

**VERSION FINAL**

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA:  
UNA GUIA PARA LOS PADRES**

**C. Y. Hsu & Scott A. Rivkees, MD**

srivkees@ufl.edu

**Traducción al Español**

Dr. Raúl Calzada León

Jefe del Servicio de Endocrinología

Instituto Nacional de Pediatría

México, D. F. México

raulcalzada@yahoo.com

### **AVISO**

Este libro tiene como única finalidad informar y facilitar la educación del paciente con HSC y su familia, y de ninguna manera pretende remplazar el consejo y las enseñanzas de su médico personal.

Los lectores deben considerar que la expresión clínica de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) puede ser muy diferente entre distintas personas afectadas por la enfermedad y que los profesionales involucrados en su diagnóstico y manejo pueden tener experiencias y opiniones diferentes a los conceptos vertidos en este libro.

También hay que considerar que los parámetros de tratamiento y vigilancia de la HSC se encuentran en constante cambio.

Es responsabilidad del médico tratante, basado en su experiencia y conocimientos, determinar el mejor tratamiento para cada paciente, incluyendo los ajustes a la dosis de cada medicamento.

Ni los autores ni los editores asumen ninguna responsabilidad por cualquier lesión y/o daño a personas ni a propiedades que se originen a partir de esta publicación, ni pueden ser invocados como responsables por ningún error ni omisión.

# *Tabla de Contenido*

---

## **PROLOGO**

John D. Crawford, MD

## **INTRODUCCION**

Scott A. Rivkees, MD

## **PROLOGO: HISTORIA DE UNA MADRE**

C. Y. Hsu

## **CAPITULO 1: QUE ES LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA?**

### **EL SISTEMA ENDOCRINO**

Hormonas y enzimas

La glándula adrenal

### **LA CORTEZA ADRENAL**

Zona Glomerular

Zona Fascicular

Zona Reticular

### **EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS (HPA)**

Producción normal de cortisol

Producción normal de aldosterona

¿Qué pasa en la HSC?

### **LOS PROBLEMAS QUE RESULTAN DE LA HSC**

Falta de aldosterona

Falta de cortisol

La producción excesiva de andrógenos

Los principios básicos del tratamiento de la HSC

### **LOS TIPOS MÁS COMUNES DE HSC**

Deficiencia de 21-hidroxilasa

Deficiencia de 11-Beta hidroxilasa

Deficiencia de 3-Beta deshidrogenasa

OTROS TRASTORNOS DE LA GLANDULA ADRENAL

PRONOSTICO A LARGO PLAZO PARA PACIENTES CON HSC

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

## **CAPITULO 2: LA HERENCIA DE LA HSC**

CROMOSOMAS, GENES Y DNA

MUTACIONES: Cuando los genes están equivocados  
Las diferentes formas en que los genes pueden mutar

DEFECTOS EN LOS GENES ENCONTRADOS EN HSC  
Defectos encontrados en deficiencia de 21-hidroxilasa  
Defectos encontrados en otros tipos de HSC

COMO SE HEREDA LA HSC

- Cromosomas sexuales vs. autosómicos
- Herencia dominante vs. recesiva
- Afectados, portadores y no afectados en HSC
- Correlaciones genotipo/fenotipo en HSC
- Posibilidades de que su hijo tenga HSC
  - Cuando ambos padres son portadores
  - Cuando un padre tiene HSC y el otro es portador
  - Cuando un padre tiene HSC y el otro no está afectado
  - Cuando ambos padres tienen HSC

PRUEBAS GENETICAS PARA HSC

- Cómo se llevan a cabo las pruebas genéticas
- Limitaciones del análisis genético
- Relación con HLA

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

## **CAPITULO 3: RECONOCIMIENTO DE SINTOMAS DE HSC**

FORMA PERDEDORA DE SAL

Crisis adrenal temprana y sus consecuencias  
Síntomas en el recién nacido y en el lactante  
Genitales ambiguos

FORMA VIRILIZANTE SIMPLE

Síntomas en el recién nacido y en el lactante  
Signos en niños mayores

FORMA DE INICIO TARDIO

Signos en la infancia  
Signos en adolescentes y en adultos  
HSC tardía y síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ)

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

**CAPITULO 4: PRUEBAS USADAS PARA EL DIAGNOSTICO DE  
HSC**

COMO SE HACE EL DIAGNOSTICO DE HSC

Diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa  
Diagnóstico de deficiencia de 11-hidroxilasa  
Diagnóstico de deficiencia de 3-beta hidroxisteroide  
deshidrogenasa

PRUEBA DE ESTIMULACION CON ACTH

TAMIZ NEONATAL

Búsqueda de HSC  
El propósito del escrutinio neonatal para HSC  
Interpretación de los resultados del escrutinio  
Qué hacer cuando hay un resultado anormal

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

**CAPITULO 5: TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES EN  
PACIENTES CON HSC**

BASES DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES PARA  
HSC

Retos del tratamiento con glucocorticoides  
Supresión de la secreción de ACTH  
¿Cuánto medicamento se necesita?  
Tabletas vs. Líquidos

#### GLUCOCORTICOIDES USADOS EN EL TRATAMIENTO DE HSC

Hidrocortisona  
    Diseño de la dosis típica de hidrocortisona  
    Presentaciones accesibles de hidrocortisona  
Prednisona  
    Diseño de la dosis típica de prednisona  
    Presentaciones accesibles de prednisona  
Dexametasona  
    Diseño de la dosis típica de dexametasona  
    Presentaciones accesibles de dexametasona

#### EFFECTOS COLATERALES A LARGO PLAZO DE LOS GLUCOCORTICOIDES

#### DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

#### **CAPITULO 6: VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES EN HSC**

#### VIGILANCIA DEL CRECIMIENTO Y LA MADURACION EN HSC

Crecimiento normal  
    Maduración temprana  
    Crecimiento durante la pubertad  
Crecimiento e HSC

#### LA IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO REGULAR

El Doctor de su hijo  
Qué esperar de las visitas al consultorio  
Signos de dosis excesiva de glucocorticoides  
Signos de dosis insuficiente de glucocorticoides  
Signos de pubertad  
Vigilancia de la presión arterial

#### LA UTILIDAD DE LA EDAD OSEA

¿Qué es la edad ósea?  
Edad ósea en HSC  
Edad ósea para la predicción de estatura

¿Quién debe interpretar los estudios de rayos X para edad ósea?

#### VIGILANCIA DE LOS NIVELES HORMONALES

Pruebas de sangre

Hormonas a medir en sangre

Momento del día para determinar hormonas

Análisis de los resultados

Unidades de medición

Pruebas en orina

Hormonas a medir en orina

Análisis de los resultados

Realización de colección de orina durante 24 horas

Pruebas en papel filtro (gota de sangre)

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

#### **CAPITULO 7: TRATAMIENTO CON MINERALOCORTICOIDES Y VIGILANCIA DEL PACIENTE CON HSC**

##### BALANCE DE AGUA Y ELECTROLITOS EN EL CUERPO

La importancia del sodio

Producción normal de aldosterona

##### QUE PASA EN LA HSC

Pobre circulación de sangre

Alteraciones en el balance de electrolitos

Hiponatremia (Sodio bajo en la sangre)

Hiperkalemia (Potasio alto en la sangre)

##### TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE MINERALOCORTICOIDES EN HSC

Dosis de *Florinef*<sup>®</sup>

Suplementación con sodio

##### VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO CON MINERALOCORTICOIDES

Presión arterial

Renina

Electrolitos

Efectos de la deficiencia de mineralocorticoides en el manejo con  
glucocorticoides

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

**CAPITULO 8: OTROS MEDICAMENTOS USADOS EN EL  
TRATAMIENTO DE HSC**

AGONISTAS DE GNRH PARA EL TRATAMIENTO DE PUBERTAD  
PRECOZ

Pubertad verdadera vs. pseudopubertad

Pubertad precoz en HSC

Cómo detienen la pubertad los agonistas de GnRH

Cómo se diagnostica la pubertad

Agonistas de GnRH usados para el tratamiento de pubertad precoz

Efectos colaterales del tratamiento

DROGAS EXPERIMENTALES Y ESTUDIOS

Adrenalectomía

Anti-andrógenos

Inhibidores de aromatasa

Hormona de crecimiento

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

**CAPITULO 9: MANEJO DURANTE DÍAS DE ESTRES Y  
ENFERMEDAD**

EL PROBLEMA DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL EN HSC

¿Qué es una crisis adrenal?

La necesidad de utilizar dosis de estrés

ADMINISTRACION ORAL DE DOSIS DE ESTRES

Fiebre en HSC

Dosis de estrés con hidrocortisona

Dosis de estrés con prednisona

Dosis de estrés con dexametasona

Medicamentos para la fiebre que no requieren receta y la  
necesidad de líquidos adicionales, azúcar y sal

Qué hacer cuando se vomita el medicamento administrado por vía  
oral



## ADMINISTRACION DE HIDROCORTISONA PARENTERAL

Signos de alarma de la crisis adrenal

Qué buscar después de administrar la inyección

¿Qué es el *Solu-Cortef*<sup>®</sup>?

¿Cuánto *Solu-Cortef*<sup>®</sup>?

¿Dónde administrar *Solu-Cortef*<sup>®</sup>?

Otros esteroides inyectables

## ACUDIR A LA SALA DE URGENCIAS

Qué esperar en el hospital

## DOSIS DE ESTRES DURANTE LA CIRUGIA

## BIENESTAR Y SEGURIDAD

Datos de alerta

Hablando con los otros sobre HSC

Su hijo con HSC

La escuela y otros sitios de cuidado para niños

## DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

## **CAPITULO 10: PLASTIA QUIRURGICA EN NIÑAS CON HSC**

### GÉNERO FEMENINO

### PROBLEMAS ANATOMICOS EN NIÑAS CON HSC

### EL UROLOGO PEDIATRICO

Qué esperar en la primera visita

Estudios necesarios

Discusión de las opciones de tratamiento

### PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS QUIRURGICAS

Clitoroplastía

Labioplastía

Vaginoplastía

Vaginoplastía retrógrada

Colgajo para vaginoplastía

Movilización urogenital total

Vaginoplastía con conformador vaginal

### PREPARACIÓN PARA LA CIRUGIA

MOMENTO DE LA CIRUGIA

RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA

- Complicaciones generales
- Pérdida de sangre
- Infección
- Estenosis vaginal
- Pérdida de sensibilidad en el clítoris

OTRAS OPCIONES A CONSIDERAR

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

**CAPITULO 11: TRATAMIENTO PRENATAL PARA HSC**

FORMACIÓN DE GENITALES EN EL EMBRIÓN

TRATAMIENTO CON DEXAMETASONA

- Momento del tratamiento
- ¿Cuánta dexametasona se necesita?

EFFECTOS COLATERALES DEL TRATAMIENTO PRENATAL

- Efectos en el producto
- Efectos en la madre

PRUEBAS EN EL FETO (Biopsia de vellocidades coriónicas)

- Amniocentesis

PLANEANDO CON ANTICIPACION EL SIGUIENTE EMBARAZO

DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

**EPILOGO**

C. Y. Hsu

**APENDICE**

RECURSOS DE LOS PACIENTES  
INSTRUCCIONES PARA LA ESCUELA Y OTROS  
CUIDADORES  
GUIAS DE TRATAMIENTO DE ESTRES EN EL HOSPITAL  
CARTA PARA AEROLINEAS Y PERSONAL DE SEGURIDAD  
ESQUEMAS DE MEDICACION DE EMERGENCIA Y  
NUMEROS TELEFONICOS  
DERECHOS DE LOS PADRES DE ACUERDO A LA SECCION  
504  
GRAFICAS DE CRECIMIENTO  
Varones del nacimiento a los 36 meses  
Varones de los 2 a los 20 años  
Mujeres del nacimiento a los 36 meses  
Mujeres de los 2 a los 20 años

**GLOSARIO**

**LECTURAS RECOMENDADAS**

**INDICE**

**SOBRE LOS AUTOPRES**

C. Y. Hsu  
Scott A. Rivkees, MD

# *Introducción*

---

*Por el Dr. Scott A. Rivkees*

**EN** mi experiencia como Endocrinólogo Pediátrico, me he encontrado con pocas condiciones tan complicadas como la HSC. La HSC puede ser un padecimiento que requiere tratamiento de por vida que inicia con un recién nacido extremadamente enfermo, conectado a soluciones intravenosas en una unidad de cuidados intensivos, con los padres enormemente angustiados y orando por la vida de su bebé. También es frecuente que haya errores en la asignación del género, ya que debido a las modificaciones que se pueden producir en los genitales, el médico que atiende el parto no puede decirles a los padres con certeza si se trata de un varón o de una mujer.

La HSC también puede pasar desapercibida por muchos años, como sucedió con el hijo de mi coautora, quien no fue diagnosticado hasta que tenía 6 años y medio años de edad.

Cuando la enfermedad tiene una severidad moderada y es reconocida hasta la infancia, representa un choque para los padres enfrentarse al hecho de que su hijo, a quien creían perfectamente sano, presenta una enfermedad que puede influir en su desarrollo físico, lo hace más vulnerable a infecciones comunes y requiere que tome medicamentos por el resto de su vida.

Esto hace que la HSC no sea sólo un problema médico, sino una condición que hace a los padres más vulnerables y deseosos de tener más información sobre ella.

La HSC es una condición difícil no solo para los padres y el paciente, sino también para el médico que los trata. Debido a que no es una enfermedad frecuente, la mayoría de los Pediatras y médicos generales nunca ha atendido a un niño con esta entidad, y por lo tanto, cuando se enfrentan a un niño que la presenta, también se encuentran ávidos de información.

La HSC puede retar la capacidad y destreza del más experimentado de los Endocrinólogos Pediátrico, ya que si bien algunos niños son fáciles de tratar y controlar, otros presentan problemas, particularmente cuando el uso de glucocorticoides les produce aumento de peso que dificulta la dosificación adecuada, o cuando a pesar de un control aparentemente adecuado presentan una maduración acelerada e inician tempranamente su proceso de pubertad.

El tratamiento médico para HSC se conoce desde hace más de 15 años, pero aún ahora nos seguimos preguntando si existirán opciones de

manejo más adecuadas, por lo que es posible que haya variaciones pequeñas en la forma de definir el más adecuado entre un centro de atención y otro e incluso entre dos o más médicos.

Como un reflejo de esta necesidad de saber más sobre la HSC, existen los “Comités de Consenso”, que se han generado para recomendar una forma estándar de iniciar el tratamiento y la vigilancia de los pacientes. A pesar de ello, si los padres de un paciente le hacen preguntas a más de un médico, frecuentemente obtendrán respuestas diferentes. Por ejemplo, algunos expertos recomiendan esteroides de vida media larga, en tanto que otros prefieren los de vida media corta; algunos médicos prefieren determinar niveles hormonales en sangre mientras que otros recomiendan utilizar la orina; algunos recomiendan hacer los exámenes de laboratorio antes de que el paciente ingiera la primera dosis del día en tanto que otros prefieren que la muestra de sangre se realice dos horas después de haber tomado el medicamento; algunos consideran que el tratamiento prenatal de una madre con riesgo de tener un niño con HSC debe hacerse de rutina, en tanto que otros consideran que este procedimiento aún está en fase experimental. Obtener una gama amplia de respuestas puede producir no sólo confusión sino frustración en los padres, haciéndolos sentir cada vez más preocupados por la falta de respuestas concordantes.

A pesar de todo ello, es importante enfatizar que en la actualidad los niños con HSC pueden evolucionar de manera adecuada y presentar una buena calidad de vida. Con la terapia de reemplazo de hormonas adrenales, los padres pueden prevenir crisis adrenales durante enfermedades agudas. Con la generalización del tamiz neonatal, la falta de detección y muerte de un neonato afectado es cada vez más rara, y además se evita que un niño con una enfermedad leve no sea reconocido tempranamente y se inicie su tratamiento de manera tardía, y aún en el caso de que exista pubertad precoz central, existe tratamiento para ésta.

Probablemente los médicos todavía no podamos contestar todas las preguntas, por la sencilla razón de que no sabemos todas las respuestas, pero la información de que disponemos en la actualidad hace que tengamos una comprensión casi total de la enfermedad y nos permite ayudar a que los niños con HSC tengan una vida completamente normal.

\*\*\*

La idea de realizar este libro empezó cuando mi coautora me convenció de que había muchas familias que requerían más información sobre la HSC, y que ésta fuera fácil de obtener sin tener, que acceder a literatura médica compleja, ya que las páginas de internet que suelen consultarse, están llenas de preguntas de padres y pacientes sobre

cuestiones básicas y de otras índoles importantes, probablemente porque éstos no saben a dónde acudir a solicitar respuestas. Por ello cuando Carol me presentó una lista de preguntas maravillosas, y me di cuenta de que había otros que necesitaban información, decidí que era tiempo de hacer un libro fácil de comprender sobre la HSC.

Este libro consta de once capítulos. Inicia con una visión general de la HSC y posteriormente se pasa a discutir aspectos genéticos, síntomas, diagnóstico, tratamiento con glucocorticoides, uso de mineralocorticoides, vigilancia del paciente, otros medicamentos que pueden ser usados, cobertura del estrés durante enfermedades intercurrentes, cirugía en niños con HSC, y tratamiento prenatal a través de la madre con dexametasona. Al final de cada capítulo damos respuesta a las preguntas más comunes de cada tema.

Estamos especialmente agradecidos al Dr. Dix Poppas y a la Dra. Rosalia Misseri por su contribución en el capítulo de restauración quirúrgica en niñas con HSC, ya que los padres que se tienen que enfrentar a decisiones difíciles, encontraran invaluable esta información.

En el apéndice, se pueden encontrar datos sobre grupos de ayuda para pacientes, recursos que ayudan a encontrar un médico calificado en su área, nombre de laboratorios que pueden realizar las pruebas genéticas, y organizaciones de las que se pueden obtener valiosas alertas médicas. También hay copias de gráficas de crecimiento y modelos de cartas que pueden enviarse a escuelas, mostrarse en salas de urgencias y a personal de seguridad de aviones, aeropuertos y aduanas y que explican la secuencia de acciones que se necesitan realizar en caso de que el niño se encuentre enfermo. Pretendemos que el glosario de términos sea fácil de utilizar y al final se agrega una lista de lecturas útiles.

Al preparar este libro siempre hemos tenido en mente la información que los padres y los pacientes requieren, así como expresarla en términos fáciles de comprender como lo merecen éstos, aunque como el título refleja, nuestra prioridad son los pacientes Pediátricos, por lo que estamos conscientes de que no se resolverán todas las preguntas de pacientes adultos.

Además debemos enfatizar que este NO ES un manual para tratar a los pacientes o para modificar el manejo de su hijo sin consultar con su médico tratante. Nuestra intención es que exista un diálogo más fácil y significativo con su médico y no imponer una forma particular de tratamiento. ***Por lo tanto, preguntas específicas sobre tratamiento, vigilancia y ajuste de la dosis de los medicamentos siempre deben ser consultadas con el Endocrinólogo Pediátrico responsable de cada paciente.***

\*\*\*

Finalmente quiero agradecer a los médicos y padres que han revisado el manuscrito y que nos han hecho llegar comentarios útiles. En especial quiero agradecer a mi coautora, C.Y. Hsu, por su enorme esfuerzo para trabajar en forma conjunta conmigo. En el proceso ella pudo aprender mucho sobre HSC, pero me indujo a su vez a incluir muchos conceptos que a lo mejor yo no consideraba tan importantes, y me enseñó mucho sobre el impacto que la enfermedad tiene sobre el paciente y sus padres. Esperamos que este trabajo sea útil para que se entienda mejor lo que significa la HSC.

## *Prologo: Historia de una madre*

---

Por C. Y. Hsu

**MI** hijo tenía 6 años y medio cuando fue diagnosticado con Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Yo nunca olvidaré cuando me informaron que tenía una condición médica seria de la que yo nunca había oído hablar. Era un viernes en la tarde, una semana antes de Navidad y dos semanas antes de que iniciara el nuevo milenio y estábamos en un pequeño salón de conferencias en la Clínica de Especialidades Pediátricas del Hospital Infantil de Yale.

\*\*\*

Una semana antes, cuando me estaba secando después de una ducha, Nick caminó hacia mí, me miró fijamente un momento y me dijo: “Yo tengo algo como eso”. ¿Quería decir que tenía vello púbico? Le pedí que me mostrara y observé que existía vello largo y oscuro alrededor de la base de su pene.

Busqué en el libro medico de casa después de que se fue a la escuela, y encontré que los varones podía mostrar signos de pubertad a partir de los nueve años, pero no mencionaba la posibilidad de otros problemas, y aunque pensé que pudiera tratarse de una manifestación normal, llamé por teléfono a nuestra Pediatra.

Ella estaba fuera por una semana, así que no tuve otra opción que esperar a que volviera el siguiente martes para preguntarle qué opinaba al respecto, aunque esperaba que su comentario fuera algo como “Si, es un poco inusual pero no es nada de lo que deba preocuparse. Vamos a observarlo y si las cosas cambian veremos que se necesita hacer”

Para mi sorpresa, ella no dijo nada parecido, de hecho de manera tajante me comentó que era algo preocupante. Cuando hay signos de pubertad precoz en una niña, habitualmente no se trata de nada importante, me dijo, pero cuando lo observamos en varones casi siempre hay un problema subyacente.

Le pregunté qué quería decir “un problema subyacente” y ella me mencionó que podría tratarse de un desbalance hormonal. Yo había estado temerosa de que ella dijera que pudiera estar relacionado con cáncer, pero lo que me recomendó fue que llevara a Nick con un especialista llamado Endocrinólogo Pediátrico



El problema era que estábamos a dos semanas del inicio del año 2000, uno de los mayores días festivo de todos los tiempos, y ella no estaba segura de que hubiera un médico disponible. Alguien a quien ella conocía tenía su consulta en Wetchester y había otro especialista en Yale, al que ella no conocía personalmente pero lo había escuchado en alguna conferencia, y después de pensarlo un momento me sugirió que buscara al especialista en Yale.

Esperé mientras ella trataba de contactarlo en su consultorio y después de un momento regresó con un papel en la mano y me dijo que el siguiente viernes tenía cita con el Dr. Scott Rivkees.

\*\*\*

Los siguientes tres días los empleé en buscar en los libros sobre medicina que había en casa, datos sobre pubertad precoz o sobre desbalance hormonal, pero no encontré nada realmente significativo.

Había algo llamado “acromegalia” o gigantismo, gente que producía una gran cantidad de hormona de crecimiento y que consecuentemente podía crecer más de dos metros.

Nick siempre había sido inusualmente alto. Su padre, Patrick, medía 182.5cm pero yo sólo medía 152cm. ¿Sería posible que tuviera gigantismo?

Sin embargo la gente con acromegalia se suponía que debía mostrar algunos datos de crecimiento exagerado, como manos y pies muy grandes y Nick era alto pero bien proporcionado y no le encontraba yo ningún dato anormal.

Patrick se comunicó con su internista, quien se había especializado en Endocrinología en la escuela de Medicina. El mencionó que en el peor de los casos podría existir un tumor o un quiste en la glándula pituitaria, aunque estos tumores nunca eran cancerosos y por lo tanto no se diseminaban. Además en la mayoría de los casos se podrían extirpar a través de la nariz.

La posibilidad de que mi hijo tuviera un tumor benigno no era un hecho feliz, pero yo suponía que podríamos lidiar con ello si realmente había que hacerlo. Por lo menos era curable.

\*\*\*

Nuestra tarde en Yale el viernes fue prolongada. El doctor realizó la historia médica de Nick y nos explicó a continuación que quería hacerle estudios en sangre y radiografías y que una vez que tuviera los resultados tendría que volvernos a ver para contestar nuestras preguntas.

Acudimos a realizar un estudio llamado prueba de estimulación con ACTH en el que le tomaron a Nick una muestra de sangre en dos ocasiones, con una hora de diferencia. También le realizaron una radiografía de su mano y un ultrasonido de abdomen y testículos.

Cuando preguntamos si el Dr. había solicitado una resonancia magnética o una tomografía computada de la cabeza la técnica nos dijo que no. Le preguntamos si en la radiografía o el ultrasonido había encontrado algún dato anormal y la respuesta fue nuevamente que no.

El Dr. nos citó para la tarde y para entonces yo me estaba sintiendo con gran confianza, pues nada de lo que le comentamos sobre Nick en el interrogatorio inicial pareció llamarle especialmente la atención y el abdomen y los testículos estaban normales. Además, si el doctor no había considerado necesario descartar un tumor en la hipófisis, seguramente esto significaba que podríamos regresar ese mismo día a la casa.

Llevábamos para entonces cuatro horas en el hospital. La sala de espera estaba vacía excepto por algún interno ocasional y el personal de limpieza que acaba de iniciar los trabajos nocturnos.

El doctor se sentó en un pequeño escritorio frente a nosotros y comenzó a decir que estaba muy seguro de cuál era la causa de los signos de pubertad precoz de Nick y escribió en una pizarra situada a su espalda el nombre de “Hiperplasia Suprarrenal Congénita”. Yo no estaba segura de donde se encontraban las glándulas suprarrenales, pero independientemente de eso, la palabra “congénita” significaba que Nick tenía este problema desde que había nacido.

Esperaba que el doctor nos mencionara que no era nada importante, quizá una tendencia familiar sin consecuencias que ocasionaba una maduración temprana, pero en lugar de ello nos explicó que Nick no podía producir normalmente una hormona llamada “cortisol”, conocida como la “hormona del estrés”, y que consecuentemente sin un nivel normal de cortisol, él podría tener problemas para manejar situaciones de estrés o incluso para superar enfermedades.

Esta enfermedad era muy rara, algunos niños que la padecían morían en los primeros meses de vida, pero Nick parecía tener una variante moderada por lo que podría llevar una vida normal con la condición de que tomara medicamentos que reemplazaran al cortisol que él no podía producir. También nos explicó que no había cura y que el tratamiento lo tendría que tomar de por vida.

“Cuando el cuerpo no puede producir cortisol, termina produciendo un exceso de andrógenos”, nos dijo. Los andrógenos son hormonas masculinas y cuando se producen en exceso, en las niñas, modifican sus genitales a tal punto que pueden ser confundidas con varones al momento del nacimiento, en tanto que en los varones, ocasionan signos de un desarrollo precoz de pubertad.

La radiografía de la mano de Nick indicaba que su maduración correspondía con la de un varón de trece años, y esto significaba que aunque la estatura de Nick era elevada, la aceleración en la maduración

podría ocasionar un cese temprano del crecimiento, con lo que la estatura final no iba a ser alta.

Los varones normalmente terminan de crecer alrededor de los diez y siete años, cuando su edad esquelética es de diez y siete años, pero debido a que la maduración del esqueleto de Nick se encontraba avanzada casi al doble de años, sus cartílagos de crecimiento podrían cerrarse entre los ocho y los nueve años con lo que su estatura final llegaría a ser menor de 152cm.

Aunque una vez iniciado el tratamiento era probable que se disminuyera la velocidad con la que avanzaba la maduración esquelética, el adelanto era ya tan marcado que probablemente no lograría una estatura mayor de 155 a 160cm, debido a que iba a ser difícil recuperar el tiempo que habíamos perdido. Todo dependería de la genética.

El Dr. sacó una copia de la gráfica de crecimiento de Nick y yo vi como, cada año, los puntos que representaban cada una de sus estaturas, corrían hacia arriba y sobrepasaban el límite superior, de hecho a los tres años la estatura de Nick se encontraba en la línea 95 y ahora a los seis años y medio estaba tan arriba de la línea 95 como la distancia que separa a la línea 25 de la 95.

Conforme el Dr. nos explicaba, mi confianza iba desapareciendo hasta llegar a sentirme casi con pánico, a tal punto que quería creer que se trataba de un error ya que todo indicaba que se acercaba un desastre familiar. No podía creer que habíamos estado jugando ruleta rusa todos estos años sin estar conscientes de ello.

Traté de mantenerme íntegra y enfoqué mis preguntas en conceptos prácticos. ¿Podríamos esperar algún efecto secundario del medicamento? ¿Había algún alimento que Nick no pudiera comer? ¿La ingesta de algún medicamento podría tener algún efecto adverso? ¿Acido acetilsalicílico? ¿Acetaminofén? ¿Qué pasaría con el tratamiento de su alergia?

Entonces me desesperé y estallé en llanto. Le estoy muy agradecida al doctor por no sentirse presionado o dejara de contestar mis preguntas, ya que sólo sostuvo mi mirada y sin perder un segundo me puso delante una caja de pañuelos desechables y me permitió seguir hablando. Las palabras ¿está todo bien? no hicieron más que desencadenar un llanto incontrolable, y aunque yo trataba de hablar no podía dejar de llorar. Cuando él propuso que podríamos seguir hablando al día siguiente por la mañana yo sólo pude asentir con la cabeza.

\*\*\*

La gente frecuentemente pregunta que le puedes decir a un niño sobre la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), y en qué momento se lo debes explicar. A mí no me parecía que hubiera un momento adecuado para explicárselo a Nick. Me sentía tan mal que estaba segura de que

cualquier cosa que omitiera iba a empeorar lo que mi pequeño hijo pudiera imaginar.

No le pude decir mucho esa noche pues no tenía ni siquiera voz, y estaba segura de que Nick pensaba que iba a morir. Sólo le dije que todo estaba bien. Sí, estábamos asustados, pero todo iba a salir bien.

Al día siguiente saqué un libro casero de medicina, le enseñé donde estaban las glándulas suprarrenales y le expliqué que tendría que tomar una medicina para normalizar el cortisol que él no podía producir.

También le comenté que la edad de sus huesos estaba avanzada y que se parecían más a los huesos de un niño de trece años, lo que explicaba por qué era tan alto para su edad, utilizando términos de ritmo musical y el pareció entenderlo bien.

La siguiente semana, fui a la escuela y me entrevisté con el Director, los profesores de Nick y la enfermera escolar. Solicité un brazalete de Alerta Médica. Después llamé a la familia y a nuestros amigos. Todo el mundo me apoyó.

\*\*\*

Era una ironía lo que nos había sucedido. Desde que era pequeño, todo el mundo había comentado lo alto que era Nick. En la escuela de pintura estaba siempre en la parte de atrás del salón, y no sólo era alto, le sacaba una cabeza al niño que le seguía en estatura. Muchas veces, mientras esperaba con otras madres a que salieran de la escuela yo bromeaba diciendo *Se ve tan grande en comparación con los demás*.

En la última consulta médica su Pediatra había mencionado “¡¡ Caramba, es muy alto... realmente alto!!

¿Porqué nadie había señalado que ser tan alto podría ser un signo de que algo iba mal? ¿Porqué bajo nuestras propias narices había ido creciendo tan rápido sin que nadie dijera nada? Nosotros éramos listos, educados y responsables.

Y por qué yo no había transferido las estaturas y pesos de Nick a sus gráficas de crecimiento como lo había hecho con Leyley? Tan pronto como el Dr. me mostró el patrón anormal de crecimiento, entendí lo que quería decir, pues yo soy Arquitecta y estoy acostumbrada a evaluar las cosas con una mirada. Si hubiera tenido esta gráfica antes, seguramente habría preguntado si no había algo inusual.

Pero Nick era el segundo hijo y no había estado tan obsesionada por los detalles de su crecimiento como lo había estado con Hayley. Ahora tendríamos que pelear por cada centímetro que quisiéramos ganar y no había ninguna posibilidad de volvernos a equivocar.

Yo nunca había tenido problemas para dormir, pero esa noche desperté a las 2 o 3 am, pensando en muchas cosas. Había enojo, culpa, lamentos y deseos de regresar en el tiempo al momento en que yo no sabía

nada de la HSC. Pero había también remordimientos al pensar que habíamos dejado evolucionar una situación de manera innecesaria.

¿Qué hubiera pasado si Nick no hubiera acudido conmigo esa mañana?, ¿Si hubiera decidido sólo cerrar la puerta del baño? ¿Si hubiera pensado que unos pocos vellos no eran importantes? ¿Si le hubiera dado pena comentar lo que le ocurría? ¿Se hubiera podido acostar una noche con gripa para no despertar nunca más?

\*\*\*

Como estaba desesperada por información, acudí a la biblioteca pública Barnes y Noble y busqué en todas las enciclopedias médicas, pero no encontré nada escrito sobre esta condición. Hablé con el Dr. Rivkees y el gentilmente prometió que me proporcionaría copias de algunos artículos médicos, para lo que nos encontramos nuevamente antes del fin de año, esta vez sin Nick, y me entregó tres artículos, dos en los que él era coautor y otro de un colega suyo.

Pero aunque había pedido información, al principio me resistía a revisar estos artículos, por lo que durante tres días permanecieron en el sobre amarillo de papel manila, y cuando finalmente me decidí a leerlos, me encontré con una combinación de fascinación y horror.

\*\*\*

Después del diagnóstico, no era tan asombroso entender como muchas de las características de Nick se debían a una HSC no diagnosticada, pues habían existido varias contradicciones que nos habían hecho dudar de si se trataba de un niño sano o enfermo.

Desde que nació presentó una serie de problemas médicos que empezaron a los tres días de vida cuando tuvo que ser readmitido en el hospital por ictericia neonatal.

Me acuerdo haberlo observado bajo la luz del sol y haberle preguntado a Patrick si no lo veía un poco amarillo, pues aunque al egresar después del parto nos había alertado sobre la posibilidad de que existiera ictericia, no tenía idea de que ésta pudiera ser tan obvia, y por ello decidimos hacer una cita con la Pediatra.

Al revisarlo la Dra. se sonrió y nos comentó que tendría que tener una coloración amarilla intensa antes de que hubiera de preocuparse, pero de todas maneras le tomó una muestra de sangre del talón.

Para cuando llegamos a la casa, quince minutos más tarde, había un recado en la contestadora señalando que los niveles de bilirrubinas estaban muy altos y que era necesario regresar con Nick al hospital, lo que hicimos de inmediato.

Lloré cuando la enfermera nos trajo a Nick de regreso al cuarto después de haberlo bañado. Estaba en una cuna con ruedas equipada con una lámpara y le habían colocado una aguja por la que le pasaban soluciones en el dorso de su pequeña mano. Su piel estaba notablemente reseca y agrietada, su cabello restirado después de haberlo lavado con shampoo y completamente desnudo excepto por un pañal y unos lentes, se parecía a Joe Cool en la playa, por lo que no pude dejar de reír.

Los niveles de bilirrubinas en los recién nacidos se suponen que deben de estar entre 0 y 12 por ciento, pero la de Nick estaba en 21.6, a pesar de lo cual la Dra. no estaba preocupada, pues como nos explicó, la ictericia neonatal era una condición muy frecuente. Los niveles de bilirrubinas deberían bajar rápidamente con la fototerapia.

Pero en forma exasperante, las cosas no sucedieron así. Después del primer día de estar bajo la luz fluorescente, los niveles de bilirrubinas habían disminuido pero a la siguiente mañana volvieron a elevarse, y lo mismo sucedió un día después. Los valores eran siempre altos en la mañana y disminuían al terminar la tarde.

La Dra. nos dijo que nunca había visto algo así y sugirió que Nick pudiera ser alérgico a la leche materna, por lo que le suspendí el pecho, pero no hubo ninguna diferencia. El extraño patrón de aumentos matutinos y descensos vespertinos continuó.

Finalmente la Dra. nos explicó que las variaciones se debían a que en el laboratorio utilizaban dos diferentes aparatos para procesar las muestras de sangre, pero como los valores fueron disminuyendo paulatinamente, en tres días nos dieron de alta con una almohadilla con tirantes en el torso que emitía una luz especial. Una enfermera acudía dos veces al día para tomar una muestra de sangre.

Y así fue como Nick pasó sus dos primeras semanas de vida, conectado a un dispositivo eléctrico, utilizando su frazada verde fosforescente para controlar las bilirrubinas, un cable B-X saliendo del moisés donde dormía y siendo picado con una aguja todas las mañanas y noches.

Con el tiempo la ictericia desapareció, pero entonces empezaron las infecciones de oídos y los problemas de sueño. Se supone que los recién nacidos duermen más tiempo del que están despiertos, pero en Nick el patrón era totalmente al revés. El nunca dormía – o eso parecía – y cuando lo hacía siempre era de manera intermitente. Durante el día no dormía por más de diez a quince minutos seguidos y en las noches lo acostábamos entre las 8:00 y las 8:30, pero después de pocas horas se despertaba, haciendo ruidos semejantes a pequeños gemidos.

Cuando cumplió siete meses, la doctora finalmente nos recomendó una cirugía para colocar tubos de ventilación en los oídos, con lo que mejoraron las infecciones pero no el patrón de sueño, a pesar de que

cuando lloraba, poco a poco aumentamos el lapso de tiempo antes de cargarlo y cambiamos a una fórmula con soya y luego a una fórmula hipoalergénica, pero nada se solucionó. Una vez estuvo despierto por casi veinte y cuatro horas después de haber tomado un descongestivo.

Íbamos constantemente al consultorio Pediátrico, pero nunca encontraban nada obvio. Nick alcanzaba cada una de las etapas de su desarrollo, crecía y aumentaba bien de peso. Continuaba irritable pero no parecía enfermo, por lo que la Dra. estaba segura de que superaría esta etapa.

Ese marzo, lo llevamos con el Gastroenterólogo Pediátrico, quien escucho nuestras quejas pero pensó que el problema de Nick era de comportamiento, aunque, como una concesión especial, sugirió una cucharada de gel de hidróxido de magnesio cada noche,

Y para nuestra sorpresa, se mejoró como por encanto. Por primera vez en ocho meses Nick pudo dormir toda la noche y al día siguiente tomó una siesta de dos horas. Yo no podía creer que todo hubiera sido tan sencillo como haberle dado un antiácido que ni siquiera requería una receta médica para su venta, pero estaba muy agradecida de que por fin algo hubiera funcionado.

Para mi consternación, el alivio fue solo temporal, después de seis semanas el sueño intermitente de noche volvió a aparecer, por lo que el doctor nos recomendó hacer un estudio radiográfico con bario.

Tan pronto como el radiólogo vio su pantalla, yo supe que algo iba mal. Nos dijo que Nick tenía múltiples úlceras. Yo me sentí aliviada... por lo menos teníamos un diagnóstico. Pero la duda volvió a invadirnos. ¿Porqué un niño de ocho meses de edad tenía úlceras? ¿Y no sólo una, sino aparentemente varias?

Siguió una endoscopia que requirió aplicarle anestesia general por segunda vez en tres meses. Cuando el doctor se fue a su oficina al terminar el procedimiento, para llamar por teléfono a nuestra Pediatra, yo estaba segura de que habría noticias devastadoras, por lo que cuando regresó y nos dijo que no había encontrado úlceras, yo no podía creerlo.

Nos dijo que había encontrado evidencia de inflamación, lo que él llamó un reflujo esofágico moderado, y nos indicó un tratamiento de seis meses con otro antiácido. En el corto tiempo los problemas de sueño se resolvieron totalmente.

Conforme Nick alcanzó su etapa de infancia, las cosas empezaron a empeorar. Tenía un ganglio linfático en la parte posterior del cuello que nunca desapareció, un resfriado se convirtió en neumonía dos inviernos seguidos, aparecieron alergias al pasto, árboles, gatos, perros y ácaros, pero en comparación con el primer año de vida, todo esto era tolerable.

Lo sorprendente era que a pesar de todos estos procesos, Nick no se veía frágil ni enfermo, sino que por el contrario, siempre dio la impresión de ser un niño sano y más robusto que la mayoría.

Por alguna razón él era más alto que otros niños de su edad. Cuando tenía tres años frecuentemente era confundido con un niño de cinco o seis años y cuando entró al jardín de niños era tan alto como un niño de ocho años que asistiera a tercero de primaria.

El era un atleta natural, con una coordinación ojo-mano extraordinaria. Desde muy temprana edad podía atrapar y lanzar una pelota con increíble puntería, podía fintar u burlar a sus compañeros en el basquetbol antes de los dos años de edad, y jugaba voleibol y tenis como un niño de cuatro años.

Nick nunca soportó permanecer sentado. Mientras otros niños estaban contentos jugando con armables y bloques para construcción, él sólo estaba a gusto cuando se podía mover. Pasaba horas y horas arrojando aros, pateando pelotas y anotando touchdowns imaginarios. Se estaba quieto sólo cuando estaba enfermo, pero aún entonces, tan pronto como se le controlaba la fiebre parecía listo para jugar bolos.

Nunca tuvo un cuerpo suave de niño, siempre fue alto, delgado y perfectamente proporcionado, y de hecho durante sus primeros años yo bromeaba con el hecho de que era el único niño que tenía músculos en lugar de grasa. A la edad de seis años parecía una miniatura de la estatua del David de Miguel Ángel.

En la escuela, su estatura y su habilidad atlética le conferían una gran estima entre sus compañeros e incluso los niños de mayor edad lo veían con respeto y algunos con rencor. Pero a pesar de que era más grande, más rápido y más fuerte que los de su edad, nunca utilizó estas condiciones para intimidar ni para burlarse de nadie. Tenía un carácter maternal y era especialmente amable con los bebés y con los animales pequeños.

En la casa era un poco diferente. A pesar de su carácter amable y bondadoso, tenía un temperamento exaltado y aprensivo y se frustraba muchas veces por cosas sin importancia. Era proclive a los berrinches y le costaba trabajo adaptarse a situaciones nuevas o inesperadas. En pocas palabras, no era muy bueno para controlar el estrés.

Así que aún antes de tener el diagnóstico de HSC esa tarde de diciembre, ya sabía que algo estaba mal y que todas estas enfermedades de origen enigmático debían de encajar en una sola causa.

No tratarlo nunca fue una opción, pero yo estaba preocupada por los efectos secundarios del medicamento. ¿Cambiaría la personalidad de Nick con el manejo? ¿De repente se vería imposibilitado para hacer las cosas que a él le gustaban? ¿Tendríamos que considerar que el tratamiento era tan malo como la enfermedad?



\*\*\*

El Dr. Rivkees era maravilloso. Tenía una gran experiencia en niños con HSC y siempre se notaba genuinamente interesado cuando preguntaba cómo iban las cosas con Nick. Y cuando me dijo que el también era padre y que entendía mis preocupaciones y dificultades, casi lloré.

Pasado el Año Nuevo, oímos de una doctora que era considerada la mayor experta del mundo en HSC y que se encontraba en Nueva York, así que asistimos con ella para una segunda opinión el 14 de febrero, día de los Novios o del Amor y la Amistad. Ella estaba iniciando un estudio con un medicamento que podría mejorar la estatura de los niños con HSC, por lo que sin otras opciones, pero nada que perder, aceptamos participar en su estudio. Lo discutimos con el Dr. Rivkees quien nos dio su consentimiento y tristemente nos despedimos de él.

Y entonces descubrí el internet. Mientras que casi no había información escrita o ésta era muy escasa, había páginas y páginas de información en línea. Mucha de la información sería estaba escrita para una audiencia médica, pero por lo general yo podía entender bastante bien los conceptos. Y leí todo lo que pude encontrar.

Encontré también en internet, mensajes de otros padres de niños con HSC. Al principio los evitaba, ya que no quería oír hablar de otros niños enfermos o de otros padres temerosos, o de niñas que había sido confundidas con varones al nacer y de muchos otros tipos de historias, pero eventualmente cedí y comprendí que la mayoría de los padres tenían preguntas similares a las mías. ¿Cuándo era el mejor momento para administrar el medicamento? ¿Cuándo se deben hacer los estudios de laboratorio, antes o después de administrar el medicamento? ¿Qué niveles de hormonas eran aceptables? Empecé a estar ansiosa por comparar y compartir experiencias.

Con el tiempo aprendí a distinguir quién es quién. Inicié escribiendo mis propias respuestas y comentarios ante las preguntas de otros padres, lo que me ayudaba mucho, a pesar de que aún estaba confundida.

Después de tres meses en Nueva York, regresamos a Yale con el Dr. Rivkees, a quien animé a que consultara por internet los mensajes de los padres. Cuando tiempo después él me preguntó si yo estaba interesada en colaborar con él en un manual de HSC para padres, no tuve que pensarlo dos veces.

\*\*\*

Escribir este libro no ha sido fácil. La HSC es una enfermedad compleja que aún no está completamente entendida y cuyo manejo dista de

ser el óptimo. Hemos tratando de simplificar un tópico inherentemente complejo, pues los estándares de tratamiento y vigilancia médica aún se encuentran en evolución

Como madre, entiendo que cuando uno trata de explicarle a un niño que tiene una enfermedad grave, se siente incapaz de ayudarlo e incluso de ayudarse a uno mismo. Es difícil saber qué preguntas se pueden contestar cuando no se tiene ni idea de contra qué se está luchando.

