

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*IMPACTO DEL TRATAMIENTO SOBRE EL CRECIMIENTO Y LA TALLA FINAL  
EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA VARIEDAD  
CLÁSICA.*

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE:  
PEDIATRÍA MÉDICA.

PRESENTA.

DRA. PATRICIA ALFALEX PALOMO ORTIZ.

TIFFOR DE TESIS  
DR. LUIS MIGUEL DORANTES ÁLVAREZ.

MÉXICO, D. F.

FEBRERO

2005

m343792



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.  
FEDERICO GÓMEZ.



*IMPACTO DEL TRATAMIENTO SOBRE EL CRECIMIENTO Y LA TALLA FINAL  
EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA VARIEDAD  
CLÁSICA.*

Tesis que para obtener el título de especialidad en  
PEDIATRÍA MÉDICA.  
PRESENTA.  
DRA. PATRICIA ALFALEX PALOMO ORTIZ.



TUTOR DE TESIS

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ÁLVAREZ.  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.

DRA. YOLANDA ROCÍO PEÑA ALONSO.  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.

FEBRERO 2005.

## ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
➤ Definición.....	4
➤ Déficit de 21-Hidroxilasa.....	5
➤ Formas clínicas.....	6
➤ Fisiopatología.....	6
➤ Diagnóstico.....	7
➤ Tratamiento.....	7
➤ Impacto sobre el crecimiento y la talla.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
TABLAS Y GRÁFICOS.....	15
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi artículo recopilado.

NOMBRE: Patricia Alejandra Polanco Ortiz.

FECHA: 03/ Mayo/05

FIRMA: 

## AGRADECIMIENTOS.

### *A Dios.*

Por todo lo que soy y lo que puedo llegar a ser...  
Por ser mi guía en todo momento y por demostrarme su amor,  
por restaurar mi alma, por alegrar mi corazón y por esclarecer mis ojos...

### *A mis padres.*

Por darme la vida y por sus buenos deseos para mí.

### *A mis amigos.*

Por compartir conmigo una parte de su camino y llevarme siempre en un rincón del corazón. Gracias por su cariño: Mary, Ceci, Alina, Manji, Anita, Benjamin, Jorge, René, e Isra. Los quiero mucho aunque no siempre lo demuestre.

### *A ti Carlos.*

Por estar siempre conmigo a pesar de la distancia, por tu amor y por demostrarme tu apoyo en cualquier circunstancia. Te amo.

### *Al Dr. Dorantes.*

Por su ayuda incondicional para la realización de la presente y por su paciencia y dedicación.

### *A mis niños.*

Por despertar mi sonrisa sin importar las circunstancias y por enseñarme a dar siempre lo mejor de mí y a ser cada día un poco más humano.

### *A mi querido Hospital.*

## INTRODUCCIÓN.

Con el nombre de hiperplasia suprarrenal congénita se denomina a un conjunto de enfermedades autonómicas recesivas, que comportan un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal.

En la hiperplasia suprarrenal congénita puede existir déficit de cualquier enzima de la vía del colesterol a cortisol., siendo el más frecuente el déficit de 21 alfa hidroxilasa que representa el 95% de todas las formas de hiperplasia suprarrenal congénita.

Siendo ésta una de las patologías endocrinológicas de la infancia que mayor dificultad presenta para llevar a cabo un control adecuado del problema, y que muy frecuentemente son tratados en forma irregular, ya sea por administración de dosis excesivas o insuficientes de esteroides, lo cual se ha reflejado en forma negativa con afectación de la talla final, con el presente estudio se ha deseado realizar un análisis acerca de las dosis de esteroides administrados durante el tratamiento de un grupo de pacientes y establecer la relación que guardan con la velocidad de crecimiento y la talla final alcanzada lo que nos permitirá lograr una mayor optimización de las dosis de esteroides administradas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La causa más frecuente de genitales ambiguos en el neonato es la Hiperplasia Adrenal Congénita secundaria a la deficiencia de 21-hidroxilasa la cual esta presente hasta en un 90% de los casos; y es también, la causa endocrina más frecuente de muerte neonatal. La forma clásica o perdedora de sal es la más grave, pues la deficiencia de cortisol y aldosterona además de la excesiva producción de andrógenos adrenales desde la vida fetal conduce a la virilización de los genitales externos en los recién nacidos de género femenino y a crisis adrenal por deficiencia de cortisol y aldosterona.

El principal logro terapéutico en el manejo de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita es un reemplazo adecuado de glucocorticoides y restauración y mantenimiento del balance hidroelectrolítico. La supresión adrenal en la deficiencia de 21-hidroxilasa reduce la producción de andrógenos evitando la virilización subsiguiente, disminuyendo el crecimiento acelerado y la edad ósea a un ritmo más normal y permite un comienzo normal de la pubertad.

Existen interrogantes sobre la actitud terapéutica en lo que se refiere a optimización de la dosis de glucocorticoides y los resultados a largo plazo, debido a que estos pacientes se encuentran sometidos a tratamientos de largo plazo y aunque se usen dosis lo más fisiológicas posibles son inevitables periodos de hiperdosificación y de hipodosificación.

Entre los objetivos del tratamiento durante la infancia se encuentra lograr un crecimiento normal, el cual puede verse influido en esta afección por diversos factores como son: el tiempo de exposición al exceso de andrógenos previo al diagnóstico e inicio del tratamiento, el grado de pérdida salina, las dosis utilizadas de glucocorticoides y mineralocorticoides y la magnitud y la duración de los desajustes terapéuticos ocasionados por el incremento de la superficie corporal o por el incumplimiento transitorio del tratamiento.

Siendo ésta una de las enfermedades endocrinas de la infancia, cuyo descontrol terapéutico podría repercutir en forma negativa en nuestros pacientes, consideramos de importancia analizar las dosis de esteroide administradas y el efecto que ejercen sobre el crecimiento y la talla final alcanzados en un estudio retrospectivo que de pautas para establecer en su momento protocolos clínicos terapéuticos de tipo prospectivo y establecer normas en base a la experiencia rescatada.



## MARCO TEÓRICO.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las endocrinopatías más frecuentes de la infancia y engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis adrenal.

Esta patología es de herencia autosómico recesiva con afectación a diversos cromosomas esenciales para la síntesis de cortisol; el esteroide deficiente que tienen en común los diferentes tipos de HSC es el cortisol, algunas otras tendrán también deficiencia de mineralocorticoides. Esto genera por un mecanismo de retroalimentación negativa una mayor secreción de hormona corticotrófica (ACTH)<sup>(3,13)</sup>, y a su vez este exceso de ACTH estimulará la corteza adrenal causando hiperplasia y sobreproducción de precursores esteroideos para el cortisol que por defectos enzimáticos conducirá a la sobre producción de esteroideos adrenales que se escapan a la actividad enzimática deficiente, tales como los andrógenos.

La HSC puede estar causada por el defecto de algunas de las siguientes enzimas o proteínas que por orden de frecuencia son:

- a) 21-hidroxilasa (21-OH), necesaria para la conversión de progesterona en desoxicorticosterona y de 17-hidroxiprogesterona (17-OH-P) en 11-desoxicortisol.
- b) 11beta-hidroxilasa (11 $\beta$ -OH), necesaria para la conversión de desoxicorticosterona en corticosterona y de 11-desoxicortisol en cortisol.
- c) 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa/ delta 5 delta 4 isomerasa (3HSD).
- d) 17 alfa-hidroxilasa (17 $\alpha$ -OH), necesaria para la conversión de los 17-desoxiesteroides en 17-hidroxiesteroides, y
- e) Proteína de regulación esteroidogénica aguda (StAR, steroidogenic acute regulatory protein), que es esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su transformación en pregnenolona.<sup>(4, 5,13)</sup>

En el presente trabajo dirigimos nuestras observaciones y por tanto detallamos la HSC más frecuente (hasta 90% de los casos) que es la deficiencia enzimática de 21 hidroxilasa.

