



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TALLA FINAL EN PACIENTES CON
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
POR DEFICIENCIA DE 21- HIDROXILASA EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ DE 1997- 2007.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MA. FERNANDA ACOSTA MARTÍNEZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. NINEL COYOTE ESTRADA

TUTOR

M. en C. PATRICIA GPE. MEDINA BRAVO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud
65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D.F.

Agosto 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TALLA FINAL EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL
CONGÉNITA POR DEFICIENCIA DE 21- HIDROXILASA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE
1997- 2007.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MA. FERNANDA ACOSTA MARTÍNEZ

Vo. Bo. DIRECTORA DE TESIS

DRA. NINEL COYOTE ESTRADA

Vo. Bo TUTOR

M. en C. PATRICIA GPE. MEDINA BRAVO

MÉXICO, D.F.

Agosto 2008

Quiero agradecer a mi mamá y papá por su amor y apoyo incondicional, por siempre darme todo y más, mis logros son sus victorias. Ustedes me han dado las armas y el impulso para seguir adelante y llevar a cabo todos mis deseos y objetivos en la vida.

A mi abuela Ruth y abuelo Memo, por darme un hogar durante la primera etapa de mi formación como pediatra.

A mis amigos Elía, Judith y Racob que hace 11 años emprendimos juntos la misión de cumplir un mismo sueño. Polo, Cecy, Liz, Gaby y Jorge, sin ustedes no hubiera sobrevivido estos últimos cinco años. Hemos caminado juntos y espero que en el futuro sigamos siendo compañeros del camino.

A la Dra. Ninel Coyote y Patty Medina, por su apoyo y paciencia durante la elaboración de este trabajo. Realmente son un ejemplo a seguir.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez por forjar el médico que ahora soy.

INDICE

Marco Teórico

Planteamiento del Problema

Justificación

Objetivos

Diseño de Estudio

Material y Métodos

Resultados

Discusión

Conclusión

Anexos

Bibliografía

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, talla final, supresión de crecimiento, glucocorticoide

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura mundial está reportado que la talla final en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa es menor a la esperada en base a la curva poblacional (desviaciones estándar) y también que es menor a la talla esperada en base a la talla blanco familiar o a la talla adulta proyectada. La talla baja puede ser secundaria a dosis elevadas de glucocorticoides o por fusión temprana de los cartílagos de crecimiento secundaria a la sobreproducción de andrógenos, por lo cual una alteración en el balance entre la dosis de glucocorticoides y la producción de andrógenos suprarrenales puede conducir a una disminución de la talla final en pacientes con HSC. En México no contamos con reportes de la talla final en estos pacientes y tampoco existe información sobre cual es la influencia de las dosis de esteroides empleadas en la talla final y la influencia de dichas dosis en los picos de mayor crecimiento (primer año de vida e inicio de la pubertad). Debido al impacto que tienen sobre el crecimiento, es necesario evaluar las dosis de esteroide empleadas en nuestro medio y analizar su asociación con la talla final en pacientes con HSC.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de enfermedades autosómicas recesivas secundarias a la deficiencia de una de las 5 enzimas necesarias para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. La deficiencia de 21 hidroxilasa (21-OHlasa) es la más común, y es responsable del 90% de los casos [1].

La HSC es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente. La prevalencia a nivel mundial, se ha estimado en un caso por cada 10 000- 14 000 recién nacidos vivos.

La incidencia varía de acuerdo al área geográfica y a la etnicidad: en los esquimales de Alaska 1 en 280 y en la isla francesa de La Réunion 1 en 2100. También se han reportado altos índices en Brasil 1 en 7500 y en las Filipinas 1 en 7000. En los Estados Unidos la incidencia de HSC es menor en afro-americanos que en la población caucásica 1 en 42 000 vs 15 500 [2, 3]. (Tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de Deficiencia de 21- hidroxilasa clásica determinada por tamizaje neonatal.

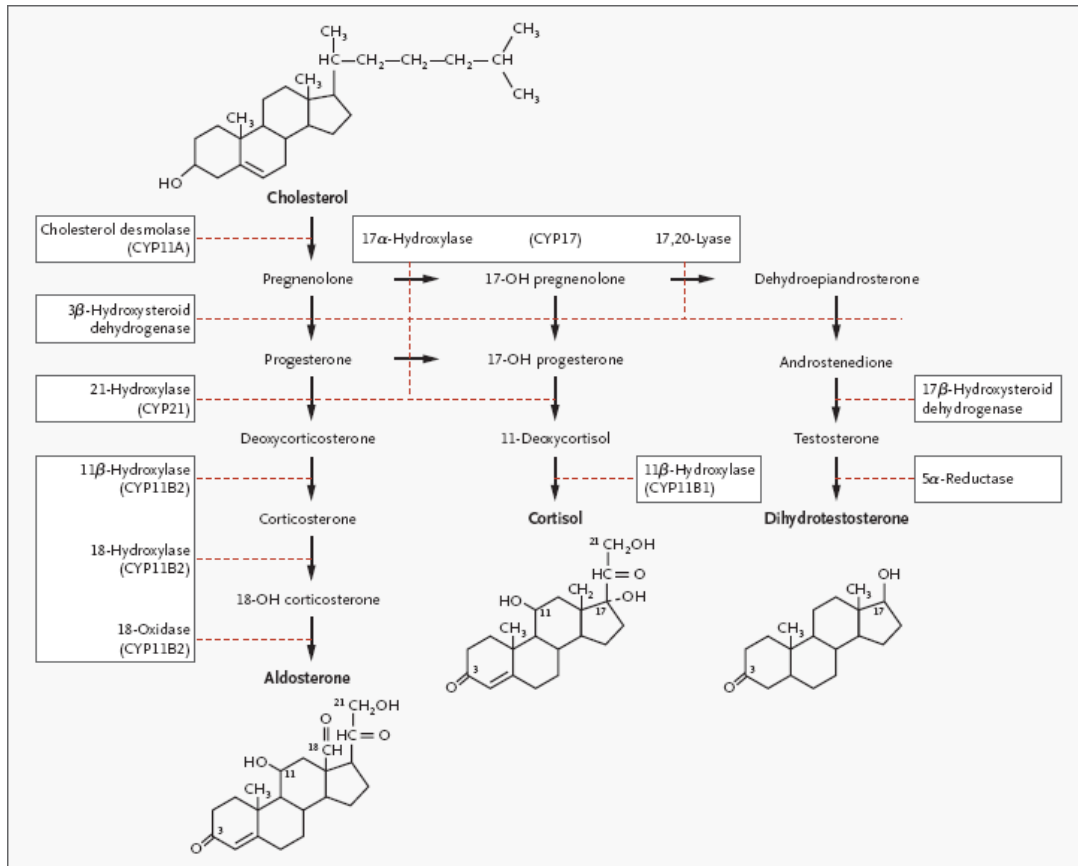
Región	Incidencia	Casos detectados/ Casos tamizados
Alaska, Esquimales Yupik	1:280	5/ 1131
Francia, La Réunion	1: 2100	7/ 14 987
Suecia	1: 9800	73/ no referido
Estados Unidos, Wisconsin	1: 11 00	14/ 149 684
Estados Unidos, Texas	1: 16 000	121/ 1 936 998
Francia, Lille	1: 13 000	31/ 408 138
Japón	1: 18 000	No referido/ 4 500 000
Escocia	1: 17 000	7/ 119 960
Italia	1: 18 000	27/ 420 960
Nueva Zelandia	1: 23 000	23/ 536 915

Tabla tomada de White P., Speiser P. *Endocrine Rev* 2000; 21(3):245-291.

La deficiencia es secundaria a mutaciones en el gen de 21 hidroxilasa (*CYP21*). Este gen se encuentra localizado en la región de los antígenos de histocompatibilidad humana (HLA) en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), en tándem con un pseudogen no funcional (*CYP21P*). Los genes *CYP21* y *CYP21P* tienen 10 exones y son muy similares. Los exones son idénticos en un 98%, mientras que las secuencias de los intrones son idénticas aproximadamente en un 96%. Esta estructura genómica puede llevar a desalineación durante la meiosis, lo que puede resultar en una recombinación entre los genes *CYP21* y *CYP21P*. La mayoría de los pacientes con HSC son heterocigotos compuestos y tienen diferentes mutaciones del gen *CYP21* en cada alelo. Está reportado que existe correlación entre la expresión clínica de la enfermedad y el alelo mutado de menor severidad. [1, 3]

Hay un gran espectro de fenotipos, sin embargo hay una fuerte correlación del 80-90% de genotipo- fenotipo. Se han estudiado las mutaciones del *CYP21* en varias poblaciones y estas se pueden agrupar en tres categorías de acuerdo a la actividad enzimática afectada. El primer grupo consiste en mutaciones como deleciones o mutaciones sin sentido que anulan por completo la actividad enzimática y se asocian a la variedad perdedora de sal (VPS). El segundo grupo de mutaciones, consiste principalmente en la mutación sin sentido Ile172Asn (I172N), la cual se presenta en aproximadamente el 25% de los casos y se asocia con una síntesis adecuada de aldosterona, por lo tanto se encuentra de forma característica en pacientes con la variedad virilizante simple (VS). El último grupo incluye mutaciones como Val281Leu (V281L) y Pro30Leu (P30L), que producen una actividad enzimática del 20- 60% y se asocian con la variedad no clásica [1].