A pesar de que un libro seguramente no permitirá entender completamente la enfermedad ni resolver todas las dudas, creo que éste será muy útil para todos los que tienen que vivir con niños afectados por HSC, y tenemos la esperanza de que podamos convertirnos en un puente entre la adquisición de información y la manera correcta y útil de aplicarla en la vida diaria

Y por supuesto, este libro es también para Nick, hecho en colaboración por una madre tremendamente orgullosa, esperanzada y amorosa.

Y será también para sus hijos y para los hijos de sus hijos.

Hemos empezado un largo camino en estos últimos años, pero hay todavía toda una vida por delante.



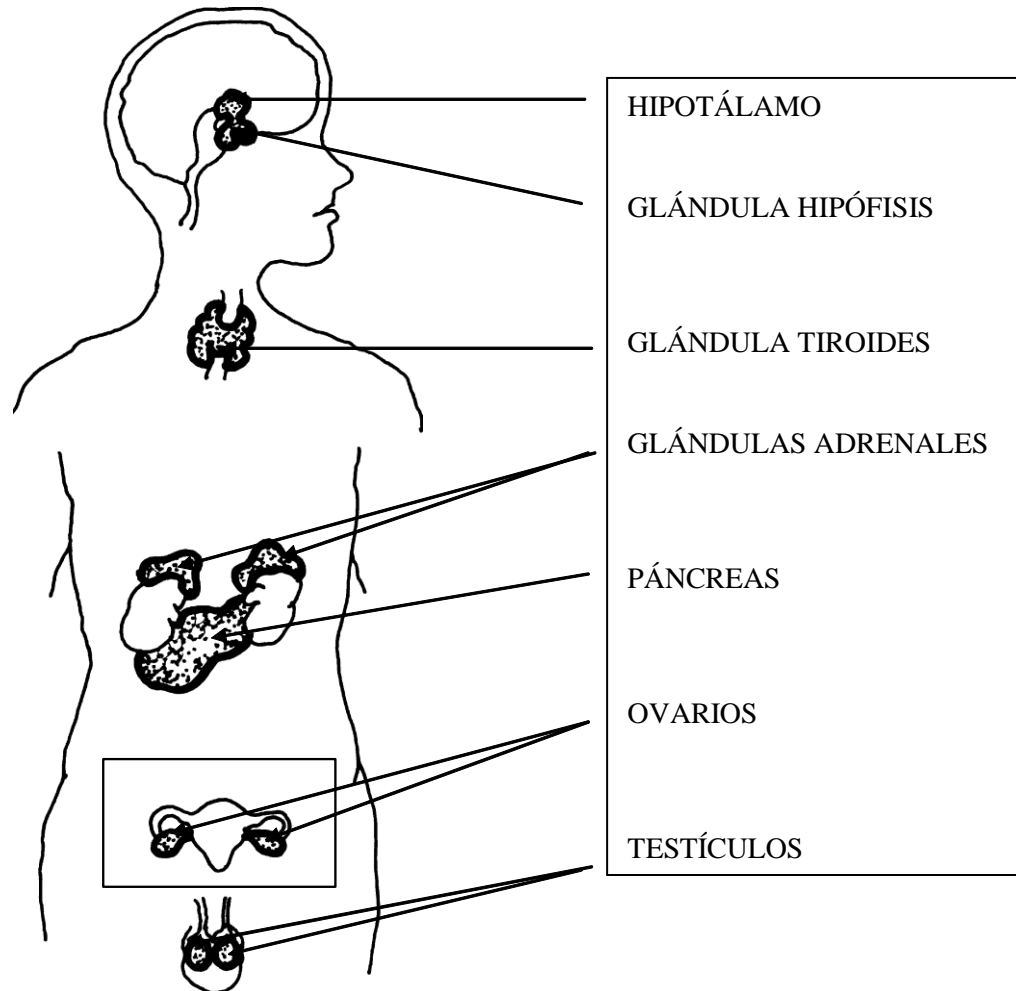
# 1

## *¿Qué es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita?*

---

*Para muchos padres, saber que su hijo tiene Hiperplasia Suprarrenal Congénita es un choque, ya sea porque les acaban de informar que su hijo varón es en realidad mujer, o porque su recién nacido(a) está críticamente enfermo(a) y/o tiene fallas para medrar, o porque presenta signos precoces de pubertad. Para muchos padres, además del conflicto que significa saber que su hijo(a) requiere tratamiento de por vida se agrega el hecho de que nunca habían oído hablar de esta enfermedad o no saben mucho de ella.*

*En este capítulo introductorio, mostramos un panorama general de la HSC- qué es esta condición, los sistemas corporales que se encuentran afectados, los diferentes tipos de HSC y las diversas formas en que se puede manifestar. También señalamos para los afectados, lo que puede suceder cuando se padece HSC y damos una idea de lo que se puede esperar cuando su hijo es diagnosticado con HSC.*



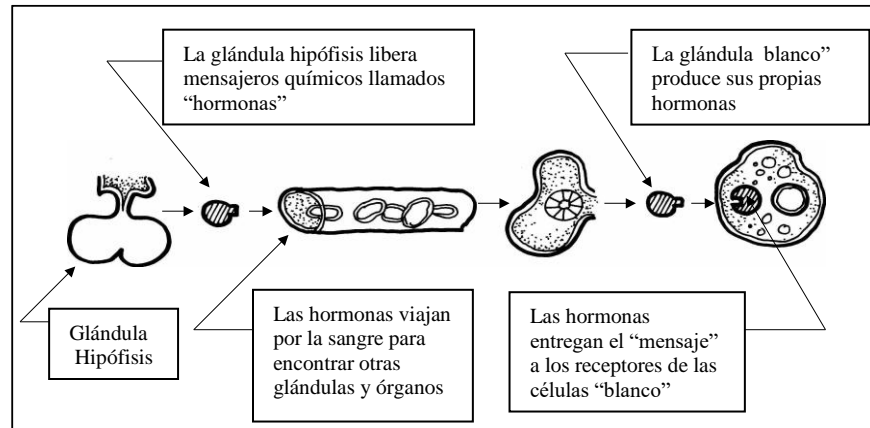
EL SISTEMA ENDOCRINO

**LA** hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad heredada que afecta las glándulas adrenales, evitando que estas puedan producir cantidades adecuadas de las hormonas “cortisol” y “aldosterona”, y ocasionando la sobre producción de “andrógenos” (hormonas masculinas), lo que causa una enfermedad seria que cursa con problemas de crecimiento, que sin embargo puede controlarse de manera adecuada con tratamiento apropiado y cuidados generales y permite entonces que los enfermos lleven una vida normal y con buenas condiciones de salud.

Las glándulas adrenales son parte del sistema endócrino del cuerpo, junto con otras glándulas como la hipófisis o pituitaria, tiroides, páncreas, ovarios y testículos.

## EL SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endócrino está constituido por pequeños órganos conocidos como “glándulas”, que sintetizan y secretan sustancias llamadas “hormonas”, las cuales son responsables de mandar instrucciones al resto de las células del cuerpo, por lo que se les ha denominado “mensajeros químicos”.



## Hormonas y Enzimas

Las hormonas regulan muchas funciones del cuerpo, incluyendo el crecimiento, el metabolismo y la reproducción. Son sintetizadas en alguna parte del cuerpo y viajan a través de la sangre para modificar la actividad de la célula “blanco” y órganos “blanco” en otra parte del cuerpo. En algunos casos la liberación de la hormona desde una glándula puede ocasionar la liberación de una hormona diferente desde otra glándula.

Algunas hormonas están hechas de proteínas y otras de colesterol. Las hormonas que se encuentran alteradas en la HSC están hechas a partir de colesterol y se conocen como hormona “esteroideas”.

Hay más de veinte diferentes hormonas esteroideas producidas en las glándulas adrenales y cada una de ellas representa cambios diferentes en la molécula de colesterol. Cada uno de estos cambios es realizado por proteínas específicas de las células conocidas como “enzimas”.

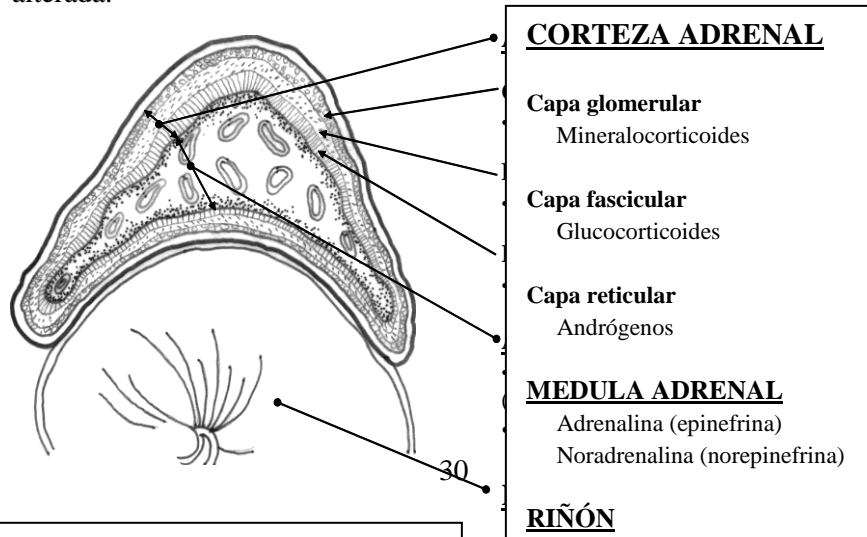
En pacientes con HSC, la enzima necesaria para convertir el colesterol en cortisol o aldosterona se encuentra dañada o es deficiente, y como resultado, no se puede producir una o ambas de estas dos importantes hormonas de las glándulas adrenales.

## Las glándulas adrenales o suprarrenales

Las glándulas adrenales son estructuras pequeñas, de forma triangular que se encuentran en la parte superior de los riñones.

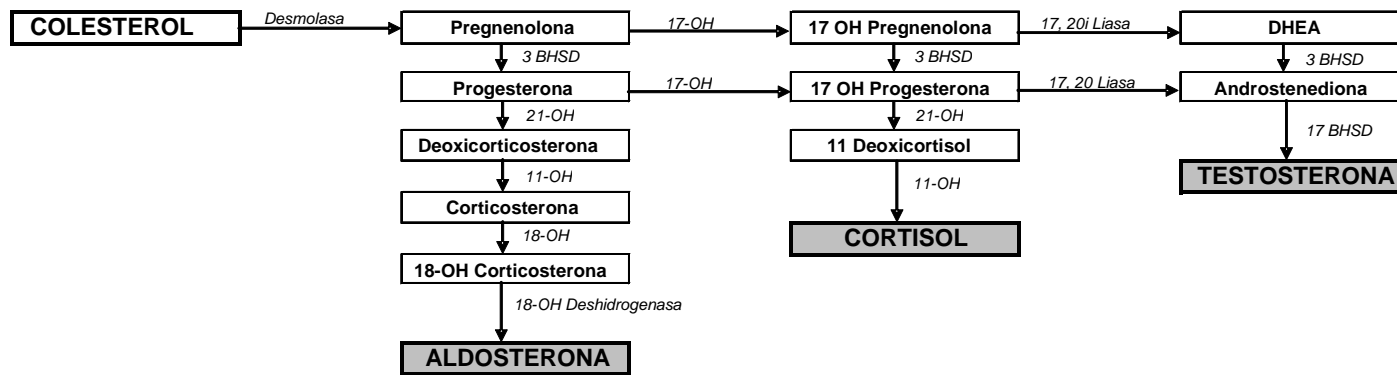
Cada glándula adrenal está constituida por dos partes: La capa externa, llamada “corteza adrenal” produce varias hormonas, incluyendo cortisol, aldosterona y andrógenos, en tanto que la capa interna, denominada “médula adrenal” fabrica hormonas como la “adrenalina o epinefrina” y la “noradrenalina o norepinefrina”. La adrenalina es la responsable de alejarnos o pelear, de manera instintiva, ante un peligro

Cuando se padece HSC hay un problema en la corteza adrenal, aunque en algunos pacientes también la función de la médula se encuentra alterada.



ESQUEMA DE LA CORTEZA ADRENAL

MINERALOCORTICOIDES      GLUCOCORTICOIDES      ANDROGENOS



**ABREVIACIONES:**

**CLAVE:**

XYZ = Hormona

*Itálicas* = Enzima

3BHSD = 3-Beta Hidroxiesteroide Deshidrogenasa

21-OH = 21 Hidroxilasa

11-OH = 11 Beta Hidroxilasa

18-OH = 18 Hidroxilasa

17-OH = 17 Hidroxilasa

VIA ENZIMÁTICA DE LA CORTEZA ADRENAL

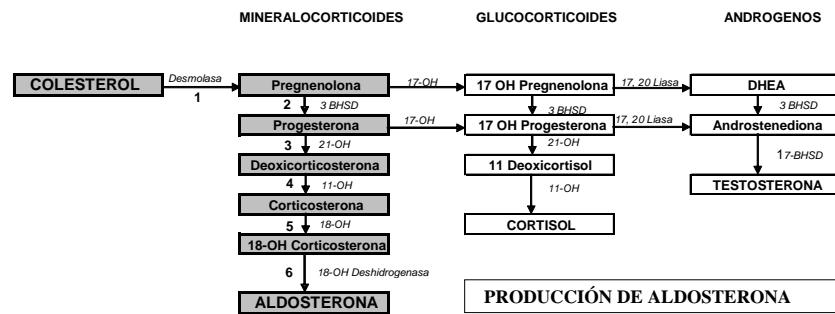
## LA CORTEZA ADRENAL

Las hormonas producidas en la corteza de las glándulas adrenales se agrupan en tres principales categorías conocidas como “mineralocorticoides”, “glucocorticoides” y “andrógenos”. Cada uno de estos grupos de hormonas es sintetizado por una capa diferente de la corteza suprarrenal.

### Zona Glomerular

La capa externa de la corteza adrenal, llamada “zona glomerular” es en donde se producen los mineralocorticoides. Los mineralocorticoides ayudan a regular la cantidad de sal y líquidos en el cuerpo y mantienen una cantidad adecuada de sangre en la circulación.

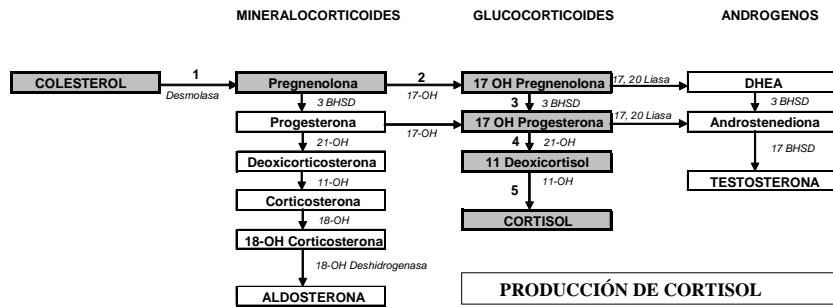
La aldosterona es la más importante de los mineralocorticoides formados en las glándulas adrenales. Para producir aldosterona se requieren seis modificaciones a la molécula de colesterol.



### Zona Fascicular

La capa media de la corteza adrenal, llamada “zona fascicular” produce glucocorticoides. Los glucocorticoides regulan los niveles de azúcar, mantienen la presión arterial en límites normales, y ayudan a responder al cuerpo durante estrés y enfermedades. El cortisol es el más importante de los glucocorticoides sintetizados en las glándulas adrenales. Para producir cortisol se requieren cinco modificaciones a la molécula de colesterol.

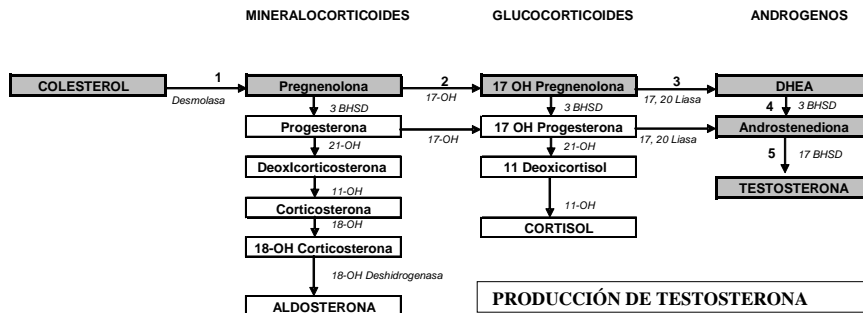




### Zona Reticular

La capa más interna de la corteza adrenal, la zona “reticular” produce andrógenos (hormonas masculinas). Los andrógenos tienen un papel muy importante en el desarrollo de los genitales en el desarrollo de las características sexuales como el vello alrededor de los genitales externos y en las axilas, así como el aroma del sudor y del cuerpo en los adultos. También participan en la aceleración de la velocidad de crecimiento. Tanto varones como mujeres producen normalmente andrógenos.

Los andrógenos que se producen en mayor cantidad en la corteza adrenal son la “dehidroepiandrosterona” (DHEA) y la “androstenediona”, una parte de las cuales se convierte en “testosterona”, el más potente de los andrógenos. La producción de testosterona requiere cinco modificaciones a la molécula de colesterol

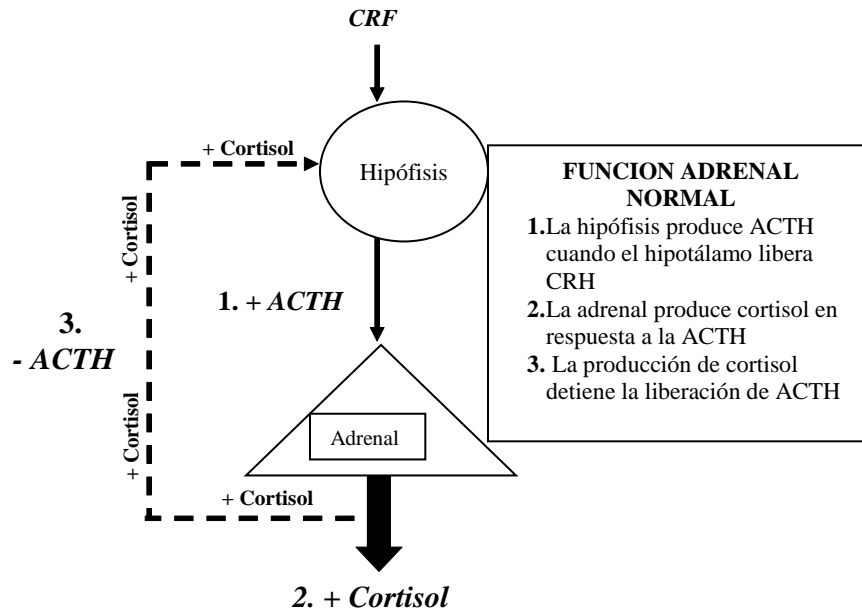


## EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS

Las glándulas adrenales están reguladas por dos órganos que se encuentran en el cerebro llamados hipotálamo e hipófisis o pituitaria. La liberación de la hormona CRH (del inglés “**C**orticotropin **R**eleasing **H**ormone”) desde el hipotálamo, viaja hacia la hipófisis en donde ocasiona la liberación de la hormona ACTH (del inglés “**A**drenocorticotropin **H**ormone”). ACTH, a su vez viaja hacia las glándulas adrenales para aumentar la formación y liberación de cortisol.

### Producción normal de cortisol

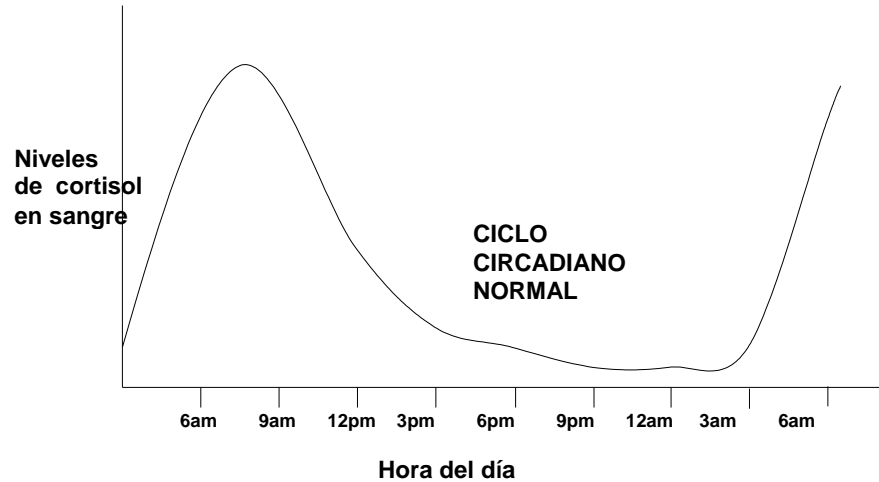
En condiciones normales, el cortisol se secreta cuando se elevan las concentraciones de ACTH en sangre, en tanto que cuando aumentan las de cortisol, se produce una disminución de las de ACTH, condición que es conocida como “retroalimentación negativa”. Si los niveles de cortisol en sangre no pueden aumentar, la ACTH continúa elevándose, ocasionando un aumento en la actividad de toda la glándula adrenal, lo que se conoce como “retroalimentación positiva”.



La formación y liberación a sangre de ACTH y cortisol presentan diferencias durante el día, son mayores en la mañana y disminuyen en la

tarde, siguiendo un ritmo llamado “circadiano” porque se repite cada 24 horas.

La producción de muchas de las otras hormonas de las glándulas adrenales, incluyendo a los andrógenos, tienen un patrón circadiano similar.



### **Producción normal de Aldosterona**

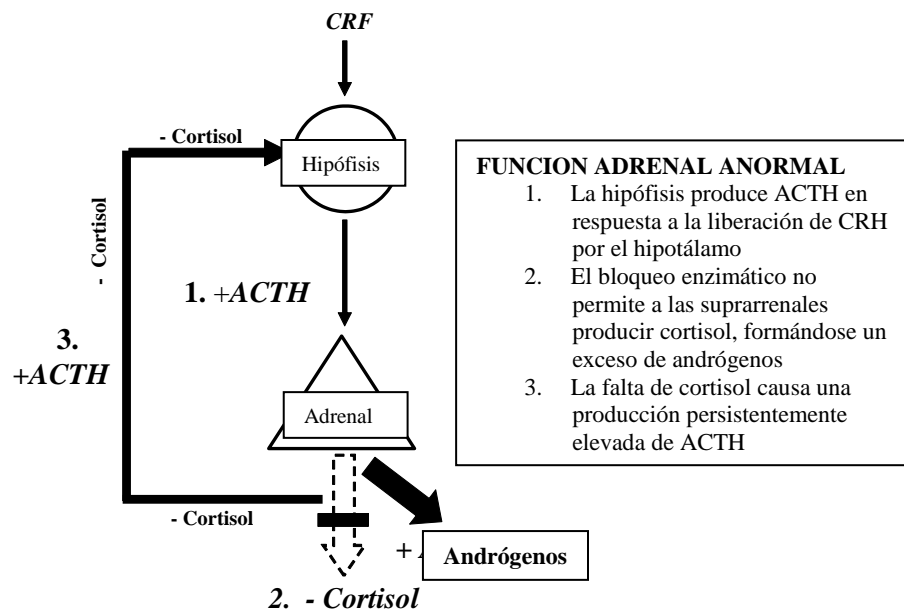
A diferencia de lo que ocurre con el cortisol, la ACTH no regula la producción de aldosterona, sino que de esto se encargan los cambios en la presión arterial y en el volumen de sangre que circula por las arterias, así como de dos hormonas, producidas en los riñones: la “angiotensina” que a su vez es liberada cuando aumentan las concentraciones de “renina”. La renina se produce cuando disminuye el volumen de sangre y la presión arterial.

### **¿Qué pasa en la HSC?**

Cuando tienes HSC, el cuerpo no puede producir una cantidad adecuada de cortisol, lo cual es detectado por el cerebro, que al darse cuenta de que las glándulas adrenales no están trabajando correctamente, hace que en el hipotálamo se libere CRH, lo que a su vez produce una liberación de ACTH por la hipófisis para tratar de obligar a las glándulas adrenales a aumentar su producción de cortisol, pero al no poderse producir este efecto, se mantienen elevadas persistentemente las concentraciones de ACTH en sangre. Esta “sobre producción” de ACTH

ocasiona un aumento excesivo en el tamaño de las glándulas adrenales, lo que se conoce como “hiperplasia de las glándulas adrenales”.

Así entonces, el nombre de Hiperplasia suprarrenal congénita se refiere a una condición congénita en la que las glándulas adrenales (también llamadas suprarrenales) están aumentadas de tamaño



## LOS PROBLEMAS QUE SE OCASIONAN EN LA HSC

Cuando las glándulas adrenales no pueden producir suficiente cortisol y aldosterona, pero son sobre estimuladas por ACTH, terminan sintetizando andrógenos en cantidades excesivas. Por lo tanto la HSC se caracteriza por la deficiente producción de cortisol y aldosterona y por un exceso de andrógenos.

En casos muy poco comunes de HSC, la producción de andrógenos también se encuentra alterada o comprometida.

### Falta de Aldosterona

La aldosterona ayuda al cuerpo a mantener un balance adecuado de líquidos y de sales (también conocidas como “minerales” o “electrolitos”), al obliga a las células a retener sodio y a eliminar potasio.

Por lo tanto, si no hay aldosterona, se pierde mucho sodio y se retiene mucho potasio, y consecuentemente, a las formas de HSC en las que no se produce aldosterona, se les conoce como “perdedoras de sal”.

El sodio es un mineral que nos ayuda a mantener los líquidos dentro de los vasos sanguíneos, por lo que cuando existe deficiencia de sodio la cantidad de agua circulante es escasa, lo que ocasiona que disminuyan las cifras de presión arterial. En algunas ocasiones la cantidad de agua que circula es tan escasa que se cae en “choque”, con el peligro de morir en poco tiempo si no se soluciona el problema.

A los niveles bajos de sodio en sangre se les conoce como “hiponatremia” y cuando ésta condición es severa se pueden producir convulsiones porque las células del cerebro funcionan de manera errática y ocasionan movimientos incontrolables y pérdida del estado de alerta.

El potasio juega un papel importante en la regulación de la carga eléctrica de las células. La incapacidad para eliminar potasio ocasiona una elevación persistente de éste, conocida como “hiperkalemia” que da origen a latidos irregulares del corazón (arritmia) que por sí misma puede ocasionar choque y muerte al producirse un paro cardiaco.

### **Falta de cortisol**

El cortisol es indispensable para mantener tu salud y sensación de bienestar, Se le conoce como hormona del “estrés” ya que te ayuda a arreglárselas cuando existe estrés físico, como el que se presenta durante las enfermedades. Sin cortisol tienes dificultades para superar infecciones, cirugías y traumatismos, que por sí mismos pueden causar la muerte si no tomas las medidas de precaución adecuadas cuando tienes HSC.

El cortisol también ayuda a mantener normales los niveles de azúcar en sangre, por lo que cuando no existe cortisol la glucosa suele estar baja, condición conocida como “hipoglucemia”. Ya que todas las células necesitan un aporte continuo de azúcar, cuando éste disminuye o incluso se suspende, pueden presentarse confusión mental e incluso convulsiones.

Además el cortisol es esencial para mantener normal el tono de los vasos sanguíneos, permitiendo que las paredes de éstos se contraigan normalmente. Como sucede con la falta de aldosterona, niveles bajos de cortisol producen baja presión arterial, pobre circulación y choque.

### **La sobreproducción de andrógenos**

El exceso de producción de andrógenos que se produce cuando las adrenales no pueden formar aldosterona y cortisol y por lo tanto son estimuladas en forma constante por cantidades elevadas de ACTH,

ocasiona modificaciones en el desarrollo de los genitales, a tal grado que en una niña con HSC, los genitales externos cambian hasta tener un aspecto muy parecido al de los varones, lo que puede ocasionar que al momento del nacimiento se confunda con un niño.

Después del nacimiento, niveles elevados de andrógenos pueden ocasionar un desarrollo y un crecimiento más rápido, y presentarse datos de pubertad a edades muy tempranas (cambios en el aroma del sudor, vello axilar y púbico, y acné). A pesar de que en los primeros años de la vida los niños y las niñas son más altos, los andrógenos producen un cierre prematuro de los centros de crecimiento de los huesos, por lo que el crecimiento termina pronto, causando la pérdida de varios centímetros y una estatura final que es baja.

Puede haber problemas de infertilidad, ya que en las mujeres con niveles elevados de andrógenos se presentan irregularidades en el ciclo menstrual o incluso la ausencia completa de menstruaciones. En los varones las concentraciones elevadas de andrógenos ocasionan un aumento en el tamaño del pene, pero una disminución en la producción de espermatozoides, y además pueden existir pequeñas cantidades de tejido adrenal dentro de los testículos (“restos adrenales”) que se confunden con tumores testiculares bilaterales. Los problemas de infertilidad causados por HSC son más frecuentes en mujeres que en varones.

Por último, cantidades elevadas de andrógenos pueden producir acné, hirsutismo (exceso de vello en el cuerpo) y pérdida de cabello (calvicie) con un patrón masculino, que si bien no ocasionan enfermedades, pueden disminuir la calidad de vida.

### **Principio básicos del tratamiento en personas con HSC**

El tratamiento de la HSC se basa en proveer las hormonas que el cuerpo no puede producir de manera espontánea, ya sea con cortisol u otros glucocorticoides sintéticos que tienen las mismas acciones que el cortisol, y con mineralocorticoides que tienen los efectos iguales a los de la aldosterona, con lo que además se disminuye la producción excesiva de andrógenos.

<b>FUNCIONES DE LAS HORMONAS ADRENALES</b>					
<b>Cortisol</b>		<b>Aldosterona</b>		<b>Andrógenos</b>	
<b>Necesarios para</b>	<b>La carencia ocasiona</b>	<b>Necesarios para</b>	<b>La carencia ocasiona</b>	<b>Necesarios para</b>	<b>El exceso ocasiona</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener normal el tono de los vasos sanguíneos</li> <li>• Mantener normal los niveles de azúcar en sangre</li> <li>• Controlar el estrés y las enfermedades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia) que ocasiona confusión mental y convulsiones.</li> <li>• Incapacidad para responder al estrés y enfermedades, con riesgo de colapso circulatorio (choque) y muerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener un balance adecuado de líquidos y minerales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen circulatorio bajo (hipovolemia) que causa disminución de la presión arterial (hipotensión) y colapso circulatorio (choque).</li> <li>• Niveles elevados de potasio (hiperkalemia) que producen arritmias cardíacas</li> <li>• Niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia) que causan confusión mental, convulsiones y coma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover un crecimiento adecuado</li> <li>• Promover un desarrollo normal de la pubertad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculinización de los genitales externos en las niñas</li> <li>• Desarrollo sexual prematuro, incluyendo olor del sudor como en los adultos, vello púbico y axilar y acné</li> <li>• Maduración rápida de los huesos, con crecimiento rápido y excesivo (niños altos) pero cierre muy temprano de los núcleos de crecimiento de los huesos (talla final menor a la esperada).</li> </ul>

## LOS FORMAS MÁS FRECUENTES DE HSC

Hay más de seis tipos diferentes de HSC, cada una ocasionada por la pérdida de función de una enzima específica, con una producción de cortisol que se encuentra alterada o anormal, mientras que otras hormonas adrenales pueden producirse en cantidad insuficiente o excesiva.

Las tres formas más frecuentes de HSC están causadas por defectos en la función de las enzimas “21-hidroxilasa”, “11-beta-hidroxilasa” y “3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa”. Cada uno de estos tipos o variedades puede ser moderado o severo, y puede ser detectado al nacimiento, durante la infancia, en la pubertad o incluso hasta la edad adulta.

FORMAS DE HSC		
Defecto enzimático	% de todos los casos	Incidencia por número de individuos
<i>21-Hidroxilasa</i>	90%	1: 10,000-20,000
<i>11-Beta Hidroxilasa</i>	5%	1:100,000
<i>3-Beta Hidroxiesteroide deshidrogenasa</i>	3%	<1:500,000
<i>17-Alfa Hidroxilasa</i>	<1%	Rara
<i>Corticosterona 18-Metiloxidasa Tipo II</i>	<1%	Rara
<i>Colesterol Desmolasa</i>	<1%	Rara

### Deficiencia de 21-Hidroxilasa

La forma más frecuente de HSC se presenta en el 90% de todos los casos y se debe a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH), lo que ocasiona problemas en la producción de aldosterona y de cortisol, así como un exceso de andrógenos.

El daño más severo en el funcionamiento de la 21-OH hace que la producción de cortisol y de aldosterona se encuentre muy disminuida, con valores muy bajos en sangre, y se conoce como “variedad perdedora de sal”. Es la que pone en mayor peligro la vida del afectado.

Una forma moderada, en la que no hay deficiencia de aldosterona y los valores de cortisol son bajos pero no ausentes (o incluso pueden ser



casi normales), y que cursa con exceso de andrógenos se conoce como “variedad virilizante simple”. No pone en peligro la vida.

Esta forma moderada puede manifestarse hasta la pubertad o incluso durante la vida adulta, condición que se conoce como “HSC de inicio tardío”. Se caracteriza por una producción casi normal de aldosterona y de cortisol con niveles elevados de andrógenos. En contraste con la variedad virilizante simple, el menor grado de daño de la enzima 21-OH causa una elevación menos intensa de los andrógenos, por lo que suelen transcurrir varios años antes de que se presenten síntomas de exceso de andrógenos y se establezca el diagnóstico

### **Deficiencia de 11-Beta Hidroxilasa**

El segundo tipo en frecuencia de la HSC (5% de todos los casos) se debe a la deficiencia de la enzima 11-beta-hidroxilasa (11-OH), que ocasiona un déficit en la síntesis de cortisol y aldosterona, pero dado que existe elevación en la cantidad de otras hormonas que pueden retener el sodio (deoxicorticosterona o DOCA y 11-desoxicortisol o compuesto S), habitualmente no hay pérdida de sodio.

La incapacidad para producir cortisol y aldosterona se asocia con una producción excesiva de andrógenos, y el exceso de DOCA y de compuesto S hace que en vez de existir hipotensión arterial, las cifras se encuentren elevadas (hipertensión arterial).

### **Deficiencia de 3-Beta Hidroxiesteroide Deshidrogenasa**

La tercera variante en frecuencia de HSC es la deficiencia de la enzima 3-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa, en la que la producción de cortisol y de aldosterona se encuentra limitada, por lo que puede existir pérdida de sodio. Sin embargo la producción de andrógenos también se encuentra afectada y éstos son bajos por lo que en lugar de existir virilización excesiva, suele observarse virilización insuficiente. Se presenta en menos del 3% de todos los casos de HSC.

COMPARACION DE LOS TRES TIPOS MÁS FRECUENTES DE HSC								
Enzima afectada	Déficit de hormonas			Exceso de hormonas			Características	
	Mineralo-corticoides	Glucocorticoides	Andrógenos	Mineralo-corticoides	Glucocorticoides	Andrógenos	Pérdida de sal	Ambigüedad de genitales
<b><i>21-Hidroxilasa</i></b>	Aldosterona	Cortisol	-	Progesterona	17-OH Progesterona (17-OHP)	DHEA; Androstenediona; Testosterona	Si	Mujer: SI Varón: NO
<b><i>11-Beta Hidroxilasa</i></b>	Aldosterona	Cortisol	-	Deoxicorticosterona (DOCA)	11-Deoxicortisol (Comp. S)	DHEA; Androstenediona; Testosterona	Rara	Mujer: SI Varón: NO
<b><i>3-Beta Hidroxiesteroide Deshidrogenasa</i></b>	Aldosterona	Cortisol	Androstenediona; Testosterona	Pregnenolona	17-OH Pregnenolona	DHEA	Si	Mujer: NO Varón: SI moderado

## OTROS TRASTORNOS DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES

Otras enfermedades en las que puede haber deficiencia en la producción de cortisol y de aldosterona son:

“Enfermedad de Addison” en la que se pierde el funcionamiento de las glándulas adrenales, por lo que existe carencia de cortisol y de aldosterona pero también de andrógenos, por lo que es fácil distinguirla de la HSC por deficiencia de 21-OH y de 11-OH. Además, si bien puede presentarse en niños, siempre lo hace después del nacimiento y está causada por infecciones que destruyen a las glándulas adrenales como la tuberculosis, o por procesos autoinmunes en los que el sistema inmunológico de tu cuerpo destruye a las glándulas adrenales al confundirlas con un tejido no propio del cuerpo. Una forma rara de enfermedad de Addison y que se presenta sólo en varones y después de los dos años de edad es la leucodistrofia adrenal o adrenoleucodistrofia.

La falta de funcionamiento de las glándulas adrenales (hipoadrenalismo) se puede deber a una falta de desarrollo de las glándulas adrenales conocida como “hipoplasia” suprarrenal congénita, que ocasiona deficiencia tanto de cortisol y aldosterona como de andrógenos, y que está causada por la deficiencia de una proteína llamada STAR, que dificulta o evita que el colesterol se convierta en “pregnenolona”.

Problemas con el funcionamiento de otras proteínas llamadas “DAX” y “SF-1” también pueden ocasionar hipoplasia adrenal congénita.

## PRONOSTICO A LARGO PLAZO

La HSC tiene un impacto variable en tu vida, dependiendo de la enzima afectada y de la intensidad con que se encuentra disminuida su actividad, así como de la edad a la que se realiza el diagnóstico. El tratamiento que te prescriben así como tu capacidad para tomar en el momento indicado los medicamentos, pueden afectar también tu bienestar.

Si tienes una forma severa de HSC y especialmente si padeces la forma perdedora de sal, tienes un riesgo muy alto de presentar una crisis adrenal cuando presentas una enfermedad, te operan o sufres un traumatismo, por lo que debes tener cuidados extras durante estos momentos, para evitar que te agraves.

Los problemas a largo plazo están habitualmente relacionados con los efectos de la producción excesiva de andrógenos e incluyen masculinización de los genitales en las niñas, pubertad precoz en niñas y niños y problemas de infertilidad en la vida adulta.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de HSC también pueden afectar tu bienestar. Si tomas menos de lo que tu cuerpo necesita puedes presentar síntomas de déficit de cortisol o de aldosterona, así como

de exceso de andrógenos, en tanto que si los tomas en mayor cantidad de lo que necesitas, pueden ocasionar aumento de peso, hipertensión arterial y detención del crecimiento. Es por ello que es necesario acudir de forma regular a tus revisiones médicas para que te ajusten la dosis de cada medicamento de acuerdo a lo que necesitas para tu peso y tu edad.

El tratamiento es a muy largo plazo, prácticamente durante toda tu vida, y aunque la vigilancia es necesaria para alcanzar buenos resultados y disminuir el riesgo de los posibles problemas a que te tienes que enfrentar, una comprensión correcta de tu enfermedad y de porqué necesita ser tratada con medicamentos, te permite llevar una vida relativamente normal.



## **DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

### **◆ *¿Hay cura para la HSC?***

Hasta el momento no, pero se están realizando estudios que posiblemente en el futuro lejano permitan su curación. Hay que entender que cuando se descubre un medicamento o un procedimiento en algún laboratorio, se necesita realizar muchas pruebas antes de recibir la aprobación de las autoridades de salud para su uso en humanos, por lo que no es raro que tengan que transcurrir 10 años o incluso más antes de poderlo aplicar en niños.

### **◆ *¿Es posible regenerar la enzima faltante o deficiente e ingerirla por vía oral? ¿Se ha podido hacer esto con otras enfermedades?***

Para curar la HSC no basta con ingerir o inyectar la enzima deficiente, sino que ésta debe entrar a cada célula de las glándulas adrenales, lo que no es posible lograr mediante la administración oral. Sólo para padecimientos en los que las enzimas se encuentran afuera de las células (como por ejemplo enzimas digestivas que se encuentran fuera de las células del intestino), es útil la administración por vía oral.

Por otro lado, el tratamiento de la HSC con hormonas que reemplazan al cortisol y/o a la aldosterona y que se ingieren por vía oral, representa una “cura” similar a lo que se logra en otras enfermedades en las que es útil el reemplazo enzimático por vía oral.

### **◆ *¿Cuál es la expectativa de vida en niños afectados por HSC?***

Aún no hay estudios realizados por un tiempo prolongado, pero si el diagnóstico se hace de manera temprana y oportuna y el tratamiento es adecuado, no tiene por qué afectarse la expectativa de vida.

Sin embargo, puede haber consecuencias graves, o incluso muerte, cuando no se ha realizado el diagnóstico e iniciado tratamiento, o si no se implementan las medidas necesarias en caso de enfermedades intercurrentes, cirugía o traumatismos.

### **◆ *¿La HSC afecta la inteligencia?***

El desarrollo intelectual es completamente normal, sin embargo, cuando existen episodios de choque o de hipoglucemia severa, puede producirse daño cerebral que disminuye la capacidad intelectual.

◆ ***¿La exposición a un exceso de andrógenos antes de nacer afecta al cerebro de las niñas?***

Aún no se conocen todos los efectos de un exceso de andrógenos sobre el cerebro de las mujeres. Si bien no se afecta la inteligencia, hasta que un número suficiente de niñas sea estudiado de manera sistemática, será difícil poder establecer conclusiones definitivas.

◆ ***¿La HSC limita la capacidad para participar en deportes u otras actividades físicas?***

No. Todos los niños con HSC pueden y deben participar en actividades físicas normales, incluyendo clases de deportes y atletismo, pero se debe estar seguro de que está recibiendo su tratamiento de acuerdo a las indicaciones médicas y de que durante la realización de ejercicio intenso pueda tener fácil acceso a líquidos y alimentos ricos en azúcares.

◆ ***¿Los niveles de colesterol en sangre suelen ser altos o bajos?***

No. Hay muchas enzimas involucradas en la síntesis y eliminación del colesterol de la sangre, pero ninguno de ellos se encuentra afectado en pacientes con HSC. Sin embargo, independientemente de la HSC, cuando hay antecedentes familiares de colesterol y/o triglicéridos altos en la sangre, existe un riesgo independiente de que cualquier niño se encuentre afectado, por lo que debe comentarlo con su médico tratante.

◆ ***¿A la HSC se le conoce con otros nombres?***

Hace muchos años se le llamaba “síndrome adreno-genital”, y en la actualidad se pueden encontrar denominaciones como “hiperplasia adrenal”, “hiperplasia adrenal congénita”, “hiperplasia adrenocortical congénita”, entre otros.

◆ ***¿Se puede hacer el Servicio Militar cuando se padece HSC?***

En general no, Siempre existe el riesgo de presentar una crisis de insuficiencia adrenal si se recibe una herida o se padece una infección grave y no se modifica el tratamiento, por lo que en la mayoría de los

casos las propias autoridades militares eximen del Servicio Militar a los pacientes con HSC.

Sin embargo, con formas de afección leve de la enzima responsable del tipo de HSC, es recomendable que se platique con la autoridad Militar de su localidad.

♦ ***Me siento culpable y deprimida por haberle heredado esta enfermedad a mis hijos. ¿Es normal que me ocurra esto?***

Es normal sentirse con tristeza, depresión, enojo o incluso culpa cuando reciben la información de una condición médica delicada. A algunos les lleva meses o incluso años, superar el problema y volverse a sentirse equilibrados, pero en la mayoría de los casos se mejora conforme pasa el tiempo.

Si Usted se siente totalmente rebasada, debe buscar un psicoterapeuta. Es posible que platicar con los padres de pacientes que llevan una vida prácticamente normal y que no tienen dificultades escolares, deportivas, sociales ni afectivas, le pueda ayudar. Al final del libro se incluyen algunas organizaciones de padres de pacientes con HSC, pero su médico puede proporcionarle información más puntual al respecto.

