 5 - 6 mg.	DOSIS > 6 mg.
PERDEDOR DE SAL	(0) 0 %	(5) 25 %	(15) 75 %
VIRILIZANTE SIMPLE	(2) 17 %	(4) 33 %	(6) 50 %

LA DOSIS DE PREDNISONA
SE EXPRESA mg/m² SC/DIA

TABLA IV

DOSIS DE PREDNISONA POR M² SC POR DIA
EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL



GRAFICA IV

PERDEDORES DE SAL

EFFECTOS DE LA
DOSIS DE PREDNISONA
SOBRE EL CRECIMIENTO

DOSIS	CRECIMIENTO		
	DEFICIENTE	ADECUADA	EXCESIVO
< 5 mg/m SC	—	—	—
5 — 6 mg /m ² SC	3 (15 %)	1 (5 %)	1 (5 %)
> 6 mg /m S.C.	6 (30 %)	6 (30 %)	3 (15 %)

$\chi^2 = 0.89$

p = n. s.

TABLA VI

VIRILIZANTE SIMPLE

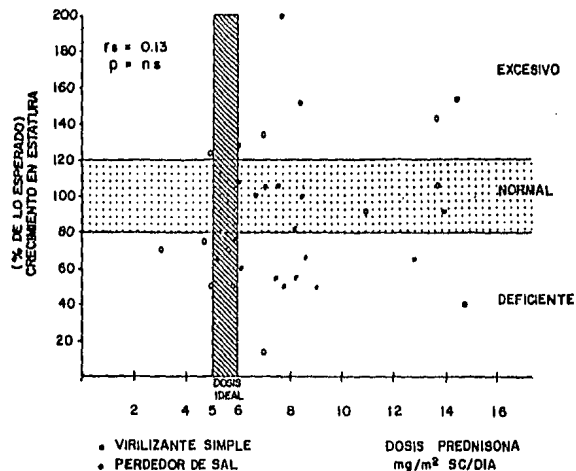
DOSIS	CRECIMIENTO		
	DEFICIENTE	ADECUADO	EXCESIVO
< 5 mg /m ² SC	2 (16.5 %)	—	1 (9 %)
5 — 6 mg /m ² SC	3 (25 %)	—	—
> 6 mg /m ² SC	2 (16.5 %)	2 (16.5 %)	2 (16.5 %)

$$\chi^2 = 0.71$$

$$p = n. s.$$

TABLA VII

RELACION ENTRE LA DOSIS DE PREDNISONA Y EL
CRECIMIENTO DEL ULTIMO AÑO EN PACIENTES CON
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA



GRAFICA IV

PERDEDOR DE SAL

NIVELES DE 17 OHP
Y VELOCIDAD DE
CRECIMIENTO EN
EL ULTIMO AÑO

17 HIDROXIPRO- GESTERONA	CRECIMIENTO			
	DEFICIENTE	ADECUADO	EXCESIVO	
NORMAL	4 (45 %)	4 (45 %)	1 (10 %)	n = 9 (57 %)
ELEVADA	4 (57 %)	2 (29 %)	1 (14 %)	n = 7 (43 %)

TABLA VIII

VIRILIZANTE SIMPLE

NIVELES DE
17 OHP Y VELOCIDAD
DE CRECIMIENTO EN
EL ÚLTIMO AÑO

17 HIDROXIPRO- GESTERONA	CRECIMIENTO			
	DEFICIENTE	ADECUADO	EXCESIVO	
NORMAL	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	n = 4 (50 %)
ELEVADA	1 (25 %)	2 (25 %)	2 (50 %)	n = 4 (50 %)

TABLA IX

DISCUSION.

Con la finalidad de lograr un crecimiento y maduración normales, la terapéutica en la hiperplasia suprarrenal congénita se dirige a suprimir la excesiva producción de andrógenos por la corteza suprarrenal. Por esto se recomienda utilizar la menor dosis posible de glucocorticoides, ya que su exceso induce catabolismo proteico e inhibición en la actividad de algunos factores de crecimiento como la somatotrofina y somatomedina C (26). Por lo contrario, una dosis insuficiente de glucocorticoides da lugar a aceleración de la maduración ósea mediada por andrógenos, cierre epifisiario temprano y talla baja adulta (15).

En el presente estudio se hizo evidente que el 41% del grupo total de pacientes (forma PS + VS) tienen talla baja (Tabla # 1). En el grupo de perdedores de sal aparentemente es mayor el porcentaje (50%) con estatura baja, sin embargo el análisis estadístico no muestra diferencia significativa en el grupo virilizante simple. En todos los casos con talla baja es posible señalar, que la terapéutica glucocorticoide fue inadecuada y congruente con los informes, los cuales demuestran una consistente disminución de la velocidad de crecimiento cuando la terapia supresiva con hidrocortisona excede 25 mg/M2 SC/día o su equivalente en prednisona de 6 mg/M2 SC/día (1,15,17).

La evaluación con la terapia glucocorticoide en el presente estudio indica que la mayoría de los pacientes recibieron cuando menos en el último año, (78% de los casos), una dosis superior a los requerimientos recomendados para la sustitución supresión corticosuprarrenal (Tabla # 5). Una dosis excesiva se proporcionó tanto a los pacientes perdedores de sal como a los de forma virilizante simple en un porcentaje diferente sin embargo no estadísticamente significativo.