La 21 hidroxilasa es una enzima del complejo citocromo P450 localizado en el retículo endoplásmico y cataliza la conversión de 17- hidroxiprogesterona a 11- deoxicortisol, un precursor del cortisol; y de progesterona a deoxicorticosterona, un precursor de la aldosterona. (Cuadro 1).



Cuadro 1. Esteroidogénesis adrenal. Tomado de Speiser P. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-88. [1] b.

Debido a esta pérdida en la función enzimática, los pacientes con deficiencia de 21-OH lasa no pueden producir cortisol de manera eficaz, por lo que la corteza suprarrenal es estimulada por la corticotropina (ACTH) ocasionando una sobreproducción de los precursores del cortisol, de aldosterona y niveles altos de andrógenos suprarrenales [1].

CUADRO CLINICO

Aproximadamente el 75% de los pacientes con HSC por deficiencia de 21-OH lasa tienen severamente afectada la 21-hidroxilación de la progesterona, por lo tanto, no pueden sintetizar adecuadamente aldosterona. Los niveles elevados de progesterona y 17- hidroxiprogesterona pueden actuar como antagonistas de mineralocorticoides, exacerbando aún más el déficit de aldosterona. Dado que la aldosterona regula la homeostasis del sodio, la natriuresis está elevada lo que produce hipovolemia e hiperreninemia, denominándose ésta variedad como perdedora de sal (VPS). Estos pacientes tampoco pueden excretar potasio por lo que

presentan hiperkalemia. Esta es la forma más severa de presentación de la enfermedad, donde la actividad enzimática es menor del 1%. La deficiencia de cortisol también contribuye a una pobre función cardíaca, poca respuesta vascular a las catecolaminas, disminución en la filtración glomerular renal y un aumento en la secreción de la hormona antidiurética. Por lo tanto, la deficiencia de cortisol y aldosterona producen una deshidratación hiponatémica y choque hipovolémico en pacientes sin tratamiento. [1]

Las niñas con deficiencia de 21- hidroxilasa están expuestas a niveles elevados de andrógenos adrenales desde aproximadamente la séptima semana de gestación. Debido a esta exposición prenatal a los andrógenos, estas pacientes presentan ambigüedad de genitales, caracterizada por clitoromegalia, seno urogenital y labios mayores rugosos que pueden estar parcial o totalmente fusionados que semejan bolsas escrotales, el incremento de ACTH produce hiperpigmentación. El útero, las trompas de Falopio y los ovarios se desarrollan normalmente, pero no hay desarrollo de los conductos de Wolff. Por otra parte, los niños afectados presentan macrogenitosomía e hiperpigmentación en los genitales.

El 25% de los pacientes presenta la variedad virilizante simple, en donde la actividad enzimática es del 1-5% y es suficiente para mantener una producción adecuada de aldosterona. Los niños no tienen datos clínicos al nacimiento y el diagnóstico se realiza de forma tardía. Las principales manifestaciones son pseudopubertad precoz, irregularidades menstruales, hirsutismo e infertilidad [1, 4].

En los pacientes con HSC que no son tratados o son tratados de manera inadecuada, la exposición prolongada a niveles elevados de andrógenos suprarrenales promueven un rápido crecimiento somático y una edad ósea avanzada, que produce un cierre prematuro de las epífisis. Puede haber pubarca temprana y aparición de vello axilar, crecimiento del clítoris en niñas, en los niños puede haber crecimiento del pene pero con testículos normales para la edad, dado que los andrógenos son de origen adrenal. Además, la exposición prolongada a andrógenos puede activar el eje hipotálamo- hipófisis- gónadas ocasionando una pubertad precoz central o verdadera. Debido a esto el crecimiento lineal en estos pacientes se encuentra afectado [1].

TALLA FINAL EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Varios autores han sugerido que el mantener una adecuada velocidad de crecimiento (VC) y una edad ósea acorde con la edad cronológica son las variables más importantes en la valoración de la efectividad del tratamiento en pacientes con HSC [5, 6, 7, 8]. Asimismo, se han reportado otros estudios en los cuales se documentó que los pacientes adultos con deficiencia de 21-hidroxilasa obtienen una talla final adulta - 1.5 a -2.0 DE y asociado a ello está el tratamiento inadecuado o la detección tardía de la enfermedad. [5]. En un meta-análisis que incluyó series a nivel internacional, se encontró que la DE de la talla final era -1.57 en hombres vs -1.24 en mujeres y para aquellos pacientes en los cuales se identificó la enfermedad antes del año de edad fue -1.11 DE comparado con los que se identificaron después del año de edad, que fue de -1.61 DE [9].

Van der Kamp y cols. documentaron en una serie holandesa, que los pacientes con HSC variedad perdedora de sal tienen una talla por debajo de 1 DE al momento del diagnóstico y durante los 3 primeros meses de vida -1.5 DE en ambos sexos en comparación con las referencias de la población normal. Debido a esto, es obvia la pérdida del potencial de crecimiento, ya que la disminución en la VC a ésta edad tiene consecuencias importantes. La talla final fue reportada en - 0.96 DE en mujeres y -1.51 DE en hombres [10].

Murihead y cols. encontraron que la DE de la VC estaba suprimida en los primeros 6 meses de vida (en pacientes masculinos - 4.6 DE, femeninos -3.4 DE). También documentaron que la VC era pobre en los años puberales en ambos sexos (masculino -3.0 DE VC, femenino -2.4 DE VC). A pesar de tener una VC disminuida, la edad ósea correlacionaba con la edad cronológica. En contraste con otros estudios, la talla final de estos pacientes estuvo dentro del rango de la talla blanco familiar aunque en límites inferiores [5].

Sin embargo, Claahsen-van der Grinten y cols. documentaron que la VC no se encontraba aumentada en un grupo de pacientes con HSC virilizante simple durante el primer año de vida. Estos resultados sugieren que puede haber una resistencia relativa al exceso de producción de andrógenos durante el primer año de vida, ya que posteriormente se presenta un incremento en la VC y en la maduración ósea, que está en relación a la duración de la exposición a los andrógenos. Este fenómeno también se presenta en pacientes con otras enfermedades asociadas a niveles altos de andrógenos, como la testotoxicosis familiar [11]. En el sexo masculino, la elevación temporal de testosterona que se lleva a cabo desde las 6 semanas

hasta los 6 meses de edad produce una minipubertad, lo cual al parecer no tiene efecto sobre la VC, en comparación con las niñas [12].

Por lo anterior, es reconocido que alcanzar una talla final óptima es un reto en el manejo de ésta enfermedad por la dificultad de suprimir adecuadamente la estimulación de la corticotropina sin tener a la vez un efecto deletéreo sobre el crecimiento debido a las dosis altas de esteroides que se emplean en estos pacientes. Sin embargo, está descrito que se puede alcanzar la talla adulta final dentro de 1 DE de la talla blanco familiar utilizando el tratamiento convencional [9]. En el estudio realizado por Eugster y cols., el 25% de los pacientes del sexo masculino y el 30% de los pacientes del sexo femenino, alcanzaron tallas finales 0.5 DE dentro de la talla blanco final [9].

Silva y cols. realizaron un ensayo clínico controlado y aleatorizado en pacientes con HSC, en el cual demostraron una asociación negativa entre la dosis de glucocorticoide y la VC. Estos autores encontraron que la VC disminuía significativamente durante el tratamiento con 25 mg/m²/día de cortisol en base a hidrocortisona, comparado con 15 mg/m²/día en 26 niños en edades de 4 meses a 15 años [6].

En el estudio realizado por Manoli y cols., utilizaron una dosis promedio de 15 a 25 mg/m²/día en base a hidrocortisona durante los primeros 2 años de vida y de 17 a 32 mg/m²/día en etapas posteriores. Se encontró que la talla final no tiene relación con la dosis de hidrocortisona utilizada durante los tres estadios de desarrollo que estudiaron, los cuales fueron del nacimiento hasta los 2 años de edad, de los 2 años al inicio de pubertad y del inicio de la pubertad a la edad en que alcanzaron la talla final. El único factor negativo que tuvo un impacto sobre la talla final, fue la variedad virilizante simple de la HSC. [7].

Van der Kamp y cols. describieron una serie de pacientes con HSC VPS que fueron tratados con dosis altas de glucocorticoides (39.7- 44.7 mg/m²/día) durante los primeros tres meses de vida y el tratamiento con fludrocortisona era en promedio de 100 µg/día. En los primeros tres meses de vida, todos los pacientes con VPS, tuvieron una disminución en la longitud de -1.5 DE. La talla final alcanzada en los pacientes con VPS fue de -1.25 DE en mujeres y -1.27 DE en hombres. En la variedad VS la talla final en mujeres fue de -0.96 DE y en hombres - 1.51 DE [10].

Diversos estudios han demostrado, que las dosis altas de glucocorticoides (≥ 30 mg/m²/día de cortisol) producen una pérdida de talla en base al puntaje z para la talla final. Por lo tanto, el tratamiento con dosis menores de glucocorticoides puede beneficiar la talla final a pesar de que la producción de andrógenos no esté completamente suprimida. En un estudio realizado en población holandesa, se documentó que durante el periodo prepuberal, el exceso en la

producción de andrógenos produce una edad ósea adelantada de aproximadamente 2.3 años al inicio de la pubertad en comparación con niños sanos, lo cual influye negativamente sobre la ganancia de talla durante la pubertad. Sin embargo, la talla final alcanzada en este estudio fue de 165.1 cm en mujeres y 172.8 cm en hombres [10].