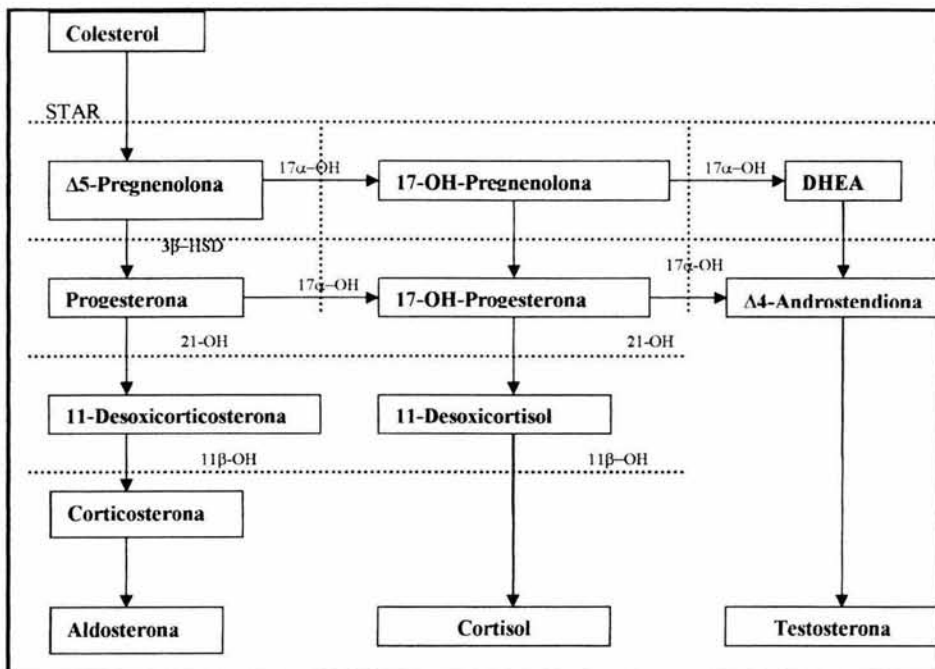


Figura 1: Esteroidogénesis suprarrenal.

### Déficit de 21-OH.

El déficit de 21-hidroxilasa es con mucho la forma más frecuente de HSC y supone el 90-95% de las mismas. La prevalencia es variable dependiendo de la población estudiada, pero se estima que en los casos más severos (forma clásica) alcanza 1/15,000 nacimientos y en las formas menos graves (forma no clásica) 1/100 a 1/1000 nacidos vivos<sup>(3, 6,15)</sup>, circunstancia que también dependerá de la población analizada.

La 21-hidroxilación suprarrenal es catalizada por la citocromo P450c21, la cual es sintetizada por inducción de dos genes denominados P450c21A y P450c21B localizados en el cromosoma 6 en el brazo corto cerca del locus para C4, entre HLA-B y HLA-D, el primero de estos genes no es activo en la síntesis de 21 hidroxilasa, y por tanto las mutaciones son en punto, por supresión o de conversión genética en el gen B. Los pacientes que cursan con la deficiencia clásica presentan este tipo de lesiones y son heterocigotos compuestos, que quiere decir que tienen una lesión genética diferente en cada uno de los genes alélicos del gen B, y el grado fenotípico es resultado del grado de deficiencia enzimática.<sup>(5, 6,18)</sup>

Debido a la deficiencia se encuentra incremento de los metabolitos previos al bloqueo, estos son progesterona y 17- $\alpha$ -OH-Progesterona, es decir las vía del mineralocorticoide y de los glucocorticoides (aldosterona y cortisol respectivamente), estos metabolitos entonces se dirigen hacia la vía de los esteroides sexuales cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados al igual que los niveles de ACTH.

### *Formas clínicas.*

Se distinguen 3 formas clínicas en el déficit de 21-OH que reflejan el espectro clínico de la enfermedad: clásica con pérdida salina, clásica virilizante simple y forma no clásica o de aparición tardía.

- La forma clásica perdedora de sal, es la más severa y ocupa el 75% de los casos, se manifiesta en el recién nacido y hay un cero por ciento de actividad enzimática.

- La forma clásica virilizante simple (15-25%) se manifiesta según el grado de virilización y hay un 1 o un 2% de actividad enzimática.

- La forma tardía no clásica, es muy frecuente, (prevalencia del 1%), y se diagnostica en la infancia, pubertad o más tarde, con una actividad enzimática del 50%. <sup>(15, 18, 20)</sup>

En la forma clásica con pérdida salina el déficit de cortisol y de aldosterona y el exceso de andrógenos, existen desde el periodo embrionario y aunque el cortisol no pareciera ser necesario para el desarrollo fetal, su deficiencia estimula la ACTH, provocando la hiperplasia de la suprarrenal y el hiperandrogenismo, siendo esta la causa de la virilización de los genitales externos de los fetos del sexo femenino, permaneciendo normales las gónadas y los genitales internos.

En la práctica, el grado virilización de los genitales externos femeninos se valora según los estadios establecidos por Prader:

I: Genitales completamente femeninos.

II: Hipertrofia simple de clitoris.

III: Hipertrofia de clitoris, fusión de labios mayores y seno urogenital único.

IV: Hipertrofia de clitoris con apariencia de micropene con hipospadias perineal, fusión de labios mayores completa con apariencia escrotal.

V: Apariencia completa de genitales masculinos, sin gónadas palpables.

En los fetos masculinos, los genitales no se afectan y la virilización sigue su curso normal, siendo las manifestaciones clínicas la hiperpigmentación y rugosidad del escroto, pigmentación areolar, y macrogenitosomía. <sup>(11,16)</sup>

### *Fisiopatología*

#### *Via glucocorticoides.*

Se impide la transformación de 17-OH-P en 11-desoxicortisol, por lo tanto, existe déficit de cortisol, cuya consecuencia clínica es la hipoglucemia. El estímulo secundario de ACTH produce un aumento de los precursores del bloqueo en la zona fascicular, aumentando la delta-5-pregnenolona y progesterona (mineralocorticoides) y 17-OH-P y 17-OH-pregnenolona (glucocorticoides).

#### *Via esteroides sexuales.*

La 17-OH-pregnenolona conduce a la DHEA y a la DHEA-S que en hígado se convierte en delta-4-androstendiona y testosterona, a su vez la 17-OH-P en exceso induce un aumento de producción de delta-4-androstendiona que se convierte en testosterona.

Las consecuencias de la hiperproducción de andrógenos son:

1) en la niña masculinización de genitales externos (estadios de Prader I-V), en el niño hay aumento del tamaño del pene. Ambos sexos nacen con peso, talla y edad ósea normales.

2) En la infancia: aceleración del crecimiento y la masa ósea, pseudopubertad precoz, pubertad precoz central en relación a edad ósea acelerada e hirsutismo y acné.

3) En edad peripuberal: hipogonadismo por una baja secreción de gonadotropinas, secundaria a retrocontrol negativo hipotálamo-hipofisario.

#### *Vía mineralocorticoides.*

Existe un defecto en la producción de 11-desoxicorticosterona y por lo tanto de aldosterona. Se produce pérdida salina con hipovolemia secundaria que tiene dos efectos: a) hipotensión en arteria aferente glomerular, con aumento de renina y angiotensina II en forma compensatoria, b) estímulo de secreción de ACTH.

Si el déficit de 21-OH es muy importante, la hiperreninemia no compensa el déficit de aldosterona y hay pérdida salina. En el periodo neonatal hay una fase de latencia debido al aclaramiento débil de la aldosterona en los primeros días de vida. <sup>(15,18)</sup>

#### *Diagnóstico*

Debe plantearse en todo recién nacido con genitales ambiguos, con fenotipo masculino pero en ausencia de testículos o que presente un síndrome de pérdida salina.

El diagnóstico de esta afección puede certificarse por la elevación de la 17-OH-P compuesto previo al bloqueo, el cual ve impedido su paso a 11-desoxicortisol, considerándose diagnósticos niveles superiores a 20ng/ml.

En las formas clásicas, los niveles basales son muy elevados, generalmente más de 10 veces el valor normal y no se precisa de la estimulación con ACTH que por otra parte podría agravar la pérdida salina.

Generalmente se encuentran valores por encima de 2.000 ng/dL a las 48hrs de vida aunque pueden alcanzarse valores muy superiores de 3.000-10.000ng/dL. <sup>(6, 15, 18,20)</sup>

#### *Tratamiento.*

La terapia con glucocorticoides, es la piedra angular del tratamiento en la HSC, propuesta en el año de 1949 por Wilkins y Bartte quienes demostraron su eficacia. <sup>(21)</sup>

Dado que el trastorno es la deficiencia de cortisol y el incremento en la producción de ACTH que estimula la producción de andrógenos suprarrenales, debe administrarse glucocorticoides lo cual suprimiría a su vez la secreción de ACTH y mejora los efectos nocivos dependientes de andrógenos. La dosis diaria total de glucocorticoides ha ido variando a lo largo de los años; inicialmente se preconizaban dosis altas, y más adelante se ha calculado la dosis de acuerdo a la producción endógena de cortisol.