# 2

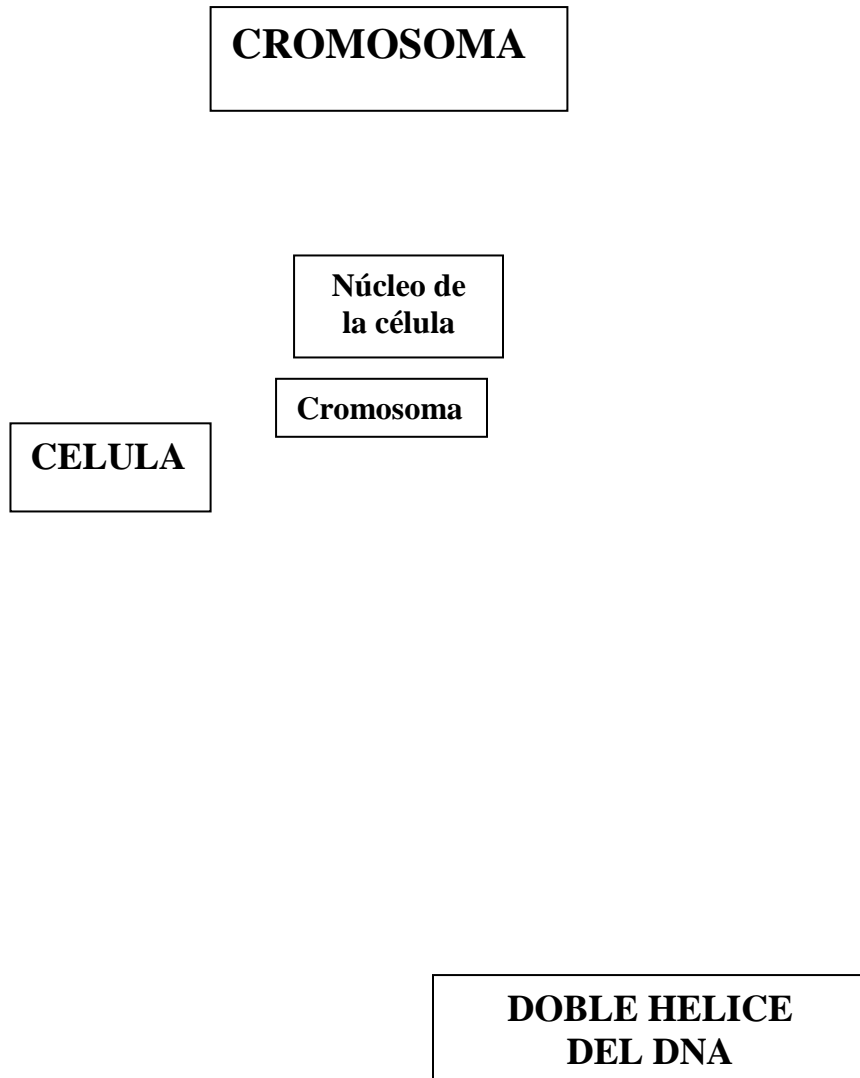
## *La herencia de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

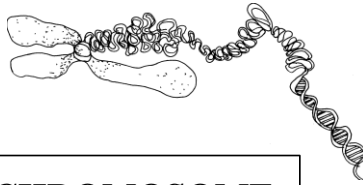
---

*Hasta que se enteran de que tienen un hijo afectado, la mayoría de los padres no sabe que es portador de un gen defectuoso para esta enfermedad. Por lo tanto es frecuente que ante un caso de diagnóstico reciente, los padres se sientan preocupados por lo que le puede suceder a otros hijos u otros familiares.*

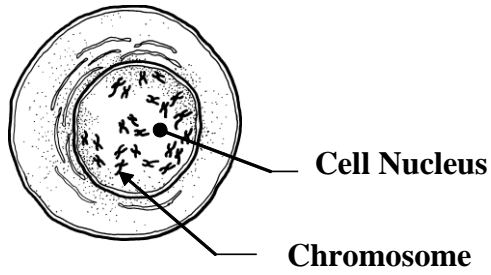
*En este Segundo capítulo se explica la herencia de la HSC. Al entender cómo se transmite de padres a hijos, se puede evaluar mejor la necesidad de realizar estudios a otros niños de la familia*



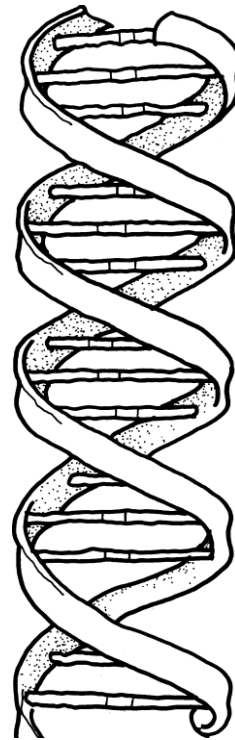




**CHROMOSOME**



**CELL**



**DNA DOUBLE HELIX**

**LA HIPERPLASIA** suprarrenal congénita es una condición heredada. Esto quiere decir que naciste ya con la enfermedad, aunque las manifestaciones se hayan presentado hasta la infancia o incluso la vida adulta.

Se transmite tanto por el padre como por la madre, lo que quiere decir que siempre que hay un niño con HSC, el padre y la madre, ambos, le transmitieron, cada uno, un gen anormal.

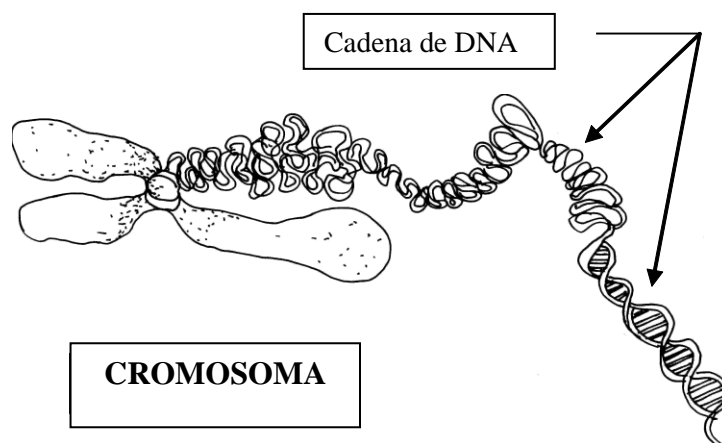
### **CROMOSOMAS, GENES, Y DNA**

Cada célula del organismo contiene unas estructuras llamadas cromosomas. El conjunto de cromosomas contiene la información que te heredaron tus padres.

Los humanos tenemos veinte y tres pares de cromosomas y normalmente existen dos copias de cada cromosoma (una copia proviene del padre y la otra proviene de la madre), por lo que tenemos 46 cromosomas en cada célula del cuerpo.

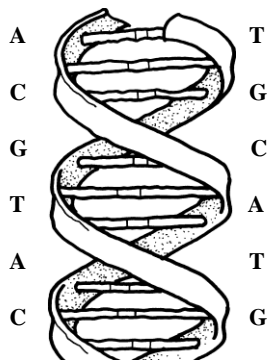
Cada cromosoma está constituido por un material químico llamado DNA (del inglés “Deoxyribonucleic Acid”). El DNA está ordenado en pequeños fragmentos llamados “genes.” La herencia de cada rasgo heredado de los padres a los hijos se hace a través de los genes. Los genes regulan la producción de proteínas y de enzimas, incluyendo las que ocasionan la HSC.

Un cromosoma está hecho de dos cadenas de DNA que se acomodan en forma de una escalera de caracol, constituyendo una “doble hélice” en la que cada escalón de la escalera corresponde a una sustancia llamada “base”.



Las bases consisten en cuatro sustancias químicas, llamadas “adenina” (A), timina” (T), “guanina” (G), y “citosina” (C), que constituyen los bloques de construcción con las que se producen todas las proteínas y enzimas.

Cada base en una de las cadenas de DNA se puede unir sólo a otra base específica en la cadena contra lateral. Así entonces sólo se pueden formar pares entre la adenina y la timina y entre la citosina y la guanina, de tal manera que en cada escalón de la molécula de DNA puede haber sólo combinaciones A-T o C-G, en lo que se conoce como “pares de bases” y el tamaño del gene o del cromosoma frecuentemente se expresa como número de pares de bases.



**PARES DE BASES**

Dentro de cada cadena de DNA hay genes. Los humanos tenemos aproximadamente 30,000 genes, cada uno variando en tamaño desde pocos cientos hasta muchos millones de pares de bases.

Un gen es una constitución específica de DNA y bases. La secuencia de las bases – es decir, el orden de As, Ts, Cs, y Gs – forma el “código genético”, que le dice a las células cómo tiene que producir una proteína específica. Una proteína es el componente esencial de los tejidos como músculo, piel, cabello y uñas.

Las proteínas están constituidas por moléculas pequeñas llamadas “aminoácidos”. Los humanos tenemos veinte diferentes aminoácidos, cada uno codificado por una secuencia diferente de tres bases. Así por ejemplo, la secuencia TTA le dice a la célula que tiene que hacer una “leucina”, en tanto que la secuencia GTA codifica para la “valina”. A través del código genético las células son capaces de conocer que aminoácidos se necesitan en cada etapa, para producir una proteína en particular.

La constitución del DNA y de las bases es muy similar entre personas, sin embargo existen pequeñas variaciones, llamados “polimorfismos” y que representan menos del 0.1 por ciento del total del contenido del DNA, y que son responsables de eventos que distinguen a una persona de otra. Por ejemplo, la sustitución de una A por una G en un gen es la responsable de que un individuo tenga los ojos cafés en vez de azules, o de que el cabello sea rubio en vez de negro. Así entonces, estas pequeñas variaciones en la secuencia del DNA son las responsables de que cada organismo humano sea único.

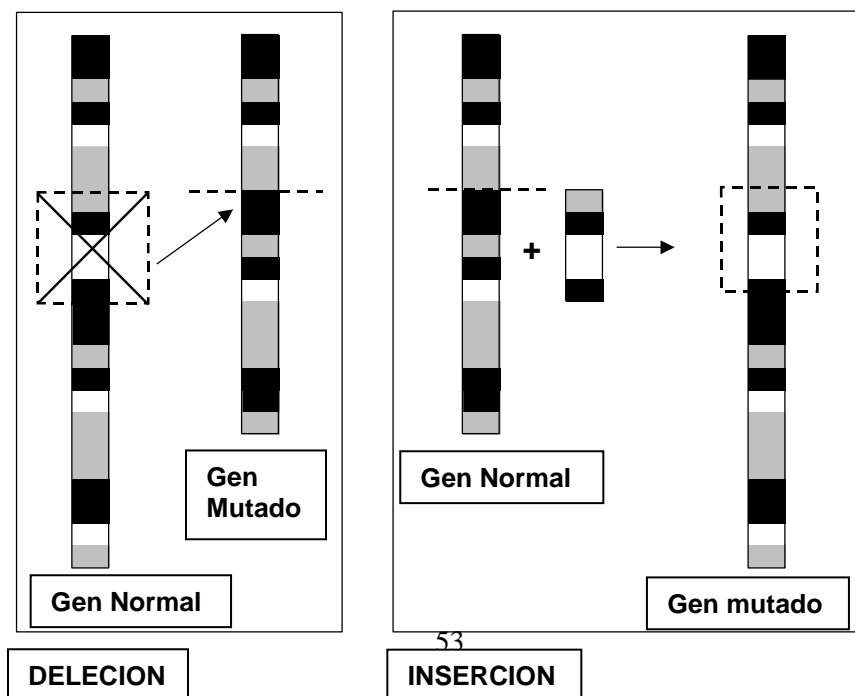
### MUTACIONES: CUANDO LOS GENES ESTÁN MAL

Mientras la mayoría de las variaciones de DNA son normales, algunas pueden tener consecuencias dañinas. Normalmente los genes que son dañados son reparados, pero cuando la reparación del daño es incompleta, se pueden presentar problemas en la forma de trabajar de los genes.

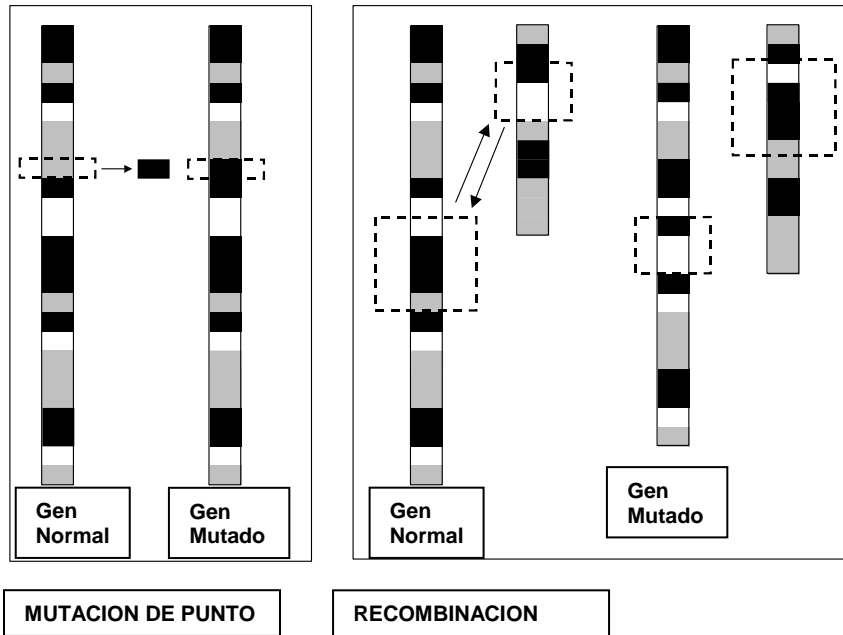
Una secuencia de bases anormal, resultante de un daño estructural en los genes, es llamada “mutación”. Las mutaciones pueden dar lugar a enfermedades.

#### Las diferentes formas en que tus genes pueden mutar

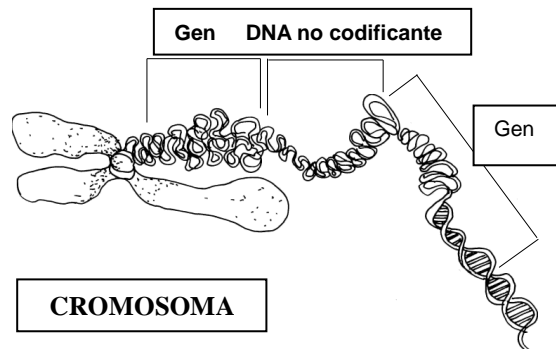
Hay una gran diversidad de formas en que los genes pueden mutar. Algunas veces, una parte del DNA o un gen puede perderse, conociéndose esta condición como “deleción”. Otras veces se agregan segmentos extras de DNA, a lo que se le conoce como “inserción”. Las deleciones y las inserciones pueden afectar a un solo par de bases o a fragmentos largos del DNA.



Otras veces una base única puede estar alterada, ocasionando la producción de una secuencia errónea de aminoácidos. A esto se le llama “mutación de punto”. El DNA puede también sufrir intercambios entre diferentes genes, a lo que se le conoce como “recombinación”.

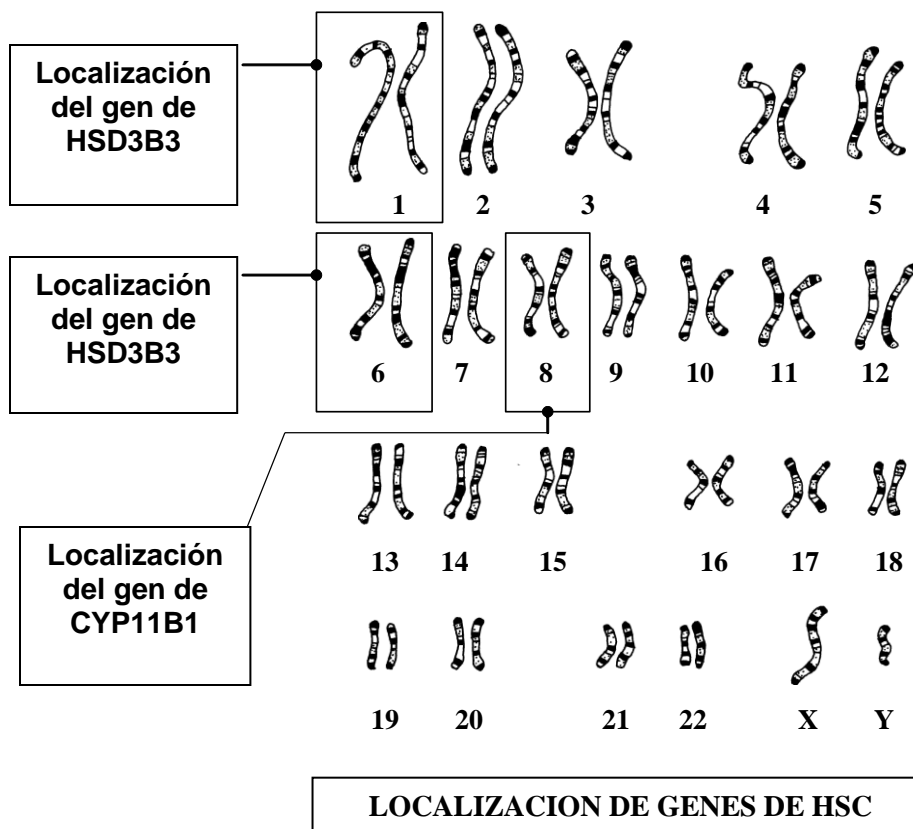


Los cromosomas no están constituidos sólo por genes. Situados entre los genes, hay millones de bases de DNA “no codificante” cuya función es desconocida. También pueden existir variaciones en la secuencia de estos fragmentos de DNA no codificante, que no parecen tener un papel dañino.



### DEFECTOS EN LOS GENES ENCONTRADOS EN LA HSC

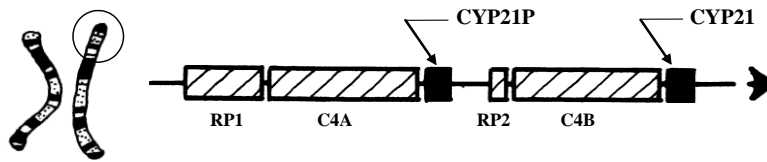
La HSC se genera cuando existen mutaciones de los genes que codifican para la producción de las enzimas adrenales. Estas mutaciones pueden estar causadas por deleciones, inserciones, mutaciones de punto o recombinaciones. Cada tipo de HSC está originado por la deficiencia de una enzima diferente, y así cada tipo de HSC se debe a mutaciones de un gen diferente.



### Defectos encontrados en la deficiencia de 21-Hidroxilasa

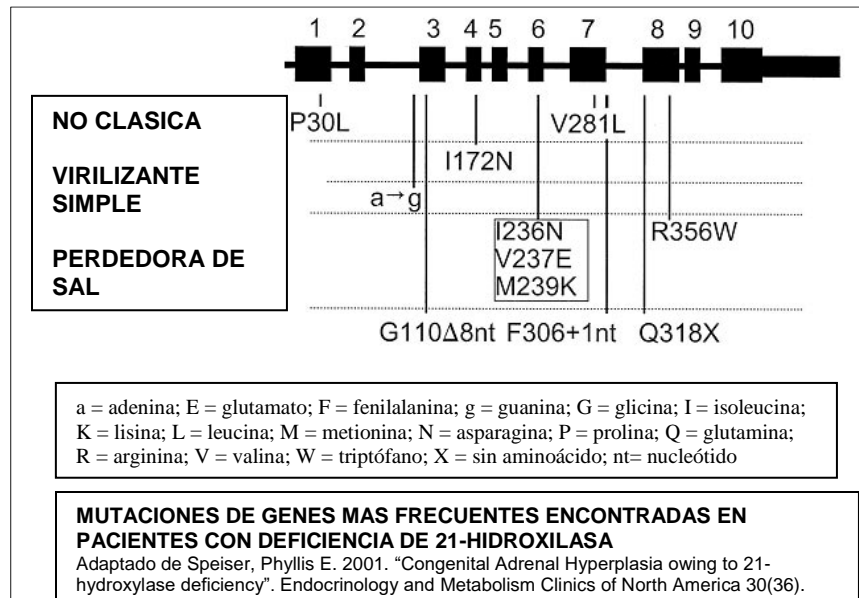
El gen que codifica para la enzima 21-hidroxilasa se llama “CYP21” (también es conocido como 21-OH o P450C21B), y se encuentra localizado en el cromosoma 6.

CYP21 se encuentra localizado junto a otro gen llamado “CYP21P”, que es un falso gen (pseudogen) que no codifica para la síntesis de la enzima 21-hidroxilasa. En ocasiones hay intercambio de material de DNA entre CYP21 y CYP21P (recombinación), de tal manera que algunas partes del CYP21 son reemplazadas por partes de CYP21P, resultando en un gen CYP21 que no trabaja.



CROMOSOMA 6

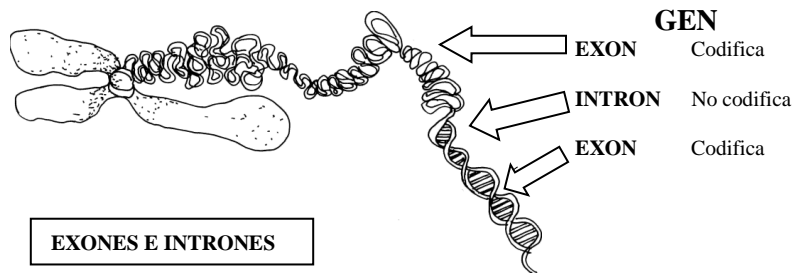
Si bien se han encontrado más de 50 mutaciones del gen CYP21, el 95% de los casos de HSC se deben sólo a nueve o diez mutaciones. Al correlacionar el cuadro clínico con las diferentes mutaciones, se ha demostrado que existe una relación entre el tipo de mutación y la severidad de la enfermedad. En términos generales, las mutaciones que eliminan toda la actividad de la enzima producen una variante “perdedora de sal”, mientras que aquellas que preservan más del 2% pero menos del 10% de la actividad se comportan como variantes “virilizantes simples”. Aquellas que permiten entre el 10 y el 75% de la función de la enzima se comportan como de “inicio tardío”.





Dentro de cada cromosoma, existen secuencias del DNA que sirven para sintetizar una proteína (DNA activo) y otras que no lo hacen (DNA inactivo). A las regiones activas de un gen se les conoce como “exones” y a las inactivas como “intrones”. Las mutaciones del gen CYP21 se identifican por su localización dentro del gen y así entonces se dice que una mutación se encuentra en el exón-1 y otra en el exón-8 del gen.

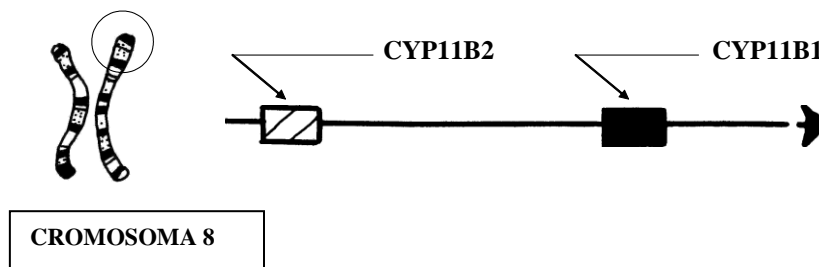
El gen CYP21 consta de diez exones y nueve intrones, y cada uno de los exones codifica para una parte diferente de la enzima 21-hidroxilasa, por lo que para completarla se requiere que se expresen sin defecto ni limitación alguna los diez exones.



### Defectos encontrados en otros tipos de HSC

El gen que codifica para la enzima 11-beta-hidroxilasa se conoce como CYP11B1 y se encuentra localizado en el cromosoma 8. Como el gen de la deficiencia de 21-hidroxilasa, se han encontrado muchas mutaciones (la mayoría mutaciones de punto), que ocasionan HSC.

El CYP11B1 se encuentra localizado cerca de otro gen conocido como CYP11B2 que tiene como función producir aldosterona, y por lo tanto cuando hay mutaciones en éste último se produce una enfermedad muy rara conocida como “Deficiencia en la sintetasa de Aldosterona”, que aunque ocasiona pérdida de sodio por orina, no forma parte de las Hiperplasias Suprarrenales Congénitas, puesto que no cursa con alteraciones en la síntesis de cortisol



Hay tres tipos de deficiencia de 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El gen HSD3B3 se localiza en el cromosoma 1 y se han encontrado diferentes mutaciones de punto.

### **COMO SE HEREDA LA HSC**

La HSC se hereda de manera “autosómica recesiva”. “autosómica” significa que puede afectar a varones y a mujeres por igual, mientras que “recesiva” quiere decir que para que exista la enfermedad se requiere que tanto en el gen heredado del padre como en el heredado por la madre existan genes afectados (que puede ser el mismo gen o diferentes genes).

### **Cromosomas sexuales vs. autosomas**

De los 23 pares de cromosomas que tenemos en el cuerpo, un par es conocido como “cromosomas sexuales” y los otros 22 pares como “autosomas”. Se utilizan las letras X y Y para designar a los cromosomas sexuales, mientras que los autosomas se enumeran del uno al veinte y dos.

Los cromosomas X y Y ayudan a determinar el género, y así las mujeres tienen dos cromosomas X mientras que los varones tienen un X y un Y.

Los cromosomas sexuales también pueden presentar alteraciones que consecuentemente son más prevalentes en un género o en otro. Así por ejemplo, el gen que nos da la capacidad para distinguir los colores se encuentra en el cromosoma X, por lo que cuando en uno de los cromosomas X existe algún trastorno en este gen se produce una incapacidad para diferenciar algunos colores (daltonismo), que afecta por lo general sólo a varones. En contraste, cuando alguna función se encuentra codificada en un autosoma, tanto varones como mujeres se afectan por igual.

Los genes que producen HSC se sitúan en los cromosomas 1, 6 y 8 y por lo tanto son autosómicos y pueden encontrarse mutaciones tanto en varones como en mujeres.

### **Herencia dominante vs. recesiva**

Todos los humanos tenemos dos genes para cada rasgo heredado, uno proviene de la madre y el otro del padre. Estas dos copias de cada gen se conocen como “alelos”

Algunas veces la misma variación de un gen puede encontrarse en cada uno de los dos alelos. Por ejemplo, el gen que determina que tus ojos sean azules puede encontrarse en el cromosoma de tu mamá y en el de tu papá. Por lo tanto tus ojos serán de color azul y se dice que eres

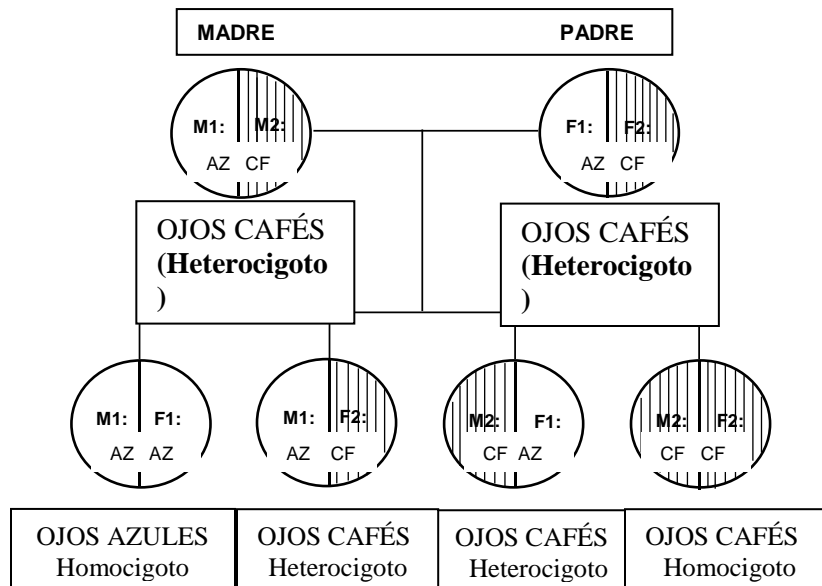
“homocigoto” para el gen de los ojos azules. “Homo” quiere decir igual y “homocigoto” que los dos alelos son iguales

Otras veces cada uno de los dos alelos tiene variaciones diferentes. Por ejemplo, tu mamá te puede heredar el gen de los ojos azules, pero tu papá el gen de los ojos color café. En este caso serás un “heterocigoto”. “Hetero” significa diferente y “heterocigoto” que los dos alelos son diferentes.

Así entonces tu composición genética podría ser azul/azul o azul/café y a esto se le conoce como “genotipo”. El color real de tus ojos sería entonces ser azul en el primer caso o pero en el segundo caso podría no serlo, y a esto se le conoce como “fenotipo”.

Cuando cada alelo tiene una variación diferente del gen, el color de tus ojos dependerá de cuál de los dos genes es más fuerte (“dominante”) y cual es más débil (“recesivo”)

Una herencia dominante significa que aunque sólo uno de los genes contenga el rasgo, será suficiente para que éste se manifieste, en tanto que una herencia recesiva quiere decir que se requiere que los dos genes contengan el rasgo para que éste se haga presente. Por ejemplo, en el caso del gen del color de los ojos, cuando tienes un gen “café” y el otro gen es “azul”, tus ojos serán cafés pues el gen para el color café es dominante en tanto que el del color azul es recesivo. Para que tus ojos sean e color azul se requiere que los dos genes que tienes sean “azules”

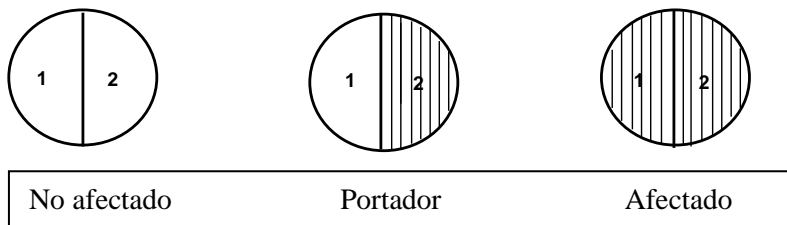


### Estados de afectado, portador y no afectado en HSC

La HSC se transmite de padres a hijos como una condición recesiva. Para que tú nazcas con HSC ambas copias de los genes de tus enzimas adrenales deben ser anormales. Así entonces, si tú tienes la enfermedad, es porque has heredado un gen defectuoso de cada uno de tus padres.

Si tú recibes un gen defectuoso de uno de tus padres, pero el otro gen es normal, entonces eres portador, es decir heterocigoto, y por lo tanto no presentas la enfermedad ya que el gen sano puede hacer funcionar de manera normal a tus enzimas adrenales. Sin embargo, cuando tengas hijos, les podrás heredar tu gen defectuoso.

Si las dos copias de los genes de tus enzimas adrenales son normales, entonces no estás afectado y no tienes ninguna posibilidad de transmitir la enfermedad a tus hijos



### Correlación entre el Genotipo y el Fenotipo en HSC

Dependiendo de la naturaleza de las anomalías, una persona afectada puede ser clasificada como “homocigoto” o como “heterocigoto combinado”. Tú eres homocigoto cuando recibes la misma mutación de tus dos padres, por ejemplo una mutación en el exón 1 de tu padre y la misma mutación en el exón 1 de tu madre. En contraste, eres un heterocigoto combinado cuando recibes una mutación diferente de cada uno de tus padres, por ejemplo, una mutación en el exón de tu padre, pero una mutación en el exón 8 de tu madre. Dado que es más probable que cada uno de tus padres tengan una mutación diferente, la mayoría de los pacientes con HSC con heterocigotos combinados.

Los heterocigotos combinados generalmente muestran las características del gen menos afectado. Por ejemplo, si tienes una mutación en el exón 7 de un alelo (asociado a la HSC de inicio tardío) y una mutación en el exón 8 de tu otro alelo (asociado con una forma perdedora

de sal), lo más probable es que padezcas una HSC de inicio tardío. De esta manera se considera que el defecto menos severo funciona como un rasgo dominante.

Sin embargo no siempre el genotipo predice el fenotipo y entonces formas no severas genéticas se manifiestan como HSC perdedora de sal.

Las hermanas afectadas, que poseen la misma mutación en un gen, pueden presentar un grado diferente de virilización. Así entonces, mientras que generalmente hay una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo, conocer el gen afectado no siempre permite predecir la severidad de la enfermedad.

### **Posibilidades de que tu hijo tenga HSC**

Muchos portadores no saben que tienen un defecto en el gen de las enzimas de las glándulas adrenales hasta que tienen un hijo afectado con HSC, y a partir de este momento se sienten temerosos de lo que pueda suceder en futuros embarazos.

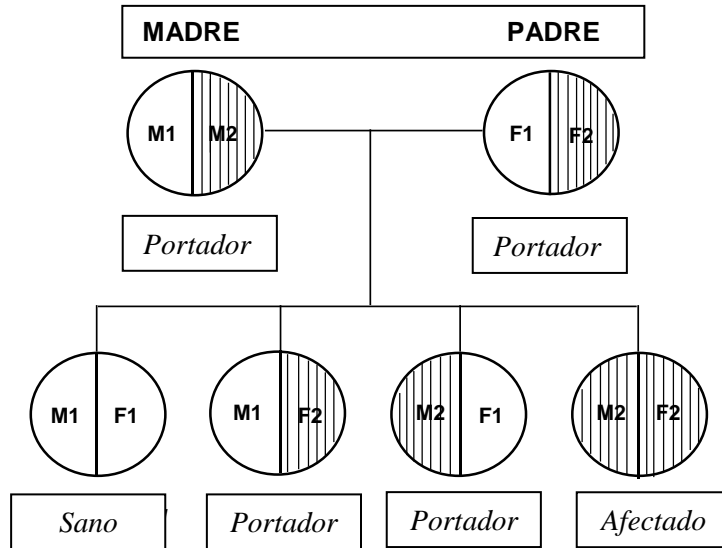
Sin embargo, cuando se determina el estado de afectación de ambos padres, es relativamente sencillo entender las posibilidades de que los futuros hijos se encuentren afectados, sean sanos o sean portadores de HSC. Esto puede permitir que la familia planifique con mayor facilidad su futuro reproductivo y decidan si quieren o no tener más hijos.

Las posibilidades se calculan para cada embarazo, y así, cuando ambos padres son portadores de un gen afectado tienen un 25% de posibilidades en cada embarazo de tener un hijo afectado, esto es, cada hijo tiene 1 de 4 posibilidades de padecer HSC.

Pero esto no significa que si tienen cuatro hijos uno salga afectado y los otros tres no. Ya que para cada embarazo existirá esta misma posibilidad, pudiera suceder que en cada embarazo (con 25% de posibilidad de tener un hijo con HSC), tengan un hijo afectado, o bien que teniendo un 25% de posibilidades de tener un hijo sano en cada embarazo, todos sus hijos sean sanos.

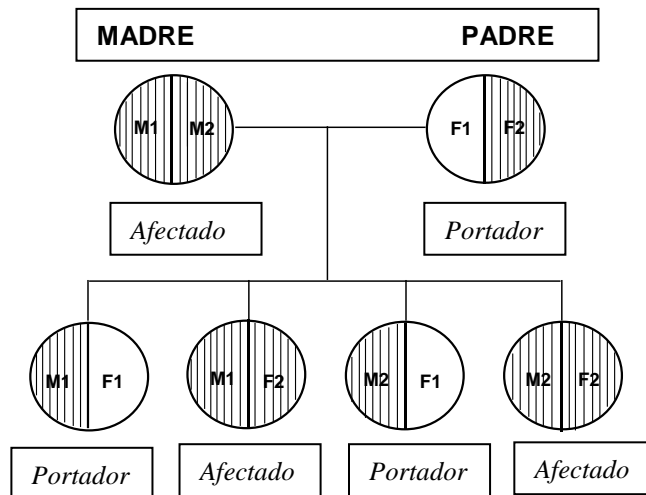
#### ***Cuando ambos padres son portadores***

Las posibilidades de tener un hijo afectado son de 1 en 4 (25%), hay 2 de 4 posibilidades (50%) de que el hijo sea portador y 1 de 4 (25%) de que no esté afectado.



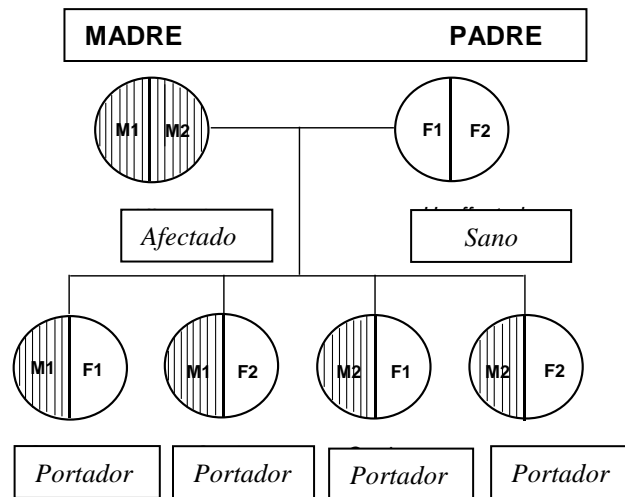
*Quando un padre tiene HSC y el otro es portador*

Hay dos de 4 posibilidades (50%) de que cada hijo tenga HSC y 2 de 4 posibilidades (50%) de que sea portador. No hay ninguna posibilidad (0%) de que el hijo sea sano.



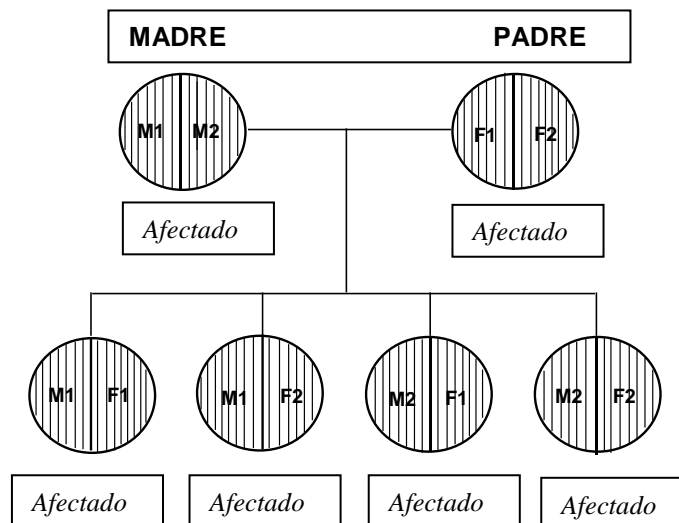
*Cuando un padre tiene HSC y el otro no está afectado*

El 100% de los hijos serán portadores. No hay ninguna posibilidad de tener hijos afectados ni de tener hijos sanos.



*Cuando ambos padres tienen HSC*

El 100% de sus hijos tendrá HSC y no hay ninguna posibilidad (0%) de tener hijos portadores ni hijos no afectados o sanos.



## PRUEBAS GENÉTICAS PARA HSC

Aunque no se utilizan de manera rutinaria para establecer el diagnóstico de HSC, las pruebas genéticas son útiles para poder definir cuál es el trastorno molecular específico de un sujeto afectado y por lo tanto para realizar una asesoría genética a los padres, determinando los riesgos que existen de tener hijos afectados para cada embarazo.

La ventaja de realizar pruebas genéticas es que se puede determinar cuál de las mutaciones específicas está presente y si ésta se asocia con una forma perdedora de sal, virilizante simple o de inicio tardío, por lo que la familia se puede preparar no sólo para interpretar el riesgo que existe de transmitir la enfermedad, sino también del grado de afección que existirá en caso de que uno o más de sus hijos padezca HSC.

### Cómo puede realizarse el estudio genético

Las pruebas para trastornos y enfermedades esencialmente se realizan a través de la búsqueda de secuencias anormales de DNA. Con cerca de tres mil millones de pares de bases (seis mil millones de bases totales) de DNA y 46 cromosomas (conocido como tu *genoma*), esto no es una tarea fácil. Afortunadamente, los rápidos avances en investigación y tecnología han hecho posible que los científicos puedan determinar las anomalías cromosómicas que causan muchas condiciones médicas anormales, incluyendo la HSC.

Las pruebas genéticas para HSC se realizan comparando los genes de un paciente con los que se expresan en una glándula adrenal que funciona normalmente. Si existen diferencias en el tamaño (número total de pares de bases) de un gen de la glándula adrenal, o en la secuencia de las bases, entonces es que existe una mutación.

Hay una gran cantidad de herramientas que los científicos han desarrollado para ayudar a detectar estas anomalías. El análisis llamado “Southern Blot” y la “Cadena de polimerasa en cadena” (PCR) son dos de las más usadas, pero ya que cada una tiene algunas limitaciones, es frecuente que ambas se utilicen de manera complementaria.

El análisis de Southern Blot utiliza fragmentos de DNA llamados “sondas”, que contienen bases complementarias a aquellas que se conocen que tienen una secuencia mutada. Si la mutación se haya presente, la sonda se puede unir a ella de manera complementaria, señalando el sitio de la anomalía.

El PCR se refiere a una “fotocopia molecular” que permite a los científicos de manera rápida y poco costosa, ampliar y copiar pequeños fragmentos de DNA en un lapso de tiempo muy breve, para detectar anomalías.



### **Limitaciones del análisis genético**

Debido a que la deficiencia de 21-hidroxilasa es la forma más frecuente de HSC, en muchos laboratorios se realizan análisis de DNA solo para buscar mutaciones del gen CYP21, e incluso sólo se buscan las primeras nueve o diez mutaciones más frecuentemente asociadas con CYP21.

Es por ello que a veces el reporte de laboratorio dice que no se encuentran mutaciones, y por lo tanto no significa que el diagnóstico del médico esté equivocado, sino sólo que es probable que el defecto genético se encuentre en una región no analizada de tus genes. En estas ocasiones se necesita realizar pruebas adicionales para confirmar la existencia de una anomalía.

### **Correlaciones del HLA**

Dado que una copia completa de tu genoma se encuentra en casi todas las células del cuerpo, las pruebas genéticas para HSC generalmente se realizan en sangre, analizando el núcleo de los glóbulos blancos. Los glóbulos rojos que no contienen núcleo no son útiles para este propósito.

También en sangre se puede identificar ciertas personas con HSC por deficiencia de 21-OH, a través de lo que se conoce como “Antígenos de histocompatibilidad leucocitaria” (HLA), que se pueden localizar en la superficie de los glóbulos blancos. Estas proteínas son importantes para regular tu función inmune y de igual manera que el analizar a los glóbulos rojos se puede determinar tu tipo de sangre (A, B, O), se pueden tipificar diferentes tipos de HLA.

El gen CYP21 y los genes que codifican el HLA se encuentran localizados juntos, en un área del cromosoma 6 conocida como “complejo mayor de histocompatibilidad” (HMC), por lo que frecuentemente se heredan como un conjunto, de tal manera que algunas mutaciones del CYP21 se heredan junto con ciertos tipos de HLA, por lo que tipificando el HLA se puede establecer si existe HSC.



## **DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

### **♦ *¿La HSC es más frecuente en algunos grupos étnicos?***

La prevalencia de HSC varía entre diferentes poblaciones. En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de deficiencia de 21-hidroxilasa oscila entre y por cada 10,000 a 40,000 nacidos vivos. En otras poblaciones como los esquimales Ypik, es tan frecuente como 1 de cada 400 nacidos vivos.

Ciertos tipos de HSC son más frecuentes en algunas poblaciones. Por ejemplo, la variedad de inicio tardío muestra la mayor incidencia entre individuos descendientes de los judíos Askenazi (1 de cada 200 personas).

### **♦ *¿Los hijos de una misma familia generalmente tienen la misma forma de HSC?***

Generalmente sí, ya que todos los hermanos heredarán el mismo genotipo de sus padres. Sin embargo, debido a que no siempre el genotipo predice el fenotipo, la severidad de la enfermedad puede variar entre hermanos, aún cuando presenten exactamente la misma mutación.

### **♦ *Cuando un padre tiene HSC, sus hijos tendrán la misma forma de HSC?***

No necesariamente. Un niño afectado tendrá la misma mutación que el padre afectado, pero sólo en un alelo, y la severidad de la HSC dependerá de la mutación heredada en el otro alelo por su otro padre. Por lo tanto, aunque entre hermanos suelen existir las mismas mutaciones ya que comparten a ambos padres, los miembros de otras generaciones suelen tener mutaciones diferentes.

### **♦ *Si los padres son portadores de diferentes tipos de HSC – por ejemplo un padre es portador para un defecto en 21-hidroxilasa y el otro es portador para un problema en la 11-hidroxilasa – pueden sus hijos padecer HSC?***

Probablemente no. Para que los hijos tengan HSC ambos padres deben tener un problema en el mismo cromosoma. Sin embargo un intercambio de DNA entre varios cromosomas puede producir una mutación génica que se pueda heredar. Al mismo tiempo, mientras que teóricamente es posible, nunca se han identificado casos de HSC por este mecanismo.

♦ *¿Me puede aclarar que significa los diferentes “tipos” de HSC? Hay “tipos” perdedoras de sal, virilizantes simples y de inicio tardío, pero también hay “tipos” por deficiencia de “21-hidroxilasa”, “11-hidroxilasa” y “3-beta deshidrogenasa” ¿Me puede aclarar que significa “tipos o variedades” de HSC?*

Los términos deficiencia de “21-hidroxilasa,” “11-hidroxilasa” y “3-beta deshidrogenasa” se refieren a diferentes problemas enzimáticos que pueden ocasionar HSC, en tanto que las denominaciones “perdedora de sal”, “virilizante simple” y “de inicio tardío”, se deben a las formas en las que pueden manifestarse los problemas enzimáticos. Es decir, los primeros se refieren al “genotipo” y los segundos al “fenotipo” de un paciente.