Por otra parte se puso de manifiesto en el estudio que el 50% de la población estudiada tenía edad ósea adelantada, lo cual sugiere falta de supresión androgénica y por tanto, una terapia -

glucocorticoidea insuficiente. Esto ratifica lo expresado por - otros investigadores como Husseman (19) de que la dosis diaria es el factor más importante para lograr la velocidad normal de crecimiento y de la maduración ósea.

En 5 pacientes (25%) del grupo perdedor de sal (tabla # 3) la - edad ósea se encontró retrasada, lo cual sugiere una excesiva dosis glucocorticoidea, y/o la asociación de otros procesos inter-corrientes susceptibles de alterar la síntesis proteica.

El 50% del grupo total de pacientes estudiados, presentó talla normal (16 pacientes), de los cuales 8 correspondieron al - grupo PS y 4 al VS. La coincidencia de talla normal con edad ósea adelantada es compatibles con sobreactividad androgénica y defi-ciente terapia glucocorticoide supresiva que probablemente alternó con periodos de sobredosificación glucocorticoide y/o procesos catabólicos intercorrientes. Solamente 3 pacientes que correspon - dieron al grupo PS la talla coincidió con una edad ósea acorde con la cronológica lo cual sugiere un buen control. Esta apreciación sin embargo, debe tomarse con reserva al igual que la - interpretación de todos los casos catalogados como normales en talla, en virtud de que una talla actual normal puede coincidir con desaceleración del crecimiento y con cambio de canal percen-tilar, que indican anormalidad en el proceso de crecimiento.

Solamente en algunos pacientes coincidió talla alta con edad ósea adelantada (2 casos) y en la mayoría, la coincidencia fue talla normal o baja con edad ósea adelantada. Esta discrepancia entre estatura y maduración ósea sugiere que en los meses o años previos, la terapia glucocorticoide fue insuficiente para supri-mir la actividad androgénica que acelera la maduración ósea y - concomitantemente la estatura. Estos datos son aparentemente dis-crepantes con el hecho de que la mayoría de los pacientes tuvieron una sobredosificación de prednisona. Pero ello explicable en par-te, por la posibilidad de que la terapia no se haya administrado con regularidad o bien que a pesar de la sobredosis de prednisona no se logró una adecuada supresión de andrógenos mediada por ACTH.

En años recientes se ha demostrado en pacientes con HSC una estrecha relación entre la producción de andrógenos suprarrenales y la pérdida renal de sodio (1,9,15). Una inadecuada supresión de 17 OHP y progesterona mediada por ACTH puede exacerbar la pérdida renal de sodio en virtud de que estos esteroides compiten con la aldosterona en sus receptores del túbulo renal (6). Además, la depleción de sodio es capaz de estimular a través del sistema renina-angiotensina la síntesis de 17 OHP, que a su vez se convierte en testosterona. Se ha demostrado por otra parte, que los pacientes con HSC cursan con hiperreninemia incluyendo a los no perdedores de sal y que el exceso de renina estimula ACTH y concomitantemente precursores: 17 OHP, progesterona y andrógenos. (1,10).

En 1977 Rosler y Col. (1) propusieron la adición de la terapia mineralocorticoide a todos los pacientes hiperplásicos suprarrenales con elevada actividad de renina plasmática, con la cual disminuye la secreción de ACTH y en consecuencia de andrógenos. Este régimen terapéutico ha hecho posible disminuir la dosis de glucocorticoide cuyo exceso limita el crecimiento.

El exceso de andrógenos a pesar de las dosis suprafisiológicas de glucocorticoide es compatible con un aumento en la producción y secreción de ACTH y probablemente también de la actividad de la renina plasmática. Esto lleva a la necesidad de administrar terapia mineralocorticoide a los pacientes PS como VS como lo sugieren diversos autores. (1,8,15,17).

En nuestro estudio solamente recibieron terapia mineralocorticoide los pacientes del grupo perdedor de sal y se llevó a cabo con enantato de desoxicorticosterona, la cual aparentemente es inefectiva para reducir la actividad de la renina plasmática y con ello la producción de la 17 OHP y andrógenos suprarrenales. Actualmente se reconoce que el tratamiento mineralocorticoide debe ser permanente aunque el paciente no presente pérdida aguda salina para lograr una adecuada supresión corticosuprarrenal.

La cuantificación de renina plasmática y de 17 OHP son en la actualidad los mejores indicadores del grado de control metabólico y de la efectividad de la terapéutica en los pacientes con HSC (1,9.15). Estas determinaciones recientemente se han incorporado en el seguimiento bioquímico de los pacientes con HSC del servicio de Endocrinología Pediátrica del CMR.

En el presente estudio solamente se tienen resultados de 17 OHP en 16 pacientes perdedores de sal y de la actividad de renina plasmática en 8 pacientes de este grupo. En virtud de que sólo se contó con una determinación de ambas en el último año es difícil interpretar su significado en relación a la estatura, edad ósea, dosis de prednisona y DOCE, como se pone de manifiesto en la falta de significación en el análisis estadístico.