El corticoide de elección en pacientes que no han finalizado el crecimiento es la hidrocortisona y la dosis requerida (16-24mg/m<sup>2</sup>sc/24hrs) superior a la tasa fisiológica de secreción del cortisol (8-12mg/m<sup>2</sup>sc/24hr), ya que su absorción digestiva es incompleta; se reparte en 3 dosis y se individualiza en función de los controles clínicos y analíticos. <sup>(6, 10, 18)</sup>

La dosis se aumenta en situaciones de estrés y si el defecto enzimático lleva asociado una alteración en la síntesis de mineralocorticoides, debe agregarse un esteroide retenedor de sal para mantener un adecuado balance de electrolitos.

Otra parte significativa del tratamiento es el quirúrgico, con la clitoroplastia y vaginoplastia y un apoyo psicológico adecuado a estos pacientes.

### *Impacto sobre el crecimiento y la talla.*

Conseguir un crecimiento adecuado que permita alcanzar una talla adulta normal para la población de referencia y para el potencial genético del individuo es uno de los objetivos más importantes de la terapéutica de pacientes afectados de HSC.

La talla adulta de los niños con HSC es frecuentemente inferior a la normal; este déficit estatural que puede sobrepasar 2DS resulta de un desequilibrio entre la aceleración del crecimiento y de la maduración ósea bajo el efecto de los esteroides suprarrenales endógenos y el enlentecimiento debido a las dosis de glucocorticoides a veces necesarias para lograr un grado aceptable de control en los parámetros bioquímicos (nivel de 17 Hidroxiprogesterona) produciendo frecuentemente un hipercortisolismo de origen externo. <sup>(1)</sup>

El origen del retraso del crecimiento secundario a una corticoterapia prolongada es multifactorial. De los factores que se han descrito como responsables de la afectación de la talla adulta destacan: diagnóstico tardío, dosis insuficientes de glucocorticoides que producen un hiperandrogenismo mantenido con aceleración de la edad ósea, dosis altas de glucocorticoides con el consiguiente hipercortisolismo, la diferente severidad clínica y otros factores genéticos.

Existen pocos estudios que analicen la talla adulta espontánea de estos pacientes. A pesar del cuidadoso control médico y del buen cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes, la talla final media reportada en diferentes trabajos se sitúa entre -1 y -2 DE en relación a la media poblacional e inferior a la talla genética, aproximadamente a -1 DE. <sup>(8,16)</sup> Aunque en algunos otros estudios se ha reportado pacientes con talla final por encima de -1 DE debido a una mejor y más optimizada terapéutica. <sup>(8,15)</sup>

Así tenemos que de acuerdo al trabajo de Ciaccio y cols. <sup>(2)</sup> concluyeron que durante el primer año de vida los pacientes que reciben una dosis excesiva de hidrocortisona crecen poco, sin embargo la talla se recupera cuando la dosis es ajustada en años posteriores, no encontrándose diferencias entre la talla blanco y la media de la talla adulta prevista.

Por otra parte en un estudio retrospectivo multicéntrico canadiense se encontró que la velocidad de crecimiento estaba reducida en los dos periodos de máximo crecimiento, los primeros 6 meses de vida y durante la pubertad, por lo que destacan la importancia de optimizar las dosis de corticoides en estos periodos. <sup>(16)</sup>

De igual manera Gussinyé y cols. <sup>(12)</sup> evaluaron la talla en desviaciones estándar de 26 pacientes comparadas con la población de referencia publicadas por Tanner, en el periodo neonatal, a los 1, 3 y 8 años de edad, al comienzo del brote puberal del crecimiento y en la edad adulta, observándose que partiendo de una talla igual a la población de referencia  $0.38 \pm 0.82$  DE al momento del nacimiento, hay una pérdida importante al año de edad  $-2.21 \pm 1.1$  DE ( $p < 0.001$ ), probablemente debida al exceso de glucocorticoides que recibieron y a las descompensaciones que sufrieron, observándose posteriormente una recuperación estadísticamente significativa del año a los 3 años de edad y que aumenta poco hasta los 8 años de edad, presentando sin embargo una ligera disminución de la talla al inicio del brote puberal  $-0.81 \pm 1.01$  DE y observándose una pérdida estadísticamente significativa al alcanzar la talla adulta con  $-1.34 \pm 0.79$  DE ( $p < 0.0001$ ).

En nuestro Hospital, en un estudio realizado se analizó los patrones de crecimiento según la variedad clínica de la enfermedad encontrándose que de los pacientes con la variedad perdedora de sal el 75% estaba debajo de 2 o 3 desviaciones estándar del promedio para la edad, <sup>(17)</sup> sin embargo otro estudio menciona que de 15 pacientes con esta patología, de los perdedores de sal (15%) sólo en uno se encontró talla por debajo del percentil 3, habiendo sido tardamente controlado <sup>(9)</sup>

Por lo anterior consideramos de importancia realizar el presente estudio con la finalidad de analizar las dosis de esteroide oral utilizadas en nuestros pacientes y el efecto que ejercen sobre la velocidad de crecimiento y la talla final alcanzada, lo que nos permitirá en forma subsiguiente optimizar el tratamiento y reducir al mínimo los efectos secundarios inherentes al mismo.

## JUSTIFICACIÓN.

El tratamiento de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa está bien establecido; tiene por meta normalizar la secreción de andrógenos suprarrenales sin ocasionar una sobredosificación de glucocorticoides. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice un buen crecimiento y una adecuada supresión de los órganos adrenales.

Sabemos que el buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, una maduración sexual normal así como ausencia de complicaciones a largo plazo.

Si bien, se han realizado estudios previos para tratar de correlacionar la talla adulta con el grado de control hormonal, se ha observado que a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento, la talla adulta no alcanza su potencial genético, por lo que se ha sugerido que la baja talla de estos pacientes sería de origen multifactorial.

Dado el impacto negativo que podría ocasionar sobre la talla adulta final, el cursar con periodos de hiperdosificación de esteroides alternando con hiperandrogenismo por dosis insuficientes de los mismos, en el curso del tratamiento, es necesario optimizar las dosis de esteroides empleadas. En nuestro Hospital, no existen estudios previos que analicen las dosis de esteroides administradas y el impacto que ejercen sobre la velocidad de crecimiento y su repercusión sobre la talla final alcanzada, por ello consideramos de importancia realizar este estudio y de esta manera contribuir para el logro de una mayor optimización terapéutica.

## **OBJETIVO GENERAL.**

- ❖ Determinar el efecto que ejercen las dosis de esteroide administradas sobre la velocidad de crecimiento y la talla final en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita variedad clásica.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- ❖ Establecer la relación que guarda la dosis de esteroide administrada con la velocidad de crecimiento en pacientes con HSC variedad perdedora de sal.
- ❖ Establecer la relación que guarda la dosis de esteroide administrada con la talla final en pacientes con HSC variedad perdedora de sal.



## MATERIAL Y MÉTODOS.

### Diseño del estudio:

Observacional, retrospectivo y descriptivo.

### Lugar del estudio:

Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México.

### Universo:

Todos los pacientes con diagnóstico de HSC variedad perdedora de sal, que hayan acudido a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México, durante el período comprendido del 1º. Enero de 1993 al 30 de Diciembre del 2003.

### Muestra:

Todos los pacientes que fueron diagnosticados con HSC secundaria a deficiencia de 21 hidroxilasa, variedad clásica en el periodo comprendido de estudio.

### Criterios de inclusión:

Formaron parte del estudio los pacientes que llenaron en su totalidad los siguientes requisitos:

- Niños de uno u otro género con diagnóstico de HSC variedad perdedora de sal.
- Que cuenten con expedientes clínicos con datos completos de acuerdo a la Hoja de Recolección de Información. (Anexo 1)

### Criterios de exclusión:

Se excluyeron:

- Pacientes que abandonaron el seguimiento durante el período de estudio.