Debido a que la mayoría de las personas con HSC tienen una deficiencia de 21-hidroxilasa, generalmente se asume que al hablar de variantes “perdedora de sal”, “virilizante simple” y “de inicio tardío”, se están refiriendo a este tipo de deficiencia enzimática. Sin embargo esto mismo sería aplicable para otras deficiencias enzimáticas. Por ejemplo, la deficiencia severa de 3-beta deshidrogenasa suele ser “perdedora de sal”, en tanto que la deficiencia moderada del funcionamiento de esta enzima suele manifestarse como “de inicio tardío”.

♦ *El “mejor” gene es dominante cuando alguien tiene solo una mutación en cada alelo. ¿Qué pasa si hay más de una mutación en cada alelo?*

El panorama es más complicado cuando hay mutaciones múltiples en uno o ambos alelos (por ejemplo, en el exón 1 y en el exón 7 en un alelo, y en el exón 2 del otro alelo). Cuando hay más de una mutación en cada alelo, la severidad de la HSC depende de las combinaciones particulares de los defectos del gen, y en este caso cada individuo puede ser ligeramente diferente y no forzosamente el “mejor” gen es dominante.

◆ *¿Las pruebas genéticas con 100 por ciento precisas?*

Las pruebas genéticas son útiles en el 90 a 95 por ciento de los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa y por lo tanto no son 100 por ciento precisas. La precisión se mejora en tanto sea posible identificar si existe o no una mutación, es decir, si un individuo es positivo para una mutación es muy probable que tenga HSC, en tanto que si es negativo no excluye la posibilidad de que exista HSC ocasionada por una mutación poco frecuente y que por lo tanto no se buscó en las pruebas genéticas.

◆ *¿A dónde puedo acudir para hacer las pruebas genéticas? ¿Son muy caras?, ¿El costo lo cubre un Seguro de Gastos Médicos?*

Hay un número limitado de laboratorios en USA que realicen pruebas sobre deficiencia de 21-hidroxilasa, pero la mayoría acepta muestras que sean enviadas por correo siempre y cuando cumplan con las especificaciones que requiere el laboratorio. Los resultados suelen tardar entre 2 a 6 semanas en estar listos.

El costo de estas pruebas es muy variable (desde varios cientos de dólares por familia hasta 600 dólares por persona), y dependen del laboratorio al que se envíe la muestra. Los seguros de gastos médicos también cubren de manera variable estos gastos (desde el total del costo hasta no cubrir nada). Por ello es mejor informarse de los costos y de si éstos son cubiertos por el Seguro de Gastos Médicos antes de realizar las pruebas.

Una lista parcial de los laboratorios que se encuentran en USA se muestra en el apéndice del libro, pero debe preguntarse el Endocrinólogo que maneja cada caso cual es su recomendación.

◆ *El reporte de los resultados de DNA frecuentemente es difícil de entender. ¿Porqué se utilizan palabras tan misteriosas y como se puede entender su significado?*

El reporte del análisis de DNA para pacientes con HSC generalmente enlista las mutaciones específicas que fueron buscadas así como su localización en el gen. Por ejemplo, “exón 1, P30L” significa que hay una mutación “P30L” en el exón 1 del gen de 21-hidroxilasa. “P30L”

significa que en la posición 30 del exón 1, en lugar de existir el aminoácido prolina (P), se encuentra una leucina (L), lo que sería un ejemplo de una mutación de punto.

Hablando de manera práctica, la utilidad de un reporte de DNA reside en tratar de entender la severidad de la enfermedad asociada con una mutación detectada. Si hay problemas para entender lo que significa la información contenida en el reporte, puede comunicarse al laboratorio por teléfono, mail o carta, para solicitar una explicación. Generalmente en estos laboratorios hay alguien que puede proporcionar un consejo genético y que puede explicar el significado del resultado.

# 3

## *Reconociendo los síntomas de Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

---

*Los síntomas de HSC pueden ser muy variables. La edad a la que aparecen los síntomas puede también puede ser diferente. En mucho depende del tipo de HSC y de su severidad.*

*Cuando se realice el tamizaje neonatal para HSC, muchos niños afectados pueden ser identificados antes de que aparezca ninguna manifestación, de tal manera que si son tratados de manera oportuna (en los primeros siete días de vida extrauterina), muchas manifestaciones de la HSC se podrán evitar.*

COMPARANDO LA SEVERIDAD DE LAS VARIEDADES DE HSC								
Fenotipo	Porcentaje de actividad enzimática	Producción de aldosterona	Producción de cortisol	Producción de andrógenos	Actividad plasmática de renina	17 OHP después de estímulo con ACTH	Edad típica del diagnóstico	Genitales al nacimiento
<b>Perdedor de sal</b>	Ninguna	Disminuida	Disminuida	Elevada	Elevada	>20,000 ng/dl	Lactancia	Mujer: virilización Varón normal
<b>Virilizante simple</b>	Baja	Normal	Disminuida	Elevada	Posiblemente Elevada	>10,000-20,000 ng/dl	Mujer/Varón Lactancia hacia pubertad	Mujer: virilización Varón normal
<b>Inicio tardío</b>	Moderada	Normal	Normal	Elevada	Normal	1500-10,000 ng/dl	Mujer/Varón Infancia tardía hacia adulto	Mujer: virilización moderada Varón normal

**MUCHOS** casos son debidos a la deficiencia de 21-OH, en la cual los síntomas dependen del grado de afectación que existe en la producción de Cortisol y aldosterona así como de sobreproducción de andrógenos. Las HSC debidas a otras deficiencias enzimáticas pueden producir síntomas discretamente diferentes.

Hay tres grandes grupos de pacientes con deficiencia de 21-OH de acuerdo a la severidad de la enfermedad, conocidos como variantes “perdedora de sal”, “virilizante simple” y “de inicio tardío”, cada una producida por un grado diferente de deficiencia en la función de la enzima, aunque también se encuentran formas intermedias entre dos diferentes fenotipos.

### **HSC VARIEDAD PERDEDORA DE SAL**

Corresponde a las formas más severas de deficiencia en la función enzimática, con una producción muy baja de cortisol y aldosterona, y por lo tanto de presentar crisis adrenal entre las semanas 2 a 4 de vida extrauterina que pone en peligro la vida si no se establece el diagnóstico pronto y se inicia tratamiento.

Las variedades perdedoras de sal pueden deberse también a deficiencia severa de 3-beta-deshidrogenasa y habitualmente no se presenta en la deficiencia de 11-beta hidroxilasa.

### **El daño de una crisis adrenal temprana**

La crisis adrenal es una condición peligrosa para la vida en la que se presentan alteraciones en los electrolitos, pobre circulación de la sangre y/o niveles bajos de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Cada uno de estos problemas puede ocasionar que se caiga en “choque”, una situación en la que la circulación de la sangre prácticamente se detiene y que hace que se presente pérdida de la conciencia y incluso muerte súbita.

In early infancy, adrenal crisis is not usually triggered by a specific event or illness. Rather, the lack of cortisol and aldosterona leads to a progressive decline in health.

### **Síntomas en recién nacidos y lactantes**

Hay varios signos de alarma de insuficiencia en la función suprarrenal en recién nacidos, que incluyen deshidratación, vómito, reflujo gastro-esofágico, irritabilidad y letargia.

Antes de iniciar con choque, un lactante mostrará datos claros de deshidratación como resequead de labios, mucosas y piel, disminución de



la frecuencia y volumen de las micciones (en esta etapa se espera que el pañal contenga orina aproximadamente cada 3 horas, por lo que un pañal seco por períodos prolongados es casi siempre un dato de deshidratación). Cuando la deshidratación se hace más severa suele presentarse una menor temperatura del cuerpo (hipotermia) hasta valores inferiores a 34°C

Los vómitos asociados a irritabilidad son también un signo de insuficiencia adrenal, por lo que es frecuente que lactantes con HSC sean llevados a revisión con el Pediatra por vómitos y que se confunda el diagnóstico con enfermedad por reflujo gastro-esofágico y se les sugiera cambios de la fórmula de leche maternizada si no se sospecha la verdadera causa. Algunos lactantes presentan rechazo al alimento (biberón o al pecho materno) y empiezan a estar somnolientos o letárgicos. Debido a esto es frecuente que se presente pérdida de peso y que al mes de vida pesen menos de lo que lo hicieron al nacer.

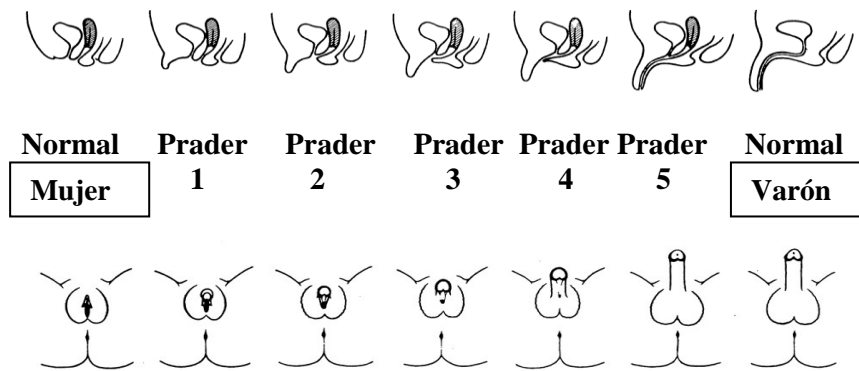
#### **SIGNOS Y SINTOMAS DE HSC PERDEDORA DE SAL**

- Genitales ambiguos en las mujeres
- Crisis de pérdida de sal en varones y mujeres
- Pobre alimentación
- Pobre ganancia de peso
- Vómitos o reflujo gastro-esofágico
- Pérdida de peso
- Pañales más secos de lo esperado
- Temperatura corporal baja
- Letargia
- Ictericia prolongada del recién nacido

#### **Genitales ambiguos**

La HSC es la causa más frecuente de “genitales ambiguos”. Este término se usa para describir genitales que no son claramente masculinos o femeninos. Debido a que la mayoría de los casos de HSC se producen por deficiencia de las enzimas 21-hidroxilasa y 11-hidroxilasa, en las que hay una sobreproducción de hormonas masculinas, es más fácil reconocer a mujeres que a varones, ya que las primeras presentan características más propias de los varones, en tanto que en los varones sólo existe un incremento de las dimensiones del pene.

La masculinización de los genitales de las mujeres puede ser desde leve hasta severa, y para tratar de homologar las descripciones, se recomienda utilizar la “escala de Prader”, llamada así porque fue el Dr. Andrea Prader quien catalogó en cinco puntos o niveles de virilización las características de los genitales externos. La virilización más leve corresponde al valor 1 y la más severa al número 5.



**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE PRADER.** *Adaptado de Pediatric Endocrinology. Colu R (Editor), Raven Press, NY, 1981 p.491*

El efecto más común del exceso de andrógenos en las mujeres es el aumento de volumen del clítoris, que puede tener dimensiones que hacen que se confunda con un pene pequeño cuando la virilización es severa. Los labios mayores pueden estar parcial o totalmente fusionados y en casos severos es difícil diferenciarlos de un escroto, aunque no se pueden palpar testículos.

El exceso de andrógenos también causa una formación y posición incorrectas de la vagina y de la uretra (la uretra es el canal por el que se elimina la orina). Normalmente la vagina y la uretra están separadas una de la otra, y la uretra se observa dentro de los labios menores por arriba de la vagina, pero en casos de masculinización severa, ambas pueden desembocar en una estructura común a la que se denomina “seno urogenital”, cuyo orificio se sitúa justo por debajo del clítoris, por lo que no se pueden reconocer ninguna de las dos.

Pueden existir alteraciones en los ureteros (los conductos que conectan a los riñones con la vejiga), lo que puede interferir con el drenaje

de la orina desde los riñones hasta la vejiga, aumentando el riesgo de presentar infecciones de vías urinarias.

Para determinar el grado de ambigüedad, el médico debe referir al paciente con un especialista llamado Urólogo Pediátrico, quien se especializa en el cuidado y tratamiento de alteraciones urinarias y genitales de los niños.

Los órganos reproductores internos (matriz o útero, trompas de Falopio, cuello uterino y ovarios) no se encuentran afectados por el exceso de andrógenos, por lo que es indispensable considerar que una niña con HSC no tiene sexo femenino y masculino, sino que se trata de una mujer en la que sus genitales externos se encuentran virilizados.

La virilización de los genitales femeninos permite muchas veces que desde el momento del nacimiento se detecte la anormalidad, se establezca el diagnóstico y se inicie tratamiento antes de que se presente la crisis adrenal. Sin embargo cuando la virilización es tan severa que la niña es confundida con un varón, el diagnóstico se establece hasta que se presenta la crisis adrenal.

En un porcentaje muy pequeño de HSC la ambigüedad de genitales puede afectar a los varones, particularmente a aquellos que presentan una deficiencia de 3-beta deshidrogenasa, ya que esta entidad cursa con un déficit en la producción de andrógenos y por lo tanto los genitales externos están poco virilizados, con un pene pequeño y un escroto no fusionado, pero que cuando el defecto es severo pueden ser confundidos como mujer.

### **HSC VIRILIZANTE SIMPLE**

Cuando se es portador de una variedad virilizante simple, si bien existe una dificultad moderada a severa para sintetizar cortisol, la producción de aldosterona está mucho menos afectada y puede ser casi normal, por lo que el diagnóstico se establece sólo basándose en datos de virilización, ya que no se presenta la crisis adrenal. (El término “simple” corresponde en realidad a una acepción de “solo” y significa que si bien existe una forma severa de HSC, ésta “sólo” se caracteriza por virilización “sin” pérdida de sal).

Si bien la producción de aldosterona es casi normal, la mayoría de los pacientes presentan niveles elevados de renina (una hormona que se produce en los riñones y que se eleva cuando disminuye el volumen de sangre circulante, que en el caso de los pacientes con HSC se debe a una tendencia leve para perder sodio por orina). Por ello se debe considerar en muchos de estos pacientes la necesidad de dar tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides, por lo que el manejo terminará siendo igual al que se administra a las formar perdedoras de sal.

### **Síntomas en recién nacidos y lactantes**

El exceso en la producción de andrógenos puede ser igual de severo en las variedades virilizantes simples y en las perdedoras de sal, por lo que la virilización en ambas formas es indistinguible, facilitando el diagnóstico al nacimiento de las mujeres afectadas.

En contraste, los varones suelen pasar desapercibidos desde el momento del nacimiento hasta los 3 o 4 años de edad, cuando presentan datos de pubertad precoz, o bien cuando al presentar una enfermedad intercurrente moderada a severa sufren una crisis adrenal.

#### **SIGNOS FRECUENTES EN HSC VIRILIZANTE SIMPLE**

- Genitales virilizados al nacimiento en niñas
- Aumento de volume de pene
- Signos de pubertad precoz
- Acné
- Sudor con aroma a adulto
- Vello axilar
- Desarrollo temprano de vello púbico
- Aceleración en la velocidad de crecimiento

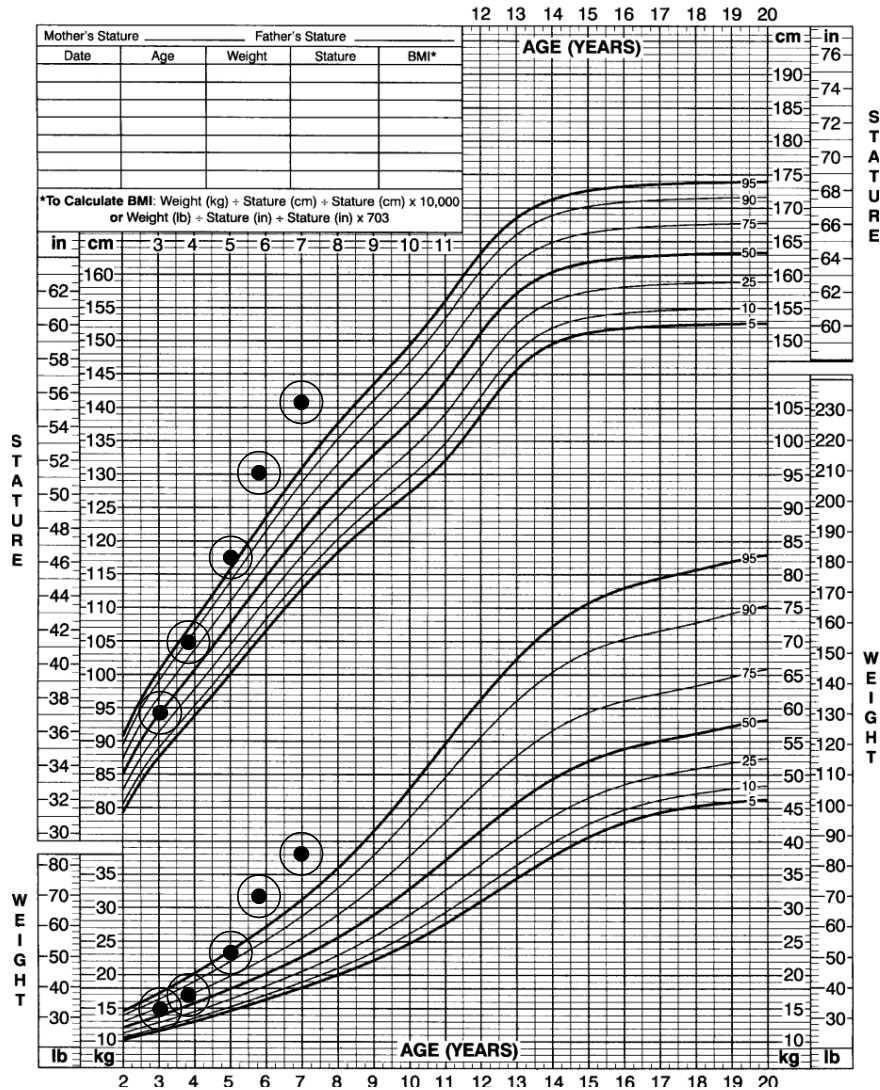
### **Signos a edades mayores**

Un exceso de producción de andrógenos producirá signos de virilización tanto en varones como en mujeres. Sin tratamiento, las mujeres pueden desarrollar un crecimiento progresivo del clítoris y los varones un aumento en las dimensiones del pene durante la niñez que puede incluso igualar el tamaño del pene de los adultos.

El aumento en la producción de andrógenos también puede acelerar la velocidad de crecimiento, de tal manera que la estatura aumenta progresivamente hasta situarse en la parte superior de las curvas de crecimiento. Por ejemplo, un niño con HSC no reconocida puede situarse en la centila 50 al año de edad, alcanzar la centila 75 a los 3 años y estar significativamente por arriba de la centila 95 a los 5 años, en contraste con niños altos sanos que permanecen en la centila 95 año tras año.

Un crecimiento muy acelerado debe preocupar porque el aumento de estatura puede terminar prematuramente, ya que el exceso de andrógenos acelera el cierre de los cartílagos de crecimiento de los huesos, y una vez que éstos se cierran totalmente, se habrá alcanzado la estatura final. Es por ello que algunos niños con HSC no logran alcanzar la estatura genética y al final se convierten en adultos con talla baja.

La elevación de andrógenos también produce signos tempranos de pubertad a edades muy tempranas, incluyendo sudor con olor a adulto a nivel de las axilas, acné, vello púbico y axilar que pueden iniciar tan temprano como los tres o cuatro años de edad y excepcionalmente a edades menores.



EJEMPLO DE CRECIMIENTO ACCELERADO

## **HSC DE INICIO TARDIO**

La forma más leve de deficiencia de 21-hidroxilasa se conoce como HSC de “inicio tardío” y se refiere a una HSC que inicia en la adolescencia o incluso en la vida adulta y que tiene una intensidad atenuada, caracterizándose sobre todo por problemas de fertilidad o irregularidades menstruales.

La producción de cortisol y aldosterona es casi normal, por lo que en general no pone en peligro la vida, aunque el hiperandrogenismo puede causar problemas de fertilidad y algunas manifestaciones que se observan en las mujeres con formas virilizantes simples de HSC.

### **Signos en la Niñez**

Cuando se diagnostica durante la niñez una forma de inicio tardío, las niñas pueden mostrar aumento progresivo del tamaño del clítoris y en ambos sexos es frecuente observar cabello y piel grasosos, acné moderado a severo y signos de pubertad precoz

### **Signos en Adolescentes y Adultos**

Las formas de inicio tardío frecuentemente pasan desapercibidas hasta que ocasionan desbalances hormonales que comprometen la fertilidad, acampados de exceso de vello corporal (hirsutismo), calvicie prematura, aumento de masa muscular, voz de tono más grave y acné persistente aún durante la vida adulta.

El hirsutismo puede ser tan severo que se manifiesta en las mujeres por vello en el tronco, espalda y abdomen, bigote e incluso barba (que tienen que rasurarse todos los días), lo que si bien no compromete la vida, produce problemas cosméticos que cambian la calidad de vida.

La infertilidad se debe a que el exceso de andrógenos interfiere con el ciclo reproductivo normal de las mujeres, ocasionando desde períodos menstruales irregulares hasta la falta total de estos (amenorrea). Si bien estos problemas pueden verse en otros tipos de HSC, son más frecuentes en la HSC de inicio tardío, ya que al ser diagnosticada de manera tardía, permite un mayor tiempo de exposición a andrógenos antes de establecerse el diagnóstico, que otras formas de HSC

### SINTOMAS COMUNES EN HSC DE INICIO TARDIO

- Signos de virilización genital, pubertad precoz y aceleración del crecimiento, similares a los observados en las formas virilizantes simples de HSC
- Signos de desbalance hormonal en niñas/mujeres, incluyendo hirsutismo, calvicie prematura, voz de tono grave y desarrollo muscular
- Irregularidades menstruales
- Infertilidad en varones y en mujeres

### HSC de inicio tardío y síndrome de ovarios poliquísticos

El diagnóstico tardío y el retraso en iniciar el tratamiento ocasiona que algunas mujeres desarrollan el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ). De manera similar a lo que ocurre en las glándulas adrenales en pacientes con HSC de inicio tardío, el SOPQ también se caracteriza por una producción excesiva de andrógenos pero en los ovarios.

El SOPQ se produce cuando la glándula hipófisis o pituitaria libera grandes cantidades de la hormona luteinizante (LH), lo que ocasiona que los ovarios aumenten de volumen y desarrollen quistes llenos de líquido, en donde se produce un exceso de andrógenos, incluyendo testosterona.

En la HSC de inicio tardío el retraso en el inicio del tratamiento puede estimular a la hipófisis a producir un exceso de LH, lo que ocasiona SOPQ. Por lo tanto, aunque el SOPQ puede desarrollarse independiente de una HSC, las formar tardías predisponen al desarrollo de SOPQ. Por ello, en toda mujer con síntomas de HSC de inicio tardío, los síntomas pueden ser particularmente difíciles de tratar, debido a que el exceso de andrógenos puede provenir de dos fuentes distintas, los ovarios y las glándulas adrenales.

Si bien es más frecuente encontrar problemas de fertilidad en las mujeres, también pueden existir en varones. Aunque por lo general la producción de espermatozoides es normal en varones con HSC bien controlada, cuando la secreción de andrógenos es alta a pesar de tener un tratamiento adecuado, se debe sospechar la presencia de “restos adrenales” (tejido adrenal que se localiza alrededor o incluso dentro del testículo). Si bien es cierto que estos restos adrenales se observan en pacientes con o sin HSC, en aquellos con HSC y mal control (lo que permite la elevación de

ACTH), se produce un aumento de tamaño del tejido adrenal que produce esteroides y andrógenos, asociándose a una menor producción de espermatozoides que puede comprometer la fertilidad.

De manera característica, estos restos adrenales no se hacen aparentes hasta la adolescencia o la vida adulta y pueden ser detectados por ultrasonido, aunque a veces son de tamaño tan grande que pueden identificarse a la palpación. En la mayoría de los casos el tamaño de los restos adrenales disminuye significativamente con tratamiento farmacológico, pero en casos poco frecuentes se requiere remoción quirúrgica.





## **DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

### **♦ *¿Qué significan los términos HSC “clásica” y “no clásica”?***

Los términos “clásica” y “no clásica” se usan para diferenciar la severidad de la deficiencia de 21-hidroxilasa. Generalmente las formas perdedoras de sal y la virilizante simple se consideran formas “clásicas” en tanto que la de inicio tardío se considera “no clásica”, aunque no en todos los ámbitos médicos o legales se aceptan estas denominaciones. La forma virilizante simple, que no se asocia a pérdida de sal, también es conocida como forma “no perdedora de sal”, lo que para algunos es una denominación poco útil, ya que permitiría confundirla con la forma “no clásica”. Para evitar confusiones, en este libro se hablará de las formas “perdedora de sal”, “virilizante simple” y “de inicio tardío”.

### **♦ *¿Porque la HSC es a veces mencionada como una condición de intersexualidad? Encuentro esto engañoso y triste.***

El término “intersexo” se utiliza para describir una gran cantidad de condiciones médicas que producen, cada una por distinta causa, una anatomía atípica de los genitales externos (al momento del nacimiento o en otras etapas de la vida) a la que se le denomina “genitales ambiguos” por no corresponder a los genitales externos bien diferenciados de una mujer ni de un varón, aunque también puede utilizarse en ausencia de ambigüedad de genitales cuando hay problemas con los cromosomas sexuales.

Debido a que hay un rango muy amplio de interpretaciones en relación al vocablo “intersexo”, existe una discusión activa en la comunidad médica y diversas asociaciones civiles y gubernamentales sobre si esta denominación debe aplicarse o no a niñas con HSC que presentan virilización de sus genitales.

Por otro lado, se recomienda en la actualidad ya no referirse a nadie como portador de un estado “intersexual” ni de presentar “intersexo”, sino de un “trastorno de la diferenciación sexual”

Independientemente, debemos considerar que una niña con HSC que presente virilización de sus genitales, posee un cariotipo XX y órganos reproductivos internos femeninos, con útero, trompas y ovarios normales.

### **♦ *¿La ambigüedad de los genitales puede ser corregida mediante cirugía?***

Sí, aunque no siempre puede realizarse sin complicaciones. Mientras que el procedimiento quirúrgico puede normalizar la apariencia femenina de los genitales externos y garantizar una función sexual normal, algunas mujeres con HSC que han sido sometidas a cirugía correctiva de genitales externos durante la infancia, refieren problemas de disfunción sexual durante la vida adulta, que incluyen dificultad para alcanzar el orgasmo o dolor durante la penetración.

Cuando se considera la cirugía correctiva, las familias deben participar en la discusión junto con el Endocrinólogo y el Cirujano, para entender lo más completamente posible el procedimiento quirúrgico y los riesgos que éste implica. Pero lo más importante es que la cirugía la debe realizar un Cirujano con amplia experiencia en estos casos (ver capítulo 10)

◆ *¿Hay alguna relación entre ictericia neonatal e HSC?*

No hay ninguna evidencia de que se relacione la HSC con ictericia neonatal, pero en un niño con estrés físico es frecuente observar ictericia prolongada, por lo que no llamaría la atención que exista ictericia en un neonato con crisis adrenal.

◆ *¿Cómo puede un medico estar seguro de que las manifestaciones de un paciente corresponden a HSC y no a otra enfermedad?*

Los síntomas de HSC pueden ser encontrados en otras condiciones médicas. La pérdida de sodio se observa en otros trastornos de las glándulas adrenales, mientras que el exceso de andrógenos puede ser causado por enfermedades de la hipófisis, así como tumores y quistes de las adrenales o de las gónadas.

Si bien se pueden sobreponer síntomas entre diferentes enfermedades, hay por lo general diferencias “claves” que permiten distinguir entre ellas, como edad de aparición de los síntomas, alteraciones bioquímicas y asociación entre síntomas.

◆ *¿En la actualidad los niños inician su pubertad a menor edad que antes? Si un niño presenta signos de pubertad – olor, vello corporal, acné, etc.- no significa esto sólo un adelanto en la pubertad más que la posibilidad de que tenga HSC?*

Algunas investigaciones sugieren que la pubertad inicia a menor edad en niños, sin embargo debe distinguirse entre una pubertad “verdadera” y síntomas de exceso de andrógenos.

El primer dato de una pubertad verdadera es la aparición de botón mamario en las niñas y el aumento del volumen testicular en varones, pero cuando esto no ocurre y sólo se presentan otras características – vello púbico, vello axilar, sudor androgénico, etc.- la causa es por lo general un exceso de andrógenos producidos en las glándulas adrenales, y los médicos deben descartar, entre otros eventos HSC.

◆ ***¿Las variedades tardías de HSC están presentes desde el nacimiento y solo los síntomas aparecen a mayor edad o se trata de una condición adquirida después del nacimiento?***

La HSC es una enfermedad heredada, lo que quiere decir que desde el nacimiento está presente. Si el defecto enzimático es moderado los síntomas pueden no estar presentes en las primeras semanas de vida y aparecer hasta la niñez o incluso hasta la vida adulta. Sin embargo el problema que causa la HSC está presente desde el nacimiento.

◆ ***¿El crecimiento rápido puede afectar el desarrollo de órganos vitales como el corazón, los riñones o los pulmones?***

El crecimiento de los órganos está relacionado con la velocidad de maduración del esqueleto. Por lo tanto un crecimiento y desarrollo rápidos no tiene efecto lesivo en el desarrollo ni en la función de los órganos vitales.

◆ ***Estoy preocupada por mis otros hijos. ¿Cómo sé que no tienen también HSC?***

Si no se hacen los exámenes diagnósticos apropiados, no se puede estar seguro de que no padezcan la enfermedad, sin embargo, dado que los niños afectados de la misma familia suelen tener el mismo tipo de HSC, el análisis de las características genitales y de la aparición de signos o síntomas a la misma edad que en el hijo afectado puede ser una buena indicación de si se padece o no la enfermedad.

Por ejemplo, si un niño tiene HSC perdedora de sal, los hermanos deben tener esta misma variante, por lo que si los hermanos mayores son aparentemente sanos es muy poco probable que presenten la enfermedad. Sin embargo y si paciente presenta una forma virilizante simple y los hermanos son menores de edad o de diferente sexo, es posible que los signos aún no se presenten y por lo tanto existe la posibilidad de que tengan HSC.

Se debe platicar con el o la especialista en Endocrinología, quien además de revisar a los hermanos y hermanas, puede indicar las pruebas diagnósticas en caso de considerarlas necesarias.

◆ *¿Debo realizar estudios para HSC en mis otros hijos, y cuando?*

Si el médico cree que hay alguna posibilidad de que otros familiares se encuentren afectados, seguramente indicará las pruebas diagnósticas apropiadas.

En términos generales se considera que antes de iniciar la vida reproductiva, se debe establecer si los hermanos de un niño afectado son portadores de un gen alterado, para poder establecer consejo genético.

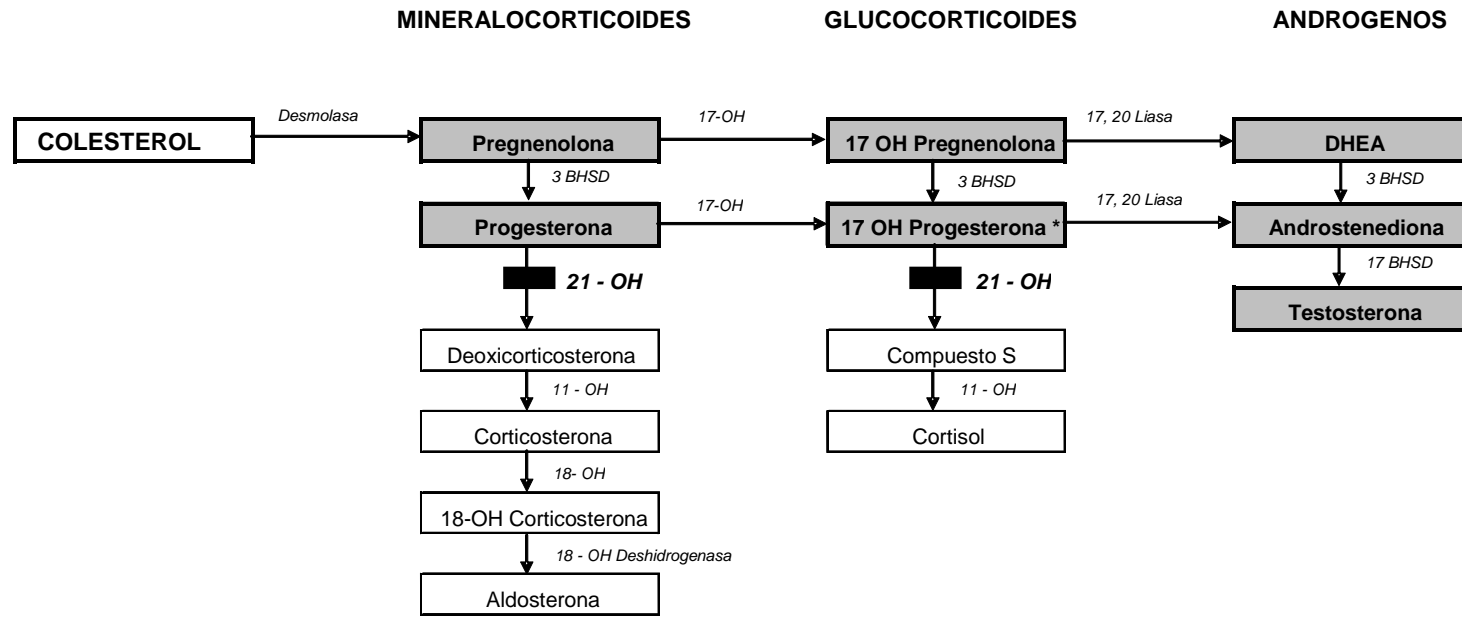
# 4

## *Pruebas para el diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

---

*En este cuarto capítulo, se explica la bioquímica de la HSC con la finalidad de entender cómo se produce el desbalance hormonal y como se establece el diagnóstico médico. Esto también permitirá entender mejor*

*las metas del tratamiento y de la vigilancia que se discutirán en los capítulos 5 y 6, respectivamente.*



**CLAVE:**

- XYZ = Hormona que es producida en exceso
- XYZ = Hormona con déficit de producción
- = Bloqueo enzimático

**ENZIMA BLOQUEADA EN LA DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA**

**LOS** síntomas clínicos pueden llevar al médico a sospechar HSC, pero sólo la realización de estudios apropiados de laboratorios establece el diagnóstico definitivo.

En países donde se realice tamizaje neonatal para HSC los individuos afectados pueden ser detectados antes de que se presenten síntomas. El tamizaje se realiza utilizando gotas de sangre obtenidas del talón a partir de las 48 horas de haber nacido.

### **COMO SE HACE EL DIAGNOSTICO DE HSC**

El diagnóstico de HSC se hace analizando los niveles en sangre de diferentes hormonas adrenales. Si hay un déficit enzimático en particular que ocasiona un bloqueo en la vía de síntesis de las hormonas de la corteza adrenal, habrá siempre un exceso de producción de las hormonas que se encuentran en los pasos previos a la acción de la enzima, y un déficit en la producción de las hormonas a partir de este paso, por lo que si se comparan los niveles con los esperados en condiciones normales, será evidente en donde se encuentra la obstrucción, lo que permitirá inferir cual es la enzima defectuosa y por lo tanto el tipo de HSC.

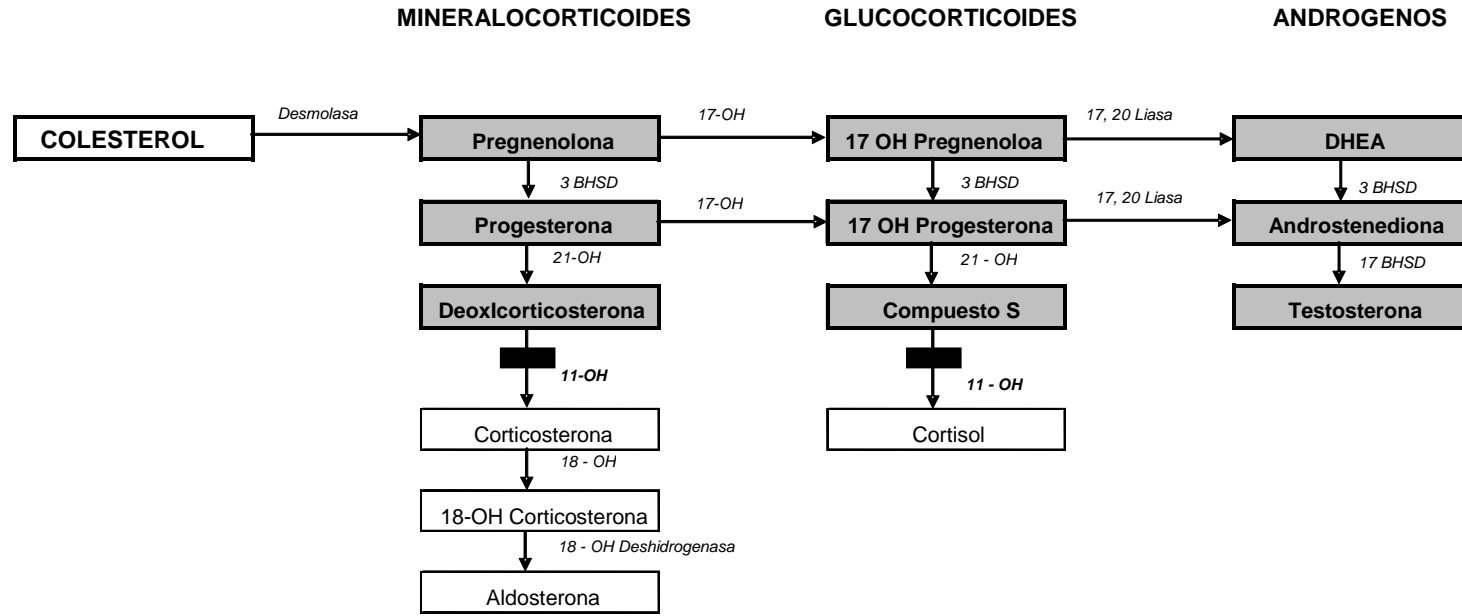
#### **Cómo se reconoce la deficiencia de 21-hidroxilasa**

La deficiencia de 21-hidroxilasa es el tipo más frecuente de HSC, representando más del 90% de todos los casos. Debido a que esta enzima es necesaria tanto para la síntesis de mineralocorticoides como de glucocorticoides, afectará la producción tanto de aldosterona como de cortisol. Cuando el déficit enzimático es severo se presentará la variedad perdedora de sal.

En la vía de síntesis de mineralocorticoides la 21-OH es necesaria para convertir la progesterona en deoxicorticosterona (DOCA), por lo que su deficiencia producirá niveles elevados de progesterona y de pregnenolona pero niveles disminuidos de DOCA y de aldosterona.

En la vía de síntesis de glucocorticoides la 21-OH es necesaria para convertir la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a 11-desoxicortisol (Compuesto S), por lo que su deficiencia producirá un exceso en los niveles de 17-OHP y de 17-hidroxipregnenolona, en tanto que los niveles de Compuesto S y de cortisol estarán disminuidos.





CLAVE:

- XYZ = Hormona producida en exceso
- XYZ = Hormona con déficit de producción
- = Bloqueo enzimático

**ENZIMA BLOQUEADA EN LA DEFICIENCIA DE 11-BETA HIDROXILASA**

La incapacidad para producir niveles adecuados de aldosterona y de Cortisol causa un exceso en la producción de andrógenos, con la consiguiente elevación en los niveles de DHEA, androstenediona y testosterona, que son responsables de la masculinización de las mujeres.

### **Cómo se reconoce la deficiencia de 11-hidroxilasa**

La segunda forma más frecuente de HSC, responsable de cerca del 5% de todos los casos, es la deficiencia de 11-beta-hidroxilasa, que como sucede con la 21-OH, es necesaria en la síntesis de mineralocorticoides y de glucocorticoides en la corteza adrenal, por lo que su deficiencia causa un defecto en la producción de cortisol y de aldosterona.

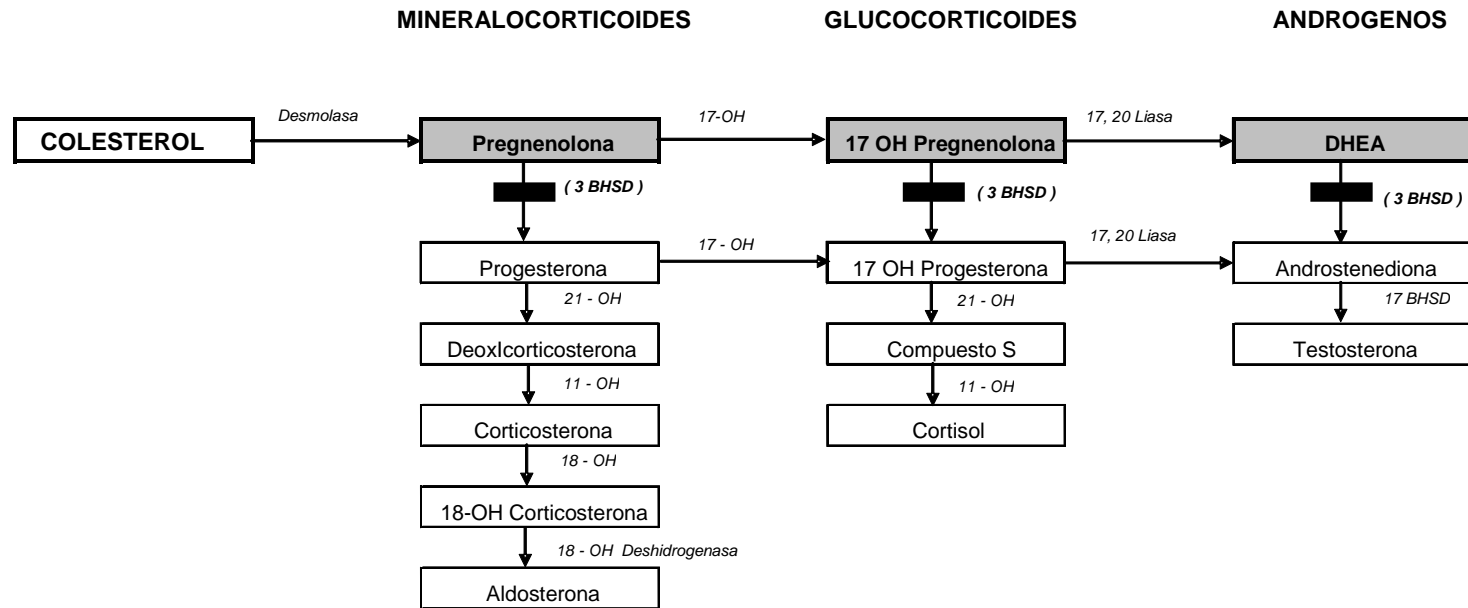
En la vía de síntesis de mineralocorticoides la 11-OH es necesaria para la conversión de deoxicorticosterona en corticosterona, un precursor de la aldosterona, por lo su deficiencia ocasionará un exceso de DOCA y una disminución aldosterona.

En la vía de síntesis de los glucocorticoides la 11-OH es necesaria para convertir el Compuesto S en cortisol, y por lo tanto su deficiencia produce un exceso de 17-OHP y de Compuesto S y un déficit de cortisol.

En contraste con la deficiencia de 21-hidroxilasa, la falta de aldosterona no produce un estado perdedor de sal, ya que la DOCA y el Compuesto S tienen acciones mineralocorticoides y ayudan de manera parcial a sustituir la deficiencia de aldosterona, aunque por otro lado aumenta la presión arterial (hipertensión), lo opuesto de lo que se esperaría en una deficiencia de aldosterona de otra origen.

La determinación de los niveles en sangre de DOCA y de Compuesto S ayuda a distinguir entre la deficiencia de 21-OH y de 11-OH.

A semejanza de lo que ocurre en la deficiencia de 21-OH, la incapacidad para producir Cortisol y aldosterona produce una sobreproducción de andrógenos, con niveles elevados de DHEA, androstenediona y testosterona que causan virilización de los genitales de las mujeres con deficiencia de 11-OH, tan severa como la observada en la deficiencia de 21-OH.



**KEY:**

- XYZ = Hormona producida en exceso
- XYZ = Hormona con déficit de producción
- = Bloqueo enzimático

**BLOQUEO ENZIMATICO EN LA DEFICIENCIA DE 3-BETA DESHIDROGENASA**

### **Cómo se reconoce la deficiencia de 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa**

La enzima 3-beta deshidrogenasa es necesaria en la producción de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos, por lo que su deficiencia causa una producción baja de aldosterona, cortisol y testosterona. La producción insuficiente de testosterona permite diferenciar entre la deficiencia de esta enzima y las deficiencias de 21-OH y de 11-OH.

En la vía de síntesis de los mineralocorticoides la 3-beta deshidrogenasa es necesaria para convertir la pregnenolona en progesterona, por lo que su deficiencia ocasionará un exceso de pregnenolona y un déficit del resto de los mineralocorticoides, incluyendo a la aldosterona. Si el déficit en la función de la enzima es severo, la falta de aldosterona producirá la variedad perdedora de sal.