Otros estudios previos sugieren que los glucocorticoides tienen un efecto negativo dependiente de la dosis, en el crecimiento lineal de los pacientes con HSC y que este efecto es dependiente de la edad. Stikkelbroeck y cols. [13] realizaron un estudio retrospectivo en 48 pacientes que presentaban HSC VPS, diagnosticados durante el primer año de vida y encontraron que la dosis de esteroide tenía efectos supresores sobre el crecimiento en los siguientes intervalos de edad: 6-12 meses (dosis de glucocorticoide: 17.9 ± 11.03 mg/m²/día), 8-10 años (dosis de glucocorticoide: 15.8 ± 7.3 mg/m²/día) y de 12-14 años (dosis de glucocorticoide: 15.5 ± 8.1 mg/m²/día), con mayor afección en el primer y último grupo de edad. Estos intervalos corresponden a los periodos de mayor crecimiento en niños sanos y a los periodos en los cuales la VC en pacientes con HSC está comprometida. En este estudio se confirmó que el tratamiento con glucocorticoides tiene un papel crítico en el crecimiento lineal durante el primer año de vida, por lo que se debe evitar la sobredosificación en este periodo de crecimiento para permitir una ganancia óptima en talla. Sin embargo, desde los 12 meses a los 8 años no se encontró un efecto negativo significativo del glucocorticoide sobre el puntaje z de la talla para la edad, lo cual sugiere que durante este periodo el esteroide no interfiere con el crecimiento lineal por lo cual se podrían utilizar dosis mayores para suprimir la producción de andrógenos. Durante la pubertad sí hubo un efecto negativo de la dosis del glucocorticoide sobre el puntaje z de la talla para la edad, lo cual sugiere que durante la pubertad la dosis del esteroide tiene un papel crítico en la ganancia de talla y que desde los 8 años de edad se deben evitar las dosis altas del glucocorticoide para alcanzar una talla final óptima. En este mismo estudio, no se encontró en ningún intervalo de edad, una influencia del glucocorticoide sobre la ganancia ponderal ni sobre el peso para la edad [13].

En el estudio realizado por Murihead y cols. [5] las dosis promedio del glucocorticoide en todos los grupos de edad excedía los 15 mg/m²/día y durante la etapa de lactancia era mayor a 20 mg/m²/día. En 1997, en un estudio realizado por Girgis y cols. [15] se demostró que los niños con HSC que recibieron dosis de 10-15 mg/m²/día presentaban una velocidad de crecimiento y densidad ósea dentro de lo normal. En base a esto, se sugiere que la talla baja puede ser influenciada por dosis altas de glucocorticoides, dado que estudios recientes han determinado que la producción de cortisol en sujetos sanos es menor de cómo se consideraba previamente, de 5 a 7 mg/m²/día [16].

Charmandari y cols. encontraron que durante la pubertad hay una mayor depuración y mayor volumen de distribución de cortisol total en comparación a los pacientes pre y postpúberes; pero no había diferencias en la vida media del cortisol total o libre. Todos los pacientes tenían HSC por deficiencia de 21-OH lasa, no había diferencias de farmacocinética entre los pacientes masculinos o femeninos, ni si el paciente tenía un control adecuado o no, pero la depuración del cortisol libre se encontraba aumentada en pacientes femeninos puberales [17].

Jaaskelainen y cols. [4] encontraron que la talla final en pacientes con HSC, tanto de inicio temprano como de inicio tardío, se reportó como baja: entre 156.4-162 cm en mujeres y entre 167.8-173.6 cm en hombres. Sin embargo, este estudio se realizó en una población holandesa, la cual es considerada como la más alta en Europa.

En el 2001 Hargitai y cols. revisaron una base de datos conocida como el Taller de Europa Central de Endocrinología Pediátrica (MEWPE), que consta de 598 pacientes con HSC provenientes de Austria, República Checa, Hungría, Eslovaquia y Eslovenia. Encontraron que la talla final en niños con variedad perdedora de sal (VPS) y variedad virilizante simple (VS) en niños fue de 166.47 cm (-1.55 DE) y en niñas fue de 156.93 cm (-1.25 DE). La talla final en el 33.2% de la población total estudiada se encontró por debajo de la percentila 3. Los niños con VS y VPS estuvieron aproximadamente 9 cm por debajo de la talla blanco familiar y en niñas se encontró diferencia en la desviación de la talla blanco, ya que para la VPS fue de -5.97 cm y para la VS fue de -5.36 cm [19].

En Francia, Pinto y cols. reportaron que las tallas finales de pacientes con HSC eran similares en la VPS (-2 ± 0.2 DE) y en la VS (-1.2 ± 0.4 DE), pero se encontraron por debajo de la talla blanco [20]. Bonfig y cols. realizaron un estudio en Alemania en el año 2007, y encontraron que la talla final en pacientes femeninos con HSC fue de 158.7 ± 6.3 cm (-1.0 ± 1 DE). Las tallas finales de las pacientes con VPS (160.3 ± 6.4 cm, -0.8 cm ± 0.9 DE) eran significativamente más altas que la pacientes con la VS (157.2 cm ± 5.9 cm, -1.3 ± 1.0 DE). Los pacientes masculinos obtuvieron una talla final de 169.8 cm ± 6.9 cm (-1.2 ± 1.0 DE) y no hubo diferencia estadística entre las tallas finales de las dos variedades de HSC (VPS: 170.5 ± 6.6 cm vs VS: 168 ± 7.2 cm; $p > 0.05$). Sin embargo, es importante considerar que los pacientes con VS tuvieron un mal control de la enfermedad, ya que tenían una edad ósea muy avanzada al inicio de la pubertad. Los pacientes que fueron tratados con dosis menores de 20 mg/m² de hidrocortisona al inicio de la pubertad fueron significativamente más altos que aquellos que recibieron más de 20 mg/m² de hidrocortisona, independientemente si el tratamiento fue a base de prednisona o hidrocortisona. Los niños con dosis altas de esteroide tuvieron un estirón

puberal deficiente: 12.8 ± 7.1 cm en niñas y de 17.4 ± 6.9 cm en niños, en comparación a su población de referencia (niñas: 20.3 ± 6.8 cm y niños 28.2 ± 8.2 cm) [21].

SUPRESIÓN DEL CRECIMIENTO SECUNDARIO A TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

Existe controversia acerca de cual es la dosis óptima de glucocorticoides (GC) que debe indicarse para sustitución fisiológica, ya que el cortisol endógeno tiene una variación característica diurna, presentando niveles altos durante la mañana y bajos durante la noche. No hay ninguna presentación farmacológica que puede semejar el ritmo fisiológico. La vida media de la hidrocortisona oral es muy corta, por lo que se requieren 2 a 3 dosis/día, lo que produce concentraciones suprafisiológicas de cortisol después de la administración y niveles muy bajos entre las mismas. Las preparaciones de acción prolongada como la dexametasona, no se utilizan en la población pediátrica debido a su alta capacidad para inhibir el crecimiento. La dosis, tipo de preparación del glucocorticoide y tiempo de exposición, tienen cierto grado de influencia sobre la supresión del crecimiento y no se requieren grandes cantidades de GC para obtener este efecto adverso; se ha documentado que dosis moderadas de prednisona ($3-5$ mg/m²/día) o hidrocortisona ($12-15$ mg/m²/día) pueden dañar el crecimiento, especialmente en niños prepúberes [22].

El cortisol facilita la síntesis de hormona de crecimiento (GH) a nivel de hipófisis alterando la afinidad y densidad de los receptores de la hormona liberadora de GH e interactuando con un elemento que responde al glucocorticoide en el gen de la GH. Por lo tanto, es esencial un nivel mínimo de cortisol para la síntesis normal de la GH, razón por lo cual los pacientes pueden tener deficiencia de GH secundaria a una pobre producción de la misma. Bajo condiciones de eucortisolismo, hay una síntesis apropiada de GH, adecuada producción de hormona liberadora de GH e influencia de somatostatina, dando como resultado la pulsatilidad característica de la GH. En el estado de hipercortisolismo, la producción de GH está estimulada dentro de la hipófisis pero la liberación pulsátil se encuentra alterada, probablemente por un aumento de la somatostatina hipotalámica. También existe una regulación a la baja de los receptores de ghrelina lo que resulta en una disminución en la producción de hormona liberadora de GH y una regulación a la alta de somatostatina. En el hipotálamo, el exceso de glucocorticoides aumenta la liberación de somatostatina e incrementa su acción en la hipófisis, por lo que una exposición prolongada o dosis altas de glucocorticoides disminuye la respuesta del somatotropo a la hormona liberadora de GH. Además, el exceso de glucocorticoides afecta a

cada elemento del eje GH- factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1); la administración a corto plazo de glucocorticoides estimula la secreción de GH e IGF-1; pero a largo plazo, dosis altas de glucocorticoides reduce la secreción y acción de la GH [22, 23]. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Efectos del exceso de glucocorticoides sobre el eje GH- IGF-1

Núcleo Arcuato	Regulación a la baja del receptor de ghrelina
Hipotálamo	Acción o liberación aumentada de somatostatina
Hipófisis	Respuesta suprimida del somatotropo a la Hormona liberadora de GH (GHRH)
Receptor GH	Disminución de la expresión del receptor Empalme a la isoforma inactiva truncada
IGF-1 e IGFbps	Inhibición de la expresión y secreción de IGF-1 Inhibición de la expresión del receptor de IGF-1 Sensibilidad alterada a IGF-1 Inhibición de IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-3, pero no a IGFBP-3

IGFBP- proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina. Cuadro tomado de Hochberg Z. *Horm Res* 2002;58(1): 33-38.