### Definición operacional de las variables y Unidades de Medida:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN
Talla	Se registró la talla al momento del diagnóstico y a los 1,2, 5,10 y 15 años de vida y se percentilaron de acuerdo a las tablas de crecimiento del Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud (2000).	Ordinal

<i>Talla Diana</i>	Se obtiene a partir de la talla de ambos padres mediante la siguiente fórmula: Niñas: $\frac{Talla\ materna + Talla\ paterna - 13}{2}$ Niños: $\frac{Talla\ paterna + Talla\ materna + 13}{2}$ El intervalo de confianza de la talla diana que engloba el 95% de la población adulta, se encuentra en $\pm 7$ cms.	Ordinal												
<i>Velocidad de crecimiento</i>	Centímetros ganados en un periodo de tiempo. Según la edad cronológica se consideran como normal las siguientes:  <table> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Crecimiento(cms./año)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RN-1er. año</td> <td>&gt; 25</td> </tr> <tr> <td>1-2 años</td> <td>12.5</td> </tr> <tr> <td>2-5 años</td> <td>5.5- 11.5</td> </tr> <tr> <td>5-9 años</td> <td>4 - 7</td> </tr> <tr> <td>Pubertad</td> <td>7 - 12</td> </tr> </tbody> </table>	Edad	Crecimiento(cms./año)	RN-1er. año	> 25	1-2 años	12.5	2-5 años	5.5- 11.5	5-9 años	4 - 7	Pubertad	7 - 12	Ordinal
Edad	Crecimiento(cms./año)													
RN-1er. año	> 25													
1-2 años	12.5													
2-5 años	5.5- 11.5													
5-9 años	4 - 7													
Pubertad	7 - 12													
<i>Velocidad de crecimiento acelerada</i>	Aumento en la velocidad de crecimiento más de 2DS para la edad.	Ordinal												
Dosis de esteroide	Dosis de cortisol considerada como fisiológica misma que se encuentra alrededor de $12 \pm 3$ mg/m <sup>2</sup> sc/día.	Ordinal												

Recolección de la información:

Se consultó la base de datos del archivo clínico del Hospital. Posteriormente se revisó los expedientes y se recabó la información necesaria, la cual se registró en una hoja de recolección de datos diseñada específicamente para el estudio. (Anexo 1). Los datos fueron capturados en una base de datos del programa de cómputo SPSS versión 12.00.

Plan de Análisis Estadístico:

Se realizó el análisis de datos mediante el uso de estadística descriptiva con el cálculo de medidas de tendencia central, mediana e intervalo, así mismo utilizando el método de Correlación de Pearson se estableció la relación entre las variables estudiadas.

## RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se encontraron 30 pacientes con diagnóstico de HSC variedad clásica. El diagnóstico se realizó dentro de los primeros 30 días en el 60% y sólo en 1 caso (3.3%) existía antecedente de consanguinidad paterna. (Tabla 1). Se determinó el sexo mediante cromatina sexual y cariotipo, encontrándose femenino (46XX) en 25 pacientes (83.3%) y masculino (46XY) en 5 pacientes (16.7%).

En todos los pacientes femeninos se encontró ambigüedad de genitales y sólo 13 de ellos (43.3%) debutaron con crisis adrenal al momento del diagnóstico. (Tablas 2 y 3)

En 22 se encontró Prader tipo III (73.3%) en 6 tipo IV (20%), y sólo en 2 (6.7%) Prader tipo V. (Tabla 4).

En su mayoría, (70%) los pacientes procedían del Distrito Federal y del Edo. de México.

Al momento del diagnóstico se encontró un peso promedio de 3.10 kg., con un mínimo de 2.1 kg. y un máximo 5.8 Kg. (Tabla 5 -Histograma 2)

En 8 pacientes (26.6%) se encontró que la talla estaba abajo del percentil 3 al momento del diagnóstico y en 22 (73.3%) se registró talla entre percentiles 10 y 90. (Histogramas 3 y 4)

En todos los pacientes se efectuó determinación de 17 OHP plasmática encontrándose valores superiores a 20ng/ml en el 66.6% de los casos. (Histograma 5). Asimismo no se encontró relación entre el nivel sérico de 17-OH-P y la velocidad de crecimiento. (Gráfica 1).

Por otra parte encontramos una disminución de la velocidad de crecimiento a partir del 1º y hasta el 2º año de edad sin embargo ésta no tuvo relación alguna con la dosis de esteroide administrada, misma que osciló en  $12 \pm 3$  mg/m<sup>2</sup>sc/día. (Gráfica 2).

Durante el periodo de estudio 5 pacientes alcanzaron su talla final, de los cuales 4 mujeres finalizaron con talla promedio 155.9cms la cual se encontró entre las percentilas 10 y 25 en relación a su talla blanco familiar. Sólo en el caso de un paciente masculino alcanzó una talla final de 135 cms., por debajo de la percentila 3 sin embargo de igual manera su talla blanco familiar también se ubicó en la percentila -3. (Gráfica 3)

En el caso de los pacientes que no habían finalizado su crecimiento se calculó el pronóstico de talla final observándose que se encontraba entre las percentilas 10 y 25, acorde a su talla blanco familiar, la cual al momento de la evaluación se alcanza en todos los casos. Únicamente un paciente tuvo un pronóstico de talla final por debajo de la percentila 3 sin embargo esto estuvo acorde con su talla blanco familiar la cual igualmente se encontraba en la percentila -3. (Gráfica 4)

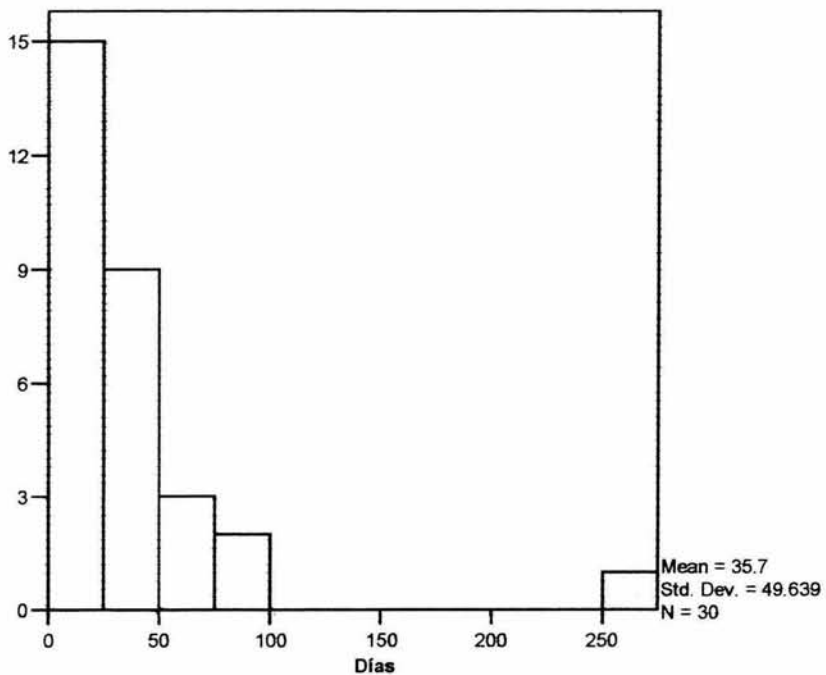
## TABLAS Y GRÁFICOS.