En la síntesis de glucocorticoides la 3-beta deshidrogenasa es necesaria para la conversión de 17-OH pregnenolona en 17-hidroxiprogesterona, por lo que su deficiencia produce un exceso de 17-OH pregnenolona y una deficiencia del resto de los glucocorticoides, incluyendo Cortisol.

En la vía de síntesis de andrógenos la 3-beta deshidrogenasa es necesaria para convertir DHEA en androstenediona y por lo tanto su deficiente función ocasionará niveles altos de DHEA y disminuidos de androstenediona y de testosterona.

Dado que la testosterona es el andrógeno más potente, y es responsable de la formación y crecimiento del pene y del escroto en los varones, aquellos afectados por la deficiencia de 3-beta deshidrogenasa presentarán genitales externos poco desarrollados, y en algunas ocasiones la uretra no alcanza a situarse en el extremo distal del pene sino en el cuerpo o incluso en su base, condición que se conoce como “hipospadias”

En las mujeres la deficiencia de 3-beta deshidrogenasa no produce alteraciones en los genitales externos excepto cuando las concentraciones de DHEA son muy elevadas y causan una virilización moderada de éstos.

### **PRUEBA DE ESTIMULACION CON ACTH**

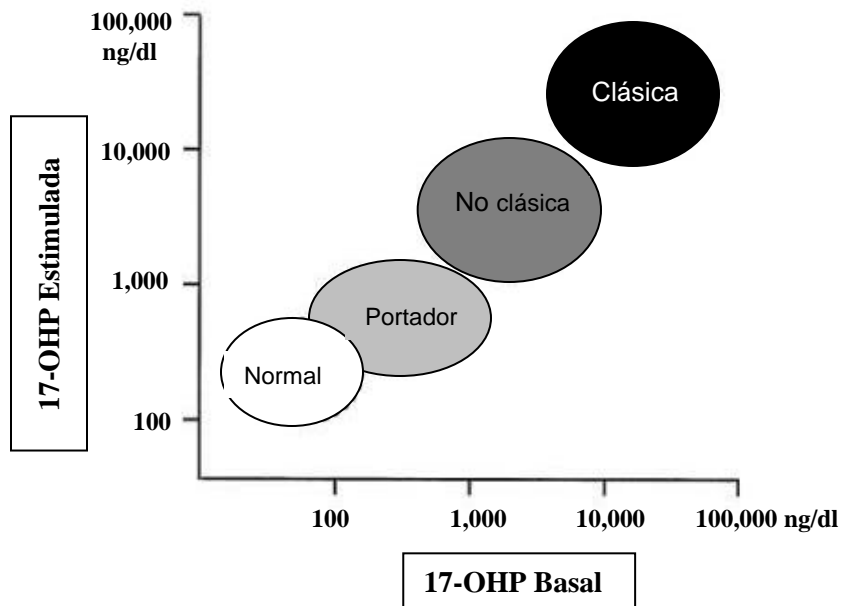
Cuando los niveles hormonales se encuentran limítrofes o no son conclusivos, el médico puede realizar una prueba de estimulación con ACTH, en la que se utiliza una forma sintética de la ACTH llamada “Cortrysn” con la finalidad de estimular a las glándulas adrenales para producir cortisol.

Si el paciente no tiene HSC, debe aumentar la producción de cortisol y consecuentemente aumentar los niveles en sangre de éste sin elevarse de manera anormal los valores de los precursores (hormonas que son necesarias para su síntesis), pero cuando se padece HSC el cortisol aumenta poco en tanto que los precursores aumentan de manera excesiva.

La prueba de ACTH se realiza tomando una muestra basal para analizar las concentraciones de las hormonas adrenales, a continuación se inyecta Cortrysn por vía intravenosa para estimular la actividad de las glándulas adrenales, y se toma una segunda muestra de sangre 60 minutos más tarde.

Cuando se padece deficiencia de 21-hidroxilasa, la hormona que aumenta más significativamente es la 17-OHP. Mientras que otras hormonas o precursores pueden aumentar al doble o al triple con respecto a la muestra basal, la 17-OHP aumenta casi diez veces.

El incremento en los valores de 17-OHP puede ayudar a distinguir entre las variedades de deficiencia de 21-OH. En general, entre más severo es el daño enzimático, mayor es la elevación de 17-OHP, de tal manera que las variedades perdedora de sal y virilizante simple muestran respuestas con mayor elevación de 17-OHP que la variedad de inicio tardío.



**Comparación de los niveles de 17-OHP de acuerdo a la severidad de la HSC**  
Adaptado de Speiser PW. 2001- "Congenital Adrenal Hyperplasia owing 21-hydroxylase deficiency. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 30(47).

## **TAMIZ NEONATAL**

A partir de las 48 horas de vida, se puede realizar este estudio, puncionando con una aguja pequeña el talón del niño para obtener gotas de sangre, que se depositan en una tarjeta de algodón que es enviada a laboratorios estatales o particulares para realizar estudios que permitan determinar si existen enfermedades congénitas.

Aunque las enfermedades que se investigan pueden diferir de país en país, habitualmente se busca hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad con orina con olor a jarabe de maple, deficiencia de biotinidasa y homocistinuria, ya que el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento en los primeros días de vida puede prevenir el desarrollo de consecuencias catastróficas, incluyendo retraso mental, daño cerebral y muerte.

### **Tamiz para detector HSC**

Desde hace más de una década se confirmó que si se analizan los valores de 17-OHP en el tamiz neonatal, se puede detectar HSC, particularmente las formas severas.

En Estados Unidos de Norteamérica el Centro Nacional de Tamiz Neonatal y Recursos Genéticos (NNSGRC por sus siglas en inglés), que se encuentra en el Centro de Ciencias para la Salud de la Universidad de Texas, en San Antonio, Texas, sirve como centro nacional de referencia para información y educación sobre el tamiz neonatal y alteraciones genéticas, y su página electrónica puede ser consultada en la dirección <http://genes-r-us.uthscsa.edu/> (ver apéndice.).

En otros países, debe buscarse el centro nacional de referencia del gobierno.

### **El propósito del tamiz neonatal para HSC**

El objetivo primario es prevenir la muerte debida a crisis adrenal, y por ello se debe realizar el tamiz neonatal a las 48 horas del nacimiento.

Debido a que el resultado puede tardar una o dos semanas en reportarse, muchos niños con HSC son enviados a su casa antes de establecer el diagnóstico. Consecuentemente, para aumentar la eficacia del estudio y realmente prevenir la crisis adrenal, es crucial que el tamiz sea realizado con un sistema eficiente que permita recibir y procesar las muestras, interpretar los resultados y localizar al sujeto afectado en un máximo de 7 días.

### **Interpretación de los resultados del tamiz neonatal**

Debido a que se analiza sólo los valores de 17-OHP, la mayoría de los pacientes con HSC que se detectan tienen deficiencia de 21-hidroxilasa, aunque algunos con deficiencia de 11-hidroxilasa o de 3-beta deshidrogenasa pueden también tener niveles elevados de 17-OHP y ser identificados en el tamiz.

Cuando se interpretan los resultados, la duración del embarazo (edad gestacional) y el peso al nacimiento deben ser considerados, ya que es frecuente encontrar niveles elevados de 17-OHP en prematuros sin HSC, que son el resultado de una función aún inmaduro de las glándulas adrenales (se considera prematuro a todo producto que nace antes de las 35 semanas de embarazo).

Conforme aumenta la edad gestacional del paciente, las glándulas adrenales maduran más, y por lo tanto los niveles de 17-OHP disminuyen, por lo que debe considerarse que la mayoría de los productos prematuros con elevación de 17-OHP no tendrán HSC.

Es por ello importante saber si el punto de corte (nivel de 17-OHP a partir del cual se establece la sospecha de HSC), está ajustado para la edad gestacional o si se considera sólo el valor observado en los recién nacidos a término, así como si han hecho ajustes en función del peso al nacimiento.

Otro aspecto importante es que el equipo y los métodos de laboratorio empleados en la determinación de 17-OHP pueden producir diferencias en los valores y por lo tanto en el punto de corte recomendado.

### **Cuando se considera anormal el resultado**

Todo neonato con un resultado anormal en el tamiz neonatal requiere atención médica inmediata, por lo que un sistema de comunicación eficiente es indispensable en todo Programa Nacional de Tamiz Neonatal. Dependiendo del sistema utilizado, una persona responsable del centro donde se procesan las muestras, debe generar una comunicación inmediata con el centro de salud que atendió el parto (en algunos países con el Pediatra asignado al paciente), con la finalidad de localizar de inmediato a la madre y enviarla con urgencia a un centro de atención especializada en donde se revisen los genitales externos y se puedan realizar los estudios comprobatorios (por ejemplo, niveles en sangre de cortisol, 17-OHP, 17-hidroxipregnenolona, compuesto S, DHEA, androstenediona, testosterona, aldosterona, renina, sodio y potasio), y evitar así que se produzca una crisis adrenal con pérdida de sal.



## **DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

◆ ***¿Además de determinar los valores de diferentes hormonas adrenales, hay algún otro estudio útil cuando se sospecha que existe HSC?***

Siempre son útiles los niveles de electrolitos en sangre (incluyendo sodio, potasio y bicarbonato o CO<sub>2</sub> total) y de renina. Dependiendo de la edad del niño, una radiografía para analizar la maduración del esqueleto puede ser útil para evaluar el efecto del exceso de andrógenos sobre la edad ósea. El ultrasonido abdominal es útil para determinar el tamaño de las glándulas adrenales así como para observar el aspecto y tamaño de las gónadas, lo que permite descartar tumores que produzcan andrógenos.

◆ ***¿Siempre se debe hacer la prueba de estimulación con ACTH?***

La medición de los niveles en sangre de las hormonas adrenales es por lo general útil para establecer el diagnóstico de HSC, aún sin realizar la prueba de estimulación con ACTH. Sin embargo, en casos limítrofes o cuando se tiene duda médica, la prueba de estimulación con ACTH debe ser realizada o incluso las pruebas genéticas (ver capítulo 2 para pruebas genéticas).

◆ ***¿La prueba de ACTH debe realizarse a alguna hora específica del día o bajo alguna condición especial, por ejemplo, ayuno previo?***

La prueba de estimulación con ACTH puede realizarse a cualquier hora del día y no se necesita ayuno, sin embargo, si se están tomando medicamentos con acción glucocorticoide, éstos deben suspenderse, bajo supervisión médica, varios días antes de realizar la prueba.

◆ ***¿La prueba de estimulación con ACTH realizada a diferente hora del día o en días diferentes, no produce variaciones en los valores de 17-OHP que puedan confundir al médico que interpreta los resultados ocasionando que se haga un diagnóstico equivocado, por ejemplo, variedad virilizante simple en vez de variedad perdedora de sal?***

En general no, aunque en los pacientes con variedad perdedora de sal los valores de 17-OHP suelen ser muy elevados, el diagnóstico no se



establece en función a ellos sino en relación a los electrolitos séricos y la renina que no tienen variaciones durante el día.

♦ ***¿Hay algún efecto secundario de la prueba de estimulación con ACTH?***

Generalmente no, aunque algunas personas refieren un poco de irritabilidad y dolor de cabeza. Afortunadamente esto es muy poco frecuente.

♦ ***¿Se puede diagnosticar un portador de HSC con la prueba de estimulación con ACTH?***

Algunos portadores muestran una respuesta con elevación de precursores hormonales que permite establecer el diagnóstico, sin embargo no todos muestran este tipo de respuesta, por lo que es más recomendable realizar las pruebas genéticas

♦ ***¿Es posible realizar el tamiz neonatal para HSC si este procedimiento no forma parte del plan de salud de mi país?***

En la mayoría de los países el tamiz neonatal se realiza de manera universal, es decir a todos los recién nacidos, y de manera gratuita.

Sin embargo si esto no se aplica al lugar donde Ud. vive, siempre existe la opción de hacerlo a través de laboratorios particulares.

♦ ***¿Qué significa que existe un resultado falso positivo en el tamiz neonatal?***

Un resultado falso-positivo significa que aunque existan niveles elevados de 17-OHP el paciente no tiene HSC, como sucede en recién nacidos prematuros y en aquellos con peso bajo al nacimiento.

♦ ***¿Qué es un resultado falso-negativo?***

Significa que los valores de 17-OHP no están elevados de manera anormal a pesar de que el paciente sí tiene HSC. Esto puede observarse cuando la muestra de sangre no se tomó de manera adecuada, pero también en formas moderadas de deficiencia enzimática o en aquellas en las que el bloqueo enzimático no causa elevación de las concentraciones de 17-OHP

◆ *¿Hay otras enfermedades que eleven los valores de 17-OHP?*

No por lo general, pero en algunos recién nacidos con estrés físico importante por enfermedades graves al momento del nacimiento en los primeros días de vida extrauterina, se pueden observar elevaciones muy similares a las reportadas en pacientes con HSC así como aumento de tamaño de las adrenales, condición que se conoce como “persistencia de glándulas adrenales fetales”.

# 5

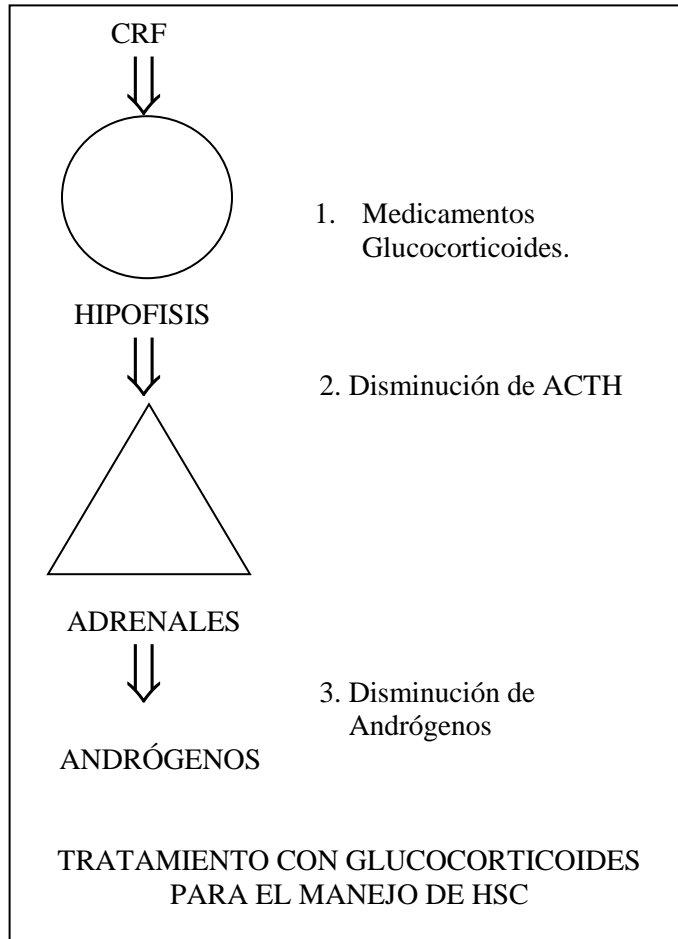
NOTE: In “Available Preparations”, the commercial names and preparations may differ between countries, and modifications and adaptations must be done if the Spanish translation of the book will be distributed in Latinamerica.

## *Tratamiento con glucocorticoides en Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

---

*Independientemente de que existe o no pérdida de sal, todo niño con HSC debe ser tratado con glucocorticoides. En este capítulo ofrecemos la*

*información clave para entender las bases del tratamiento así como de los objetivos y efectos secundarios del uso de esteroides.*



**CUANDO** se padece HSC, no se puede sintetizar cortisol y en cambio se produce un exceso de andrógenos. Además, en las variedades perdedoras de sal, no se puede producir aldosterona tampoco. El objetivo del tratamiento en pacientes con HSC es: 1) Sustituir la deficiencia de cortisol y aldosterona y 2) Evitar la sobreproducción de andrógenos.

Para lograr una sustitución adecuada de cortisol y suprimir la producción adrenal de andrógenos, se utilizan glucocorticoides sintéticos, en tanto que para sustituir a la aldosterona se utiliza un producto similar a la aldosterona conocido como fludrocortisona. En los pacientes con variedad perdedora de sal, se tienen que administrar tanto glucocorticoides como fludrocortisona, en tanto que en las formas virilizante simple y de inicio tardío es suficiente con utilizar glucocorticoides.

#### **BASES DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES**

El uso de glucocorticoides en HSC tiene dos propósitos: sustituir la deficiencia de cortisol y prevenir la sobreproducción de andrógenos. El primer objetivo es relativamente fácil de lograr, ya que se tiene que determinar cuáles son las necesidades funcionales del organismo de acuerdo a la edad y sexo del paciente, en tanto que evitar la producción excesiva de andrógenos es mucho más difícil, pues se deben manejar dosis mayores a las fisiológicas, lo que puede producir efectos secundarios.

#### **Retos del tratamiento con glucocorticoides**

Si se utilizan dosis altas de glucocorticoides, se producirá un número significativo de efectos no deseados, en tanto que si la dosis es menor a la necesaria, también se observarán efectos negativos, por lo que el médico debe definir la dosis útil, que en ocasiones es difícil de diferenciar de la dosis excesiva y de la dosis insuficiente.

Un reto particular del tratamiento con glucocorticoides es mantener un crecimiento normal del paciente. Dosis altas inhiben el crecimiento, por lo que cuando se detecta una lentificación de la velocidad de crecimiento en el corto plazo y se disminuye la dosis es posible en ocasiones observar una recuperación del crecimiento. Sin embargo si el retraso en el crecimiento ha sido prolongado, es casi imposible lograr una recuperación completa de la estatura.

Los glucocorticoides también pueden ocasionar una ganancia excesiva de peso. Si la ganancia de peso es severa y rápida, se producen líneas rojas en la pared del abdomen, en la parte superior de los muslos e incluso en brazos (llamadas “estrías”). Cuando se ajusta la dosis y se logra

una disminución de peso, las estrías se decoloran hasta quedar de color blanco y disminuyen su grosor, pero casi nunca desaparecen.

Debe de considerarse que, como en el caso de las estrías, muchos efectos secundarios al uso de dosis altas de glucocorticoides, tienden a ser permanentes.

Si la dosis de glucocorticoides es menor a lo necesario, no se logra inhibir la sobreproducción de andrógenos, lo que produce una aceleración del crecimiento pero también un aumento en la velocidad de maduración del esqueleto, que cerrará los cartílagos de crecimiento muy temprano, ocasionando talla final baja. Por ejemplo, en un niño que nunca recibió tratamiento para HSC, los cartílagos de crecimiento se pueden cerrar entre los ocho y los nueve años de edad, por lo que si bien inicialmente era muy alto, al terminar pronto su crecimiento logra estaturas finales menores a 150cm.

Sin tratamiento o con una dosis insuficiente de glucocorticoides, tampoco se evitan problemas de infertilidad o de crecimiento de restos adrenales, y el paciente será más vulnerable a presentar crisis adrenales durante enfermedades con afección moderada o severa.

El reto del uso de glucocorticoides es entonces encontrar la dosis más baja que garantice la salud, prevenga la sobreproducción de andrógenos y no produzca efectos secundarios.

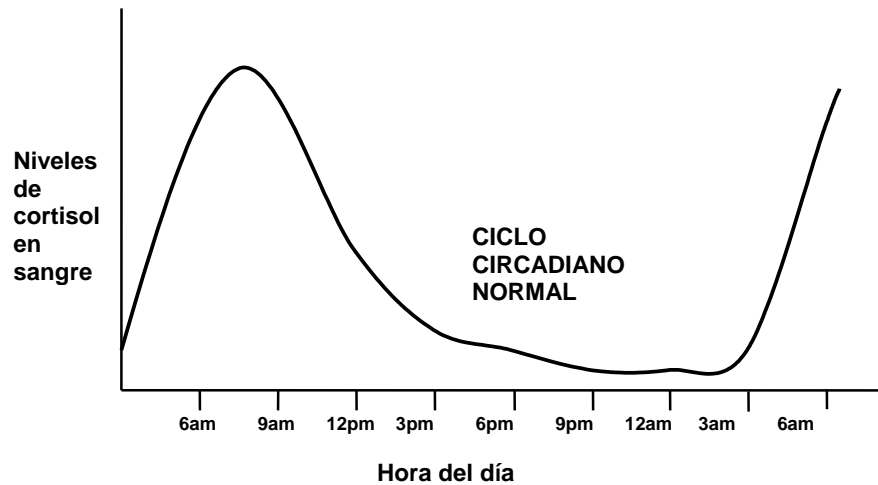
### **Supresión de la secreción de ACTH**

La sobreproducción de andrógenos en pacientes con HSC se debe a una elevación en los niveles de ACTH, por lo que para evitar que se produzcan andrógenos en las adrenales, se debe bloquear la secreción de ACTH.

En condiciones normales, las concentraciones en sangre de ACTH aumentan durante el día y disminuyen durante la noche, en lo que se conoce como un ritmo día-noche o “ciclo circadiano” que se repite cada 24 horas.

La ACTH empieza a aumentar gradualmente alrededor de las 3 de la mañana y alcanzan su máxima concentración en sangre alrededor de las 8 de la mañana. A partir de este momento empiezan a disminuir lentamente alcanzando sus niveles más bajos en la noche.

La ACTH también aumenta, fuera de su ciclo circadiano, en respuesta a cualquier condición que genere estrés, y elevaciones menos acentuadas se observan al ingerir alimentos, durante la siesta y al ponerse de pie, pero sus efectos son transitorios y no alteran el ciclo circadiano.



El aumento de ACTH ocasionará un aumento de cortisol en un lapso de tiempo muy corto, y cuando aumenta el cortisol se inhibe la secreción de ACTH. Por lo tanto, si se administran glucocorticoides a dosis “supresoras”, se mantendrá bloqueada la secreción de ACTH y por lo tanto no podrán generarse andrógenos.

### ¿Cuánto medicamento se necesita?

Los requerimientos de cortisol son diferentes en cada persona y por lo tanto la dosis que requiere cada paciente se tiene que ajustar de manera individual, calculándola en base a su área de superficie corporal (cantidad de piel que tiene el cuerpo), que se calcula en base al peso y la estatura y se expresa en metros cuadrados ( $m^2$ )

La superficie corporal puede terminarse mediante tablas o calcularse utilizando fórmulas estándar, o incluso a través de páginas web en el internet.

En condiciones normales la producción de cortisol por el organismo es de  $10mg/m^2/día$  (diez miligramos por metro cuadrado de superficie corporal al día), pero en pacientes con HSC se recomienda manejar dosis de 10 a  $20mg/m^2/día$ , debido a que una parte de la dosis administrada por vía oral es destruida por los ácidos del estómago. Dosis superiores a  $20mg/m^2/día$  se asocian con disminución de la velocidad de crecimiento.

La velocidad a la que el cortisol es metabolizado y eliminado de la sangre es también un factor que determina la cantidad que se necesita administrar. Si el paciente elimina rápido los glucocorticoides se necesita una dosis mayor a la promedio para inhibir la secreción de ACTH, en tanto



que cuando se elimina lentamente, la dosis necesaria es menor a la promedio.

Aunque las formas moderadas de HSC permiten la producción de cantidades bajas de cortisol, los requerimientos de glucocorticoides en estos pacientes son similares a las observadas en los pacientes con forma perdedora de sal.

Los pacientes con forma perdedora de sal, cuando no reciben una dosis adecuada de mineralocorticoides, requieren una dosis mayor de glucocorticoide para mantener un buen control metabólico, y en cuanto se agrega el mineralocorticoide se puede disminuir la dosis del glucocorticoide.

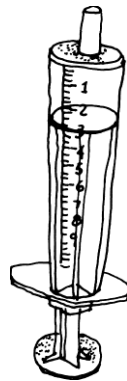
### Tabletas vs. Líquidos

Uno de los factores más importantes que influyen en la evolución del tratamiento de HSC es el ajuste preciso de la dosis de glucocorticoide. En general, entre más potente sea el medicamento, menos posibilidad de error existe.

Cuando se utilizan tabletas, es a veces difícil poder hacer aumentos o disminuciones discretas de la dosis, pues aunque las tabletas estén ranuradas para poderse partir en partes iguales, es frecuente que se necesiten cantidades intermedias a las que permite obtener mitades o cuartos de tableta, ocasionado que la dosis sea imprecisa, lo que es particularmente importante cuando se utilizan glucocorticoides de gran potencia como la prednisona o la dexametasona.

Además, cuando se parte una tableta es frecuente que los fragmentos logrados no sean exactamente iguales, por lo que existirá una pequeña variación en la cantidad administrada entre una dosis y otra, a pesar de que utilizan cutters o navajas de hoja muy delgada y muy filosa.

Los glucocorticoides se encuentran también en preparaciones líquidas, que son más fáciles de calibrar, aunque si la preparación está muy concentrada también puede ser difícil lograr ajustes adecuados.



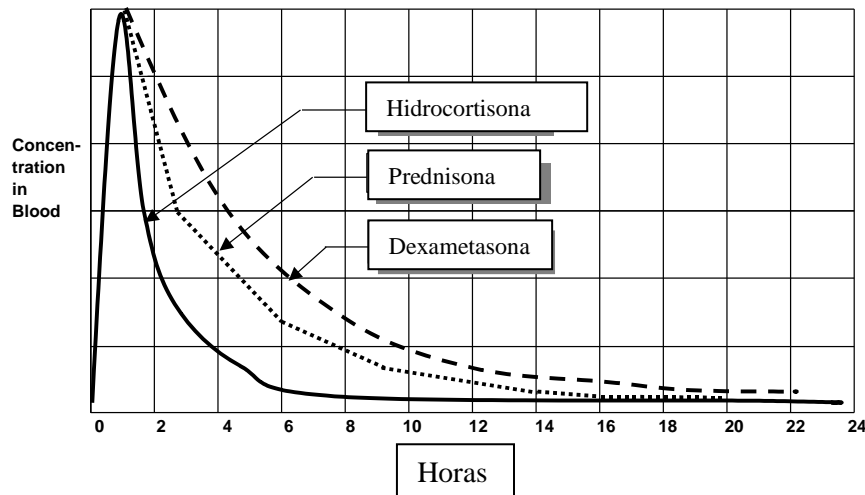
JERINGA ORAL

La concentración se expresa por lo general en mg/ml (miligramos por mililitro), de tal manera que una concentración de 5mg/ml contiene cinco miligramos en un mililitro del líquido y una de 10mg/ml contiene diez miligramos en un mililitro, es decir, tiene el doble de concentración.

Para medir la cantidad de líquido en presentaciones líquidas, se debe utilizar una jeringa oral o una jeringa normal pero sin aguja, evitando que se formen burbujas de aire en su interior, lo que permite asegurar que se administra la cantidad exacta y que no se desperdicia nada. **Debe evitarse el uso de cucharas y goteros, pues esto no permite administrar una dosis precisa.**

Las jeringas orales o las jeringas normales vienen calibradas en “cc” (centímetros cúbicos”). Un cc es lo mismo que un ml. Una cuchara de te ¿una cuchara cafetera suele poder contener aproximadamente 5cc (5ml).

## LOS DIFERENTES GLUCOCORTICOIDES QUE SE USAN EN EL TRATAMIENTO DE LA HSC



La cortisona, una forma sintética de cortisol, fue el primer glucocorticoide que se utilizó en medicina cuando en los principios de la década de 1950 el Dr. Fuller Albright de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore demostró que se podía utilizar en el manejo de pacientes con HSC. A partir de este momento se probaron otros glucocorticoides hasta que en la actualidad se puede utilizar hidrocortisona (preferible por su absorción intestinal más predecible).

Hay tres glucocorticoides recomendados para el tratamiento de pacientes con HSC: hidrocortisona, prednisona y dexametasona. La hidrocortisona es la más frecuentemente utilizada en algunos países, en tanto que en otros, ante la falta de hidrocortisona a nivel comercial, se utiliza prednisona o dexametasona.

### **Hidrocortisona**

La hidrocortisona es el menos potente de estos tres glucocorticoides y es la que tiene la menor duración de acción. Desde que se pudo utilizar en medicina clínica, ha sido el medicamento más recetado para el manejo de HSC en Estados Unidos de Norteamérica y en Europa.

A diferencia de la prednisona y la dexametasona, la hidrocortisona tiene efecto en la retención de sodio, pero cuando las dosis que se utilizan son bajas, este efecto es mínimo, por lo que los pacientes con variedades perdedoras de sal requieren manejo con fludrocortisona para reemplazar la deficiencia de aldosterona, así como suplementación con sodio en los primeros años de la vida.

### ***Dosis recomendada de hidrocortisona***

La hidrocortisona tiene una potencia similar al Cortisol, por lo que para el tratamiento de HSC se recomienda una dosis de 12-20mg/m<sup>2</sup>/día, siendo frecuente que en la infancia se administren 5 a 10 mg/día y en la pubertad de 15 a 25mg/día.

Debido a que la hidrocortisona permanece en la circulación durante cuatro a seis horas, se recomienda su administración tres veces al día, aunque algunos médicos la prescriben sólo dos veces al día, particularmente en niños proclives a ser sobre tratados.

Frecuente la dosis se divide en tercios y se administra un tercio cada ocho horas, por ejemplo, si se requieren 7.5 mg al día se administran 2.5mg cada ocho horas. Sin embargo en algunos casos se prescribe una mayor cantidad en la mañana que en la noche, por ejemplo, de 12mg a administrar, se prescriben 5mg en la mañana y a medio día y 2.5mg en la noche. Algunos otros médicos prefieren administrar la dosis mayor en la noche para bloquear con mayor efectividad a la CTH.

COMPARACION DE GLUCOCORTICOIDES							
Nombre del glucocorticoide	Propiedades químicas		Dosis		Preparaciones		
	Potencia relativa *	Duración de la acción por dosis**	N° de dosis al día	Dosis/m <sup>2</sup>	Tabletas	Suspensión	Nombre comercial en USA
<b>HIDROCORTISONA</b>	1	~4-6 hrs	2-3	12-18 mg/m <sup>2</sup> /día	5.0; 10.0 mg	Not Available	Cortef; Hydrocortone
<b>PREDNISONA</b>	5-10*	~6-10 hrs	2	2-4 mg/m <sup>2</sup> /día	0.5; 1.0; 2.5 mg 5.0; 10.0 mg: no usada***	1 mg/5 ml; 1 mg/1 ml; 5 mg/5 ml	Pediapred; Prelone; Orapred
<b>DEXAMETASONA</b>	80-100*	~16 hrs.	1	0.20-0.27 mg/m <sup>2</sup> /día	0.25; 0.50 mg No usada***	0.1 mg/1 ml; 0.5 mg/5 ml; 1 mg/1 ml; no usada***	Decadron; Alpharma; Morton Grove;

\* La potencia relativa se obtiene cuando se compara con hidrocortisona de origen adrenal.  
 \*\* "Duración de la acción" se refiere al tiempo en que el medicamento permanece en sangre después de su administración.  
 \*\*\* No utilizada por algunos médicos debido a que estas formas son muy potentes

### ***Preparaciones disponibles de Hidrocortisona***

En el pasado los tres glucocorticoides usados en el tratamiento de HSC se podía obtener tanto en tabletas como en formas líquidas, sin embargo, desde el año 2000, cuando se retiró la forma líquida de hidrocortisona por problemas con la solubilidad a largo plazo, la hidrocortisona sólo se puede encontrar en tabletas.

Algunos médicos todavía recomiendan que para sustituir a la forma líquida de Cortef se solicite a alguna farmacia local que realice una preparación líquida, pero debido a que la hidrocortisona no se disuelve fácil en agua y que su efectividad en estas presentaciones no ha sido investigada, muchos otros médicos no están de acuerdo con esta práctica y aconsejan utilizar sólo preparaciones en tabletas.

El *Cortef*, fabricado por Pfizer es la forma comercial más prescrita, pero el *Hydrocortone* de Merck también se puede encontrar en algunos países. En ambos productos se pueden encontrar tabletas de 5 y 10mg.

### **Prednisona**

La prednisona y su compuesto relacionado “prednisolona” tienen una mayor potencia y mayor duración de acción que la hidrocortisona. La potencia relativa de la prednisona con respecto a la hidrocortisona es de cinco, aunque para el manejo de HSC algunos estudios recientes sugieren que puede ser 10 veces más potente que la hidrocortisona, por lo que es probable que se puedan disminuir las dosis anteriormente utilizadas de prednisona para el manejo de HSC.

La prednisolona tiene una potencia similar que la prednisona, pero tiene una menor duración de acción debido a que es eliminada de la circulación en un lapso de tiempo ligeramente menor.

### ***Dosis recomendadas de Prednisona***

La prednisona es generalmente prescrita en dosis de 2-4mg/m<sup>2</sup>/día (equivalentes a 10-20mg/m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona), de tal manera que una dosis típica durante la infancia es de 1.0mg cada 12 horas, en tanto que en adolescencia es de 2.5mg cada doce horas, aunque a la luz de estudios recientes se requiere valorar una menor dosis total y monitorizar los efectos sobre el manejo de HSC y evitar el sobre tratamiento.

La prednisona permanece en la circulación por seis a ocho horas, y por lo tanto se puede administrar dos veces al día, administrando la mitad de la dosis en la mañana y la otra mitad en la noche, pero si esto no es suficiente para bloquear la secreción de ACTH se administra una mayor

proporción en la noche (por ejemplo, en vez de 2.5mg cada 12 horas se puede recomendar 1.25mg en la mañana y 3.75mg en la noche)

### ***Preparaciones disponibles de Prednisona***

En la actualidad se puede encontrar tanto en tabletas como en formas líquidas. Las tabletas de 2.5 y 5.0mg permiten una dosificación más precisa que las de 10, 20 o 50mg. La prednisolona se encuentra en tabletas de 5.0mg

Las preparaciones de prednisolona tienen habitualmente una concentración de 5mg/5ml. En Estados Unidos de Norteamérica el *Pediapred*, el *Prelone* (tres veces más potente que el *Pediapred* puesto que tiene una concentración de 15mg/5ml) y el *Ovapred* (20,2mg/5ml), son las formas comerciales más frecuentemente utilizadas en el manejo de HSC.

### **Dexametasona**

La dexametasona es la más potente y con mayor duración de acción de los tres glucocorticoides. Su gran potencia requiere una precisión alta al calcular la dosis y es por ello que pocos Endocrinólogos la utilizan para el manejo de niños con HSC.

Debido a que se considera treinta a cuarenta veces más potente que la hidrocortisona, es más frecuente observar efectos deletéreos sobre el crecimiento y por lo tanto poco útil durante la etapa de crecimiento.

En realidad la dexametasona es ochenta a cien veces más potente que la hidrocortisona, por lo que se debe redefinir la cantidad que se requiere para el manejo de HSC sin detener el crecimiento y evaluar su efectividad en el control metabólico de estos pacientes.

### ***Dosis recomendada de Dexametasona***

La dosis típica de dexametasona se encuentra entre 0.2 y 0.27 mg/m<sup>2</sup>/día, aunque puede variar entre 0.15-0.3 mg/m<sup>2</sup>/día. Por lo tanto un niño suele tomar 0.1 mg/día, y un adolescente 0.3 mg/día.

Dado que la dexametasona permanece en la circulación por 16 a 20 horas, se puede administrar una vez al día y la mayoría de los médicos recomiendan tomar una dosis única por la mañana.

### ***Preparaciones disponibles de Dexametasona***

Considerando que la dexametasona es muy potente, es especialmente importante que la dosis sea cuidadosamente determinada, ya que es fácil dar una cantidad menor o mayor del medicamento.

La dexametasona se encuentra disponible tanto en tabletas como en forma líquida, pero ésta última es más útil para ajustar la dosis en niños. A diferencia de la hidrocortisona, la dexametasona se disuelve fácilmente en soluciones acuosas, por lo que la preparación puede ser usada sin miedo a que se sedimente.

Las preparaciones líquidas de dexametasona incluyen el Decadrón, un elixir con concentración de 0.1mg/1 ml (también escrito como 0.5mg/5ml), que contiene 0.1 miligramos (la décima parte de 1 miligramo) en 1 mililitro de solución, que permite el mejor ajuste de la dosis recomendada, pero también existe otra presentación de 1,0mg/ml (1,0 miligramo por 1 mililitro de solución). Hay otra presentación comercial (Dexol) que contiene 2mg/5ml

Se debe utilizar una jeringa dosificadora, ya que esto permite administrar dosis tan pequeñas como 0.01mg (equivalentes a 0.8 mg de hidrocortisona)

Las tabletas de dexametasona están disponibles en presentaciones de 0.12 y 0.5mg. La cantidad relativamente alta del contenido del medicamento en cada tableta hace que puedan recomendarse en adolescentes y adultos, pero es difícil su uso en niños.

## **EFFECTOS COLATERALES A LARGO PLAZO DE LOS GLUCOCORTICOIDES**

Los glucocorticoides tienen una gran cantidad de aplicaciones en la medicina clínica. Además de su uso en insuficiencia suprarrenal, tienen propiedades anti-inflamatorias que son efectivas en el manejo de artritis, asma, erupciones cutáneas y problemas inflamatorios intestinales. Su capacidad de suprimir al sistema inmunológico juega un papel determinante en el éxito de trasplantes de órganos.

Cuando se utilizan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, la dosis puede ser diez veces superior a la concentración normal de cortisol en sangre, por lo que cuando se administra por un tiempo prolongado (meses o incluso años), frecuente se encuentran complicaciones como pérdida de calcio del hueso (osteoporosis), cataratas, úlceras gástricas, adelgazamiento de la piel con formación de estrías, retraso en la cicatrización de heridas y aumento en el riesgo de infecciones. Además, en algunos pacientes, estas dosis elevadas y por tiempo prolongado pueden causar ansiedad, depresión, cambios bruscos de humor e incluso psicosis.

En contraste con lo anterior, la dosis de glucocorticoides que se utilizan para el tratamiento de HSC se considera normal o “fisiológica”, es decir similar a la cantidad de cortisol que normalmente produce el cuerpo, por lo que generalmente no existen efectos secundarios o estos son escasos

y leves. Sin embargo, debido a que el tratamiento de estos pacientes será de por vida, es necesario recalcular la dosificación correcta en cada consulta, para evitar que el paciente reciba dosis insuficientes o excesivas.





## **DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

### **◆ *¿Hay alternativas homeopáticas para el tratamiento con esteroides?***

No. No hay ninguna alternativa homeopática para glucocorticoides.

### **◆ *¿Los esteroides son dañinos para la salud?***

Muchas veces cuando la gente habla de “esteroides”, piensa en drogas tomadas por atletas para aumentar la masa y la fuerza muscular, que consisten en formas sintéticas de andrógenos, conocidas como esteroides *anabólicos*. Sin embargo en realidad *todas* las hormonas que se hacen a partir del colesterol se clasifican como esteroides, incluyendo las formas sintéticas de mineralocorticoides y glucocorticoides, que son las que se utilizan para el tratamiento de HAS con la finalidad de mantener una función normal del cuerpo, y por lo tanto no tienen los mismos efectos que los esteroides anabólicos.

### **◆ *¿Se debe recibir tratamiento aún en formas leves de HSC?***

Aún cuando el riesgo de presentar una crisis adrenal no es elevado si se padece una forma leve de HSC, la falta de tratamiento se asocia con problemas derivados de la producción excesiva de andrógenos, que incluyen desde problemas cosméticos (acné, calvicie e hirsutismo), hasta problemas reproductivos como falta de períodos menstruales en las mujeres e infertilidad en ambos sexos.

Cuando se presentan estos problemas es difícil su corrección, por lo que el tratamiento temprano con glucocorticoides no sólo puede atenuar su severidad sino incluso prevenirlos.

### **◆ *¿Hay algún medicamento que produzca reacciones adversas cuando se está recibiendo tratamiento con glucocorticoides?***

En general es seguro el uso de medicamentos que no requieren receta médica para su venta, aunque siempre es recomendable preguntar al médico si no existe ninguna contraindicación para su consumo, ya que algunos pueden modificar la velocidad a la que se metaboliza y por lo tanto impactar en la cantidad que se requiere tomar del glucocorticoide. Por ejemplo, si se aumenta la velocidad a la que se metaboliza el cortisol, se requiere aumentar la dosis para mantener un buen control terapéutico,

en tanto que si la velocidad se reduce, se requiere menos dosis del glucocorticoide.

Cuando algún otro glucocorticoide se prescribe para el tratamiento de alergias o de asma (tabletas, presentaciones líquidas o spray nasal), el niño necesita una menor dosis de medicamento para el manejo de HSC, y de no hacerse este ajuste es probable que el paciente reciba una dosis excesiva que le ocasione efectos secundarios.

◆ ***¿Puede un niño con HSC recibir sus vacunas rutinarias?***

Todos los pacientes con HSC pueden ser vacunados rutinariamente sin problema alguno. Sin embargo, si se presenta fiebre después de recibir alguna de las vacunas, se debe dar una dosis de estrés hasta que la temperatura se normalice (ver capítulo 9)

◆ ***Desde que se retiró la forma líquida de hidrocortisona me siendo nerviosa sobre el uso de presentaciones líquidas. ¿Las tabletas siempre son seguras?***

Algunos medicamentos como la hidrocortisona no son fáciles de disolver en agua, por lo que las presentaciones líquidas están hechas como “suspensión”, en la cual pequeñas cantidades del medicamento flotan o se encuentran “suspendidas” en el líquido, ocasionando que el medicamento no se distribuya de forma homogénea en el frasco. Si la preparación no es agitada y mezclada adecuadamente, las porciones superiores del frasco contienen mayor cantidad de medicamento. Debido a lo anterior las tabletas son más adecuadas para administrar hidrocortisona.

Otros medicamentos como prednisona y dexametasona se pueden disolver fácilmente en agua y por lo tanto se pueden utilizar las preparaciones líquidas con seguridad.

◆ ***Si en la farmacia me pueden preparar una presentación líquida de hidrocortisona, ¿es seguro utilizarla?***

Algunas farmacias preparan soluciones “caseras” de hidrocortisona, pero debido a que la hidrocortisona no es soluble en cualquier líquido, muchos médicos prefieren no recomendarlas, ya que no se ha demostrado la estabilidad, seguridad y utilidad de estas preparaciones en niños con HSC.

◆ *¿Cómo se puede dar una tableta a un niño pequeño? ¿Se puede poner en el biberón?*

No es recomendable que la tableta se trate de disolver en el biberón, ya que no es posible saber durante cuánto tiempo permanecerá estable la hidrocortisona y además este medicamento no es soluble en agua por lo que puede quedar adherido en las paredes del biberón haciendo que el niño no reciba la dosis completa.

Es mejor reblandecer la tableta poniéndola en un poco de jugo o incluso molerla y agregarle un poco de jugo, y administrarla con una cuchara pequeña, una jeringa dosificadora o incluso mojando repetidamente el chupón hasta que se tenga la seguridad de que se ingirió la dosis completa.

Cuando el niño es mayor se puede moler la tableta y administrarla con puré de alguna fruta, pudines o preparaciones pastosas de queso.

◆ *¿Hay diferencia entre medicinas de patente y genéricos?*

En general no. Si bien pueden existir discretas variaciones entre productos de diferentes laboratorios, éstas no son suficientes para modificar la efectividad del medicamento. Sin embargo, si usted nota que existen modificaciones en el carácter o en el comportamiento al utilizar algún producto genérico o de patente, debe comentarlo de inmediato con su médico.

◆ *¿El medicamento se debe tomar junto con los alimentos?*

Cuando se prescribe una dosis elevada, frecuente se causa irritación del estómago, por lo que debe ingerirse junto con alimentos, sin embargo las dosis utilizadas para el manejo de HSC no suelen causar molestias gástricas.

◆ *¿Es importante administrar el medicamento con horario estricto?*

Es importante que el medicamento se administre a la misma hora todos los días. Los estudios han demostrado que se obtienen mejores resultados si el horario de administración es regular, pero al mismo tiempo se debe estar consciente de que pequeñas variaciones *ocasionales* en la hora de ingesta no producirán problema alguno en el control de la HSC.

◆ *¿Qué debo hacer si olvidé dar una dosis?*

Se debe administrar el medicamento tan pronto como se pueda en ese momento, aunque una dosis no administrada no debe causar alarma ni pánico.