Paradójicamente, el exceso de glucocorticoides de administración exógena aumenta los niveles séricos de IGF-1. Sin embargo, al realizar estudios donde se mide la IGF-1 libre, los niveles disminuyen posterior a una dosis alta de glucocorticoides y a nivel celular el exceso de GC inhibe el RNAm de la IGF-1 inducida por GH en células hepáticas. En la placa de crecimiento, la acción de la IGF-1 esta modulada por la inhibición del RNAm y la liberación de IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-5 de condrocitos proliferantes. En osteoblastos de humano, la expresión del RNAm de IGFBP-1, IGFBP-3 e IGFBP-5 se encuentra inhibida por GC. La IGFBP-3 y la IGFBP-5 potencian la actividad de IGF-1 y la supresión de ambos factores de crecimiento disminuye la actividad de IGF-1 contribuyendo al efecto inhibitor de los glucocorticoides en la formación ósea [23]. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Efectos directos del exceso de glucocorticoides en la placa de crecimiento del cartílago y del hueso

<i>Cartílago</i>	↓ Expresión receptor GH ↓ Síntesis IGF-1 ↓ Proliferación de condrocitos ↓ Mineralización y colágeno de la matriz ↓ Proteoglicanos de la matriz ↓ Apoptosis de células hipertróficas ↓ Invasión vascular
<i>Hueso</i>	↓ Función osteoblástica ↓ Número osteoclastos ↓ Síntesis de IGF-1 ↓ Mineralización y colágeno de la matriz

Cuadro tomado de Hochberg Z. Horm Res 2002;58(1): 33-38.

El exceso de glucocorticoides tiene varios efectos directos sobre los elementos del hueso culminando en osteoporosis. Los glucocorticoides alteran la función de los osteoblastos, por lo que disminuye la formación de hueso nuevo; aumentan el número de osteoclastos así como su unión a la superficie ósea. Los glucocorticoides disminuyen también la síntesis de IGF-1 por los osteoblastos e inhiben la generación de colágeno de la matriz ósea y su mineralización. A nivel celular, la expresión de fosfatasa alcalina, osteocalcina, sintetasa hialuronano y colágeno tipo I disminuye a consecuencia del exceso de GC, lo que produce un volumen menor de hueso trabecular y menor contenido mineral óseo, sin embargo existe aumento de volumen del hueso cortical [22, 23].

A nivel muscular, el exceso de glucocorticoides tiene efectos catabólicos y anti-anabólicos sobre proteínas musculares. Los GC interfieren con la retención de nitrógeno y minerales necesarios para el crecimiento; el exceso de GC aumenta la energía que proviene del catabolismo proteico y disminuye la oxidación de lípidos. Dichas alteraciones producen los cambios característicos del habitus corporal que presentan los pacientes que reciben GC. Los GC también potencializan la muerte del miocito, al inhibir la señalización de IGF-1, lo que permite una apoptosis acelerada. También los glucocorticoides afectan el metabolismo del calcio, interfieren con la acción de la vitamina D sobre la absorción intestinal del calcio y con la reabsorción de calcio a nivel renal, lo que lleva a un hiperparatiroidismo secundario, afectando la placa de crecimiento del cartílago y el hueso adyacente. A pesar de estos cambios, los niveles y la función de la vitamina D se conserva durante el tratamiento con glucocorticoides y normalmente con suplemento de vitamina D hay mejoría en la absorción del calcio en pacientes con terapia a base de glucocorticoides [22, 23].

TRATAMIENTO

La mayoría de los pediatras endocrinólogos prefieren el uso exclusivo de hidrocortisona en el tratamiento de los pacientes con HSC. La hidrocortisona tiene un menor efecto supresor en el crecimiento, aunque algunos autores han establecido que se obtiene el mismo beneficio con preparaciones de acción prolongada como la dexametasona, ya que ofrece una mayor supresión continua de los andrógenos adrenales a diferencia de la cortisona o hidrocortisona [7, 24]. Rivkees y cols. [25] evaluaron un grupo de pacientes con HSC VS manejados con dexametasona y encontraron que la mayoría de los pacientes tenían buen control con una dosis única por la mañana de 0.24 a 0.33 mg/m²/día (promedio 0.27± 0.1 mg/m²/día). Solo 2 pacientes requirieron 0.44± 0.71 mg/m²/día, divididos en dos dosis, 2/3 en la mañana y 1/3 por la noche. La mayoría de sus pacientes tenían una predicción de talla o alcanzaron una talla final + 0.5 DE y + 1.0 DE en comparación con la talla adulta normal. Al comparar las dosis diarias de hidrocortisona y dexametasona, encontraron que la dexametasona era 70 veces más potente que la hidrocortisona en suprimir la producción de andrógenos adrenales. Esta potencia contrasta con lo que está descrito acerca de que la dexametasona es 30 veces más potente [26].

Bonfig y cols. [21] y Miller y cols. [14] observaron en dos estudios independientes, que los pacientes manejados con hidrocortisona eran más altos que aquellos manejados con prednisona. Sin embargo, las dosis de prednisona fueron más altas que las dosis utilizadas con hidrocortisona, esto en base a la equivalencia con el cortisol. Punthakee y cols. documentaron que la a DE de la VC se encontraba en el límite normal inferior en pacientes tratados con hidrocortisona (-1.0± 1.4) y ésta disminuyó significativamente con el uso de prednisolona a -3.7± 1.2 DE. Sin embargo, este estudio se hizo en un periodo de 6 meses y en pacientes prepúberes, dichos autores observaron que la equivalencia de la prednisolona es de 15:1 con el cortisol, en base al efecto supresor del crecimiento, a diferencia de lo que se tiene reportado en la literatura que es de 5:1 [27].

Está descrito que el análogo de hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) es útil como tratamiento para suprimir la pubertad precoz, que resulta de la estimulación crónica de andrógenos adrenales sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Sin embargo, está descrito que el uso del aGnRH se acompaña de una desaceleración concomitante de la VC, por lo que se recomienda tratamiento con hormona de crecimiento (GH) para contrarrestar el efecto supresor del crecimiento de los glucocorticoides y del aGnRH, para mejorar el pronóstico de talla final. [28, 29] Quintos y cols. realizaron un estudio donde administraron GH como

monoterapia a pacientes prepúberes o en combinación con aGnRH en pacientes puberales con HSC. La dosis de somatotropina fue 0.3 mg/Kg/semana, administrada por vía subcutánea durante 7 días/semana y todos los pacientes puberales fueron tratados con acetato de leuprolide (aGnRH) a una dosis de 300 µg/Kg cada 28 días. Dichos autores reportaron que el tratamiento con GH sola o en combinación con el aGnRH mejoraba la VC y la talla proyectada [28]. Lin Su y cols. utilizaron las mismas dosis que Quintos y cols. e iniciaron el manejo con acetato de leuprolide una vez que se había corroborado el diagnóstico de pubertad precoz. Los pacientes obtuvieron una ganancia de talla de 7.3 cm (rango 0- 16.3 cm) al finalizar el tratamiento [30].

Se han propuesto otros tratamientos como bloqueadores periféricos de andrógenos (flutamida) e inhibidores de convertidores de andrógeno a estrógeno (testolactona), junto con una dosis baja de cortisol (8 mg/m²/día) en el tratamiento de pacientes con HSC. En el caso de estos medicamentos, no se conocen los efectos secundarios de una exposición prolongada y además se han reportado casos de hepatotoxicidad [31].

Otra opción terapéutica en pacientes de difícil control, es la adrenalectomía que elimina el problema de la sobreproducción hormonal, más no la dificultad de dar una dosis adecuada de sustitución con glucocorticoides [31].

JUSTIFICACION

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de tercer nivel de atención y un centro de referencia a nivel nacional de pacientes con HSC. Actualmente no se han realizado estudios en población mexicana que evalúen la talla final en estos pacientes. Dentro de los factores que influyen en la talla final de estos pacientes, se han descrito las dosis altas de esteroides empleadas durante el primer año de vida y el inicio de la pubertad, las cuales pueden tener efectos sobre la placa del cartílago de crecimiento y el hueso, ocasionando alteraciones en la VC y un efecto negativo en la talla final. Consideramos importante conocer la talla final de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y evaluar si existe asociación entre la dosis de glucocorticoides empleada en los picos de máxima VC y la talla final. El conocimiento de estos aspectos nos permitirá conocer la evolución de nuestros pacientes y su pronóstico final de talla y evaluar si este se relaciona con las dosis de esteroide que reciben.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la talla final en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en un hospital de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar si existe asociación entre la dosis de esteroide empleada durante el primer año de vida, inicio de la pubertad y talla al inicio de la pubertad con la talla final en pacientes con HSC.

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio longitudinal, descriptivo y retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa.
- Mujeres en estadio III de Tanner y hombres en estadio IV de Tanner.
- Pacientes con núcleos de crecimiento cerrados.
- Fecha de ingreso a la institución del 1º de enero 1997 a 31 de diciembre del 2007.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita diferente a deficiencia por 21 hidroxilasa.
- Otras enfermedades concomitantes que pudieran afectar el crecimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no continuaron el control en el hospital.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

- Edad: años cumplidos al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición: continua.

- Sexo: determinado mediante estudio citogenético (cariotipo).

Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal, dicotómica.

- Variedad de Hiperplasia Suprarrenal Congénita: variedad perdedora de sal o virilizante simple.

Tipo de variable: cualitativa Escala de medición: nominal, dicotómica.

- Dosis de glucocorticoide: en base a cortisol $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$.

Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición: continua.

- Edad de inicio de pubertad: en años, determinado en niñas con Tanner mamario II y en niños con volumen testicular $\geq 3 \text{ mL}$.

Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición: continua.

- Índice de masa corporal: relación de peso/talla determinada en Kg/m^2

Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición: continua.

- Talla blanco familiar: talla calculada a partir de las tallas de los padres, mediante la fórmula: talla materna + talla paterna $\pm 6.5 \text{ cm}$.

Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición: continua.

- Talla final: talla alcanzada al terminar la pubertad, determinada por VC menor a 1 cm/año , edad ósea 15 años en niñas o 16 años en niños.

Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición: continua.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, y retrospectivo el cual se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de enero de 1997 hasta diciembre del 2007 en el departamento de Endocrinología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias). Para evaluar la asociación entre la talla final de los pacientes con HSC y algunos factores que influyen en la misma, se realizó análisis de regresión lineal múltiple.

RESULTADOS

Se revisaron 110 expedientes de pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita que habían sido tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período del 1° de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre del 2007. Se incluyeron 14 pacientes que habían alcanzado la talla final y con expediente clínico completo, de los cuales 12 eran del sexo femenino y 2 del sexo masculino. En cuanto a la variedad de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21- hidroxilasa, 9 fueron variedad perdedora de sal (VPS) y 5 variedad virilizante simple (VS). La edad al diagnóstico fue de 0.05 años (18 días) para la VPS y 6 años para la VS ya que se diagnosticaron posterior a un cuadro de pseudopubertad precoz. En la tabla 1 se describen algunas características de los pacientes como edad, peso, talla e índice de masa corporal al momento de alcanzar la talla final. Es importante mencionar que las mujeres como grupo presentan un IMC que se encuentra por arriba de la p85 de acuerdo a la edad, según las tablas de los CDC 2000, lo cual nos indica que se encuentran con sobrepeso. La percentila de talla/edad de los pacientes con HSC se encuentra por debajo de la p3, lo cual elabora el diagnóstico de talla baja. La talla se encuentra más afectada en el sexo masculino, los cuales se encontraron en la percentila 0.1, comparados con las mujeres que se encontraron en la percentila 6.3 (Tabla 1).

En cuanto al tratamiento la mayoría de los pacientes con HSC VPS recibieron tratamiento a base de prednisona en un 77.8%, con prednisolona y dexametasona un 44.4% y por último el 33.3% fueron tratados con acetato de hidrocortisona. En cambio, los pacientes con HSC VS, el 80% fueron tratados principalmente con prednisona y prednisolona y 40% fueron tratados con dexametasona y acetato de hidrocortisona (Gráfica 1). En 2 pacientes el manejo farmacológico fue con 2 esteroides en un mismo momento, en cambio hubo otros pacientes que recibieron diferentes esquemas a lo largo de su tratamiento.

La dosis cortisol en base a diferentes fármacos, que recibieron los pacientes durante el primer año de vida fue de 11.57 mg/m²/día (0-27 mg/m²/día), pero los pacientes con HSC VPS recibieron 16 mg/m²/día (12.5- 27.1 mg/m²/día) a diferencia de los pacientes con HSC VS que no recibieron esteroide ya que todos fueron diagnosticados hasta los 6 años de edad. Esta dosis aumenta al inicio de la pubertad y los pacientes con HSC VPS recibieron 17 mg/m²/día (10-27.1 mg/m²/día), mientras que los pacientes con HSC VS 15 mg/m²/día (14.3- 15.7 mg/m²/día). La edad de inicio de la pubertad fue de 9.3 años en el total de los pacientes con HSC, sin embargo encontramos que los pacientes con la variedad virilizante simple inician la pubertad a edades más tempranas (6 años). El 57.1% de los pacientes presentaron una edad

ósea avanzada al iniciar la pubertad, esto fue más notorio en los niños con HSC VS ya que el 80% de ellos tenían una edad ósea adelantada vs. los pacientes con VPS donde solo el 50% de los pacientes tenía edad ósea avanzada. La ganancia de centímetros durante el estirón puberal fue de 17 cm en el total de pacientes con HSC, pero aquellos con VS tuvieron un mayor ganancia de talla (18.5 cm) que los pacientes con VPS (12.20 cm). (Tabla 2).

La talla final en el grupo de pacientes fue de 1.46 m, pero los pacientes con HSC VPS tuvieron una talla de 1.50 m (1.30-1.58 m) y los de variedad VS de 1.45 m (1.42-1.51 m). Este grupo de 14 pacientes se encontró 10 cm por debajo del carril familiar, ya que su talla final fue de 1.46 m y la TBF era de 1.56 m. El total de pacientes con HSC tuvo talla baja, tendiendo un puntaje z para la talla final de -2.05 ± 0.94 DE y se observó una mayor afectación en el grupo con HSC VS con un puntaje z de -2.1 ± 1.3 DE en comparación con los de VPS que fue de -1.5 ± 1.3 DE. Al analizar la influencia de algunos factores sobre la talla final de los pacientes con HSC, se encontró que la dosis de esteroide al inicio de la pubertad es el factor que tiene mayor impacto, al asociarse de forma negativa con el puntaje z de talla final ($p= 0.008$), sin embargo la dosis de esteroide que recibieron estos pacientes durante el primer año de vida, también se asoció de manera positiva con el puntaje z de la talla final ($p= 0.021$). (Tabla 3).

El patrón de crecimiento en las mujeres con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa presenta una disminución en la VC aproximadamente a los 8.5 años de edad la cual se mantiene hasta finalizar el crecimiento. (Gráfica 3).

En la tabla 4 se describen las características clínicas de los pacientes, la edad al diagnóstico, el tratamiento recibido, así como la talla final alcanzada en metros y en base al puntaje z.

DISCUSIÓN

La talla final en base al puntaje z fue similar a la descrita por varios autores (Manoli y cols., Eugster y cols., Pinto y cols.) [9, 7, 20], encontrándose en nuestra población un puntaje z de -2.04 ± 0.94 DE y en la literatura mundial se reporta de -1.0 a -2.0 DE, lo que corresponde 6-12 cm por debajo de la talla final promedio o de la talla blanco familiar. Esto es comparable al hallazgo en nuestro estudio donde los pacientes se situaron de 9-10 cm por debajo del carril familiar. En otras poblaciones se reportan tallas finales más altas en estos pacientes, como en Holanda (niñas de 156.4- 162 cm y niños de 167.8- 173.6 cm), Europa central (niñas 156.93 cm y niños 166.47 cm) y Alemania (niñas 158.7 ± 6.3 cm y niños 169.8 ± 6.9 cm) [10, 18, 19]. En nuestro grupo la talla final fue de 1.48 m (1.30-1.58 m) en niñas y en niños de 1.45 (1.44-1.46 m) es decir 8-13 cm por debajo de otras poblaciones en las niñas y de 22-25 cm en niños. Sin embargo, los estudios internacionales incluyen un mayor tamaño de muestra que el nuestro y además por cuestiones étnicas, raciales y/o ambientales, somos una población con una menor estatura, por lo cual no podemos realizar solo comparaciones en base a la talla final, si no que debemos tomar en cuenta el potencial genético de crecimiento de nuestra población para realizar inferencias sobre la talla final en estos pacientes.

En el análisis del patrón de crecimiento en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, encontramos que la dosis de glucocorticoide al inicio de la pubertad tiene una influencia negativa sobre la talla final. Bonfig [21] encontró una correlación negativa entre la talla y la dosis de glucocorticoide durante la pubertad ya que los pacientes tratados con > 20 mg/m²/día tuvieron una talla más baja ($r = -0.3$, $p < 0.05$). Stikkelbroeck encontró asociación entre la velocidad de crecimiento y las dosis de esteroides empleadas durante el primer año de vida, de los 8-10 años y de los 12-14 años, que corresponden a los picos de máxima velocidad de crecimiento en niños sanos [13]. Las dosis de glucocorticoides mayores a 20 mg/m²/día de cortisol, pueden afectar severamente el estirón puberal porque producen una elevación del tono de inhibición de la somatostatina a nivel de hipotálamo, bloqueando la secreción pulsátil de la GH de la hipófisis, misma que aumenta considerablemente durante la pubertad. Además se deben considerar los efectos de los esteroides a nivel óseo, como la disminución en la expresión de los receptores de GH y bloqueo de la acción de la IGF-1 a nivel hepático y del cartílago en la placa de crecimiento. Otro de los efectos adversos de las dosis elevadas de glucocorticoides es la disminución en la absorción intestinal de calcio, lo cual impide a largo plazo la mineralización del cartílago en la placa de crecimiento, propiciando osteoporosis y talla baja. También debemos considerar los cambios a nivel del metabolismo energético donde

aumenta el catabolismo proteico, disminuye la oxidación de lípidos e incrementa el acumulo de grasa produciendo obesidad [22, 23].

La dosis de cortisol que recibieron los pacientes al inicio de la pubertad es similar a la reportada a nivel mundial, 15.35 mg/m²/día (rango 10- 22.6 mg/m²/día) [12, 27]. Sin embargo, a diferencia de lo encontrado por Stikkelbroeck y cols., no encontramos que la dosis de glucocorticoide en el primer año de edad interfiera de forma negativa sobre la talla final. Esto coincide entonces con lo reportado por Manoli y cols., Cameron y cols. y Jaaskelainen y cols. [7, 8, 18].