*Tabla 1*

Edad al diagnóstico.		Días
Media		35.70
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	17.16
	Límite superior	54.24
Mediana		23.50
Varianza		2464.010
Desviación estándar		49.639

**Histograma 1**

**Edad al diagnóstico en días.**



**Tabla 2: Crisis adrenal al diagnóstico.**

	Frecuencia	Porcentaje
No	17	56.7
Si	13	43.3
Total	30	100.0

**Tabla 3: Cariotipo.**

	Frecuencia	Porcentaje
46 XX	25	83.3
46 XY	5	16.7
Total	30	100.0

**Tabla 4: Tipos de Prader.**

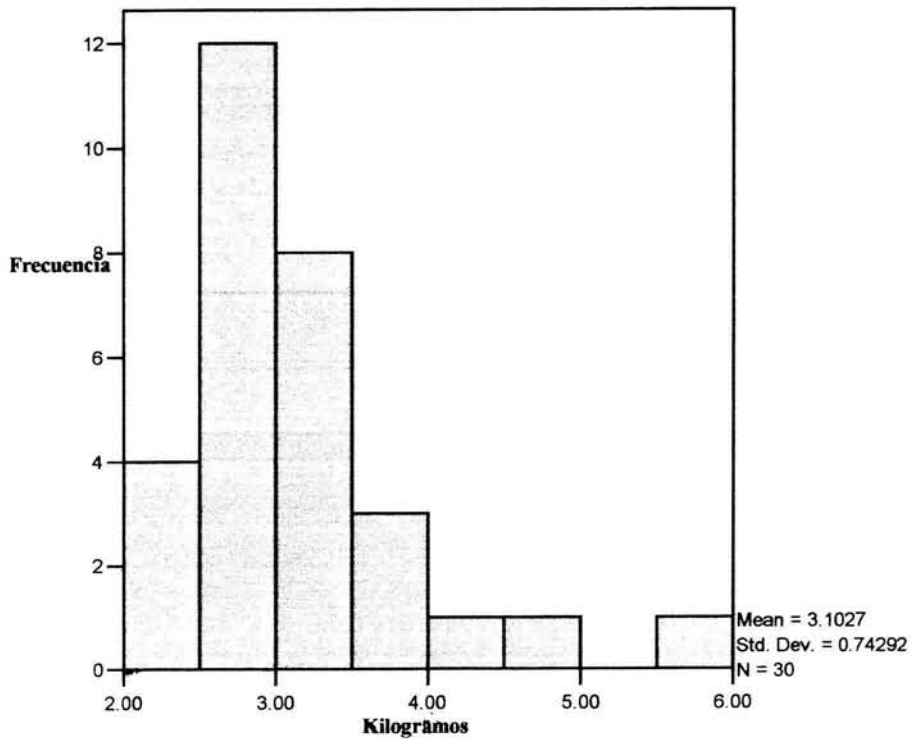
	Frecuencia	Porcentaje
Tipo III	22	73.3
Tipo IV	6	20.0
Tipo V	2	6.7
Total	30	100.0

**Tabla 5: Peso en kilogramos al momento del diagnóstico.**

Media	3.1027	
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	2.8253
	Límite superior	3.3801
Mediana	2.9100	
Varianza	.552	
Desviación estándar	.74292	
Mínimo	2.10	
Máximo	5.80	
Rango	3.70	

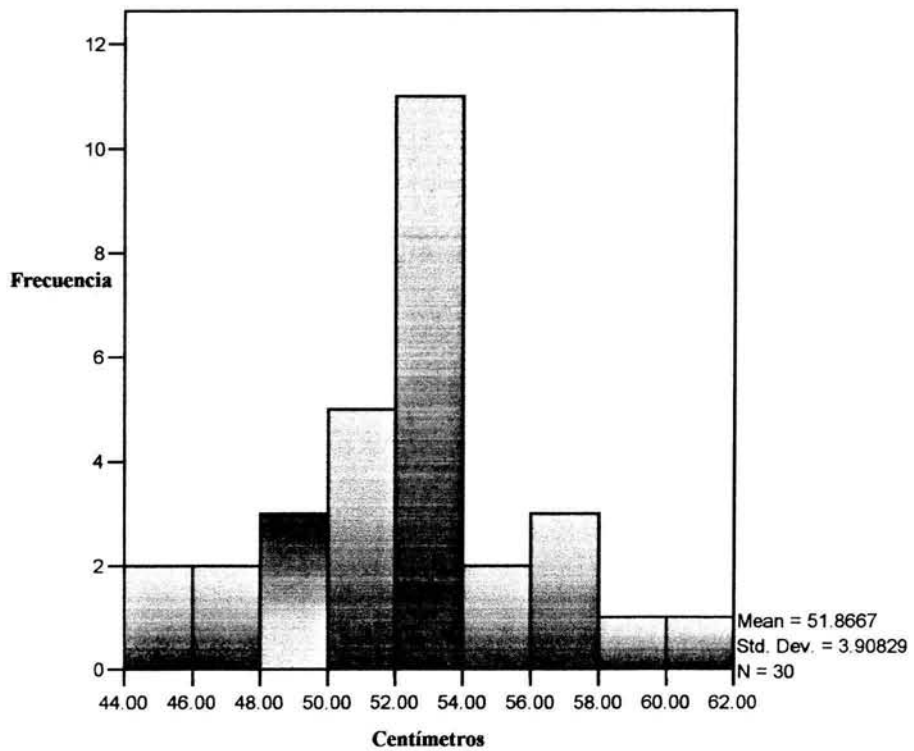
**Histograma 2.**

**Peso en kilogramos al momento del diagnóstico.**



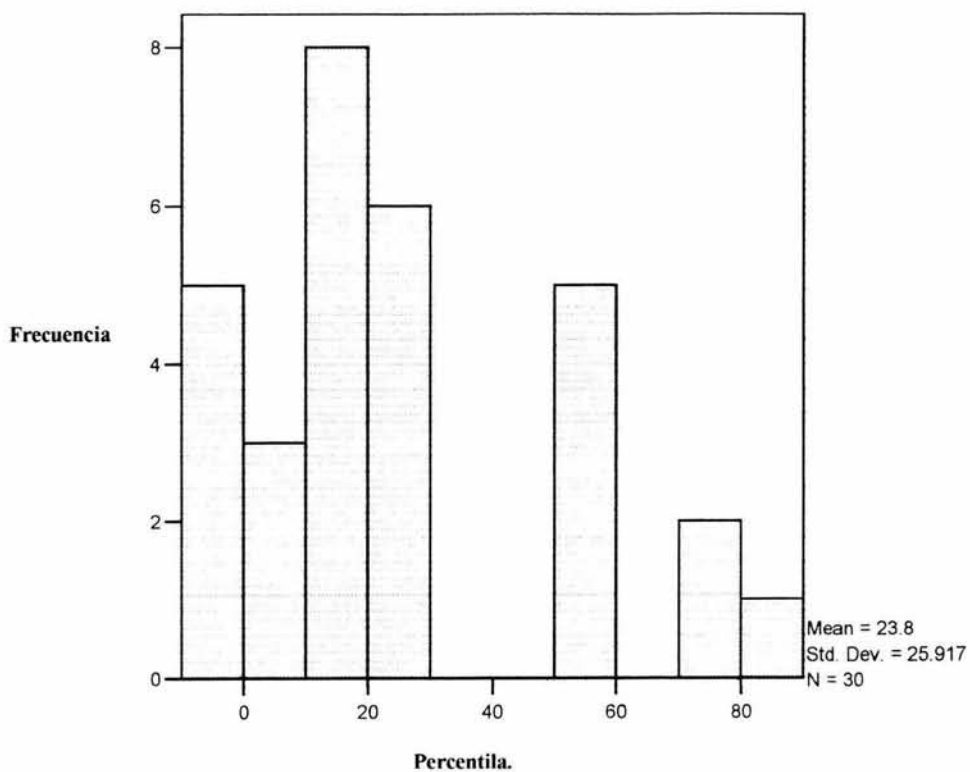
*Histograma 3.*

Talla en centímetros al momento del diagnóstico.