CONCLUSIONES.

Los resultados del presente estudio establecen la necesidad de efectuar modificaciones en la terapéutica y sistematizar el seguimiento clínico y bioquímico de los pacientes con HSC.

- 1.- En primer término es de recomendar que la dosis de prednisona se la mínima suficiente para suprimir los valores de 17 OHP a límites normales e implementar la medición de andrógenos plasmáticos (testosterona) como indicadores del grado de supresión androgénica corticoadrenal.
- 2.- Instituir la administración de terapia mineralocorticoide a todos los pacientes con HSC independientemente de que sean o no perdedores de sal, con la finalidad de mantener en valores normales su actividad de renina plasmática.
- 3.- La terapia mineralocorticoide con enantato de desoxicorticosterona no parece ser eficaz para suprimir la actividad de la renina plasmática, ni inhibir la producción excesiva de ACTH; por lo cual se recomienda utilizar 9 alfa fludrocortisona en el tratamiento de elección, apoyado por los buenos resultados referidos en numerosos estudios.
- 4.- La evaluación terapéutica debe incluir además de la medición de 17 OHP, testosterona y actividad de renina plasmática (PRA), de ciertos indicadores clínicos como son: la presión arterial que se incrementa cuando la terapéutica mineralocorticoide es excesiva; la velocidad de crecimiento; la maduración ósea (cada 6 meses); y buscar intencionadamente la signología de hipercortisolismo (Cushing) e hiperandrogenismo (virilización e hirsutismo); que permiten evaluar lo adecuado de la terapia substitutiva-supresiva a mediano y largo plazo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- New W, Songja B, Pollack M: An update of congenital adrenal hyperplasia. *Rec Prog Horm Res* 1981; 37: 105-172
- 2.- New G: Congenital adrenal hyperplasia. *Arch Diss Child* - 1974; 49:1-3.
- 3.- Jubiz W: *Endocrinología Clínica. El Manual Moderno. México, D.F. 1a. edición* 1985; 89-148.
- 4.- Salomon K: *Clinical Pediatric and adolescent endocrinology* W. B. Saunders Company, EEUU. 1982.
- 5.- Jost A, Vigier B: Studies on sex differentiation in mammals *Rec Prog Horm Res* 1973; 29:1.
- 6.- Kaplan S: Hyperplasia suprarenal congenita. *Clin Pediatr of North* 1979; 1: 79-91.
- 7.- Saenger P: Abnormal sex differentiation. *J. Pediatr* 1984; 104: 1-17.
- 8.- Federman: *Abnormal sexual development.* Saunders Company. EEUU 1968. 1-14.
- 9.- Savage M: Congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14; 893-909.
- 10.- New M: Clinical and endocrinol aspects of 21 hydroxylase deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1985; 458: 1-27
- 11.- Levine L, Dupont B: Cryptic 21 hydroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin Endocrinol and Metab* 1980; 51:1316-24.
- 12.- Chrousos G, Loriaux L: Late onset 21 hydroxylase deficiency is an allelic variant of congenital adrenal hyperplasia characterized by attenuated clinical expression and different HLA haplotype associations. *Horm Res* 1982; 16; 193-200.
- 13.- New M, Dupont B: The biochemical basis for genotyping 21 hydroxylase deficiency. *Hum Genet* 1981; 58; 123-127
- 14.- Horner J. Hintz R: The role of renin and angiotensin in salt

- losing, 21 hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. J. Clin Endocrinol Metab 1979; 48:776-783.
- 15.- Winter J, Couch R: Modern medical therapy of congenital adrenal hyperplasia. A decade of experience. Ann NY Acad Sci 1985 458: 165-173.
- 16.- Winter J. Marginal comment: Current approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J. Pediatr 1980; 97: 81-82.
- 17.- Winterer J. Chrousos G: Effect of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia. Ann NY Acad Sci 1985; 458: 182-192
- 18.- Brook C. Zachmann M: Experience with long term therapy in congenital adrenal hyperplasia. J. Pediatr 1974; 85: 12-19.
- 19.- Huseman C, Varma M. Treatment of congenital virilizing adrenal hyperplasia patients with single and multiple daily doses of prednisone. J. Pediatr 1977; 90: 138-142.
- 20.- Jones G. García S. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation and fertility. J. Pediatr 1977; 90: 396-1004
- 21.- Griffiths K, Anderson J. Plasma renin activity in management of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1984; 59: 360-365.
- 22.- News G; Congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1974; 49:1-3,
- 23.- Ramos Galván. Somatometría Pediátrica. Arch Inv est Med IMSS 1975; 6: 199-337.
- 24.- Wilkins L. Enfermedades Endocrinológicas de la Infancia. Ed. Praxis. Barcelona Esp. 1972:40
- 25.- Siegel S. Estadística no paramétrica Ed. Trillas (ed). México 1976.
- 26.- Phillips L. S. unterman T: Somatomedin activity in disorders of nutrition and metabolism. J. Clin Endocrinol and Metab. 1984; 13:145-189.