Al igual que lo reportado en otras series [14, 21] los pacientes con la variedad VS tienen peor pronóstico de la talla final. Estos pacientes presentan manifestaciones más tardías, por lo que no reciben de manera temprana tratamiento supresor de la producción de andrógenos adrenales, presentan pubertad precoz y esto acelera la fusión de las epífisis. Al momento del diagnóstico presentan una edad ósea muy adelantada, hallazgo que también se demostró en nuestro estudio donde la edad ósea estaba avanzada en el 80% de estos pacientes al iniciar la pubertad. Aunque es importante enfatizar que en nuestro estudio, el grupo de pacientes con variedad VS tuvo una mayor ganancia de talla en comparación a la VPS (18.5 cm vs 12.20 cm), hallazgo que coincide con lo reportado por Manoli y cols., donde los pacientes con VPS tuvieron un estirón puberal de 18.25 cm y los VS de 25 cm [7, 21].

La edad de inicio de la pubertad en las niñas de nuestro estudio fue normal (iniciando a los 9.4 años). Esto coincide con lo encontrado por Bonfig y cols., donde reportan que las niñas iniciaban la pubertad a los 10.1 ± 1.7 años y por Stikkelbroeck y cols. quienes refieren que el inicio de la pubertad en las niñas fue a los 10.5 años (rango 8.5- 12.4 años). En nuestro estudio, solo contamos con 2 niños, ambos presentaron pubertad precoz (iniciaron la pubertad a los 6 años) y ambos tenían HSC VS, lo que coincide con los resultados de Manoli y cols. pero difiere de lo reportado por Bonfig y cols. Ellos encontraron que los pacientes con VS iniciaron la pubertad a los 9.8± 2.3 años. Manoli y cols. tampoco encontraron diferencia en la edad de inicio de la pubertad entre las dos variedades de HSC, a diferencia de nuestro estudio en el que los pacientes con VS inician la pubertad aproximadamente 3 años antes que los pacientes con VPS [7, 13, 21]. Sin embargo una de las limitantes de nuestro estudio, es el tamaño de muestra, ya que solamente se incluyeron 5 pacientes con la variedad VS.

Miller y cols. [27] y Bonfig y cols. [21], encontraron que los pacientes manejados con prednisona tenían una talla final menor que los que fueron manejados con hidrocortisona; en nuestro estudio, no analizamos si algún tipo de esteroide afecta más la talla, ya que la gran mayoría de los pacientes recibió un manejo que incluyó una combinación de fármacos, o bien se inició con un esteroide y en el transcurso del seguimiento fue sustituido por otro. Es

importante considerar realizar estudios prospectivos para analizar si alguno de los esteroides produce mayor afección de la talla final en los pacientes con HSC, ya que hasta el momento existen pocos datos al respecto. Rivkees y cols., obtuvieron buenos resultados al utilizar dexametasona con una dosis promedio de $0.27 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, ya que administra solo una vez al día, lo cual mejora la adherencia al tratamiento. Lo antes mencionado es importante debido a que nuestros resultados muestran que la dosis de esteroide durante la pubertad tiene gran influencia sobre la talla final, por lo que el lograr un mejor apego al tratamiento con menores dosis de esteroide pudiera mejorar el pronóstico de talla en pacientes con HSC.

CONCLUSIONES

Es un reto para los pediatras endocrinólogos tratar a los pacientes con HSC sin afectar su pronóstico de talla. El tratamiento ha sido el mismo, desde que Wilkins introdujo la cortisona como pilar del tratamiento de pacientes con HSC. El objetivo es sustituir el cortisol y reducir la producción excesiva de andrógenos, así como sus efectos adversos. La administración de una dosis apropiada de esteroide es de vital importancia en estos pacientes para asegurar una adecuada sustitución hormonal y disminuir los efectos adversos en el crecimiento. El tratamiento subóptimo con glucocorticoides ocasiona una producción excesiva de andrógenos y produce adelanto de edad ósea y una talla final baja. Las dosis altas de glucocorticoides también tienen efectos adversos sobre el crecimiento, además de que ocasionan obesidad troncal y osteoporosis.

Nuestros resultados son semejantes a lo reportado por otros autores, sin embargo debemos tratar de enfatizar la importancia de realizar un diagnóstico oportuno, especialmente de la variedad VS, ya que en estos pacientes el diagnóstico se realiza tardíamente y esto empeora el pronóstico de talla. El diagnóstico idealmente se debe realizar durante el período neonatal mediante el tamiz metabólico, con la finalidad de minimizar el diagnóstico tardío y sus consecuencias.

Un periodo crítico en el manejo de la HSC es la pubertad, como se ha demostrado en diversos estudios incluyendo el nuestro. Durante éste período existe una influencia negativa de las dosis altas de glucocorticoides sobre la talla final. Se ha documentado que la dosis debe ser menor de $20 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ para asegurar una adecuada VC y un efecto mínimo supresor sobre el crecimiento, considerando además que durante la pubertad hay alteraciones en la farmacocinética del cortisol (hay una mayor depuración y mayor volumen de distribución de cortisol total en comparación a los pacientes pre y postpúberes). Debido a esto último las mujeres en etapa puberal son más difíciles de controlar ya que pueden llegar a requerir más de 2 ó 3 dosis diarias de esteroide. Por lo que es indispensable tratar de establecer la dosis óptima de glucocorticoides que inhiba la sobreproducción de andrógenos, sin afectar el crecimiento.

Durante la realización del estudio hubo un gran número de pacientes que abandonaron el tratamiento por varios años o lo abandonaron por completo, además de que muchos pacientes

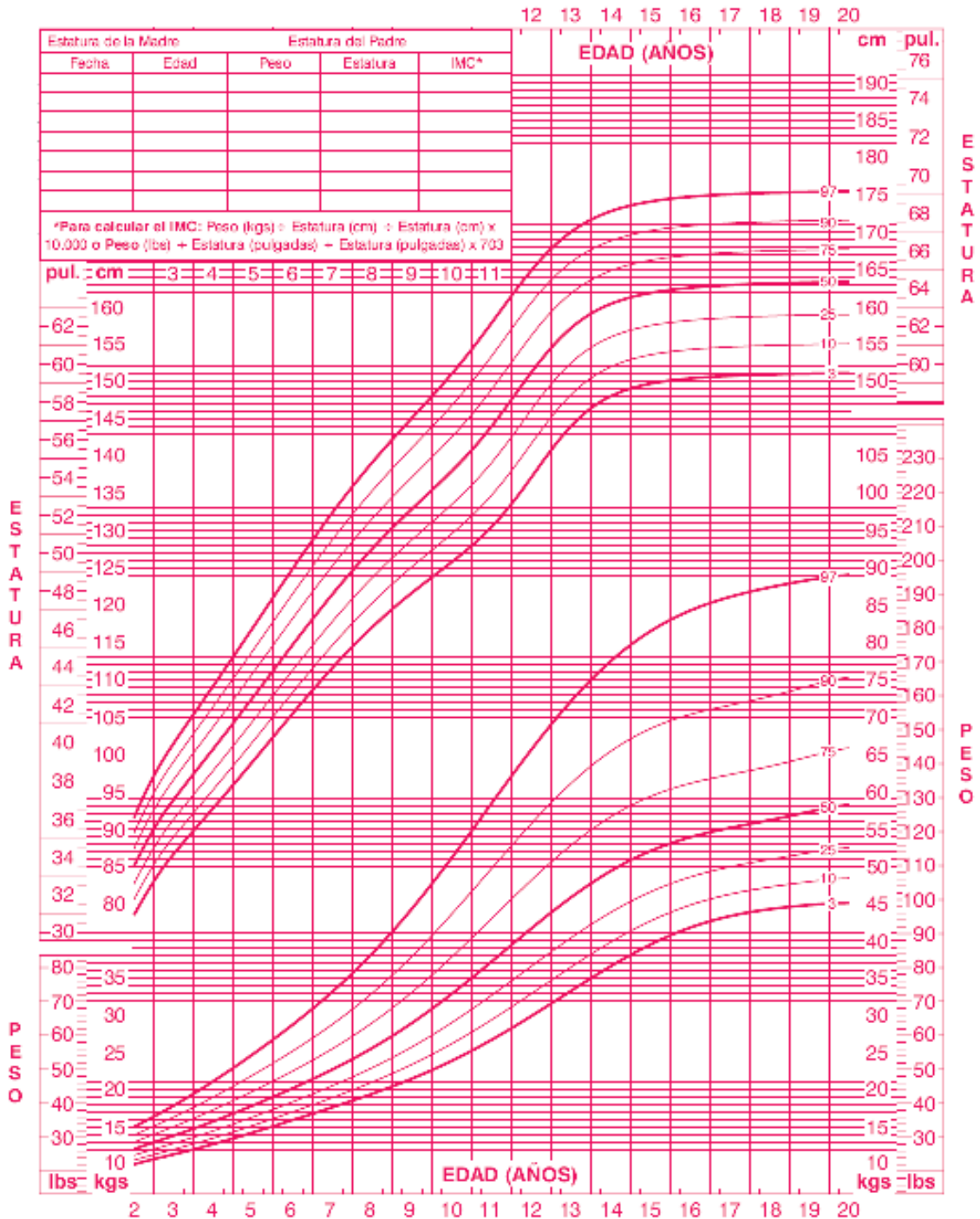
tenían mal apego al manejo (aunque esto último no fue analizado en nuestro estudio). Otra de las dificultades fue la ausencia de datos importantes en el expediente, tales como VC, edad ósea y apego al tratamiento, ya que estas últimas son variables que pueden influir en la talla final y deben ser analizadas para valorar su contribución a la talla baja en estos pacientes.