*Histograma 4.*

**Percentila para la talla al diagnóstico.**

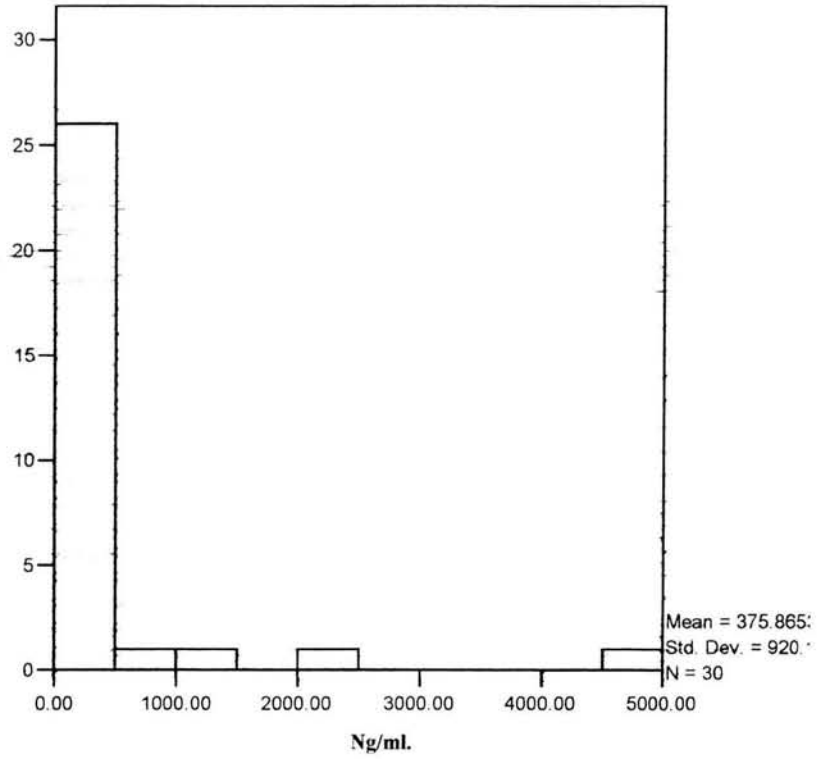


**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



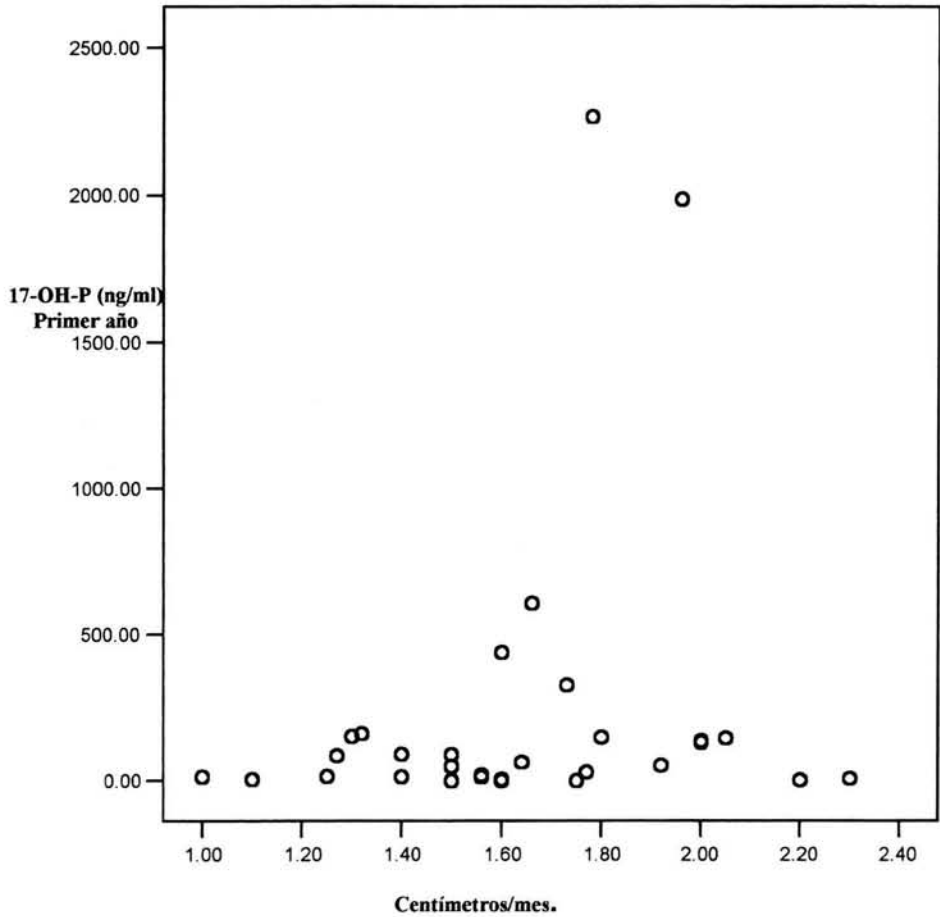
*Histograma 5.*

**Nivel sérico de hidroxiprogesterona al momento del diagnóstico.**



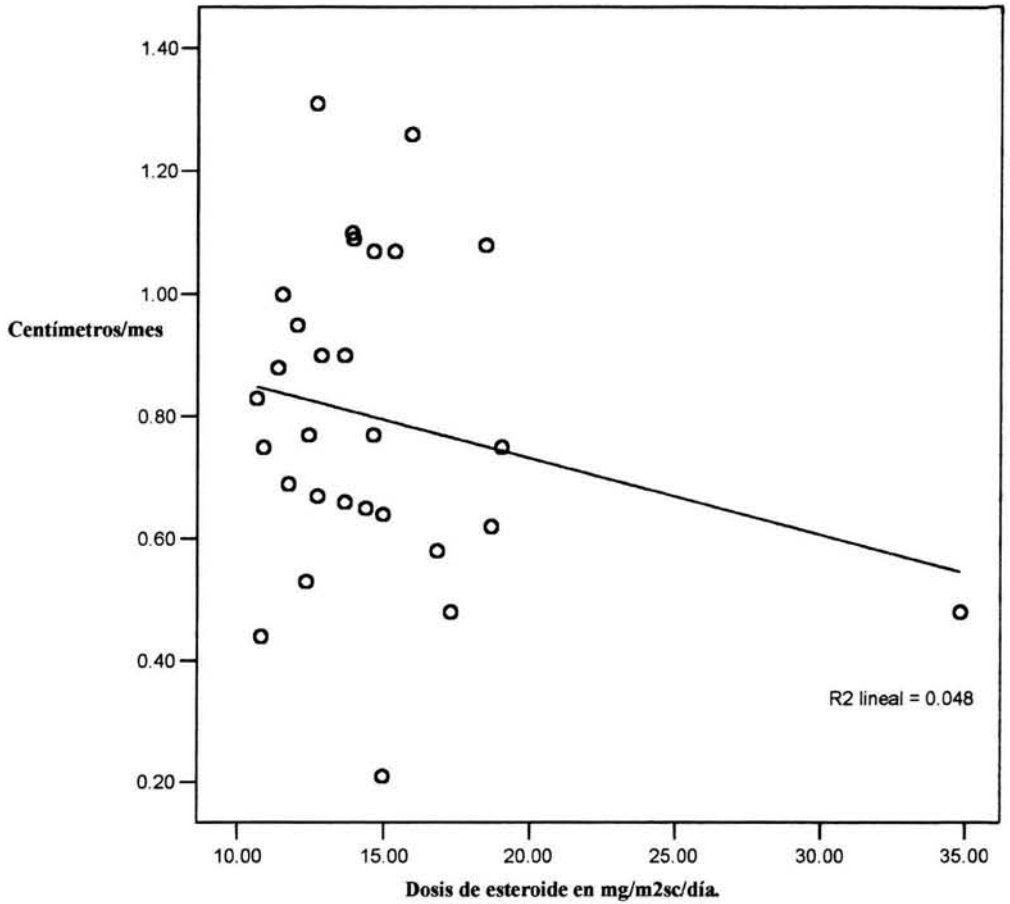
Gráfica 1.

Nivel sérico de 17-Hidroxiprogesterona vs. Velocidad de crecimiento en el 1er año.