◆ *¿Cuál es la mejor hora para dar el medicamento? Algunos médicos prescriben una mayor dosis en la noche mientras que otros prefieren la mayor dosis por la mañana. ¿Porqué estas diferencias?*

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la HSC es bloquear la secreción de andrógenos, lo que en muchos casos se logra si se administra el glucocorticoide en intervalos regulares de tiempo, sin embargo cuando se requiere más de una administración al día (como sucede con la hidrocortisona y la prednisona) puede ser difícil garantizar que se reciba una dosis similar en cada toma por la dificultad para fragmentar las tabletas, o bien que la supresión de ACTH no sea la esperada. En cualquiera de estas condiciones se puede administrar una dosis mayor por la noche o por la mañana, de acuerdo al criterio del médico

◆ *¿Qué es mejor, dar la mayor dosis por la noche o por la mañana?*

Normalmente existe un ritmo circadiano (cada 24 horas) de producción de ACTH y de cortisol, con niveles en sangre que aumentan a partir de las 3 de la mañana y logran su máxima concentración alrededor de las 8 de la mañana. Para bloquear con mayor efectividad este aumento de ACTH y la consecuente producción de andrógenos, muchos médicos consideran que es mejor administrar una dosis mayor por la noche

Sin embargo otros médicos prefieren “imitar” el ciclo circadiano de cortisol y por ello recomiendan administrar la mayor dosis en la mañana, con lo que la concentración del medicamento en sangre será mayor durante las horas de vigilia.

Los estudios realizados sobre la efectividad de administrar una dosis mayor por la noche o por la mañana han mostrado resultados variados e incluso contradictorios, por lo que es difícil determinar cuál es la mejor opción. La respuesta, en realidad, depende del glucocorticoide específico que se prescriba, de la dosis total y de la respuesta de cada individuo.

◆ ***¿Qué significa similar el ciclo circadiano? ¿Se debe entonces administrar el medicamento a la hora que naturalmente aumentaría la secreción de cortisol?***

Debido a que la ACTH empieza a elevarse alrededor de las 3 de la mañana, se ha sugerido que dar una dosis extra de glucocorticoides a esa hora puede ser benéfico. Sin embargo, administrar todos los días el medicamento a la mitad de la madrugada produce problemas evidentes, como por ejemplo interrumpir el sueño todos los días tanto en los pacientes como en sus padres, o que el niño se atragante o incluso se ahogue al tratar de deglutir el medicamento si no está totalmente despierto. Por otro lado, es mucho más difícil mantener un horario regular cuando una de las tomas se debe hacer en la madrugada, que cuando se hace en horarios en los que los padres y el niño acostumbran estar despiertos.

Si bien uno o dos estudios han sugerido que administrar el tratamiento en la madrugada permite disminuir la dosis total, las dificultades ya comentadas y la falta de análisis a largo plazo sobre el grado de control logrado hacen difícil que se proponga este esquema de manejo en todos los pacientes.

◆ ***¿Se debe ajustar la dosis cuando se viaja a un sitio con horario diferente?***

Si la diferencia de horario es menor a dos o tres horas, el día del traslado es recomendable continuar usando el horario de su lugar de residencia, y en segundo día cambiar al horario del nuevo sitio

Sin embargo, si la diferencia de horario es mayor, se puede modificar el momento de administración del medicamento, aumentando o disminuyendo 2 o 3 horas cada día hasta ajustarse al nuevo horario local.

Recuerde que si bien es recomendable mantener un esquema de administración relativamente rígido, siempre se debe variar esta rutina cuando existen circunstancias excepcionales, sin que esto ocasione preocupación.

◆ ***¿Porque la dosis que le recomiendan a mi hijo es en ocasiones diferente o incluso menor, si la superficie corporal siempre estará aumentando conforme crezca?***

El cálculo de la cantidad de medicamento en función de la superficie corporal general se usa como punto de partida para definir la dosis, pero posteriormente los aumentos hacia mayor o menor dosis se basan en los resultados de laboratorio, la exploración física y el análisis de la velocidad de crecimiento y de la velocidad de maduración esquelética.

◆ ***¿Cómo puedo convertir la dosis de un glucocorticoide (por ejemplo, hidrocortisona) en la dosis equivalente de otro glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona)?***

La potencia relativa contenida en tablas estándar de equivalencia farmacológica se basan en la capacidad de cada glucocorticoide para inhibir un proceso inflamatorio, más que en la capacidad para suprimir andrógenos, por lo que si uno utiliza estas tablas es frecuente que se termine sobre dosificando al paciente. En realidad, para el manejo de la HSC se debe considerar que la prednisona es 10 veces más y que la dexametasona es 80 a 100 veces más potente que la hidrocortisona.

◆ ***¿Porque la potencia de un glucocorticoide depende de la enfermedad para la que se utilice?***

La equivalencia farmacológica es muy general. En realidad los estudios han demostrado que la potencia relativa depende de muchos factores que pueden modificar la efectividad de un medicamento, incluyendo el metabolismo individual, la severidad de la enfermedad y el horario de administración, entre otros.

◆ ***¿El uso prolongado de glucocorticoides puede producir osteoporosis y por lo tanto se tiene que administrar suplementos de calcio?***

Los estudios de niños con HSC han demostrado que su densidad esquelética es normal, pero estudios realizados en adultos con HSC sí han mostrado una disminución de la densidad del hueso. Si la ingesta diaria de calcio no es suficiente, sí se debe valorar la administración de suplementos de calcio

◆ ***¿Es posible suspender el tratamiento al llegar a la vida adulta?***

Si bien en la vida adulta ya no hay que preocuparse por la velocidad de crecimiento ni por la velocidad de maduración esquelética, la falta de administración del tratamiento puede hacer más vulnerable o incluso ocasionar una crisis adrenal cuando se presentan enfermedades intercurrentes.

◆ ***¿Masticar en vez de tragar el medicamento puede dañar los dientes?***

No se conoce la respuesta, sin embargo siempre es mejor tragar que masticar la tableta para asegurar que el cuerpo recibe la dosis total.

# 6

## *Vigilancia del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

---

*Todos los niños con HSC necesitan un seguimiento regular y frecuente que incluye la evaluación del crecimiento y de la maduración, así como exámenes de laboratorio para evaluar las concentraciones en sangre de las hormonas adrenales.*

*En este capítulo se mostrarán detalles como que hormonas adrenales se deben evaluar, las diferentes formas de analizar los resultados y la utilidad de la edad ósea para el control a largo plazo.*

<b>POTENCIAL GENETICO DE ESTATURA</b>					
	<b>(A)</b>	<b>(B)</b>	<b>(C)</b>	<b>(D)</b>	<b>(E)</b>
	<b>Mamá</b>	<b>Papá</b>	<b>Promedio de estatura de los padres</b> <b>(A + B) / 2</b>	<b>Potencial genético en hijos varones</b> <b>C + 7.6cm</b>	<b>Potencial genético en hijas mujeres</b> <b>C - 5cm</b>
<b>Ejemplo 1</b>	162cm	167cm	$(162 + 167) / 2 = 164.5\text{cm}$	$164.5 + 7.6 = 172.1\text{cm}$	$164.5 - 5 = 159.5\text{cm}$
<b>Ejemplo 2</b>	154cm	182cm	$(154 + 182) / 2 = 168\text{cm}$	$168 + 7.6 = 175.6\text{cm}$	$168 - 5 = 163\text{cm}$



**LA** vigilancia del tratamiento de un paciente con HSC es tan importante como el tratamiento mismo, aunque los métodos para realizarla pueden variar entre una institución y otra o incluso entre un médico y otro. Muchos escritos médicos en revistas científicas y libros enfatizan la importancia de vigilar los efectos del tratamiento y algunos incluyen consejos para ello, a pesar de que puede ser difícil definir de manera clara y categórica los límites de normalidad de los niveles hormonales y los aconsejables bajo tratamiento, así como los estudios de laboratorio y gabinete que sean válidos para cualquier paciente, a cualquier edad y en cualquier parte del mundo.

Sin embargo es importante considerar que la vigilancia del crecimiento y de la maduración es tan importante y proporciona tanta información como las pruebas de laboratorio

#### **VIGILANCIA DEL CRECIMIENTO Y DE LA MADURACION EN PACIENTES CON HSC**

La velocidad de crecimiento proporciona datos muy importantes sobre la efectividad del tratamiento en niños con HSC. En general, si el tratamiento es adecuado durante la infancia, los patrones de crecimiento serán normales, es decir, similares a los de un paciente sano, aunque la expresión de la estatura debe analizarse en función del potencial genético.

El potencial genético se determina en base a las estaturas de los padres. Se pueden usar fórmulas estándar para hacer la proyección de la estatura final esperada, y aunque puede haber ligeras diferencias entre el resultado de una y otra fórmula, todas utilizan el promedio de estatura de los padres y luego lo ajustan para varones y para mujeres.

Por ejemplo, para estimar la estatura final de un varón, se calcula el promedio de estatura de los padres y se le agregan 7.6cm, en tanto que para calcular la estatura final de una mujer, al promedio de estatura de los padres se le resta 5cm.

#### **Crecimiento Normal**

La progresión de estatura de un niño sigue patrones regulares que pueden vigilarse utilizando gráficas de talla (ya sea construidas en base al promedio y desviación estándar, o en base al porcentaje de expresión de estatura en una población). Cualquier desviación en la progresión de la talla debe alertar al médico sobre el hecho de algo anormal puede estar sucediendo.

### *Crecimiento en niños*

La etapa de crecimiento más rápido a partir del nacimiento, son los dos primeros años de edad. Durante el primer año de la vida se crecen 22 a 25cm y del año a los dos años entre 10 y 12cm. A partir de esta edad y hasta iniciar el crecimiento asociado a la pubertad, el promedio de ganancia de estatura es de 6cm por año.

### *Crecimiento durante la pubertad*

La velocidad de crecimiento aumenta significativamente a partir del inicio de la pubertad. La pubertad inicia cuando los ovarios de una mujer o los testículos de un varón se activan, lo que normalmente ocurre entre los 8 y 11 años en niñas y entre los 10 y los 13 años en varones.

La pubertad es un proceso de maduración física y sexual que culmina con la capacidad de reproducirse. Desde el inicio de la pubertad hasta alcanzar la maduración sexual completa, se necesitan cerca de tres a cuatro años.

En niñas los primeros signos de pubertad es el desarrollo de botón mamario, en tanto que en varones es el aumento de tamaño de los testículos. Estos eventos ocurren normalmente seguidos del desarrollo de otras características sexuales como vello púbico, vello axilar, cambios en el aroma del sudor y acné en ambos sexos.

En varones, el escroto también cambia de tamaño y apariencia, el pene aumenta su longitud, aumenta la masa muscular y el tono de la voz se hace más grave.

En niñas las mamas aumenta de tamaño y cambian de forma y se modifican las proporciones corporales. Hacia el final de la pubertad se inician los ciclos menstruales.

La pubertad está caracterizada por un crecimiento rápido tanto en varones como en mujeres, aunque éstas últimas aceleran el crecimiento en la primera mitad de la pubertad en tanto que los varones suelen hacerlo en la segunda mitad, alcanzándose velocidades máximas cercanas a los 10 a 12.5cm por año.

Hacia el final de la pubertad la velocidad de crecimiento disminuye y finalmente se deja de crecer, alcanzando la estatura final alrededor de los quince años en las mujeres y de los diez y siete años en los varones. La estatura final se alcanza cuando los cartílagos de crecimiento de los huesos se calcifican o “cierran”, momento a partir del cual no es posible aumentar la talla.

## **Crecimiento en HSC**

Si tú estás creciendo normalmente mantendrás una estatura en la misma línea centila de talla desde los 2 años hasta el inicio de la pubertad, pero si el tratamiento es excesivo o insuficiente la progresión de la talla será más lenta o más rápida.

Para evaluar el tratamiento, la estatura y el peso deben compararse con gráficas de crecimiento (ver apéndice) y de acuerdo a su progresión tu médico puede detectar datos de sobre tratamiento o de tratamiento insuficiente.

En las gráficas de crecimiento la distribución de estatura y de peso en la población general se muestran en forma de curvas, cada línea correspondiendo a una centila o porcentaje. El centil o centila muestra que lugar se ocuparía con esa estatura entre 100 individuos de la misma edad, de tal manera que la centila 50 se encuentra muy cerca del promedio de estatura para la edad.

Por ejemplo, si estas creciendo en la centila 50 de talla, significa que ocupas el lugar 50 entre 100 niños o niñas de tu misma edad, es decir, que el 50% será más bajo de talla que tú y el 50% más alto. Si tu estatura se encuentra en la centila 90 quiere decir que eres más alto o alta que el 90% y por lo tanto con mayor estatura que el promedio. Si tu estatura se encuentra en la centila 10 significa que sólo eres más alto que el 10% de los niños de tu edad, y por lo tanto te encuentras por debajo del promedio.

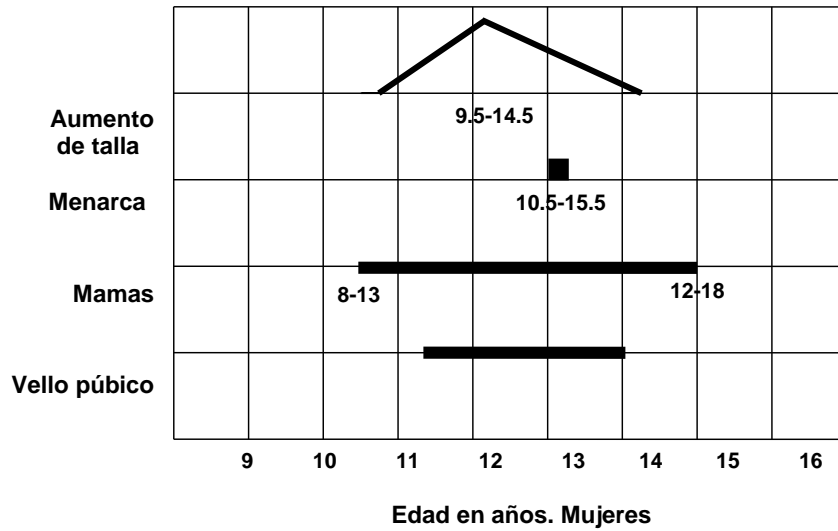
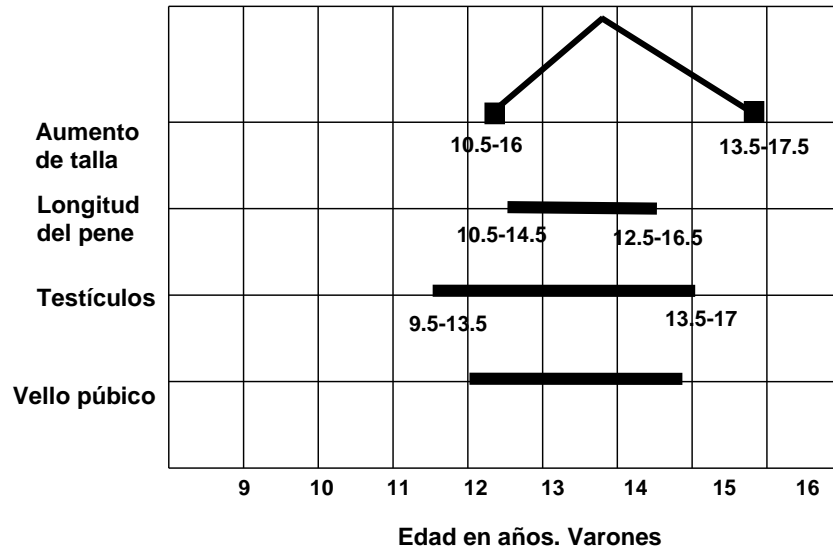
## **LA IMPORTANCIA DE UNA VIGILANCIA REGULAR**

Para optimizar el tratamiento y asegurar que un niño tiene un desarrollo normal, se requieren visitas frecuentes a un profesional calificado. En el caso de pacientes con HSC se recomienda que estas visitas se lleven a cabo cada 3 a 4 meses, para dar tiempo a que se presentes cambios de talla y de peso que puedan ser analizados. Es importante también que el paciente sea visto siempre por el mismo médico.

### **El médico de su hijo**

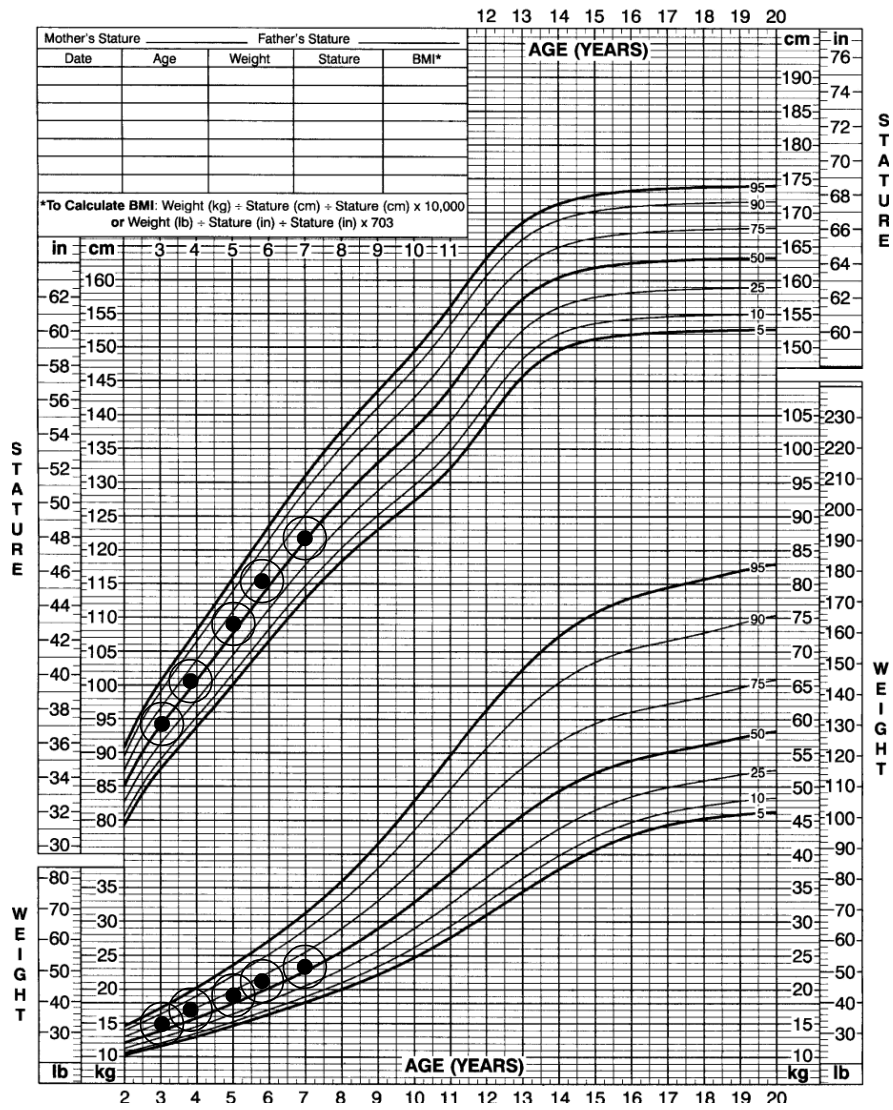
Los niños con HSC son generalmente manejados por un especialista llamado Endocrinólogo Pediátrico, que se especializa en diagnosticar y tratar problemas hormonas en niños.

Un Pediatra promedio se hace cargo de 5,000 a 10,000 niños durante el curso de su vida profesional (30 a 40 años), pero a pesar de ello es probable que nunca vea un paciente con HSC, particularmente porque esta enfermedad se presenta en uno de cada 20,000 nacidos vivos, y por lo tanto tenga muy poca o ninguna experiencia en cómo debe tratarse.



**Puntos clave de la pubertad en varones y en mujeres**

Adaptado de J. M. Tanner, *Growth at Adolescence* (Springfield, Ill.: Blackwell Scientific Publications, 1962).



EJEMPLO DE TRATAMIENTO ADECUADO

En contraste, un Endocrinólogo Pediátrico que ve *sólo* pacientes con trastornos endócrinos suele ver muchos casos de HSC, aunque también hay muchos pacientes con otras enfermedades, incluyendo diabetes, que tiene que atender. Por ello tiene una gran experiencia en el diagnóstico y tratamiento de niños y niñas con HSC. Debido a que hay muchas diferencias entre el tratamiento de niños y de adultos con HSC, es aconsejable que el Endocrinólogo que atienda a su hijo sea un especialista en niños con trastornos hormonales.

La continuidad de la atención (ser revisada por la misma persona) es también muy importante, ya que cuando es el mismo médico el que atiende al paciente, tiene más facilidad para detectar signos leves de sobretratamiento o de tratamiento insuficiente, lo cual es difícil de percibir cuando el niño es visto por varios especialistas, aunque todos ellos sean Endocrinólogos Pediátricos.

### **Qué esperar de las visitas al consultorio**

En cada visita al consultorio se deben tomar cuidadosamente medidas de estatura, peso y presión arterial y el médico buscará intencionadamente datos de déficit o exceso de dosis de glucocorticoides así como de desarrollo de pubertad.

Antes de ir al médico, se deberán realizar estudios de laboratorio que permitan evaluar el control hormonal (habitualmente para cada cita), así como radiografías para analizar la edad ósea (habitualmente cada 6 meses), de tal manera que al acudir a la consulta con los resultados de estos estudios, el médico tenga elementos suficientes para decidir si se requieren ajustes al tratamiento.

<b>TALLA Y PESO: CONVERSION ENTRE MEDIDAS INGLESA Y SISTEMA METRICO</b>				
	<b>De:</b>	<b>A:</b>	<b>Multiplicar por:</b>	<b>Ejemplo:</b>
<b>PESO</b>	Libras	Kilogramos	0.4545	95 libras x 0.4545 = 43.18 kg
	Kilogramos	Libras	2.2	43.18 kg x 2.2 = 95 libras.
<b>TALLA</b>	Pulgadas	Centímetros	2.54	60 pulgadas x 2.54 = 152.4 cm.
	Centímetros	Pulgadas	0.3937	152.4 cm x 0.3937 = 60 pulgadas

### **SIGNOS DE SOBRETAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES**

Si se recibe una dosis mayor de lo necesario de glucocorticoides se entiende que el paciente está “sobre tratado”. Las dosis elevadas de glucocorticoides producen disminución de la velocidad de crecimiento y aumento de peso, lo que significa que la estatura se situará en una centila más baja de talla en tanto que el peso se situará en centilas superiores.

La disminución de la velocidad de crecimiento puede tardar tres a seis meses en hacerse evidente, mientras que los cambios en el peso se producen en lapsos tan cortos como dos o tres semanas. Es por ello que resulta tan útil el análisis de la progresión de peso y de estatura en cada visita al consultorio.

Normalmente un niño gana entre 400 y 500g de peso por cada centímetro que aumenta la estatura, lo que significa un aumento de peso de 2.2 a 3.2kg por año. Si un niño aumenta más rápido de peso (especialmente después de haber recomendado un incremento en la dosis de glucocorticoide), esto puede significar que se encuentra sobre tratado, aún cuando no se haya apreciado un aumento de apetito o de aumento en la ingesta de alimentos.

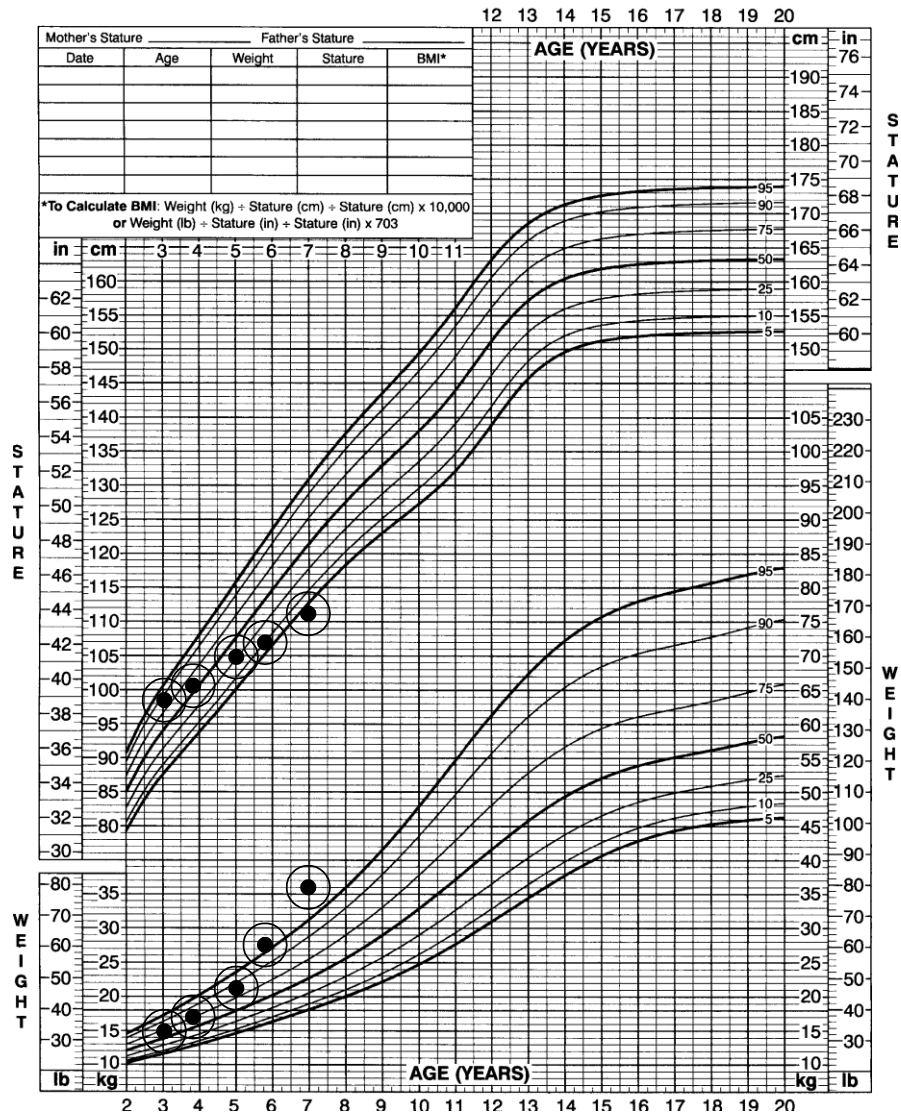
El sobre tratamiento ocasiona que se redistribuya la acumulación de grasa en el cuerpo. Una cara de aspecto redondo (denominada cara de “luna llena”) o la acumulación de grasa en la parte alta de la espalda (“jiba o joroba de búfalo”), también son datos de sobre tratamiento.

Cuando el sobre tratamiento es significativo, y produce un aumento importante de peso en un período corto de tiempo, aparecen líneas rojas en la piel (“estrías”) a nivel de abdomen y otras partes del

cuerpo (esto se produce también por cualquier otra causa que produzca un aumento rápido y severo de peso).

El sobre tratamiento también produce un aumento del vello corporal en la espalda (a diferencia del tratamiento insuficiente que causa vello púbico y axilar).





EJEMPLO DE SOBRETATAMIENTO

### **Signos de tratamiento insuficiente con glucocorticoides**

Se denomina tratamiento insuficiente o sub tratamiento a aquella condición en la que la dosis de glucocorticoides es insuficiente y por lo tanto no se bloquea la secreción de ACTH ni de andrógenos, y las concentraciones de cortisol en sangre son bajas.

Cuando un paciente está sub tratado, la hipófisis aumentará la producción de ACTH, lo que causa un oscurecimiento de las mucosas (encías) y de la piel (nudillos, zonas distales de los dedos) que a veces produce un aspecto de suciedad o de piel “percutida”.

Ante el exceso de ACTH las glándulas adrenales aumentan su producción de andrógenos, lo que causa aumento en la velocidad de crecimiento (lo contrario que cuando existe sobre tratamiento) lo que ocasiona que al graficar la estatura esta aumente de línea centilar, así como signos de desarrollo como olor del sudor parecido al de los adultos, vello púbico, vello axilar y acné. En las niñas el clítoris puede aumentar longitud y en los niños, además del aumento de longitud del pene es frecuente que se presenten erecciones.

También se observan cambios en el comportamiento, aumentando la agresión y el enojo.

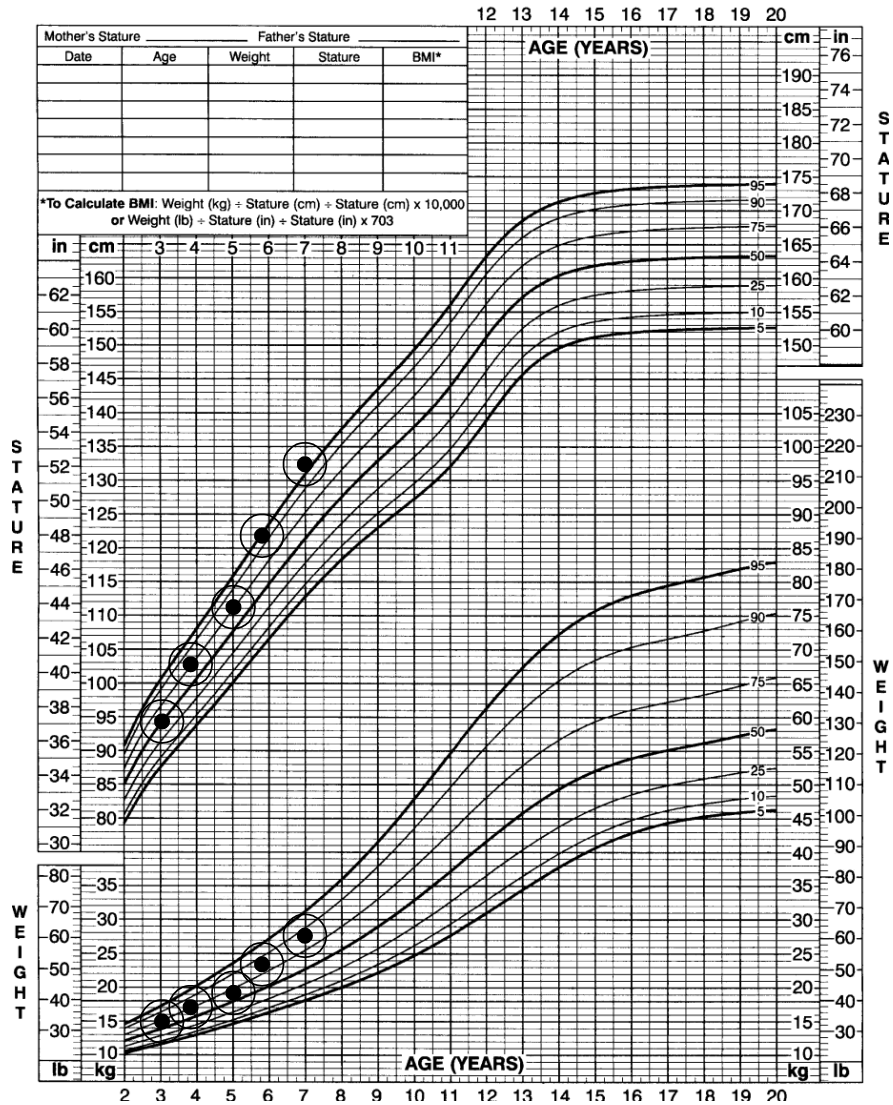
Algunos pacientes refieren sensación de cansancio, fatiga, dolor de cabeza o dolor de estómago, que se deben más a tener niveles bajos de Cortisol que al aumento de andrógenos.

### **Signos de Pubertad**

La dosis insuficiente de glucocorticoides puede producir la aparición de vello púbico, vello axilar, acné y cambios en el aroma del sudor, debido al exceso de andrógenos, lo cual no significa que se esté iniciando la pubertad.

La verdadera pubertad empieza cuando a través del hipotálamo y la hipófisis se activa los ovarios en las niñas y los testículos en los niños para que los ovarios empiecen a producir cantidades más altas de estrógenos y los testículos de testosterona. El aumento de estrógenos produce desarrollo de glándula mamaria (busto) en las niñas y en los varones hay aumento del volumen de los testículos.

Es por ello que en cada consulta el médico buscará signos de inicio de desarrollo de glándulas mamarias durante la palpación del tronco o de aumento en tamaño de los testículos utilizando un medidor especial llamado “orquidómetro”.



EJEMPLO DE TRATAMIENTO INSUFICIENTE

Si no hay desarrollo de tejido mamario o aumento del volumen de los testículos, entonces el paciente no presentará una pubertad verdadera y las manifestaciones de exceso de andrógenos se deberán atribuir a una dosis insuficiente de glucocorticoides y no a la maduración de los ovarios o los testículos.

Sin embargo, a largo plazo un exceso de andrógenos puede afectar el funcionamiento de la hipófisis haciendo que ésta inicie el desarrollo de la pubertad a una edad más temprana. Esto se produce frecuentemente cerca del momento del inicio del tratamiento o cuando se realizan ajustes a la dosis de glucocorticoides, ya que cuando el tratamiento de HSC se establece de manera tardía o el paciente ha tenido un período largo de subtratamiento, el exceso de andrógenos que había mantenido inhibida la hipófisis desaparece y disminuyen rápidamente los niveles de andrógenos, lo que produce un aumento en la actividad de la hipófisis.

Es decir, los períodos críticos para que se produzca una pubertad verdadera son: el inicio del tratamiento a una edad tardía o el ajuste de la dosis de glucocorticoides después de un período largo de subtratamiento.

Si la pubertad empieza antes de los 7-8 años en las niñas o antes de los 9-10 años en los varones, se le denomina “pubertad precoz”.

La pubertad puede dificultar el control metabólico de los pacientes con HSC, por lo que en ocasiones se tiene que valorar el agregar otros medicamentos que inhiban la pubertad al esquema de tratamiento (ver capítulo 8).

<b>TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES</b>	
<b>SUBTRATAMIENTO</b>	<b>SOBRETRATAMIENTO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cansancio y fatiga</li> <li>• Dolor de cabeza</li> <li>• Pérdida de apetito</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Enojos</li> <li>• Acné</li> <li>• Aspecto excesivamente delgado</li> <li>• Desarrollo prematuro de               <ul style="list-style-type: none"> <li>- vello púbico</li> <li>- vello axilar</li> <li>- olor a adulto en axilas</li> </ul> </li> <li>• Aumento progresivo de la longitud de de pene o clítoris</li> <li>• Aceleración de la velocidad de crecimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganancia rápida de peso</li> <li>• Aumento del apetito</li> <li>• Cara de luna llena</li> <li>• Exceso de vello en espalda</li> <li>• Insomnio</li> <li>• Disminución de la velocidad de crecimiento y aumento de peso</li> <li>• “jiba de búfalo” en la parte alta de la espalda</li> <li>• Estrías en abdomen</li> <li>• Dolor de cabeza</li> </ul>

### **Vigilancia de la presión arterial**

La determinación de la presión arterial debe realizarse regularmente en niños con HSC, ya que es un dato clave para evaluar la eficacia del tratamiento con mineralocorticoides, aunque también puede verse modificada por el uso de glucocorticoides.

En deficiencia de 21-hidroxilasa, una presión arterial elevada puede ser un indicador de sobredosis con glucocorticoides, en tanto que en deficiencia de 11-hidroxilasa indica que la dosis de glucocorticoides es baja, ya que al no inhibir la función de la glándula suprarrenal se produce un exceso de desoxicorticosterona y de 11-desoxicortisol, ambos con propiedades para retener sodio, lo que al aumentar el volumen circulatorio produce elevación de las cifras de tensión arterial.

### **LA UTILIDAD DE LA EDAD OSEA**

Uno de los mejores parámetros para vigilar los cambios en la velocidad de maduración física es la “edad ósea”, un excelente marcador del tiempo de crecimiento y de la secreción de andrógenos, ya que refleja el grado de desarrollo del esqueleto.

### **¿Qué es la “edad ósea”?**

Los centros de crecimiento (“epífisis”) del esqueleto pueden ser fácilmente visualizados si se toma una radiografía de la mano, ya que para cada estadio de la vida (edad) muestran un tamaño y una forma característicos, de tal manera que cuando se comparan con un estándar (atlas de edad ósea), se puede determinar el gradiente de maduración o “edad ósea”.

De hecho, durante toda la etapa de crecimiento, los puntos claves del desarrollo se relacionan más con la edad ósea que con la edad cronológica. En la mayoría de los pacientes las diferencias entre la edad ósea y la edad cronológica no mínimas, aunque en algunos puede diferir en 1 o 2 años. Cuando existe un patrón anormal de crecimiento la edad ósea puede estar significativamente adelantada con respecto a la edad cronológica (“patrón adelantado de maduración”), o ser significativamente menor (“patrón retardado de maduración”).

### **Edad ósea en HSC**

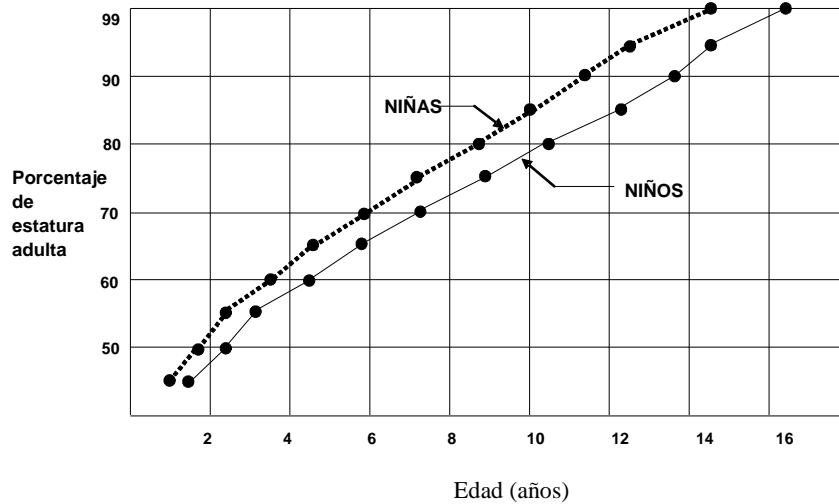
Si la dosis de glucocorticoides y el crecimiento son correctos, se asume en principio que la edad ósea será similar a la edad cronológica, pero cuando existen períodos prolongados de sobre tratamiento o de tratamiento insuficiente, puede existir un retraso o un adelanto notables, respectivamente, de la edad ósea.

Una edad ósea adelantada es una indicación de tratamiento insuficiente por un tiempo prolongado, y puede producir adelantos de 3 o más años en la edad ósea, como sucede cuando el diagnóstico se establece de manera tardía a una edad avanzada y por lo tanto el individuo ha estado expuesto a un exceso de andrógenos por tiempo prolongado, de tal manera que no es raro que un niño de 4 a 6 años muestre al momento del diagnóstico una edad ósea de 10 a 14 años.



Por el contrario, un retraso en la edad ósea es un dato muy sugestivo de sobre tratamiento, y en estas condiciones un niño de seis años de edad cronológica puede tener una edad ósea de tres o cuatro años.

La edad ósea adelantada puede comprometer la estatura final, ya que reduce el tiempo total de crecimiento y ocasiona una estatura final menor a la esperada. La edad ósea retrasada también impacta en la estatura, sobre todo cuando no todo el tiempo perdido se puede recuperar.



Porcentaje de crecimiento completado en relación a la edad ósea. Basado en W. W. Greulich and S. I. Pyle, *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist* Stanford University Press, 1959.

### Edad ósea y predicción de estatura final

La edad ósea frecuente se usa como un auxiliar para predecir la estatura, ya que diversas investigaciones han demostrado que existe una correlación entre la maduración esquelética y el porcentaje de estatura final que se ha logrado, por lo que calculando el crecimiento restante se puede determinar cual será la estatura final de un individuo.

Tiene que transcurrir un período de tiempo para que los cambios en la velocidad de maduración inducidos por un exceso de andrógenos se reflejen en la radiografía, y por lo tanto la determinación de la edad ósea no siempre correlaciona con el grado de control metabólico en períodos cortos de tiempo, lo que hace que la predicción de estatura final no siempre sea exacta, estimándose que en paciente con HSC este pronóstico



tiende a sobreestimar la estatura final y que el rango de predicción puede variar hasta en 5cm.

### **¿Quién debe analizar la radiografía de edad ósea?**

La radiografía debe ser interpretada por el Endocrinólogo o el radiólogo, pero en muchas ocasiones el Endocrinólogo Pediátrico tiene más experiencia para determinar la maduración esquelética que un radiólogo general, aunque este suele tener mayor práctica que un Pediatra o un internista.

Debido a que la interpretación de la radiografía depende de la comparación con una imagen, pueden existir variaciones entre dos personas que determinen la edad ósea, por lo que es recomendable que siempre sea la misma persona la que revise todas las radiografías de un mismo paciente y que de manera periódica observa la progresión entre las radiografías de los últimos años, para tener un panorama más certero de la velocidad de maduración.

## **VIGILANCIA DE LOS NIVELES HORMONALES**

La vigilancia de la producción de hormonas en pacientes con HSC se hace mediante estudios en sangre o en orina y existen varios métodos aceptados para ello.

El análisis de muestras de sangre es el método más certero y por lo tanto el preferido por la mayoría de los médicos, pero debe considerarse que los niveles de hormonas producidas por las glándulas adrenales pueden variar en el curso del día, por lo que no siempre una sola determinación refleja el grado de actividad de las glándulas adrenales.

En contraste, las determinaciones en orina, cuando esta se recolecta durante 24 horas permiten medir la producción de hormonas en el lapso de todo un día y determinar mejor el grado de control metabólico. Sin embargo, debido a que muchos pacientes realizan recolecciones en las que se pierde una o más muestras de orina, no se utiliza con frecuencia.

Se ha propuesto que la mejor manera de determinar el grado de control metabólico es la toma de varias muestras de sangre al día mediante papel filtro, aunque este método sólo se practica en algunas clínicas.

### **Muestras de sangre**

Se requiere la determinación de varias hormonas, incluyendo ACTH, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona y testosterona, y en pacientes con variedad perdedora de sal, deben agregarse otras (ver capítulo 7)

<b>NIVELES EN SANGRE DE HORMONAS ADRENALES EN PACIENTES QUE NO TIENEN HSC</b>			
<b>Hormona</b>	<b>Valores normales en niños*</b>	<b>Valores normales a la mitad de la pubertad*</b>	<b>Valores normales desde la segunda mitad de la pubertad hasta la vida adulta*</b>
<b>17-OHP</b> (ng/dl)	<b>40</b> (3-100)	<b>80</b> (10-150)	<b>100</b> (25-250)
<b>Androstenediona</b> (ng/dl)	<b>25</b> (8-50)	<b>70</b> (50-100)	<b>115</b> (70-200)
<b>Testosterona</b> (ng/dl)	<b>5</b> (3-10)	<b>Varones: 150</b> (100-300) <b>Mujeres: 25</b> (15-35)	<b>Varones: 600</b> (300-1000) <b>Mujeres: 30</b> (10-55)
<b>ACTH</b> (pg/dl)	<b>30</b> (10-60)	<b>30</b> (10-60)	<b>30</b> (10-60)
<i>*Valor promedio en <b>negritas</b>, el rango se muestra entre paréntesis.</i>			

Se considera que existe buen control metabólico cuando los niveles de ACTH se encuentran dentro de límites normales y los de 17-OHP son menores a 600 ng/dl en la mañana (antes de tomar la primera dosis del día del medicamento) o cuando son menores a 200 ng/dl en la tarde, en tanto que un mal control se caracteriza por valores superiores a 10,000 ng/dl en la mañana y mayores a 5,000 ng/dl en la tarde.

#### *Hormonas analizadas en sangre*

La ACTH es una hormona hipofisiaria que regula la actividad de las glándulas adrenales. En aproximadamente el 75% de las personas la falta de control metabólico se refleja en niveles de ACTH elevados en sangre, por lo que aunque no es una medida directa de la producción de hormonas adrenales, la ACTH se considera un buen indicador del grado de control metabólico.

La 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) es el precursor directo del cortisol en la vía de síntesis de los glucocorticoides en la corteza adrenal, y debido a que en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa tiende a elevarse la concentración en sangre de 17-OHP, los valores de esta

hormona son un buen barómetro del grado de control metabólico logrado. Sin embargo debe considerarse que los niveles en sangre de 17-OHP pueden fluctuar durante el día, y que el estrés físico o emocional puede producir elevaciones transitorias pero moderadas a severas, aunque el resto de las hormonas adrenales se encuentren normales.

La androstenediona y la testosterona reflejan la producción adrenal de andrógenos, y debido a que estos son responsables de la mayoría de los efectos dañinos en un paciente sobre tratado o con tratamiento insuficiente, son particularmente útiles durante la infancia en varones y durante toda la vida en mujeres. A partir de la pubertad la testosterona se produce también en los testículos, por lo que su utilidad dentro del programa de vigilancia en un paciente con HSC disminuye en varones a partir de la pubertad y durante la vida adulta.