2 a 20 años: Niñas

Nombre _____

Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

de Archivo _____



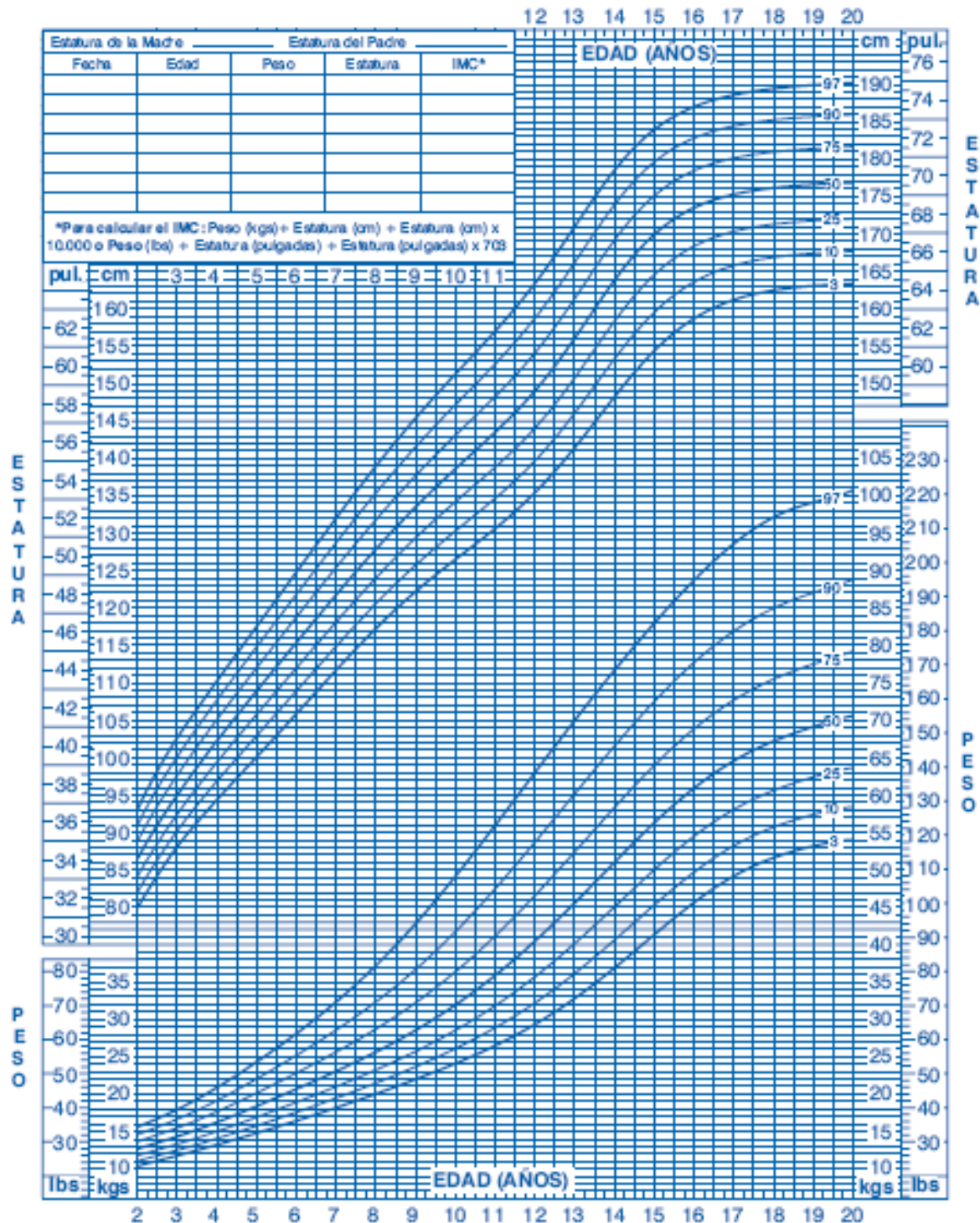
Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



2 a 20 años: Niños
 Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con HSC

	Total (n=14)	Femenino (n=12)	Masculino (n=2)
VPS / VS	9 / 5	8 / 4	0 / 2
Edad al diagnóstico (años)	0.13 (0.01-10.0)	0.05 (0.01- 10.0)	6.0 (6.0-6.3)
Edad (años)	16.2 (7.4- 20.1)	16.8 (7.4-20.1)	15.8 (14.8-16.8)
Peso (kgs)	54.0 (30.4-64.0)	56 (18.0-60.4)	51.3 (49.5-53.0)
Talla (m)	1.14 (1.30-1.58)	1.48 (1.30-1.58)	1.45 (1.44-1.46)
IMC kg/m2	25.3 (18.0-30.5)	25.5 (18.0-30.5)	24.3 (23.2-25.4)
Percentila de talla /edad	2.9 (0.01-85.1)	6.3 (0.1-85.1)	0.1 (0.01-0.2)
Percentila de IMC	88.1 (34.5-97.0)	88.0 (34.5-97.0)	83.5 (74.5-92.5)

Los datos están expresados en medianas (valor mínimo y máximo) y porcentajes
VPS Variedad perdedora de sal, **VS** variedad virilizante simple.

Gráfica 1. Tratamiento en pacientes con HSC

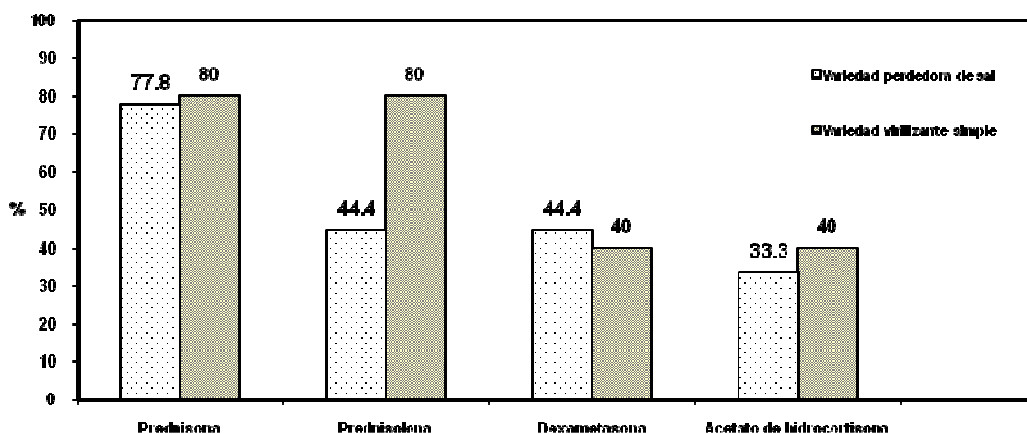


Tabla 2. Características de los pacientes con HSC relacionadas con la talla final

	Total (n=14)	VPS (n=9)	VS (n=5)
Dosis de esteroide el primer año de vida mg/m ² /día	11.57 (0-27.10)	16.0 (12.50-27.10)	-
Dosis de esteroide al inicio de la pubertad mg/m ² /día	15.35 (10.0-22.6)	17.00 (10.0-27.10)	15.0 (14.3-15.7)
Edad de inicio de la pubertad (años)	9.3 (5.5-13.0)	9.4 (5.8-13.0)	6.0 (5.5-9.3)
Edad ósea adelantada al inicio de la pubertad %	57.1	50.0	80.0
Talla al inicio de la pubertad (m)	1.36 (1.19-1.50)	1.38 (1.19-1.50)	1.28 (1.26-1.41)
Talla final (m)	1.46 (1.30-1.58)	1.50 (1.30-1.58)	1.45 (1.42-1.51)
Ganancia de talla en el estirón puberal (cm)	17.0 (1.0-29.0)	12.20 (5.5-23.5)	18.5 (1.0-29.0)
Talla blanco familiar (m)	1.56 (1.44-1.63)	1.59 (1.44-1.61)	1.55 (1.45-1.63)
Puntaje z- talla final	-2.04 ± 0.94	- 1.5 ± 1.3	- 2.1 ± 0.9

Los datos están expresados en medias ± desviación estándar, medianas (valor mínimo y máximo) y porcentajes.

Tabla 3. Modelo de la influencia de la dosis de esteroide y edad de inicio de la pubertad en la talla final de pacientes con HSC

Modelo	β	p	IC al 95%
Dosis de esteroide al inicio de la pubertad (mg/m ² /día)	-0.148	0.008	-0.237 - -0.059
Dosis de esteroide al primer año de vida (mg/m ² /día)	0.070	0.021	0.016 - 0.125
Talla al inicio de la pubertad (cm)	0.074	0.007	0.031 - 0.118
Constante	- 10.464	0.005	-16.138 - -4.791

Variable dependiente: puntaje z de talla para la edad.