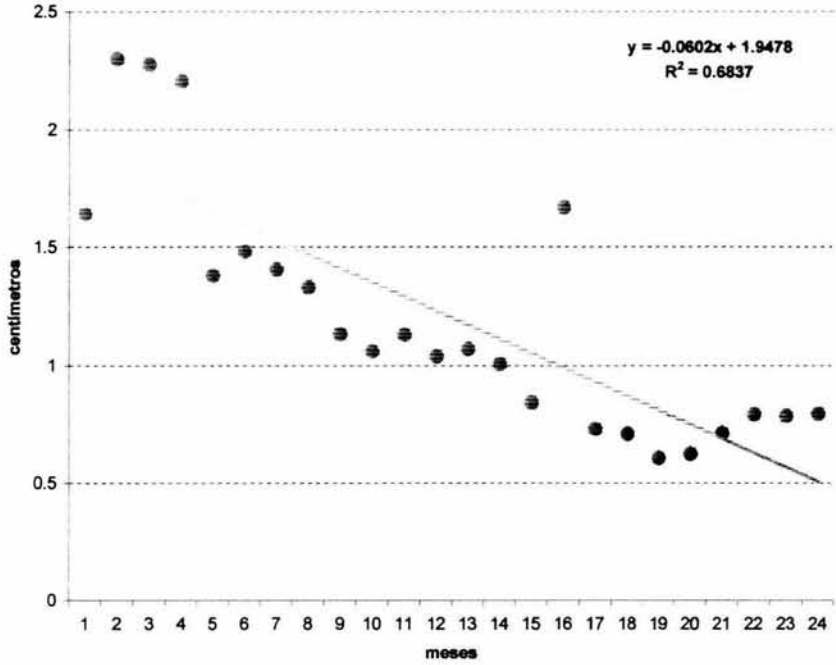


**Gráfica 2.**

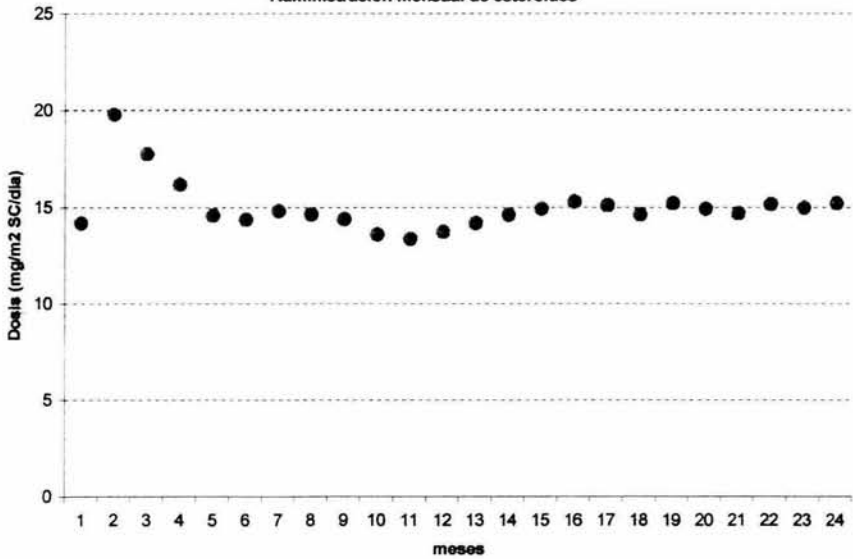
**Dosis de esteroide vs. Velocidad de crecimiento del 1er. al 2º.año de edad.**



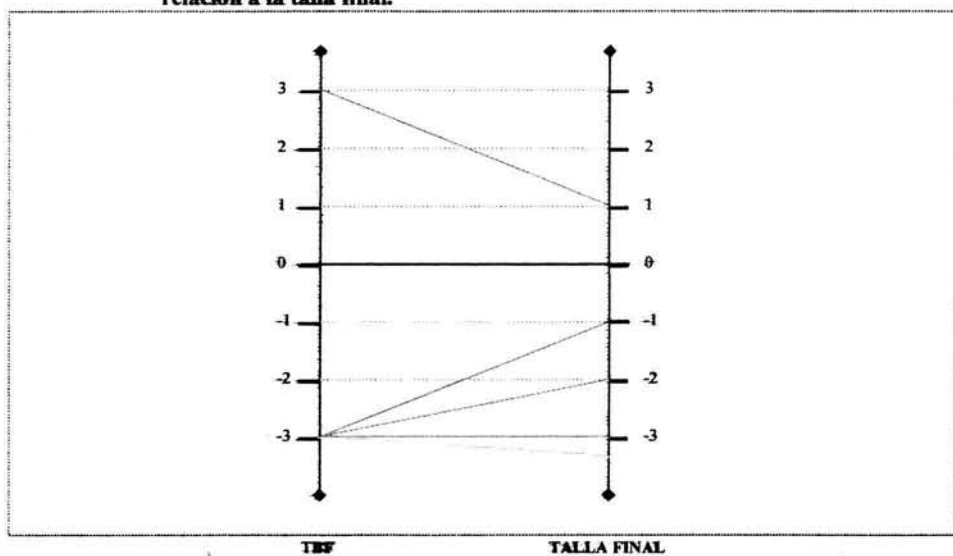
Velocidad de crecimiento mensual los primeros 24 meses.



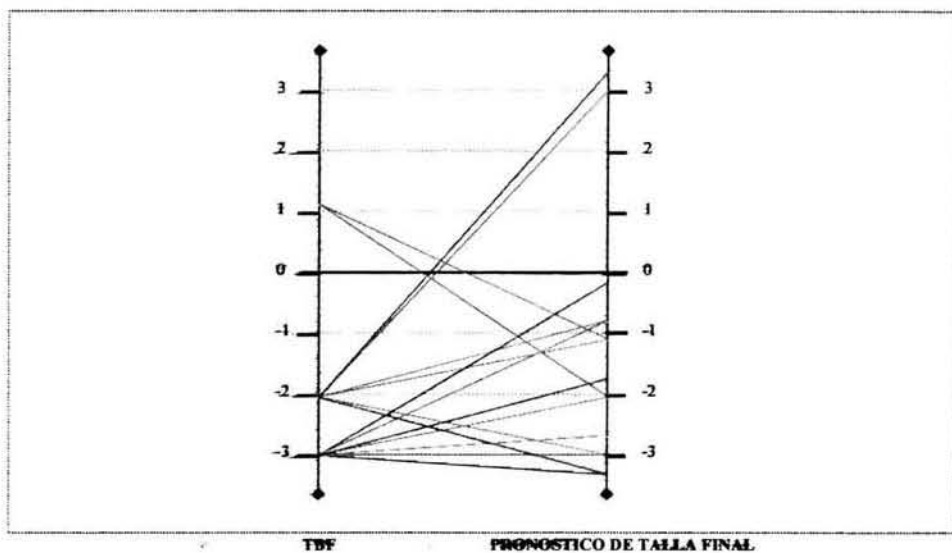
Administración mensual de esteroides



**Gráfica 3:** Talla blanco familiar manifestada en desviaciones estándar en relación a la talla final.



**Gráfica 4:** Talla blanco familiar manifestada en desviaciones estándar en relación al pronóstico de talla final.



## DISCUSIÓN.

El déficit de 21-OH constituye el 90-95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita y se debe a un defecto enzimático de grado variable, dependiendo de la alteración genética existente, lo que explica la diversidad de formas clínicas con que se manifiesta.

La forma clásica con pérdida salina corresponde al bloqueo enzimático más severo y supone más del 75% de los casos, el déficit de cortisol y aldosterona y el exceso de andrógenos existen desde el periodo embrionario y aunque en cortisol no parece ser necesario para el desarrollo fetal su déficit estimula secreción de ACTH provocando la hiperplasia de la suprarrenal y el hiperandrogenismo, siendo ésta la causa de la virilización de los genitales externos del feto femenino permaneciendo sin alteración las gónadas y los genitales internos. Por esta razón es más notorio en productos femeninos al momento del nacimiento en los cuales el principal motivo de consulta es la ambigüedad de genitales. No obstante siendo la forma perdedora de sal la más frecuente en diversas revisiones, es factible encontrar pacientes masculinos que fallecen debido a insuficiencia suprarrenal al no ser diagnosticados en forma oportuna.

Una de los estudios útiles que se ha utilizado para confirmar el diagnóstico del déficit hormonal es la determinación de 17-OH-P plasmática, la cual aumenta al existir un bloqueo de 21-OH, encontrándose valores superiores a 20 ng/ml. En nuestro estudio encontramos un índice de efectividad del 100% como prueba diagnóstica.

El tratamiento de la HSC consiste en la sustitución del cortisol deficitario, lo que frena la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo consiguiente. Para esto se ha recomendado la administración de esteroides con actividad glucocorticoide y mineralocorticoide con la finalidad de asegurar un crecimiento óptimo durante la infancia y el desarrollo de la pubertad a una edad apropiada. Actualmente se considera la hidrocortisona oral el corticoide de elección en pacientes que aún no han finalizado el crecimiento por ser la hormona más fisiológica, por su potencia superponible a la del cortisol endógeno y por su corta vida biológica de unos 30 minutos. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis media de 15mg/m<sup>2</sup>s/día pudiendo elevarse hasta 20mg/m<sup>2</sup>sc/día durante el primer mes de vida y en el periodo puberal. En el caso de nuestros pacientes se administró una dosis promedio de 12±3 mg/m<sup>2</sup>sc/día durante su seguimiento.