#### ***Horario para realizar las pruebas***

Las hormonas adrenales varían durante el curso de 24 horas, siendo más altas sus concentraciones en sangre durante la mañana y menores en la noche. En pacientes en tratamiento con glucocorticoides, los niveles en sangre son menores poco tiempo después de tomar la dosis del medicamento y suelen elevarse de manera excesiva si el horario de ingesta del medicamento se retrasa más de 1 o 2 horas o si el tratamiento se suspende. Por lo tanto es necesario no sólo conocer a que hora del día se hizo la toma de la muestra de sangre, sino también su relación con el tiempo que transcurrió entre la última dosis del medicamento.

Cuando se toma la muestra de sangre en la mañana, antes de la ingesta del medicamento, se debe considerar que esta condición refleja la máxima actividad de las glándulas adrenales y por lo tanto cuando menos efectivo es el control metabólico.

Por el contrario, si la muestra de sangre se toma una o dos horas después de haber tomado el medicamento, se debe estar consciente de que este estado refleja la mínima actividad de las glándulas adrenales y por lo tanto la máxima efectividad del tratamiento.

#### ***Análisis de los resultados***

Durante la etapa previa al desarrollo de la pubertad en niños que no tienen HSC los niveles promedio de 17-OHP en sangre son de 50 ng/dl, los de androstenediona son de 25 ng/dl y los de testosterona son menores a 5 ng/dl. Sin embargo en niños con HSC que reciben tratamiento para normalizar los niveles en sangre de hormonas adrenales, hay problema para lograr estos valores sin producir disminución de la velocidad de crecimiento y aumento progresivo de peso.

<b>NIVELES EN SANGRE EN PACIENTES CON HSC</b>	
<b>Hormona</b>	<b>Valores aceptables</b>
<b>17-OHP</b>	<b>500-1000 ng/dl</b>
<b>Androstenediona</b>	25% por arriba de los aceptados para niños sin HSC
<b>Testosterona</b>	25% por arriba de los aceptados para niños sin HSC

Para lograr un crecimiento normal el médico debe permitir niveles ligeramente superiores a lo normal en niños con HSC, y por lo tanto la androstenediona y la testosterona deben estar ligeramente elevados (25% por arriba de lo normal) y los de 17-OHP entre 500 y 1000 ng/dl (cerca de 10 veces mayores a lo normal). Durante la pubertad los niveles de estas hormonas aumentan de manera fisiológica en niños sanos, y por lo tanto los valores “aceptables” dependerán del estado de desarrollo puberal.

<b>HORMONAS ADRENALES: UNIDADES DE CONVERSION</b>			
<b>Para convertir de</b>	<b>a</b>	<b>Multiplicar por:</b>	<b>Ejemplo</b>
<b>ng/dl</b> (nanogramos/decilitro)	<b>ng/ml</b> (nanogramos/mililitro)	<b>0.01</b>	600 ng/dl x 0.01 = 6 ng/ml
<b>ng/dl</b> (nanogramos/decilitro)	<b>pg/ml</b> (picogramos/mililitro)	<b>10.0</b>	45 ng/dl x 10 = 450 pg/ml
<b>ng/ml</b> (nanogramos/mililitro)	<b>ng/dl</b> (nanogramos/decilitro)	<b>100</b>	6 ng/ml x 100 = 600 ng/dl
<b>ng/ml</b> (nanogramos/mililitro)	<b>µg/L</b> (microgramos/litro)	<b>1.0</b>	150 ng/ml x 1.0 = 150 µg/L
<b>ng/L</b> (nanogramos/litro)	<b>pg/ml</b> (picogramos/mililitro)	<b>1.0</b>	86 ng/L x 1.0 = 86 pg/ml
<b>pg/ml</b> (picogramos/mililitro)	<b>ng/dl</b> (nanogramos/decilitro)	<b>0.10</b>	450 pg/ml x 0.1 = 45 ng/dl
<b>pg/ml</b> (picogramos/mililitro)	<b>ng/L</b> (nanogramos/litro)	<b>1.0</b>	86 pg/ml x 1.0 = 86 ng/L
<b>µg/L</b> (microgramos/litro)	<b>ng/ml</b> (nanogramos/mililitro)	<b>1.0</b>	150 µg/L x 1.0 = 150 ng/ml
<b>µg/dl</b> (microgramos/decilitro)	<b>ng/dl</b> (nanogramos/decilitro)	<b>.001</b>	150 µg/dl x .001 = 0.15 ng/ml

*Unidades de medida*

Los niveles de hormonas adrenales pueden ser reportados en diferentes unidades de medición, por lo que es importante verificar los valores considerados como normales en cada reporte de laboratorio.

<b>HORMONAS ADRENALES: CONVERSION DE UNIDADES INGLESAS A UNIDADES INTERNACIONALES</b>				
<b>Hormona</b>	<b>Para convertir de:</b>	<b>a:</b>	<b>Multi plicar por:</b>	<b>Ejemplo:</b>
<b>17-OHP</b>	<b>ng/dl</b> nanogramos/decilitro	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	0.03	1000 ng/dl x 0.03 = 30 nmol/L
	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	<b>ng/dl</b> nanogramos/decilitro	33.05	45 nmol/L x 33.05 = 1487 ng/dl
<b>17-OHP</b>	<b>ng/ml</b> nanogramos/mililitro	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	3.03	10.0 ng/ml x 3.03 = 30.3 nmol/L
	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	<b>ng/ml</b> nanogramos/mililitro	0.33	45 nmol/L x 0.33 = 14.85 ng/ml
<b>Androstene- diona</b>	<b>ng/dl</b> nanogramos/decilitro	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	0.03	50 ng/dl x 0.03 = 1.5 nmol/L
	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	<b>ng/dl</b> nanogramos/decilitro	28.64	2.5 nmol/L x 28.64 = 72 ng/dl
<b>Androstene- diona</b>	<b>ng/ml</b> nanogramos/mililitro	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	3.49	2.0 ng/ml x 3.49 = 6.98 nmol/L
	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	<b>ng/ml</b> nanogramos/mililitro	0.29	2.0 nmol/L x 0.29 = 0.48 ng/ml
<b>Testosterona</b>	<b>ng/dl</b> nanograms/deciliter	<b>nmol/L</b> nanomols/litro	0.04	30 ng/dl x 0.04 = 1.04 nmol/L
	<b>nmol/L</b> nanomoels/litro	<b>ng/dl</b> nanogramos/decilitro	28.84	1.04 nmol/L x 28.84 = 30.0 ng/dl
<b>Testosterona</b>	<b>ng/dl</b> nanogramos/decilitro	<b>pmol/L</b> picomoels/litro	34.67	30 ng/dl x 34.67 = 1040 pmol/L
	<b>pmol/L</b> picomoels/litro	<b>ng/dl</b> nanogramos/decilitro	0.03	1040 pmol/L x 0.03 = 30 ng/dl

Muchos laboratorios usan unidades en “ng/dl” (nanogramos por decilitro) para medir la mayoría de las hormonas adrenales (17-OHP, androstenediona y testosterona), pero también pueden ser medidas en ng/ml /nanogramos por mililitro). Debido a que ng/dl difieren en ng/ml por un factor de 100, es importante saber que el médico está comparando “manzanas con manzanas” cuando interpreta los resultados.

PREFIJOS NUMERICOS COMUNES		
Símbolo	Prefijo	Potencia de 10
d	deci	$10^{-1}$
c	centi	$10^{-2}$
m	mili	$10^{-3}$
$\mu$	micro	$10^{-6}$
n	nano	$10^{-9}$
p	pico	$10^{-12}$
k	kilo	$10^3$

En otras ocasiones se pueden utilizar unidades de masa, llamadas “molas” en vez de “gramos”. Por ejemplo, la 17-OHP puede ser reportada en nmol/L (nanomolas por litro) en vez de en ng/dl o en ng/ml. Convertir de molas a gramos no es fácil, ya que una mola representa el peso molecular de un elemento, y por lo tanto la conversión de gramos a molas o de molas a gramos es diferente para cada sustancia.

Finalmente, algunos laboratorios pueden usar unidades menos comunes para reportar los resultados. Si se tienen buenas bases de matemáticas y se usan correctamente los prefijos numéricos, puede ser posible “traducir” un valor de laboratorio en unidades poco comunes a valores más fácilmente reconocibles.

### **Estudios en orina**

Mientras que un análisis de niveles de hormonas en sangre informa sólo de lo que sucede en un momento particular del día, la recolección de orina durante 24 horas refleja lo que sucede en todo un día, y por lo tanto los estudios en orina se consideran el “estándar de oro” para analizar la producción de hormonas adrenales.

La recolección de orina ofrece otras ventajas, porque se puede realizar en la casa, lo que les agrada a muchos padres y niños, ya que además evita el que tengan que ser puncionados con una aguja, lo que algunos pacientes consideran traumático. Sin embargo, en niños pequeños que aún no controlan esfínteres puede ser difícil lograr la recolección de orina de 24 horas sin perder alguna de las micciones, por lo que no se aconseja intentar estudios en orina antes de que pase la etapa de usar pañales.

### ***Hormonas determinadas en orina***

Diferentes hormonas pueden ser determinadas en orina para evaluar la actividad tanto de glucocorticoides como de andrógenos producidos en la corteza adrenal. Sin embargo, más que medir hormonas, se determinan lo que se conoce como metabolitos (productos de la degradación de hormonas) y por lo tanto la producción de andrógenos se analiza mediante la eliminación en orina de 17-cetoesteroides (17-CE) que son metabolitos de androstenediona y testosterona, en tanto que para evaluar la producción de glucocorticoides se mide el “pregnantriol” que es el metabolito urinario de la 17-OHP.

La “creatinina” se produce como un producto de deshecho del músculo, y es otra substancia que habitualmente se determina en orina. Ya que la creatinina se elimina totalmente por la orina en concentraciones de 10 a 15 mg/k (4-6 mg/dl) al día, su determinación se usa como un marcador de una recolección completa de la orina de 24 horas, es decir, si el reporte de la creatinina eliminada en la orina de 24 horas es menor al normal, debe considerarse que no se pudieron recolectar todas las micciones de un día.

Las pruebas en orina no son útiles para determinar si el tratamiento con mineralocorticoides es adecuado, y por lo tanto se deben realizar estudios de renina en sangre por lo menos cada 12 horas con la finalidad de evaluar si la dosis de *Florinef* y el aporte de sodio son adecuados.

***Interpretación de los resultados***

Tanto los 17-CE como el pregnantriol son normalmente reportados en “mg/24 horas” y los valores obtenidos mediante la recolección de orina de 24 horas deben ser comparados con la excreción en pacientes sin HSC. Como sucede con los valores de hormonas adrenales en sangre, la eliminación de 17-CE y de pregnantriol aumenta con la edad.

Aún en situaciones en las cuales la eliminación de 17-CE es normal (reflejando un tratamiento adecuado), los de pregnantriol pueden estar elevados, y por lo tanto, cuando los resultados no son concordantes, los médicos le dan mayor importancia al valor de 17-CE.

<b>VALORES DE HORMONAS EN ORINA EN SUJETOS SANOS</b> <i>(Promedio en <b>negritas</b>, límites normales entre paréntesis.)</i>			
<b>Hormona:</b>	<b>Niños*:</b>	<b>Pubertad media*:</b>	<b>Pubertad final y adultos*:</b>
<b>17-CE</b> (mg/24 hrs)	<b>1.5</b> (0.2-3)	<b>Varones: 5</b> (3-10.0) <b>Mujeres: 3.5</b> (2.5-8.0)	<b>Varones: 15</b> (10-25) <b>Mujeres: 10</b> (6-14)
<b>Pregnantriol</b> (mg/24 hrs)	<b>0.5</b>	<b>1.0</b>	<b>2.0</b>
*Nota: En HSC los niveles de 17-cetoesteroides considerados como aceptables pueden ser hasta 25% superiores a lo normal. De manera similar a lo que sucede con los valores de 17-OHP, valores elevados de pregnantriol pueden ser tolerados si los de 17-CE están en rangos admisibles			

***Como realizar una recolección de orina de 24 horas***

En esencia la recolección de orina de 24 horas representa el total de la orina emitida durante un día completo, habitualmente desde la segunda orina de la mañana hasta la primera orina de la mañana del día siguiente, ya que cuando se realiza la primera orina del día inicial, ésta se puede emitir en el escusado, anotando la hora de esta micción, lo que significa que a partir de este momento la vejiga está vacía. A partir de este momento el total de orina emitido en cada una de todas las micciones del día, de la noche y hasta la primera orina del día siguiente, deben guardarse en un frasco



La orina debe guardarse en un frasco especial proporcionado por el laboratorio o el hospital, que contiene en ocasiones un preservador, y una vez que se agrega la primera orina de la recolección, debe mantenerse en refrigeración o por lo menos en un sitio fresco, pudiéndose mantener hasta un máximo de dos o tres días antes de ser llevado al laboratorio.

### **Pruebas en papel filtro (gotas de sangre)**

Ya se ha señalado que una determinación en sangre representa sólo el valor de una substancia en un momento determinado, pero que no informa sobre los que sucede en el resto del día. Además de esto, los valores de hormonas adrenales pueden estar modificados por diversas circunstancias a lo largo del día, lo que hace difícil su evaluación. Por ello se ha propuesto que en vez de tomar una sola muestra de sangre, se pueden realizar varias determinaciones a lo largo del día a través del análisis de las hormonas adrenales en una gota de sangre en varios momentos del día y/o de la noche.

Esta idea es similar a las determinaciones que se hacen de azúcar en sangre en un paciente con diabetes mellitus a través de la punción de un dedo (sangre capilar) varias veces al día para evaluar el control metabólico del paciente. De esta manera se ha sugerido que se determinen los valores en sangre capilar de 17-OHP en varios momentos durante el día, para poder identificar no sólo si son adecuados o no, sino además a que hora del día se elevan o se normalizan, lo que permitiría hacer ajustes más adecuados de los medicamentos en función de la dosis, el horario y la periodicidad (cada cuantas horas se administran).

Cada una de las muestras de sangre obtenidas mediante punción de los dedos se depositaría en un papel filtro especialmente tratado, que después se enviaría al laboratorio para su análisis. En muchos países, incluyendo Estados Unidos, las muestras deberían ser enviadas al laboratorio que realiza el tamizaje neonatal para HSC, ya que en muchos hospitales y laboratorios no existe el equipo necesario para realizar estudios de sangre en papel filtro.

Pediatric Screening, un laboratorio comercial de Pennsylvania, ha instituido recientemente esta metodología.



## **DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

### **◆ *Cómo puedo localizar a un Endocrinólogo Pediátrico?***

El Pediatra es probablemente el más calificado para recomendarle a un Endocrinólogo Pediátrico. Existen también en algunos países grupos de apoyo para pacientes que lo pueden ayudar a encontrarlo y para ayudar a conectarse con otras familias que tengan niños con HSC (ver apéndice).

También existen en algunos países manuales de referencia (incluso páginas electrónicas), que tienen listas de especialistas por ubicación geográfica y por especialidad, y que incluyen información sobre donde se estudió medicina y donde la especialidad, hace cuando tiempo que se dedica a esta actividad, en que institución trabaja y si está certificado por el consejo nacional de la especialidad.

### **◆ *Nuestro especialista siempre está acompañado por un “ejército” de médicos. ¿Esto es necesario?***

Muchos Endocrinólogos Pediátricos trabajan en hospitales de enseñanza y son responsables de entrenar a las siguientes generaciones de médicos y de sensibilizarlos sobre el diagnóstico y tratamiento de niños con diversas enfermedades. Si en la consulta de su hijo hay por lo tanto muchos médicos y esto hace que Ud. o su hijo se sientan incómodos, puede platicarlo con su médico, ya que es probable que el médico no se haya dado cuenta de esta incomodidad, pero siempre estará dispuesto a explicarles a ustedes cual es la dinámica de la enseñanza en su centro de trabajo o bien a modificarla para hacerlos sentir más cómodos..

### **◆ *Nuestro Endocrinólogo Pediátrico tiene un tiempo limitado para cada consulta y las citas subsecuentes pueden espaciarse por varios meses. ¿Esto es normal?***

De acuerdo al número de Endocrinólogos Pediátricos que exista en cada país, y particularmente en cada hospital, la agenda de citas tiende a estar llena, lo que obliga a que la periodicidad de las citas parezca prolongada. Si su doctor tiene una agenda llena, trate de hacer la siguiente cita al salir de su consulta, o por lo menos con suficiente antelación para no tener que esperar más tiempo del que Ud. considera conveniente.

◆ ***¿Es necesario que el doctor revise los genitales en cada cita?***

En algunas situaciones el examen rutinario de rutina puede no ser necesario, pero en el caso de pacientes con HSC el determinar si hay modificaciones en el clítoris de las niñas o en la longitud del pene y el volumen de los testículos en los niños, así como si existe evidencia de desarrollo de pubertad, forma parte de la exploración física obligatoria en cada consulta.

Si el niño o la niña se sienten incómodos, comuníquelo a su especialista, quien puede cambiar la actitud durante la revisión física, explicarle a Ud. y a su hijo o hija por qué es necesario y que es lo que necesita corroborar en cada visita, o incluso espaciar la exploración de genitales.

◆ ***¿El tratamiento de HSC hace que desaparezcan los signos de pubertad, por ejemplo, puede hacer desaparecer el vello púbico o axilar o disminuir la longitud del pene?***

Una vez que aparece vello púbico o axilar es casi imposible que desaparezca, sin embargo con el inicio del tratamiento la longitud del pene algunas veces disminuye de manera moderada al existir un descenso en los niveles de andrógenos en sangre

◆ ***¿Cada cuando se tienen que hacer los estudios de laboratorio?***

En términos generales se recomienda hacer una determinación de hormonas adrenales en sangre cada tres a cuatro meses para evaluar si requiere un ajuste a la dosis, aunque algunos especialistas prefieren hacerlos cada cuatro a seis meses. En realidad la frecuencia de estudios de laboratorios se decide en base a la edad, el grado de control metabólico y la existencia o no de pubertad.

◆ ***Por qué los doctores no siempre se ponen de acuerdo en cual es el nivel aceptable de hormonas y por lo tanto la definición de “buen control” puede ser diferente?***

Cuando se usan parámetros a largo plazo, como la estatura final lograda o la fertilidad, los estudios sobre lo que es un control óptimo aún no son concluyentes sobre lo que significa “buen control” hormonal, y por lo tanto, en la búsqueda de la mejor opción de tratamiento para cada niño en lo particular, el médico usa su experiencia para analizar los resultados de los estudios de laboratorio y realizar las recomendaciones de ajuste al tratamiento.

La dificultad para llegar a conclusiones en cuanto al tratamiento se debe a que es difícil hacer el seguimiento de cada individuo durante quince a veinte años o incluso más, hasta que se alcanza la estatura final y se tiene evidencia de si la fertilidad se encuentra comprometida o no.

◆ ***¿Una enfermedad concomitante puede afectar los resultados de los estudios de laboratorio?***

Sí. Debido a que durante las enfermedades se puede necesitar una mayor de cortisol, es frecuente que aumente la concentración en sangre de ACTH y que esto ocasione un aumento transitorio de 17-OHP e incluso de andrógenos. Por lo tanto es recomendable que los estudios de laboratorio no se realicen si existe alguna enfermedad activa, sino hasta dos o tres semanas después de que ésta se haya solucionado.

◆ ***Si el niño no está enfermo pero se resiste y/o llora cuando le puncionan la vena para obtener la sangre, esto puede afectar los resultados de los estudios de laboratorio?***

Cuando existe estrés emocional los niveles de 17-OHP tienden a aumentar, sin embargo los de androstenediona y testosterona permanecen sin cambio, de tal manera que si fue difícil obtener la muestra de sangre y el niño se encontraba en muy nervioso y/o muy enojado, es posible encontrar valores muy elevados de 17-OHP pero normales o bajos de andrógenos. En estas condiciones el médico debe decidir es necesario o no hacer algún ajuste a la dosis de glucocorticoides.

◆ ***Mi hijo le tiene miedo a que lo piquen con una aguja. ¿Hay alguna otra forma de hacer los estudios?***

Se puede aplicar una pomada con anestesia quince a veinte minutos antes, para disminuir el dolor del piquete. En Estados Unidos de Norteamérica y en algunos países se puede conseguir *Emla* o *Elamax*.

◆ ***El último estudio mostró resultados contradictorios con valores muy altos de 17-OHP pero bajos de andrógenos. ¿Esto quiere decir que hubo un error de laboratorio?***

Probablemente no. Los niveles en sangre de 17-OHP pueden fluctuar en distintos momentos del día, pero los de androstenediona y testosterona tienden a permanecer constantes. Por lo tanto no es infrecuente que exista una falta de concordancia en los resultados de laboratorio y su médico debe decidir la importancia que esto tiene para

tomar la mejor decisión sobre la necesidad de cambiar o no la dosis de glucocorticoides. Sin embargo un resultado que muestra andrógenos normales es más concordante con un buen control metabólico.

◆ ***Si los resultados de los andrógenos son más importantes, entonces ¿para que analizar los valores de 17-OHP?***

En algunos casos si los resultados de 17-OHP son muy bajos se requiere disminuir la dosis, aún cuando los de andrógenos estén normales, y por ello es conveniente determinar tanto andrógenos como 17-OHP.

◆ ***¿Hay algún efecto negativo si los niveles de 17-OHP están elevados?***

Este tipo de resultados indican que el control no es adecuado y que se tiene que aumentar la dosis, aunque por sí mismos los niveles altos de 17-OHP no son dañinos.

◆ ***¿Porqué no se mide la concentración de cortisol?***

Saber el nivel de cortisol en sangre ayuda poco a vigilar la eficacia del tratamiento. Es más útil conocer los *efectos* del uso de glucocorticoides sobre la producción de otras hormonas adrenales como 17-OHP, androstenediona y testosterona.

◆ ***Porqué existen diferencias en los límites de normalidad de las hormonas adrenales entre distintos laboratorios?***

Esto se debe al método químico utilizado para su determinación, y por lo tanto existen límites normales específicos para cada método utilizado. En general las diferencias son poco significativas si el reporte se realiza en las mismas unidades entre dos o más laboratorios.

◆ ***¿Se puede disminuir la pigmentación oscura de la piel causada por el exceso de ACTH?***

Una vez que los valores de ACTH descienden y se normalizan, la piel tiende a aclararse paulatinamente durante los siguientes tres a seis meses, siempre y cuando se mantenga un control metabólico adecuado.

◆ ***¿El adelanto de la edad ósea se puede revertir?***

Es imposible revertir el adelanto de la edad ósea, por lo que si el siguiente reporte menciona que la edad ósea es ahora menor a la que se tenía previamente, se trata de un error de interpretación.

◆ ***Si la interpretación de la edad ósea es difícil, ¿es necesario solicitar una segunda opinión?***

La interpretación de la misma radiología puede variar ligeramente cuando es revisada por dos médicos distintos, aunque las discrepancias no son significativas. Si la interpretación del radiólogo difiere con la su Endocrinólogo Pediátrico, debe considerar que éste tiene por lo general más experiencia que un radiólogo general para interpretar las radiografías.

◆ ***¿Se debe analizar la densidad mineral del hueso?***

La disminución de la densidad mineral del hueso no es un problema en niños con HSC, y por lo tanto no tiene por qué analizarse de manera rutinaria, sin embargo si un niño tiene fracturas frecuentes después de dos años de haber iniciado el tratamiento, su médico debe considerar la conveniencia de realizar estudios para determinar la densidad mineral.

◆ ***¿Cómo puedo saber si un aumento en la velocidad de crecimiento se debe a un tratamiento insuficiente de la HSC o a otra causa?***

Es muy poco probable que Ud. pueda tener los conocimientos suficientes para determinar esto. Siempre se ha cuestionado la relación que existe en HSC y problemas como depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención, hiperactividad, insomnio, trastornos del apetito y sudoración excesiva, entre otros. Es su médico quien está más capacitado para definir si la presencia de uno o más de los anteriores está relacionada o no con el grado de control metabólico, pero incluso él puede tener dificultades para hacer esta correlación, ya que hay pocos datos reportados en estudios de investigación, lo que puede resultar frustrante para algunos padres.

Sin embargo Ud. Puede ayudar si registra por escrito los cambios que observa en su hijo (horario, periodicidad) y si estos están relacionados con la realización de estudios de laboratorio o con el horario de ingesta del o los medicamentos, para discutirlos con su médico. En ocasiones es posible resolver o por lo menos mejorar una situación haciendo ajustes pequeños a la rutina, aunque esto no forzosamente responde a la pregunta de por qué se presenta el problema. Por ejemplo, si tomar el medicamento justo antes de acostarse a dormir se asocia con insomnio, se puede adelantar el horario de la toma del medicamento de la noche.

En otras ocasiones se necesita un manejo sintomático, independientemente de que el problema esté o no relacionado con la HSC o con el tratamiento. Comente siempre con su médico cualquier duda al respecto para que le pueda hacerle alguna sugerencia o recomendación.

# 7

## *Tratamiento Mineralocorticoide y su vigilancia en Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

---

*Además del tratamiento con glucocorticoides, algunos niños con HSC necesitan utilizar mineralocorticoides. En este capítulo explicamos cómo actúan los mineralocorticoides en el cuerpo y como se debe vigilar el uso de mineralocorticoides en pacientes con HSC.*



<b>ELECTROLITOS MAS ABUNDANTES EN EL CUERPO</b>			
<b>Electrolito</b>	<b>Carga</b>	<b>Necesario para</b>	<b>Valores normales</b>
<i>Sodio (Na)</i>	+	Mantiene niveles adecuados de agua en el cuerpo	135-145 mmol/L
<i>Potasio (K)</i>	+	Mantiene la función cardiaca normal	3.5-5.3 mmol/L
<i>Cloro (Cl)</i>	-	Mantiene un balance adecuado de sales	95-105 mmol/L
<i>Bicarbonato (HCO<sub>3</sub>)</i>	-	Neutraliza los ácidos	18-24 mmol/L

**SI** la HSC corresponde a la variedad perdedora de sal, se requerirá un manejo para reemplazar la deficiencia de aldosterona además del sustituir la carencia de cortisol. Esto requiere la administración de un medicamento conocido como fluorhidrocortisona o fludrocortisona (por ejemplo *Florinef*<sup>®</sup>) que tiene funciones similares a la aldosterona y permite por lo tanto mantener un balance apropiado del sodio y de los líquidos corporales. Cuando no se realiza este manejo, el paciente puede sufrir fácilmente deshidratación e incluso caer en choque.

## **BALANCE DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS**

Las sales son compuestos químicos relativamente sencillos que, cuando se disuelven en agua, se separan en elementos que contienen una carga eléctrica, y a los que se les denomina “electrolitos”.

Algunos electrolitos tienen una carga eléctrica positiva en tanto que otros la tienen negativa. Para que las células funcionen bien, debe haber un balance entre aquellos con carga positiva y los de carga negativa.

En el cuerpo existe un gran número de electrolitos que son obtenidos a través del consumo de alimentos y de bebidas. Entre los que tienen carga positiva, los más abundantes son sodio, potasio, calcio y magnesio, y entre los que tienen carga negativa los más abundantes son cloro, fósforo y bicarbonato.

Los electrolitos, además de mantener un balance eléctrico dentro de las células, se necesitan para conservar una cantidad adecuada de agua en la sangre, pero algunos también son componentes esenciales del hueso.

Uno de los electrolitos más importantes es el sodio, ya que la cantidad de éste determina la cantidad de líquidos que se encuentra alrededor de las células. El sodio se obtiene a partir del consumo de “cloruro de sodio” (comúnmente llamado sal), que cuando se diluye en agua se separa en un elemento con carga positiva (sodio) y otro con carga negativa (cloro)

### **La importancia del sodio**

Cerca de dos terceras partes del peso del cuerpo se debe al contenido de agua, la mayoría de la cual se encuentra dentro de las células (agua intracelular), un porcentaje pequeño entre las células (agua extracelular) y el resto en la sangre (agua intravascular).

La mayor cantidad de sodio en el cuerpo se encuentra en los compartimentos extracelular e intravascular.

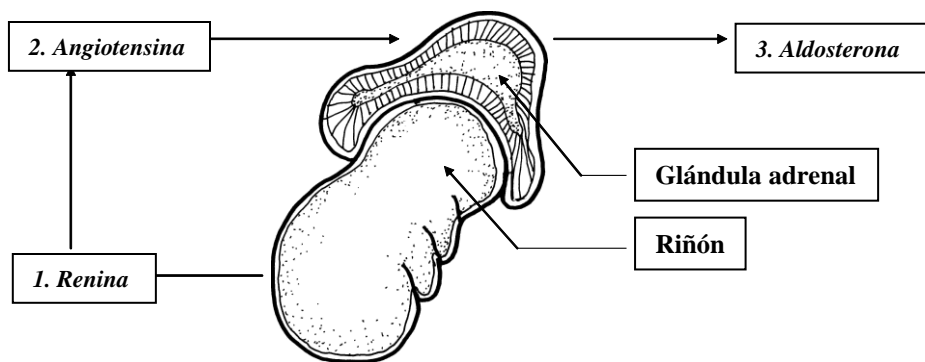
Cuando disminuye la cantidad total de sodio en el cuerpo, no se puede retener agua y por lo tanto existirá una menor cantidad de líquido a

nivel extracelular e intravascular, lo que ocasiona que aumente la concentración de sólidos en el espacio entre las células y en la sangre, con la consecuente dificultad para que circulen los elementos sólidos y las células (glóbulos rojos y glóbulos blancos) de la sangre e incluso puede presentarse choque.

### Producción normal de aldosterona

Los riñones pueden reconocer cual es la concentración de sales y de líquidos en el cuerpo, y por lo tanto, cuando el volumen total de agua en la sangre o la cantidad de sodio en la sangre son bajos, liberan una hormona llamada “renina” que produce un aumento en la liberación de “angiotensina”, la cual a su vez aumenta la liberación de “aldosterona” por las glándulas suprarrenales, y esta última, actuando en los riñones, aumenta la reabsorción (recuperación) de sodio.

Entre más sodio se retiene a nivel de los riñones, más agua se reabsorbe también, de tal manera que un aumento en la cantidad total de agua restaura el volumen de la sangre y ayuda a recuperar un volumen normal de los líquidos circulantes en la sangre, así como niveles normales de electrolitos en la sangre.



### QUE PASA EN LOS PACIENTES CON HSC

En los pacientes con HSC variedad perdedora de sal, las glándulas adrenales no pueden producir una cantidad adecuada de aldosterona, por lo que la reabsorción de sodio a nivel renal es menor a la ideal, permitiendo la pérdida de sodio por orina y disminuyendo la concentración de sodio en la sangre. Pero además, la aldosterona es importante para eliminar el

potasio de la sangre, de tal manera que cuando existe deficiencia de aldosterona las concentraciones de potasio en la sangre aumentan.

### **Pobre circulación de sangre**

Los pacientes con HSC con variedades perdedoras de sal pueden presentar una crisis suprarrenal, ya que al no poder retener sodio disminuyen el líquido intravascular y el intercelular, ocasionando que disminuyan las cifras de la tensión arterial y que las células se deshidraten, condiciones en las que no puede haber un funcionamiento adecuado y que preceden a la instalación del estado de choque.

### **Desbalance de electrolitos**

La pérdida de agua por el cuerpo produce una concentración anormal de electrolitos en la sangre (desbalance de electrolitos), y para que el cuerpo funcione en forma adecuada la concentración de electrolitos debe ser casi constante o presentar sólo variaciones mínimas.

Por concentración se entiende la cantidad de un electrolito disuelto en un volumen específico de sangre (generalmente por cada litro), y por lo tanto cuando la cantidad de electrolitos aumenta sin que aumente el total de agua, o se pierde agua sin perder electrolitos, se dice que la sangre está “concentrada”, en tanto que cuando la cantidad de un electrolito disminuye sin que se modifique la cantidad total de agua o aumenta el agua sin ganar más electrolitos, se dice que está “diluida”. Por lo tanto, el nivel de electrolitos en la sangre refleja no sólo la cantidad total de electrolitos en el cuerpo sino también la cantidad total de agua.

El desbalance de electrolitos se puede producir por exceso o por deficiencia en la cantidad de electrolitos en la sangre o por el exceso o deficiencia de agua total en la sangre.

### ***Hiponatremia (baja concentración de sodio en la sangre)***

La concentración normal de sodio en la sangre es de 135 a 145 mmol/L (milimoles por litro de sangre). Cuando esta concentración se encuentra en 130 mmol/L o menos, existe un estado peligroso llamado “hiponatremia”. En pacientes con HSC perdedora de sal, la hiponatremia se produce por la incapacidad para retener sodio a nivel de los riñones.

El cerebro es muy sensible a cambios en la concentración de sodio, por lo que cuando ésta es menor a 130mmol/L se produce somnolencia, letargia y confusión. Si la hiponatremia empeora pueden presentarse crisis convulsivas y después coma y muerte.

<b>HIPONATREMIA</b> (Niveles de sodio menores a 130 mmol/L)		
<b>Causas de hiponatremia en HSC</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Consecuencias</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos</li> <li>• Diarrea</li> <li>• No tomar la medicina</li> <li>• No ingerir sal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargia</li> <li>• Confusión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño cerebral</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Coma</li> <li>• Muerte</li> </ul>

***Hiperkalemia (concentración alta de potasio en la sangre)***

La aldosterona no sólo previene la pérdida de sodio, sino que también evita que haya una cantidad excesiva de potasio en la sangre, por lo que cuando existe deficiencia de aldosterona, las concentraciones de potasio en sangre aumentan.

La concentración normal de potasio en la sangre oscila entre 3.5 y 5mmol/L, y se denomina hiperkalemia a concentraciones de 6.0 mm/l o mayores.

<b>HIPERKALEMIA</b> (Niveles de potasio mayores a 6.0 mmol/L)		
<b>Causas de hiperkalemia en HSC</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Consecuencias</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos severos</li> <li>• Diarrea severa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Latidos irregulares del corazón (arritmia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colapso circulatorio</li> <li>• Muerte</li> </ul>

La mayor parte del potasio del cuerpo se encuentra dentro de las células, pero puede atravesar la membrana de las células y situarse en el líquido extracelular y después en la sangre, produciendo hiperkalemia. En los pacientes con HSC variedad perdedora de sal (que no tienen suficiente aldosterona), la concentración de potasio en sangre aumenta y puede ocasionar que los latidos del corazón se hagan irregulares (arritmia cardiaca), lo que puede ocasionar un paro cardiaco y la muerte.

## TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE MINERALOCORTICOIDES EN PACIENTES CON HSC

El tratamiento con mineralocorticoides en pacientes con HSC se hace a través de reemplazar la deficiencia de aldosterona mediante la administración de *Florinef*<sup>®</sup>, que funciona como aldosterona sintética y que por lo tanto ayuda a retener sodio y a eliminar potasio.

### Dosis de *Florinef*<sup>®</sup>

La mayor parte de las presentaciones de la fludrocortisona, incluyendo el *Florinef*<sup>®</sup>, contienen 0.1 mg en cada tableta, y la dosis habitual es de 0.05mg (media tableta) a 2.0mg (dos tabletas) al día, administradas cada 24 horas, por las mañanas, dada la larga vida media del medicamento, sin embargo, si se necesita administrar más de una tableta al día, se recomienda dividir en dos dosis, una en la mañana y otra en la noche.

En contraste con el manejo de glucocorticoides, rara vez hay que hacer adaptaciones a la dosis del *Florinef*<sup>®</sup>, y en todo caso las modificaciones en la dosis total se definirá en base a los estudios de laboratorio y a las cifras de tensión arterial, pero una vez encontrada la dosis ideal, es muy poco frecuente que se tenga que volver a cambiar.

Por lo general es mejor dar una dosis ligeramente alta que una ligeramente baja de *Florinef*<sup>®</sup>, ya que un exceso leve no produce alteraciones en el crecimiento ni en la presión arterial, pues el exceso de sodio es transitorio puesto que se puede eliminar por la orina.

### Suplementación sodio

Aunque el *Florinef*<sup>®</sup> ayuda a retener sodio en el cuerpo, se requiere un consumo adecuado de sodio, ya que si el medicamento es administrado sin un aporte suficiente de sodio, pueden ocasionarse alteraciones en la concentración de electrolitos e incluso choque.

Tanto en niños como en adultos, las necesidades de sodio se cubren a través de la ingesta de sal en la dieta, pero durante la etapa de lactancia, dado que la leche materna y las fórmulas para sustituirla contienen una concentración baja de sodio, se debe asegurar un consumo extra de sal durante el primer o los dos primeros años de la vida.

Este consume extra de sodio se proporciona a través de soluciones concentradas de cloruro de sodio (NaCl) que se consiguen en las farmacias, sólo bajo prescripción médica, y que contienen desde 0.9% hasta 23.5% (0.9g hasta 23.5g de NaCl por cada 100mililitros de agua), y que pueden ser adicionadas en el biberón, o si aún recibe leche materna,

mediante una jeringa, tratando de depositar la solución en la parte posterior de la boca para que no sea rechazada por el paciente. Algunos médicos recomiendan que se moje un chupón repetidamente en la solución concentrada de NaCl hasta que el paciente termine ingiriendo la dosis recomendada, antes de cada período de alimentación al seno materno.

Las necesidades de sodio varía de un paciente a otro, pero en general un niño con HSC requiere 1 a 2g de NaCl suplementario al día, lo que corresponde a cerca de un cuarto de cuchara pequeña (cafetera) de sal de mesa, al día. Cuando se utilizan soluciones de NaCl al 23.5% se aconseja administrar 1.0 a 1.5ml cada seis horas (o un total de 4.0 a 6.0ml al día), pero si se utilizan soluciones menos concentradas, por ejemplo al 0.9% (0.9g de NaCl por 100ml de agua), se necesitan administrar cantidades más grandes para completar las necesidades de sodio.

También se puede administrar sal de mesa e incluso los paquetes de sal que se obsequian en los sitios que venden comida rápida, y que contienen habitualmente 0.5g de sal de mesa por bolsita, lo que corresponde a la quinta parte de una charada cafetera de NaCl.

En niños mayores de 1 o 2 años de edad, una vez que se incorporan a la dieta familiar y por lo tanto consumen sal de mesa en los alimentos, la suplementación de sodio puede disminuirse o en ocasiones omitirse.

## **VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO CON MINERALOCORTICOIDES**

La vigilancia se hace a través de las cifras de presión arterial, de las concentraciones en sangre de renina y de electrolitos y con la búsqueda intencionada de signos de sobre tratamiento o de tratamiento insuficiente.

### **Presión arterial**

La presión arterial es un dato clave sobre el volumen de la sangre (cantidad de sangre en la circulación) y la presión que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias.

<b>COMPARACION DEL CONTENIDO DE SAL EN DIFERENTES PREPARACIONES</b>				
<i>*** Debido a que hay diferentes formas de aportar un suplemento de sal en el tratamiento de un paciente con HSC, siempre debe comentar con su Endocrinólogo las opciones, para que esté seguro de que está dando la cantidad correcta.</i>				
<b>Preparación</b>	<b>Tamaño de una dosis</b>	<b>Cantidad de NaCl/ dosis</b>	<b>Número de dosis al día</b>	<b>Total de NaCl/día</b>
<b>Solución de NaCl al 23.5%</b> (23.5 g NaCl/100 ml; 0.235 g NaCl/ml)	1.0-1.5 ml	0.23-0.35 g	4-6	1.0-2.0 g
<b>Solución de NaCl al 3%</b> (0.9 g NaCl/100 ml; 0.009 g NaCl/ml)	25-40 ml	0.23-0.36 g	4-6	1.0-2.0 g
<b>Tabletas de sal</b> (6 g NaCl por 5 ml)	1/16-1/8 de cucharada cafetera	0.3-0.6 g	4-6	1.0-2.5 g (1/4-1/2 cucharada cafetera al día)
<i>NaCl: Cloruro de sodio; g: gramos; ml: mililitro</i>				

Cuando hay un exceso de líquidos en la sangre las cifras de presión arterial aumentan, por lo que ante cifras altas de presión arterial para la edad, se debe descartar una dosis excesiva de *Florinef*<sup>®</sup> y/o un aporte excesivo de sal, en tanto que si las cifras de presión arterial son bajas para la edad se debe asumir que existe una deficiencia severa de mineralocorticoides, con la consecuente disminución de la cantidad de líquido en la sangre y se debe evaluar aumentar la dosis del *Florinef*<sup>®</sup> y/o la ingesta de sodio a la brevedad posible.

Cuando la deficiencia de mineralocorticoides es modesta, la presión arterial generalmente es normal, por lo que una cifra normal de presión arterial no siempre significa que la cantidad de *Florinef*<sup>®</sup> y el consumo de sodio son adecuados.

Para determinar la presión arterial es muy importante utilizar un brazalete de tamaño adecuado en cada paciente, considerando que el ancho del cojín debe cubrir la mitad de la longitud del brazo (distancia entre el hombro y el codo). Afortunadamente se venden juegos de brazaletes para niños que contienen por lo menos cuatro tamaños, lo que facilita utilizar el más adecuado. Esto es muy importante, puesto que la causa más frecuente de obtener una presión arterial anormal es el uso de brazaletes



inadecuados. Si el brazalete es muy chico por lo general se obtienen cifras de presión arterial falsamente elevadas, en tanto que si es muy grande éstas serán falsamente bajas.

En Estados Unidos de Norteamérica los valores normales de presión arterial para cada edad, sexo y altura (ver apéndice) se pueden consultar en la dirección electrónica [http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\\_ped.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf) >.

### **Renina**

La renina es una hormona producida y liberada por el riñón y cuya principal función es controlar la cantidad total de líquidos del cuerpo. La concentración de renina en sangre, también conocida como APR (“actividad plasmática de renina) es un indicador muy sensible de lo adecuado que es el tratamiento con mineralocorticoides.

Cuando la dosis de mineralocorticoides es insuficiente, la concentración total de sodio y líquidos en el cuerpo disminuye, lo que producirá un estímulo en el riñón para liberar renina, y por lo tanto concentraciones elevadas de renina significan que la dosis de *Florinef*<sup>®</sup> y/o el consumo de sodio deben aumentarse.

Cuando la dosis es excesiva (sobre tratamiento), se presenta la situación contraria, es decir, la retención excesiva de sodio ocasiona un aumento del volumen de líquidos en la sangre, con la consecuente disminución de la liberación de renina por los riñones y de las concentraciones en sangre de renina o disminución de APR, lo que indica que debe disminuirse la dosis de *Florinef*<sup>®</sup> y/o el consumo de sodio.

Sin embargo debe considerarse que los niveles de renina pueden variar de acuerdo a la posición del cuerpo. Generalmente son menores si el paciente está sentado o acostado y aumentan al ponerse de pie. Si las concentraciones de renina en sangre son bajas, a pesar de estar parado el paciente al momento de tomar la muestra de sangre, significa que existe sobre tratamiento con mineralocorticoides, en tanto que si las concentraciones son altas cuando el paciente está acostado o sentado, debe considerarse un aumento en la dosis es insuficiente.

Las concentraciones de renina en sangre son más altas en los niños que en adulto y disminuyen progresivamente conforme aumenta la edad desde el nacimiento hasta los seis meses de edad.

Otro aspecto que debe considerarse es que hay una gran diferencia en los valores de renina en sangre en función del método de medición, por lo que al interpretar los resultados deben considerarse los límites de normalidad para cada laboratorio.

### **Electrolitos**

En todo paciente con HSC, un desbalance de electrolitos sugieren que existe un riesgo elevado de presente una crisis adrenal, aunque también es posible que haya una crisis adrenal cuando los electrolitos en sangre están normales pero los niveles de renina están muy elevados.

En general el desbalance de electrolitos en pacientes con HSC se caracteriza por disminución en las concentraciones de sodio en sangre con aumento de las de potasio. Por lo tanto, cuando existe la asociación de hiponatremia con hiperkalemia debe considerarse la conveniencia de aumentar la dosis de *Florinef*<sup>®</sup> y/o la ingesta de sodio.

El bicarbonato en sangre tiene como función neutralizar los ácidos que se encuentran circulando, y por lo tanto cuando disminuyen las concentraciones de bicarbonato en sangre aumentarán las de ácidos, lo que facilita la disminución del flujo de sangre en las arterias y la instalación de choque vascular.

### **Efecto de la deficiencia de mineralocorticoides en la dosis de glucocorticoides**

Cuando existen dificultades para controlar metabólicamente a un paciente con HSC a pesar de tener un aporte adecuado de glucocorticoides, es posible que el problema se encuentre en una dosis de reemplazo insuficiente de mineralocorticoides. Es decir, cuando la dosis de *Florinef*<sup>®</sup> y/o el aporte de sodio son menores a las necesarias es frecuente que el control con glucocorticoides sea más difícil. Esto se debe a que la disminución del volumen circulante de sangre disminuye la capacidad de respuesta al estrés.