Gráfica 3. Patrón de crecimiento en mujeres con HSC VPS

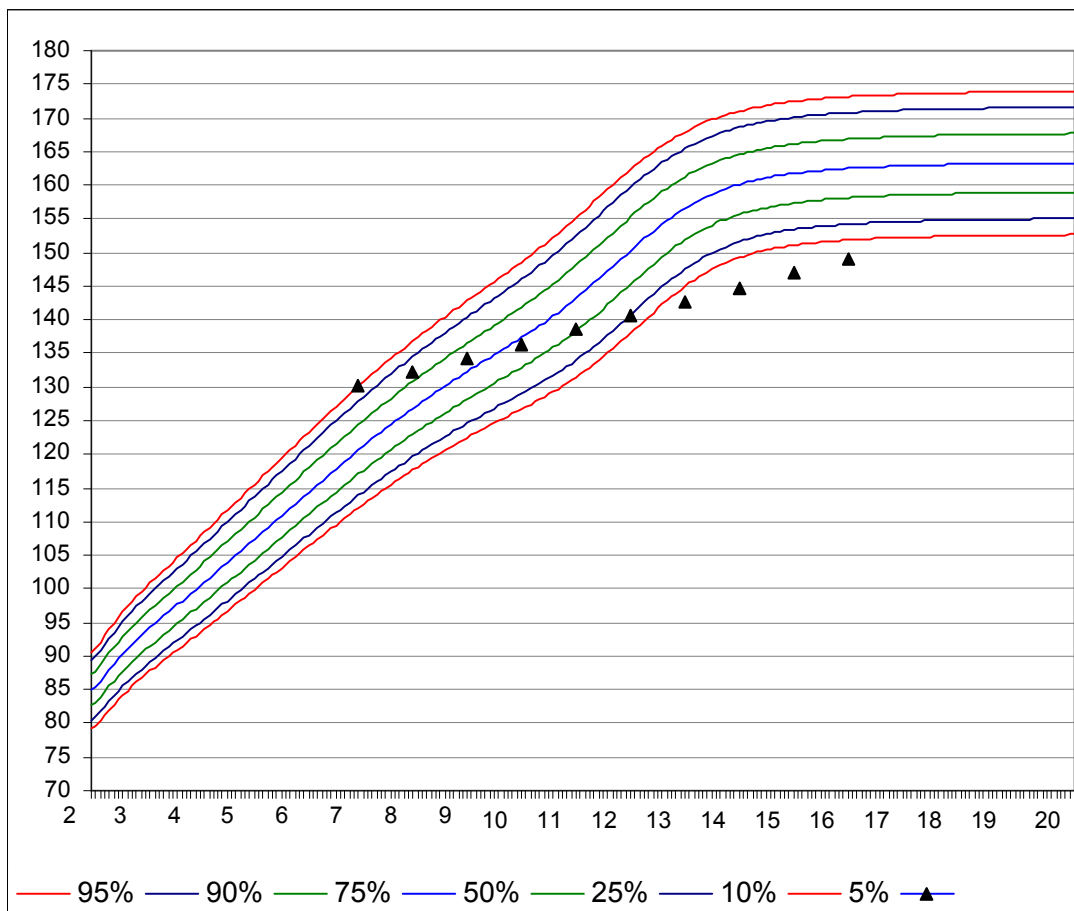


Tabla 4. Descripción de casos de pacientes con HSC y su talla fina

Paciente	Sexo	Variedad de HSC	Edad al diagnóstico	Tratamiento	Talla final (metros)	Puntaje z talla final
1	Femenino	VPS	15 días	PDN	1.53	-1.3
2	Femenino	VPS	8 días	PDN, DEXA	1.45	-2.8
3	Femenino	VPS	3 meses	PDN, DEXA	1.46	-2.7
4	Femenino	VS	3 años	PDN, DEXA	1.42	-2.3
5	Femenino	VPS	27 días	PDN, HC	1.55	-1.1
6	Femenino	VPS	9 días	PDN, PL, HC,	1.54	-1.3
7	Femenino	VPS	10 días	PDN, DEXA, HC, DEXA + HC, AD	1.57	-0.86
8	Femenino	VS	7.5 años	PL	1.58	-0.79
9	Femenino	VS	15 días	PDN, DEXA, HC, PL, PDN + DEXA	1.51	-1.9
10	Masculino	VS	6 años	PDN	1.46	-3.7
11	Femenino	VPS	3 días	PDN, DEXA, PL	1.42	-3.1
12	Masculino	VS	6 años	PL, HC	1.44	-2.9
13	Femenino	VS	2 meses	PDN, DEXA, PL	1.42	-1.9
14	Femenino	VPS	1 mes	PL	1.30	1.04

VPS=variedad perdedora de sal, VNC=variedad no clásica, PDN=prednisona, PL= prednisolona, DEXA= dexametasona, HC = acetato de hidrocortisona, AD= adrenalectomía bilateral

REFERENCIAS

1. Speiser P., *et al.* **Congenital Adrenal Hyperplasia.** N Engl J Med 2003; 349: 776-88.
2. White P., Speiser P. **Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21- Hydroxylase Deficiency.** Endocrine Rev 2000;21(3): 245- 291.
3. Merke P., Bornstein S. **Congenital Adrenal Hyperplasia.** Lancet 2005;365: 2125-2136.
4. Jaaskelainen J, Voutilainen R. **Growth of patients with 21- hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.** Pediatrics Research 1997; 41: 30-33.
5. Murihead S., Sellers E., *et al.* **Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia.** J Pediatr 2002;141: 247-252.
6. Silva IN, Kater CE, *et al.* **Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia.** Arch Dis Child 1997; 77:214-218.
7. Manoli I, Kanaka- Gantenbein C, *et al.* **Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome.** Clin Endocrinol 2002;57:669-676.
8. Cameron FJ, Kaymacki B, *et al.* **Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia.** J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2238- 2243.
9. Eugster EA, DiMeglio L, *et al.* **Height outcome in congenital adrenal hiperplasia caused by 21- hydroxylase deficiency: a meta- analysis.** J Pediatr 2001;138:26-32.
10. Van der Kamp HJ., Otten BJ., *et al.* **Longitudinal analysis of growth and puberty in 21- hydroxylase deficiency patients.** Arch Dis Child 2002;87:139-144.
11. Boepple PA, Frisch LS, *et al.* **The Natural History of Autonomous Gonadal Function, Adrenarche and Central Puberty in Gonadotroin- independent Precocious Puberty.** J Clin Endocrinol Metab 75: 1550- 1555.
12. Claahsen-van der Grinten H. *et al.* **Absence of Increased Height Velocity in the First Year of Life in Untreated Children with Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia.** J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1205-1209.
13. Nike M, Stikkelbroeck AE, *et al.* **Growth Inhibition by Glucocorticoid Treatment in Salt Wasting 21- Hydroxylase Deficiency: In Early Infancy and (Pre) Puberty.** J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(8):3525-3530.
14. Miller R, Rodovick S. **Does treatment of childhood congenital adrenal hyperplasia with prednisone adversely affect final height?** Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3(9): 626-627.

15. Girgis R, Winter JS. **The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia.** J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3926-3929.
16. Linder BL, Esteban NV, *et al.* **Cortisol production rate in childhood and adolescence.** J Pediatr 1990;117: 892- 896.
17. Charmandari E, Hindmarsh P, *et al.* **Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: Alterations in Cortisol Pharmacokinetics at Puberty.** J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 2701-2708.
18. Schwartz R. **Back to basics: Early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia.** J Pediatr 2001; 138(1):3-5.
19. Hargitai G, Sóloym J, *et al.* **Growth Patterns and Final Height in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classical 21- Hydroxylase Deficiency.** Horm Res 2001;55:161-171.
20. Pinto G, Tardy C, *et al.* **Follow-Up of 68 Children with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21- Hydroxylase Deficiency: Relevance of Genotype of Management.** J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6):2624- 2633.
21. Bonfig W, Bechtold S, *et al.* **Reduced Final Height Outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia under Prednisone Treatment: Deceleration of Growth Velocity during Puberty.** J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(5):1635- 1639.
22. Allen B. **Growth Suppression by Glucocorticoid Therapy.** Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25(3): 699- 717.
23. Hochberg Z. **Mechanisms of Steroid Impairment of Growth.** Horm Res 2002;58(suppl 1):33-38.
24. Young MC, Hughes IA. **Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia.** Arch Dis Child 1990;65: 312-324.
25. Rivkees S, Crawford J. **Dexamethasone Treatment of Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia: The Ability to Achieve Normal Growth.** Pediatrics 2000;106:767-773.
26. Kronenberg. **Williams Textbook of Endocrinology.** Estados Unidos, Saunders, 2008.
27. Punthakee Z, Legault L, *et al.* **Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency.** J Pediatr 2003;143: 402.405.
28. Quintos JB, Vogiatzi MG, *et al.* **Growth Hormone Therapy Alone or in Combination with Gonadotropin- Releasing Hormone Analog Therapy to Improve the Height Deficit in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia.** J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(4):1511-1517.

29. Soliman AT, Al Lamki, *et al.* **Congenital Adrenal Hyperplasia Complicated by Central Precocious Puberty: Linear growth during Infancy and Treatment with Gonadotropin-releasing hormone analog.** *Metabolism* 1997;46: 513-517.
30. Lin-Su K, Vogiatzi MG, *et al.* **Treatment with Growth Hormone and Luteinizing Hormone Releasing Hormone Analog Improves Final Adult Height in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3318- 3325.
31. Migeon C, Wisniewski A. **Congenital Adrenal Hyperplasia Owing to 21-Hydroxylase Deficiency Growth, Development, and Therapeutic Considerations.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):193-206.