En cuanto al patrón de crecimiento en esta revisión se tuvo la apreciación de que la talla al realizarse el diagnóstico en el primer mes de vida es menor en comparación con niños sanos y la mayoría de los niños son pequeños y con bajo peso. Asimismo se encontró una velocidad de crecimiento baja durante los primeros 3 meses en promedio 1cm/mes, comparada con 3.3cms/mes esperados. Al igual que otras series, encontramos un entorcimiento de la velocidad de crecimiento durante los primeros 2 años de vida<sup>(12)</sup>, sin embargo no se encontró relación alguna con la dosis de esteroide administrada.

En el caso de los pacientes que alcanzaron su talla final al igual que en otros estudios se situó entre -1 y -2DS en relación a la media poblacional <sup>(8,16)</sup>, no obstante estuvo acorde a su talla blanco familiar.

En los pacientes en que se determinó el pronóstico de talla final en la etapa escolar se encontró que ésta es superior a la talla blanco familiar a pesar de existir una maduración ósea acelerada. Por lo anterior la talla adulta final inferior a lo esperado para la talla blanco familiar encontrada en otras series podría explicarse por una menor ganancia de talla durante la pubertad en relación a la población control.

Sabemos que durante la pubertad se producen modificaciones en la farmacocinética de la hidrocortisona como aumento en el volumen de distribución y del aclaramiento sin una alteración concomitante de la vida media lo que debe tomarse en consideración durante esta etapa con el propósito de realizar un ajuste mas cuidadoso de esteroide para evitar periodos de hiperdosificación que pudieran condicionar desaceleración de la velocidad de crecimiento.

Por lo anterior consideramos de importancia realizar estudios especialmente dirigidos a evaluar los patrones de crecimiento en la etapa puberal. con la finalidad de lograr una mayor optimización terapéutica y la posibilidad de alcanzar una talla final acorde a la talla blanco familiar.



## CONCLUSIONES.

- 1) No encontramos una afectación de la talla final respecto a la talla familiar en este pequeño grupo de pacientes.
- 2) Lo anterior hace suponer que el tratamiento esteroideo no deteriora en forma grave a la talla final.
- 3) Sin embargo se observa una disminución de la velocidad de crecimiento los tres primeros meses de vida, con afectación de la talla a los 2 años y posteriormente una afectación del crecimiento durante la etapa puberal que hace que los pacientes no alcancen tallas mayores como las pronosticadas durante la etapa escolar.
- 4) Los niños con hiperplasia suprarrenal congénita de nuestra población tienden a ser pequeños al nacimiento contrariamente a lo que esperamos por su producción elevada de andrógenos, esto probablemente refleja una condición ambiental en el que suponemos tiene que ver la alimentación materna y aporte de nutrientes en forma prenatal.
- 5) La afectación de la velocidad de crecimiento durante los primeros años que ya ha sido informada en otras series y confirmada en la nuestra, puede tener relación con la forma de administración y dosis de esteroides usados durante su tratamiento.
- 6) Nosotros consideramos que la diferencia entre la talla final pronosticada y la talla final alcanzada puede deberse a los procesos propios de la adolescencia, como sus modificaciones hormonales, aceleración de la maduración ósea y deficiencia en la forma y dosis del tratamiento propuesto.
- 7) Requerimos estudios con mayor número de pacientes para confirmar o desechar las conclusiones anteriores.

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Allen D: Treatment of glucorticoid induced growth supresión with GH-national cooperative growth study. *J. Clini Endocrinol Metab.* 1998; 83:2824-9.
- 2) Ciaccio M., Montiveros C., Rivarola M:A., Belgorosky A. Effect of the dose of oral hydrocortisone on growth rate during long-term treatment of children with salt losing congenital adrenal hyperplasia. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62:551-554.
- 3) Collet-Stolberg P.F: Congenital Adrenal Hyperplasia: From Genetics and Biochemistry to Clinical Practice, Part 1. *Clinical Pediatrics*, January 2001; 40:1-16.
- 4) Collet-Stolberg P.F: Congenital Adrenal Hyperplasia: From Genetics and Biochemistry to Clinical Practice, Part 2. *Clinical Pediatrics*, March 2001; 40:125-132.
- 5) Dacou-Voutetakis C, Maniati-Christidi M, Dracopoulou-Vabouli M: Genetics Aspects of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatric Endocrinol & Metab* 2001; 14(5):1303-1308.
- 6) Fardella B.C: Hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev. Chil. Pediatr* 2001; 72(5):408-415.
- 7) Franco H., Álvarez F: Hiperplasia suprarrenal congénita: Manejo médico. *Rev. Colombiana de Pediatría.* Nov. 2000; 35(4):202-218.
- 8) Gertner MI: Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Pediatr.* 1988; 30(Suppl):79-88.
- 9) Galarza G.D. Evaluación del manejo de niños con hiperplasia congénita de glándulas suprarrenales. Tesis. México, D.F.1981
- 10) Gussinyé M., Carrascosa A, Potau N. Hiperplasia suprarrenal congénita, En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente J., Carrascosa A., Gracia R., Rodriguez F. (eds), EDIMSA, pp. 803-818.Madrid 1995.
- 11) Gussinyé M., Potau N: Patrón de crecimiento y desarrollo puberal en pacientes afectos de hiperplasia suprarrenal congénita forma perdedora de sal. *Medicina Clínica.* 1996; 3(87-90).
- 12) Labarta J.I., Bello E., Ruiz-Echarri M: Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Ana Pediatr.* 2003; 58(Sup. 2):12-34.

- 13) Manoli I: Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol* 2002, Nov.;57(5):669-76.
- 14) Molina Rodriguez. M.A: Hiperplasia adrenal congénita: En: *Corteza suprarrenal. 4º Curso de Formación de Postgrado. Sociedad Española. de Endocrinología Pediátrica., 1ª. Ed. Barcelona 1999.*
- 15) Muirhead S., Sellers E., Guyda H: Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr* 2002; 141:247-252.
- 16) New M.I: Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatric Endocrinol & Metab* 2001; 14(5):933-937.
- 17) Rodríguez León G.A, Bautista Rojas J.J, Dorantes Alvarez L.M.: Hiperplasia adrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. *Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.* 1990; 47 (8):562-565.
- 18) Speiser P.W: Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* March 2001; 30(1):31-59.
- 19) Stikke-Ibroeck NM, Van'tHof-Grootenboer B.A, Hermes A.R: Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (8):3525-30.
- 20) White PC, Speisser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr. Rev* 2000; 21:245-291.
- 21) Wilkins L: The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull. Johns Hopkins Hosp* 1950; 87:247

## ANEXO I.

Hoja de Recolección de Datos.

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Lugar de origen: \_\_\_\_\_

Antecedentes Heredofamiliares:

Consanguinidad:

- 0) No   
1) Si

Familiar con genitales ambiguos:  Parentesco: \_\_\_\_\_ Edad al Dx:  días Crisis adrenal:  No

- 0) No  1) Si

Tamiz neonatal: Talla al Dx:  cms. Cariotipo: TBF:  Dosis cortisol inicial: \_\_\_\_\_ mgm2scd  
0) No  Perc. para Talla:  0) 46XX   
1) Si  DS para Talla:  1) 46XY

Prader:

- 0) V   
1) I  
2) II  
3) III  
4) IV

Talla año:  cms Talla 2 años:  cms Talla 5 años:  cms  
Perc. para Talla:  Perc. para Talla 2 años:  Perc. para Talla 5 años:   
DS para Talla:  DS para Talla:  DS para Talla:   
VC 1er año:  cms/mes VC 1-2 años:  cms/mes VC 1-5 años:  cms/mes  
 $\bar{\chi}$  DosCort: \_\_\_\_\_ mgm2scd  
 $\bar{\chi}$  DosCort: \_\_\_\_\_ mgm2scd  
 $\bar{\chi}$  17OHP: \_\_\_\_\_ ng/ml  $\bar{\chi}$  17OHP: \_\_\_\_\_ ng/ml

Talla 10 años:  cms Talla 15 años:  cms Edad ósea:   
Perc. Talla 10 años:  Perc. para Talla 15 años:  1) Acorde a cronológica  
DS para Talla:  DS para Talla:  2) Acelerada  
VC 5-10 años:  cms/mes VC 10-15 años:  cms/mes 3) Retrasada  
 $\bar{\chi}$  DosCort: \_\_\_\_\_ mgm2scd  $\bar{\chi}$  DosCort: \_\_\_\_\_ mgm2scd  
 $\bar{\chi}$  17OHP: \_\_\_\_\_ ng/ml  $\bar{\chi}$  17OHP: \_\_\_\_\_ ng/ml