La dosis insuficiente de mineralocorticoides también puede producir una disminución en la ganancia de peso y en la velocidad de crecimiento, pero esto sólo se observa cuando la deficiencia es severa.



**DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

◆ *¿Porqué no todos los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa requieren tratamiento con Florinef<sup>®</sup>, si asumimos que no pueden producir aldosterona en la cantidad adecuada?*

En pacientes que no tiene una forma perdedora de sal el tratamiento con Florinef<sup>®</sup> no ha demostrado aportar algún beneficio, ya que una producción baja de aldosterona parece ser suficiente para permitir mantener un balance adecuado de líquidos y electrolitos y en consecuencia una función normal de las células. Por otro lado, si se administra Florinef<sup>®</sup> cuando el cuerpo no lo requiere, se produce un riesgo elevado para desarrollar hipertensión arterial (cifras altas de presión arterial).

◆ *Porqué los pacientes con variedades perdedoras de sal requieren suplementación de sodio si toman Florinef<sup>®</sup>? Y por otro lado, una vez que se ha logrado un balance adecuado de líquidos y electrolitos con el Florinef<sup>®</sup> deben continuar ingiriendo sodio?*

Aunque el Florinef<sup>®</sup> facilita la reabsorción de sodio en pacientes con variedades perdedoras de sal, existe una pérdida pequeña de sodio por orina y a mediano y largo plazo esta disminución del sodio en sangre, si no se ingiere sodio se puede producir un desbalance de electrolitos que pone en peligro al paciente para desarrollar choque.

◆ *Sé que un tratamiento insuficiente con glucocorticoides produce un aumento en la velocidad de crecimiento en tanto que el sobre tratamiento con glucocorticoides produce una ganancia rápida de peso, pero mi hijo tiene una ganancia pobre de peso y de estatura ¿Es posible que tenga algún problema agregado?*

Se ha sugerido que una dosis inadecuada de mineralocorticoides puede producir una ganancia insuficiente de talla y de peso, por lo que es importante que se valore el ajustar la dosis de Florinef<sup>®</sup> y/o la ingesta de sodio.

Por otro lado, a pesar de recibir un tratamiento insuficiente con mineralocorticoides muchos pacientes continúan creciendo normalmente, por lo que si la falta de crecimiento continúa a pesar de haber aumentado la dosis de Florinef<sup>®</sup> y/o la ingesta de sal se deben descartar otras causas de origen no adrenal del pobre crecimiento.

♦ *La frecuencia del pulso de mi hijo es muy alta. ¿Qué significa esto?*

Si un niño tiene una frecuencia cardíaca o una frecuencia de pulso altos, debe acudir con el médico de inmediato, ya que esto puede corresponder a una arritmia cardíaca (latidos irregulares del corazón), ya que aún cuando este bajo tratamiento puede significar que existe deshidratación o bien que está iniciando una crisis adrenal.

♦ *Mi hijo tiene HSC perdedora de sal, pero aún cuando recibe Florinef® me continúa pidiendo una cantidad excesiva de sal ¿Esto le puede producir algún daño?*

Generalmente el consumo excesivo de sodio puede eliminarse por orina y no causa problemas, pero debe verificarse que no tenga altas las cifras de presión arterial.

♦ *Mi hijo tiene HSC perdedora de sal pero nunca me pide ingerir sodio extra ¿Esto es normal?*

La necesidad y por lo tanto el apetito por sal varía entre un paciente y otro. Si no hay datos de sobre tratamiento o de tratamiento insuficiente, el que no tenga una mayor apetencia por sal no es un motivo de preocupación.

♦ *¿Puede variar la dosis de Florinef® en las distintas estaciones del año?*

No. La dosis de *Florinef®* generalmente es la misma durante todo el año, aunque en climas muy cálidos se requiere un aporte mayor de sal para compensar el sodio perdido por el sudor.

♦ *En un paciente que tiene HSC perdedora de sal, ¿Puede existir la asociación de sodio bajo con niveles normales de potasio?, ¿y lo contrario?*

Sí. Puede existir un desbalance de electrolitos cuando solo uno de ellos se encuentra en concentraciones anormales. Por ejemplo, a pesar de tener HSC perdedora de sal, los niveles de potasio pueden ser normales a pesar de que los de sodio se encuentran bajos. De hecho esto se observa hasta en el 60% de los pacientes que inician con una crisis adrenal.

◆ ***Si un paciente con HSC perdedora de sal requiere tomar una mayor cantidad de sodio porque no lo puede retener adecuadamente, ¿necesita ingerir menor cantidad de potasio porque no lo puede excretar de manera normal?***

Bajo condiciones habituales la ingesta de *Florinef*<sup>®</sup> suele ser suficiente y por lo tanto no es necesario que evite alimentos ricos en potasio. Sin embargo cuando existe riesgo de presentar una crisis adrenal es recomendable evitar que se ingiera un aporte elevado de potasio.

◆ ***¿Porqué un paciente con HSC puede tener niveles bajos de potasio si se supone que debe suceder lo contrario?***

Cuando las concentraciones de potasio en sangre son consistentemente bajas a pesar de tomar *Florinef*<sup>®</sup>, debe considerarse la posibilidad de que la dosis de *Florinef* sea excesiva, es decir que el paciente tenga un sobre tratamiento de mineralocorticoides, lo que debe corroborarse mediante niveles de renina en sangre, ya que cuando la dosis es muy alta, la renina suele estar significativamente disminuida.

◆ ***Si los niveles de renina se encuentran elevados, ¿qué se tiene que hacer, aumentar la ingesta de sodio o aumentar la dosis de Florinef<sup>®</sup>?***

Para determinar esto se deben medir las concentraciones de sodio en orina, y si estas son mayores a lo normal (>50 mmol/L), significa que se tiene que aumentar la dosis de *Florinef*<sup>®</sup>, en tanto que si son bajas (<50 mmol/L), significa que se tiene que aumentar la ingesta de sodio.

◆ ***¿Es normal si mi hijo de manera súbita empieza a tener mucha sed a pesar de que no haga calor ni haya hecho actividad física importante?***

La sed en los niños es muy variable y probablemente un aumento en la necesidad de tomar líquidos no tenga nada que ver con el control de la HSC, pero algunos pacientes con tratamiento insuficiente o en los que recientemente se disminuyó la dosis de glucocorticoides pueden manifestar un aumento de la sed, por lo que debe verificarse que no se esté administrando una dosis insuficiente de glucocorticoides.

Si además de presentar mayor sed hay un aumento en la cantidad de orina, debe acudir a consulta, pues es algo que se ve con frecuencia en pacientes con diabetes mellitus y como en cualquier otro niño que no tenga HSC, puede presentarse esta enfermedad a cualquier edad.

◆ *Si mi hijo aún se orina en la cama durante el sueño, ¿puede deberse esto a la cantidad de sodio que consume o a la dosis de Florinef®?*

Si un paciente recibe la dosis adecuada de sal o de *Florinef*®, la cantidad de orina debe ser normal. Pero si el consumo de sal y/ o la dosis de *Florinef*® son insuficientes puede ocasionarse una mayor pérdida de líquidos por el riñón y consecuentemente facilitar que se orinen durante la noche al estar dormidos. Para verificar esto su médico debe analizar las concentraciones de sodio en orina al levantarse, y en caso de ser elevado puede deberse a un exceso en la ingesta de sal o a una dosis insuficiente de *Florinef*®.

Sin embargo, a semejanza de lo que sucede con niños sin HSC, puede haber problemas para controlar la emisión de orina durante el sueño, por lo que deben buscarse otras posibles causas no relacionadas con HSC.

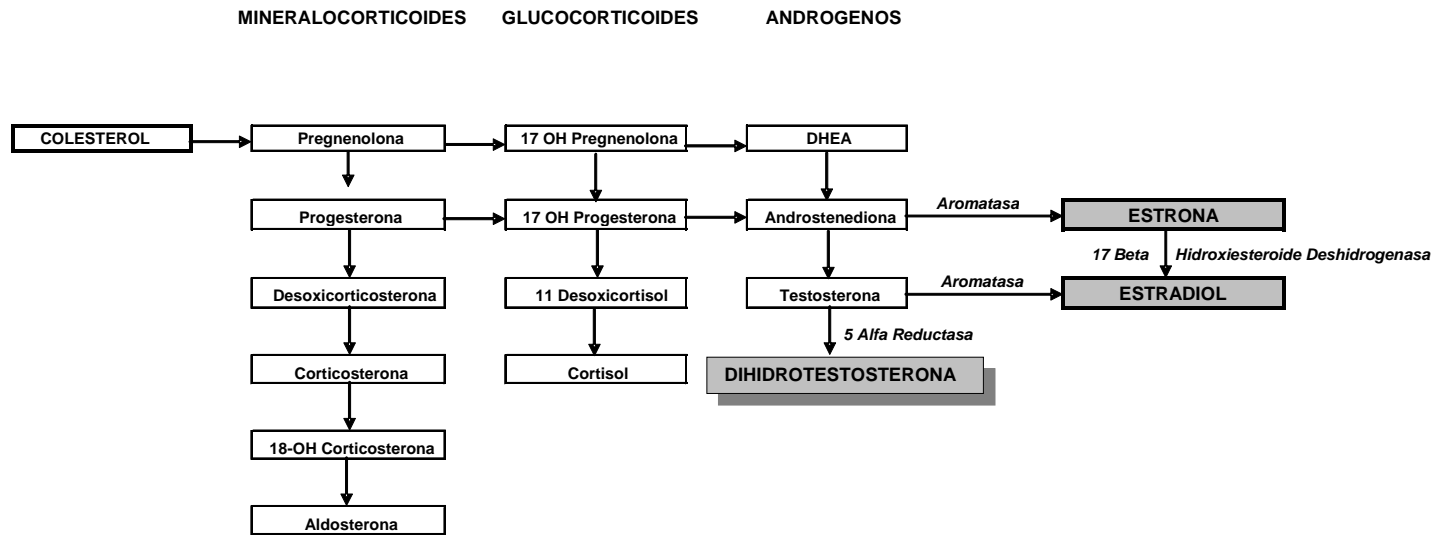


As Lupron is not easy to find in every country, that in others the commercial name is different, as well as that in some countries it is easy to find triptoreline besides or instead leuprolide, and that in some countries the most common therapeutic dose is 11.25mg each 84 to 90 days, I change in all this chapter “lupron” by “aGnRH” (GnRH analogs or agonists). I decided to add triptoreline, and information about their treatment modalities.

## *Otros medicamentos utilizados en el manejo de un paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

---

*Algunos pacientes necesitan ser tratados por problemas no debidos a HSC pero frecuentemente asociados a ésta, como Pubertad Precoz Central. En este capítulo se describen situaciones que requieren un manejo adicional, y también se describen propuestas experimentales y nuevos medicamentos que se han desarrollado para el tratamiento de pacientes con HSC.*



**PRODUCCIÓN DE ESTROGENOS**



**AUNQUE** el tratamiento para un paciente con HSC se basa en administrar dosis de reemplazo para las deficiencias de cortisol y de aldosterona, en algunas ocasiones se tienen que utilizar otros medicamentos, particularmente cuando se necesita detener la pubertad.

### **MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATA LA PUBERTAD PRECOZ**

Si el proceso de pubertad inicia a una edad temprana, el crecimiento terminará de manera prematura ocasionando una pérdida de estatura, y por ello en ocasiones es necesario prescribir un medicamento que permita detener totalmente la pubertad.

Para ello existen medicamentos conocidos como “análogos o agonistas de GnRH” (aGnRH), de los cuales los dos más utilizados son “leuprolide” (Lucrin-Depot<sup>®</sup>, Luprón<sup>®</sup>) y “triptorelina” (Decapeptyl<sup>®</sup>, Pamorelín<sup>®</sup>), que en la mayoría de los países existen en presentaciones de 3.75 mg para aplicación cada 28 a 30 días y de 11.25mg para aplicación cada 84 a 90 días.

Mientras que el uso de glucocorticoides tiene como finalidad disminuir la producción de hormonas sexuales en las glándulas adrenales, los aGnRH detienen la producción de hormonas sexuales en las gónadas (ovarios y testículos)

### **Pubertad “Verdadera”**

Los pacientes con HSC tienden a tener una producción excesiva de andrógenos en las glándulas suprarrenales, y este exceso de andrógenos puede ocasionar que aparezcan signos de desarrollo frecuentemente asociados al desarrollo de la pubertad, como vello púbico, vello axilar, cambios en el aroma del sudor y acné. Sin embargo la presencia de estos signos no necesariamente significa que en realidad se está iniciando una pubertad “verdadera” o “de origen central”

En realidad la pubertad inicia cuando la glándula hipófisis empieza a liberar hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH), ocasionando en las mujeres que los ovarios aumenten su producción de estrógenos y que en los varones los testículos incrementen la de testosterona.

La testosterona es convertida a estrógenos a través de una enzima conocida como “aromatasa”, y tanto en varones como en mujeres, los estrógenos son los responsables de la velocidad de maduración de los cartílagos de crecimiento de los huesos y de que termine el proceso de crecimiento cuando se fusionan o cierran estos cartílagos de crecimiento.

En general no es sino hasta el inicio de la pubertad que tanto varones (aromatización de andrógenos), como mujeres (producción directa de estrógenos) aumentan los niveles y efectos de los estrógenos, pero en pacientes con HSC aún durante la infancia el aumento en la secreción de andrógenos por las glándulas adrenales, que pueden aromatizarse a estrógenos, es capaz de sensibilizar a la hipófisis para que empiece a producir LH y FSH y consecuentemente se inicie la pubertad a una edad temprana.

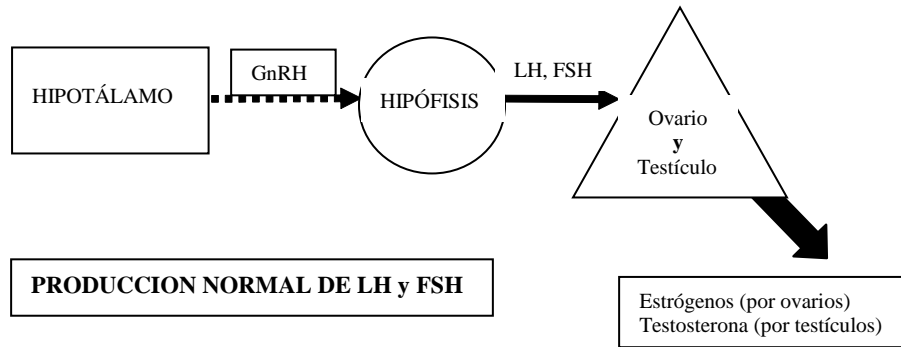
### **Pubertad precoz en pacientes con HSC**

El primer signo de que está iniciando una pubertad “verdadera” es el crecimiento de busto en las niñas y el aumento del tamaño testicular en los varones.

Cuando estos eventos se presentan antes de los 7 años en niñas o antes de los 9 años en varones, el proceso se conoce como “pubertad precoz”.

En pacientes con HSC la pubertad tiende a iniciar a edades normales, pero en los que el diagnóstico se estableció de manera tardía, así como en aquellos con un mal control metabólico, la normalización de las concentraciones de andrógenos en sangre (al iniciar manejo con glucocorticoides en los primeros o al ajustar la dosis en los segundos), puede ser causa de que inicie un proceso de pubertad precoz, al activarse mecanismos a nivel del hipotálamo y de la hipófisis que culminan con el aumento de la secreción de LH y FSH.

Los aGnRH tienen como principal efecto el detener la producción de LH y de FSH y por lo tanto evitar que las gónadas aumenten la secreción de hormonas, lo que no sólo detiene la pubertad sino que además frena o por lo menos disminuye la velocidad de maduración de los huesos, permitiendo así lograr una estatura final más alta al prolongar el período de crecimiento.

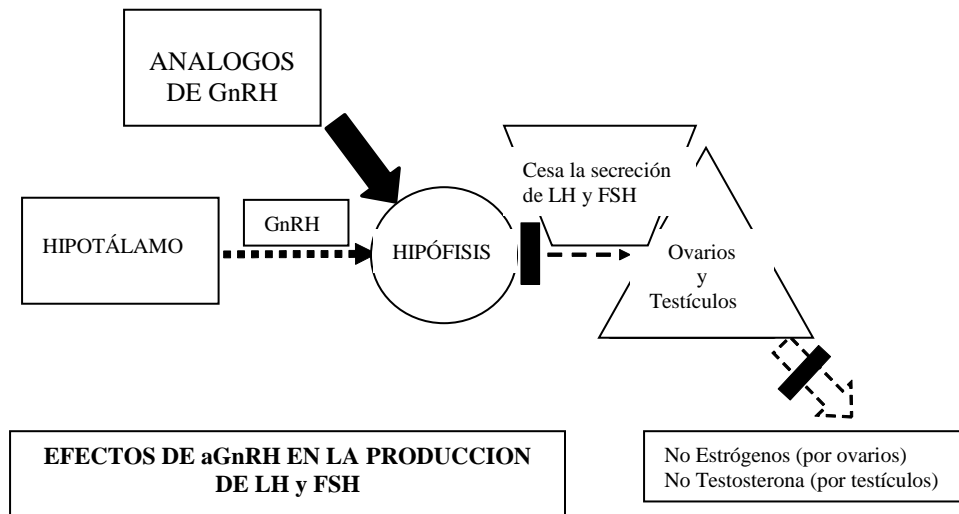


### Como detienen los aGnRH la pubertad

La producción de estrógenos y de testosterona es estimulada por concentraciones altas de LH y de FSH, las cuales a su vez incrementan por efecto de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que se produce en el hipotálamo, localizado en la parte central del cerebro.

La GnRH es liberada del hipotálamo con un patrón casi continuo durante la infancia, lo que no aumenta la secreción de LH ni de FSH, y en forma pulsátil durante la pubertad (con lo que aumenta la secreción de LH y de FSH).

Los aGnRH son formas sintéticas de GnRH que administrados en la dosis adecuada, simulan un patrón continuo de secreción de GnRH y por lo tanto detienen la producción de LH y de FSH en la hipófisis, con la consecuente disminución de estimulación de las gónadas y descenso hasta niveles infantiles de estradiol y testosterona.



### Cómo se diagnostica la pubertad

La pubertad se diagnostica a través de un estudio conocido como prueba de estimulación con GnRH en la que se utiliza la siguiente metodología: Tras tomar una muestra de sangre en la que se determinarán las concentraciones de LH y de FSH (muestra basal), se inyecta en forma intravenosa GnRH sintética (*Fractel*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica), y posteriormente se toman muestras de sangre cada 15 a 20 minutos durante una hora. La GnRH sintética produce un estímulo para la liberación de LH y de FSH por la hipófisis, de tal manera que cuando se analizan los incrementos o la falta de aumento en las concentraciones de LH y de FSH en sangre, el médico puede determinar si la pubertad ya inició o no.

También se pueden utilizar aGnRH, con un método diferente con respecto a los momentos en que se toman las muestras de sangre, pues si bien estos inhiben la liberación de LH y de FSH a largo plazo, en las primeras horas posteriores a su aplicación, las estimulan por un período corto de tiempo.

### Como se usan los aGnRH para inhibir la pubertad precoz verdadera

El leuprolide y la triptorelina son los aGnRH más comúnmente prescritos para tratar la pubertad precoz, y se administran mediante una inyección intramuscular cada 3 a 16 semanas.

Las presentaciones comerciales de aGnRH son 3.75mg, 7.5mg, 11.25mg y 22.5mg, y la dosis utilizada en niños para inhibir la pubertad es de 3.75mg cada 21 a 28 días o de 11.25mg cada 84 a 90 días, aunque en la

actualidad se está estudiando el efecto de una dosis de 22.5mg cada 6 meses (168 a 180 días).

La dosis inicial de los aGnRH se basa en el tamaño del niño, pero una vez que se suprime la secreción de LH y de FSH por la hipófisis es raro que se tenga que aumentar la dosis o acortar la periodicidad de la inyección.

Si bien existen aGnRH que se pueden administrar como spray por vía nasal (*Synarel*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica), se tiene que utilizar varias veces al día, lo que dificulta la adherencia al tratamiento, y por ello se prefieren las formas inyectables.

### **Efectos colaterales del tratamiento**

El uso de aGnRH es seguro y efectivo en niños, y generalmente no produce efectos indeseables y sólo se refiere dolor en el sitio de la aplicación, lo que puede ser evitado o disminuido de manera significativa con el uso de una pomada anestésica o bien con tabletas de acetaminofén.

En casos muy raros se puede presentar un absceso estéril en el sitio de la inyección, que se manifiesta como un aumento de volumen, de color rojizo y doloroso en el sitio en el que se aplicó la inyección, y que requiere una revisión inmediata por el médico.

### **MEDICAMENTOS Y PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES**

El uso de glucocorticoides y de mineralocorticoides ha demostrado una efectividad aceptable en los últimos quince años, sin embargo dado que aún no se considera que el tratamiento sea perfecto, se han sugerido otros procedimientos y medicamentos.

#### **Adrenalectomía**

Uno de los esquemas propuestos para el manejo de HSC consiste en la remoción quirúrgica de las glándulas adrenales, ya que en ausencia de éstas, el médico no tiene que preocuparse de que exista un exceso de andrógenos y por lo tanto se pueden utilizar dosis más bajas de glucocorticoides, lo que evita las consecuencias del sobre tratamiento.

En contra de este procedimiento se ha argumentado que al extirpar las glándulas adrenales no sólo se pierde la corteza adrenal sino también la médula adrenal, con la consecuente incapacidad para producir suficiente cantidad de adrenalina (epinefrina) y el aumento de la vulnerabilidad del sujeto para responder a condiciones de estrés. Sin embargo los investigadores que apoyan esta opción terapéutica han demostrado que en pacientes con HSC también existe un funcionamiento alterado de la

médula suprarrenal y que la adrenalina puede producirse en otros sitios del cuerpo además de la médula de las glándulas adrenales. Dado que la adrenalectomía no es un procedimiento habitual para el manejo de la HSC, la información aún es limitada y los estudios a largo plazo son escasos, pero en los resultados a corto plazo los reportes son promisorios.

### **Anti-Andrógenos**

Los anti-andrógenos son drogas que bloquean los sitios, o “receptores” a los que se unen los andrógenos en las células, y que por lo tanto pueden evitar que aparezcan o pueden revertir los signos de virilización (aroma del sudor, clitoromegalia, aumento de la longitud del pene, aparición de vello púbico y de vello axilar y acné).

Si bien su uso en adultos con HSC para el manejo de exceso de andrógenos se ha descrito con buenos resultados, en niños no se tiene suficiente experiencia y se piensa que pueden causar daño en el hígado, por lo que uso está limitado a estudios de investigación realizados en instituciones de tercer nivel y con aprobación previa por un Comité de Ética.

Los principales antiandrógenos son la flutamida, la espironolactona y el finasteride.

### **Inhibidores de la enzima aromatasa**

Los estrógenos se sintetizan a partir de andrógenos por acción de una enzima conocida como “aromatasa”, que al actuar sobre la androstenediona produce estrona y al actuar sobre la testosterona produce estradiol. La estrona, por otro lado, puede convertirse en estradiol mediante el efecto de la enzima 17-cetoesteroide reductasa.

Considerando que en pacientes con HSC la producción de andrógenos que luego son convertidos en estrógenos es el mecanismo responsable de la aceleración en la velocidad de maduración del esqueleto y del cierre prematuro de las epífisis (cartílagos de crecimiento o centros de crecimiento), la disminución de la capacidad para formas estrógenos a partir de andrógenos mediante inhibidores de la “aromatasa” (en algunos estudios asociados al uso de anti-andrógenos), ha sido estudiada, con éxito y se ha demostrado que detienen el avance de la maduración esquelética. Por lo tanto el Endocrinólogo Pediátrico puede evaluar su utilidad en cada caso en lo particular.

Los principales inhibidores de la “aromatasa” son el letrozol, el anastrozol (*Arimidex*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica) y la testolactona

### **Hormona de crecimiento**

La hormona de crecimiento se produce en la hipófisis, y como su nombre implica, estimula el crecimiento. Los sujetos con deficiencia de hormona de crecimiento muestran una estatura muy baja desde la infancia y alcanzan una estatura final muy pequeña si no reciben tratamiento con hormona de crecimiento humana biosintética.

Aunque los niños con HSC no son deficientes de hormona de crecimiento, estudios recientes han demostrado que su uso puede mejorar la velocidad de crecimiento y mejorar la expresión de estatura, pero aún no hay suficientes estudios que demuestren que se pueda alcanzar una talla final normal.

El tratamiento con hormona de crecimiento humana biosintética se realiza mediante inyecciones subcutáneas todos los días, de preferencia en las noches, por un período prolongado de tiempo (varios años), o incluso hasta que se alcance la estatura final, pero su uso aún no ha sido aprobado por la FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) en los Estados Unidos de Norteamérica, y debe considerarse que tiene un costo económico muy elevado y casi prohibitivo, por lo que las agencias que venden Seguros de Gastos Médicos tampoco han aceptado su uso. En la actualidad hay estudios de investigación sobre el efecto a largo plazo del uso de hormona de crecimiento humana biosintética, en los que se ha demostrado que en pacientes con HSC la eliminación de glucocorticoides es más rápida, lo que obliga a aumentar un poco la dosis de éstos para evitar que se empeore el control metabólico.



## **DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

◆ ***¿Todos los niños con HSC tendrán pubertad precoz y necesitarán ser tratados con análogos de GnRH?***

No. La pubertad precoz se puede presentar en algunos niños con HSC, pero afortunadamente no se observa en la mayoría de los casos. El mayor riesgo de desarrollar pubertad precoz lo tienen aquellos que no tienen formas perdedoras de sal y en los que por lo tanto se realizó el diagnóstico y consecuentemente se inició el tratamiento de manera tardía, o en aquellos que reciben un tratamiento insuficiente por un tiempo prolongado (por mala adhesión al tratamiento).

◆ ***Mi hijo siempre ha estado bien controlado, pero empieza a aparecerle vello púbico. ¿Significa esto que está iniciando pubertad y que necesitará tratamiento con análogos de GnRH?***

No forzosamente. Los signos de exceso de andrógenos (vello púbico, vello axilar, cambios en el aroma del sudor y acné), no implican que exista maduración de los ovarios o de los testículos. El primer signo de que existe una pubertad verdadera es el crecimiento de busto en las mujeres y el aumento del volumen de los testículos en los varones.

Cuando se observan signos de exceso de andrógenos pero no de desarrollo sexual por lo general significa que está recibiendo una dosis insuficiente de glucocorticoides, y si bien debe hacérselo saber a su médico para que evalúe la conveniencia de realizar estudios de hormonas en sangre, no hay razón para asustarse y menos para entrar en pánico

◆ ***¿Siempre es necesario usar análogos de GnRH para el tratamiento de la pubertad precoz?***

El uso de análogos de GnRH es altamente recomendable, pero su indicación depende de la edad del niño o de la niña cuando aparece la pubertad. La pubertad suele iniciar entre los ocho y los once años de edad en las niñas y entre los diez y los trece años de edad en los varones.

En términos generales, entre menor edad tenga un niño al iniciar pubertad, serán mayores los beneficios del uso de análogos de GnRH.

◆ ***¿Durante cuánto tiempo se utilizan los análogos de GnRH?***



Por lo general se recomienda que se mantenga el tratamiento hasta que el niño o la niña alcancen una edad en la que más del 50% de sus compañeros inicie la pubertad, es decir, entre los once y doce años en las mujeres y entre los doce a trece años en los varones, aunque también es válido continuar el tratamiento hasta que la edad ósea y la edad cronológica se igualen.

♦ ***¿Cómo se vigila que la hipófisis se mantenga suprimida cuando se está administrando análogos de GnRH?***

La vigilancia requiere la combinación de estudios de laboratorio y revisiones clínicas. En general la vigilancia del uso de análogos de GnRH es mucho más fácil que la del tratamiento con glucocorticoides, y la necesidad de ajustar la dosis o la periodicidad de su aplicación es poco frecuente.

En cada consulta el especialista verificará mediante inspección y palpación si hay o no desarrollo de busto en las niñas, o si el volumen testicular es adecuado en varones (mediante el uso de un instrumento llamado “orquidómetro”). Si bien en algunas pacientes puede disminuir nuevamente el volumen del busto hasta casi desaparecer y en los varones observarse una disminución del tamaño de los testículos, el simple hecho de que el busto y los testículos permanezcan sin cambios a partir del inicio del tratamiento se considera un parámetro de buena eficacia terapéutica.

En los estudios de laboratorio se debe verificar que los niveles de LH se encuentren muy bajos y en los varones se debe analizar los valores de 17-OHP, androstenediona y testosterona en sangre. Si la testosterona se encuentra elevada pero los valores de 17-OHP y de androstenediona son bajos, debe considerarse que la supresión de la hipófisis con los análogos de GnRH no es adecuada.

♦ ***¿Es normal que la velocidad de crecimiento disminuya de manera significativa cuando se inicia el tratamiento con análogos de GnRH?***

Sí. Los aGnRH detienen la producción de estrógenos y de testosterona por las gónadas de manera absoluta, y por lo tanto, al disminuir la producción de esteroides sexuales es normal que disminuya la velocidad de crecimiento. En algunos casos se ha reportado un discreto aumento de peso con el uso de aGnRH.

◆ ***Yo recibí análogos de GnRH para el tratamiento de endometriosis ¿Estamos hablando del mismo medicamento?***

Sí. Muchos medicamentos son usados para propósitos diferentes. En el caso de la endometriosis el objetivo del tratamiento también es disminuir la producción de estrógenos, y con este mismo propósito puede ser usado para el tratamiento de miomas uterinos. En los varones adultos el uso más frecuente es en el cáncer de próstata, ya que al evitar la producción de testosterona por el testículo se facilita el tratamiento e incluso la curación.

◆ ***Mi médico me propone utilizar un medicamento experimental pero yo no sé qué hacer.***

Por definición un tratamiento experimental tiene algunos elementos de riesgo, por lo que le deben explicar claramente y por escrito cuales son estos riesgos y cuáles son los beneficios que se esperan, y debe asegurarse que el estudio haya sido aprobado por un Comité de Ética.

Algunas consideraciones que tiene aclarar con su médico son:  
*¿Cuántos niños han sido ya tratados con este medicamento, durante cuánto tiempo y cuáles han sido los resultados?, ¿El medicamento produce efectos secundarios al corto o largo plazo, y en su caso cuáles son estos?, ¿Los efectos secundarios son reversibles?, ¿Cuánto tiempo se necesita tomar el medicamento para observar sus efectos?, ¿Qué costo tiene el medicamento y quien lo pagará, tanto durante el estudio como cuando este finalice?, ¿Hay otras opciones de tratamiento?*

Si un niño está respondiendo de manera adecuada la terapia convencional con glucocorticoides, los riesgos de un tratamiento experimental pueden no ser tan benéficos, pero si el tratamiento convencional no permite un buen control metabólico sin efectos secundarios, o bien si hay circunstancias excepcionales, debe evaluarse si vale pena intentar una nueva opción terapéutica.

# 9

## *Cobertura del estrés durante enfermedades intercurrentes*

---

*Una de las mayores preocupaciones de los padres es saber que tienen que hacer cuando un niño con HSC presenta una enfermedad intercurrente. En este capítulo se discutirá lo que significa una “dosis de estrés” durante una enfermedad intercurrente tanto por vía oral como el uso de hidrocortisona inyectada en situaciones de emergencia o en pacientes que requieren hospitalización o atención en una sala de emergencias. Si bien los niños con HSC tienen dificultades para resolver el estrés que ocasiona una enfermedad, también es importante enfatizar que cuando se toman las precauciones necesarias la evolución es por lo general buena.*



**EN** condiciones de salud se producen 10 mg/m<sup>2</sup>/día de cortisol en condiciones normales, y hasta 50-100 mg/m<sup>2</sup>/día cuando existe estrés físico (infección, traumatismo o cirugía), lo que significa un aumento de cinco a 10 veces en las concentraciones de cortisol en sangre.

Pero en pacientes con HSC que no pueden producir una cantidad adecuada de cortisol para responder a una enfermedad, traumatismo o cirugía, y en los que la dosis diaria de glucocorticoide no cubre las necesidades del cuerpo, se tienen que administrar cantidades mayores para disminuir el riesgo de que se presente una crisis adrenal, a lo que se le conoce como “dosis de estrés”.

### **RIESGOS DE CRISIS ADRENAL EN PACIENTES CON HSC**

Si la cantidad de cortisol es insuficiente existe el riesgo de desarrollar choque, es decir, que la cantidad de sangre sea insuficiente para garantizar la buena función de los órganos y del cerebro.

#### **¿Qué es una crisis adrenal?**

En pacientes con HSC la falta de esteroides adrenales puede producir una circulación inadecuada, alteraciones en los electrolitos o disminución de los niveles de glucosa en sangre. A esto se le conoce como una “crisis adrenal” y tiene consecuencias adversas severas que incluyen coma, daño a órganos vitales, respiración irregular e incluso muerte.

A veces la crisis adrenal se puede desarrollar gradualmente, como por ejemplo cuando se toma la dosis necesaria por varios días o incluso semanas, pero en otras ocasiones se presenta de manera súbita cuando coexiste una enfermedad.

Debido a que las necesidades de cortisol aumentan durante enfermedades intercurrentes, se deben tomar precauciones específicas cuando un paciente con HSC se enferma, que incluyen las siguientes medidas:

- Entender cuando y como se administra una dosis de estrés
- Saber qué hacer cuando hay vómito o diarrea severa y no se pueden retener los medicamentos administrados por vía oral
- Estar preparado para recibir o para aplicar una inyección de hidrocortisona (*Solu-Cortef*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica)
- Saber cuándo hay que acudir a un servicio de emergencias en un hospital para recibir líquidos intravenosos e hidrocortisona

Si bien en algunas situaciones podemos “capear el temporal”, en otras “una gota de agua derrama el vaso” y el cuerpo no es capaz de manejar el estrés agregado y el paciente puede colapsar.

La insuficiencia adrenal puede dar paso a una crisis adrenal tanto en pacientes con variedades perdedoras de sal como en aquellos con variedades no perdedoras de sal, y por ello **TODOS** los pacientes con HSC deben tomar las mismas precauciones y estar seguros no sólo de que han recibido **indicaciones de su médico sobre cuando y como recibir una dosis de estrés**, sino que además **sus familiares están capacitados para reconocer cuando deben administrarles una dosis de estrés**.

### **Cuando es necesaria una dosis de estrés**

La dosis de estrés de glucocorticoides es necesaria en cualquier situación que normalmente requiere que las glándulas adrenales produzcan de manera rápida una cantidad mayor a la normal de cortisol, y que incluye infecciones que producen fiebre, cirugías que requieren anestesia general y traumatismos mayores que producen fracturas o sangrados severos.

No se requiere una dosis de estrés para enfermedades o condiciones banales como gripa, raspones, cortaduras, rasguños, golpes que sólo causan moretones, y tampoco para realizar actividad física o ejercicio ni cuando existe estrés emocional pero no físico.

A veces se requiere una dosis de estrés bajo condiciones que en otras circunstancias no la ameritan. Por ejemplo, acudir a tratamiento con un odontólogo que va a realizar limpieza, extracciones, empastado u otro procedimiento que requiere anestesia local, no amerita una dosis de estrés, pero si ese mismo trabajo requiere anestesia general la dosis de estrés *podría* necesitarse. Otro ejemplo es el de un niño que es llevado para recibir vacunas que forman parte del programa obligatorio de salud en un país, y que presenta molestias generales pero no fiebre, en tanto que si la vacunación produce fiebre, se debe administrar una dosis de estrés.

En accidentes que producen lesiones banales como una caída en la que el paciente se golpea la cabeza o aparece un moretón, pero en la que se levanta de inmediato y puede continuar con la tarea que estaba realizando, no es necesaria una dosis de estrés, pero cuando el golpe produce desmayo, confusión o desorientación, así como cuando hay sangrado severo o lesiones a órganos torácicos o abdominales, siempre es necesario administrar una dosis de estrés por vía intramuscular y acudir o ser llevado de inmediato a una sala de emergencias para ser revisado.

También se debe distinguir entre la necesidad de tomar una dosis de estrés de glucocorticoides por vía oral y situaciones que requieren la inyección intravenosa de hidrocortisona y la revisión en el servicio de Urgencias del hospital más cercano.

La respuesta de una persona con HSC puede ser completamente distinta a la de otra con la misma enfermedad, pero incluso la misma persona con HSC puede tener necesidades diferentes en cada circunstancia

*Si no se tiene la certeza de que hacer durante una enfermedad, no hay que arriesgarse, debe llamarse al médico para recibir indicaciones, evitando caer en pánico.*

*Siempre es mejor prevenir que lamentar.*

CUANDO USAR LA DOSIS DE ESTRES			
Situación	Sí	No	Comentarios
Fiebre	•		Duplicar la dosis con fiebre >38.3°C Triplicar la dosis con fiebre >38.9°C
Cirugía que requiere anestesia general	•		Seguir indicaciones para dosis de estrés durante la cirugía
Daños severos en un accidente	•		Aplicar hidrocortisona intramuscular y trasladar a un hospital en cuanto sea posible
Arañazos y moretones		•	-
Fractura de un hueso	•		Aplicar hidrocortisona intramuscular y trasladar a un hospital en cuanto sea posible
Resfriado común sin fiebre		•	Si hay fiebre aplicar la dosis de estrés y llevar al medico a la brevedad
Visita rutinaria al dentista (limpieza, empastes)		•	No se requiere dosis de estrés si se usa anestesia local
Cirugía de la boca que requiere anestesia general	•		Seguir las indicaciones para dosis de estrés durante la cirugía
Vacunación (sin fiebre)		•	Si hay fiebre aplicar la dosis de estrés y llevar al medico a la brevedad

### DOSIS DE ESTRES POR VIA ORAL

La primera línea de defensa en contra de una enfermedad en pacientes con HSC es tomar una dosis de estrés por vía oral. Muchas enfermedades comunes pueden ser exitosamente tratadas en la casa con administración oral de líquidos y medicamentos.

### Fiebre e HSC

La condición más frecuente que requiere una dosis de estrés es la presencia de fiebre, que habitualmente indica que el cuerpo se está defendiendo de una infección causada por virus o por bacterias. Se debe entender que fiebre significa que la temperatura corporal tomada en la boca, en el conducto auditivo o en el recto, es superior a 38°C.

Cuando la temperatura corporal se encuentra entre 38.3°C y 38.9°C se debe tomar por lo menos el doble de la dosis habitual, pero si es superior a 38.9°C se recomienda triplicar la dosis habitual durante todo el tiempo que exista fiebre y disminuir hasta un día después de que se haya normalizado la temperatura o por lo menos sea menor de 38.3°C.

Cuando se inicia tratamiento pronto con antibióticos (por ejemplo durante una infección de oídos o una faringitis por estreptococo), la dosis de estrés no se necesita mantener durante todo el tiempo que se está administrando el antibiótico sino sólo durante los días que hay fiebre y se debe suspender a las 24 horas de que la temperatura se normalizó.

TEMPERATURA CORPORAL*		
Concepto	Fahrenheit °	Centigrados°
Temperatura normal	98.6°	37°
Fiebre	100.4°	38°
Se requiere duplicar la dosis	>101°	>38.3°
Se requiere triplicar la dosis	>102°	>38.9°
*Nota: Las cifras se refieren a temperatura oral o rectal. La temperatura axilar corresponde a 1° F menos.		

### Dosis de estrés con hidrocortisona

Cuando se da una dosis de estrés con hidrocortisona, *cada dosis* del día debe ser del doble o triple de lo habitual. Por ejemplo, si se está tomando una tableta de hidrocortisona de 5 mg cada 8 horas (15 mg/día), una dosis doble significa que se tomaran 10 mg cada 8 horas (30 mg/día) y una dosis triple que se deben tomar 15 mg cada 8 horas (45 mg/día). Si la dosis no está uniformemente distribuida (por ejemplo 5-5-10 mg), se debe duplicar o triplicar cada dosis (administrar 10-10-20 mg o 15-15-30 mg, respectivamente).



### Dosis de estrés con prednisona

La dosis de estrés con prednisona consiste también en duplicar la dosis habitual del día aunque esta esté dividida en sólo dos tomas. Por ejemplo, si se toma 1 mg de prednisona en la mañana y 1 mg en la noche (2 mg/día), duplicar la dosis significa tomar 2 mg en la mañana y 2 mg en la noche (4 mg/día) y triplicarla quiere decir que se tienen que tomar 3 mg en la mañana y 3 mg en la noche (6 mg/día).

Si la dosis está dividida en partes desiguales (por ejemplo 0.5 mg en la mañana y 1 mg en la noche, expresado como 0.5-1.0, duplicar la dosis significa tomar 1.0-2.0 y triplicarla 1.5-3.0

### Dosis de estrés con dexametasona

La dosis de estrés con dexametasona se determina de manera distinta a la dosis de estrés con hidrocortisona o con prednisona, ya que la dexametasona habitualmente se toma sólo una vez al día.

Se debe de disminuir el lapso entre toma y toma al mismo tiempo que se aumenta la dosis total del día.

Por ejemplo, si la dosis de dexametasona habitual es de 0.25 mg en las mañanas, una dosis doble de estrés debe implementarse tomando 0.25mg en la mañana y 0.25 en la noche (0.5 mg/día), en tanto que una dosis triple de estrés requiere tomar tres veces más medicamento de la dosis habitual, dividido en dos tomas, es decir de 0.25 mg/día se debe pasar a tomar 0.75 mg/día, dividido en dos tomas (0.375 mg en la mañana y 0.375 mg en la noche).

<b>EJEMPLOS DE COMO DUPLICAR O TRIPLICAR LA DOSIS</b>			
<b>Glucocorticoide:</b>	<b>Si la dosis usual es (mg)</b>	<b>Una dosis doble es (mg)</b>	<b>Una dosis triple es (mg)</b>
<b>HIDROCORTISONA</b>	5 / 5 / 5 *	10 / 10 / 10	15 / 15 / 15
<b>PREDNISONA</b>	2.5 / 2.5 **	5.0 / 5.0	7.5 / 7.5
<b>DEXAMETASONA</b>	0.25 a.m. ***	0.25 a.m. / 0.25 p.m.	0.375 a.m. / 0.375 p.m.
* TRES dosis al día;    ** DOS dosis al día;    *** UNA dosis al día			

### **Medicamentos de venta libre para fiebre y necesidades de líquidos extra, azúcar y sal**

Cuando cualquier enfermedad cursa con fiebre, existe un mayor riesgo de poderse deshidratar, es decir, que la cantidad de líquidos totales en el cuerpo disminuyan, y en estas circunstancias se puede comprometer la circulación, lo que puede llevar al desarrollo de choque.

Para prevenir la deshidratación es muy importante poder tomar una cantidad extra de líquidos. Las bebidas diseñadas para niños con riesgo de deshidratación (suero oral) así como las bebidas recomendadas para deportistas de alto rendimiento (*Gatorade*<sup>®</sup> or *Powerade*<sup>®</sup>) son una buena opción, ya que aportan una cantidad alta de azúcar (fuente de energía) y de sodio. También son útiles los jugos industrializados, los refrescos y las paletas heladas, pero ninguno de estos contiene mucho sodio, por lo que deben de acompañarse de la ingesta de galletas saladas.

Cuando hay fiebre se pueden tomar medicamentos de venta libre (acetaminofén, ibuprofeno) ya sea en tabletas, soluciones o supositorios. Estos últimos son muy útiles cuando además existen náuseas o vómitos, pero cuando existen vómitos deben tomarse precauciones especiales.

### **Qué hacer cuando hay vómitos y no es posible retener los medicamentos**

En todos los pacientes con HSC la presencia de vómitos significa que hay un problema serio, aún cuando no se asocie a fiebre, pues al estrés de la enfermedad se agrega el hecho de que los medicamentos por vía oral no se pueden retener en el tubo digestivo durante el tiempo necesario para garantizar su absorción.

La presencia de vómito implica el riesgo de deshidratarse con facilidad, y dado que los pacientes con variedades perdedoras de sal son más propensos a deshidratarse que los que tienen una variedad no perdedora de sal, los primeros necesitan una atención especial, sin olvidar que los segundos también tienen riesgo (menos frecuente) de caer en choque.

Se necesita por lo menos una hora para que los glucocorticoides sean absorbidos después de haberlos ingerido, por lo que si se presenta vómito menos de una hora después de la toma, debe volverse a administrar la dosis. Si sólo hay un episodio de vómito y este se presenta más de una hora después de haber tomado el medicamento no se requiere volver a administrar la dosis, pero si el vómito se presentó de manera aislada, se debe estar alerta sobre la presencia de otras manifestaciones que sugieren la existencia de una enfermedad.

Si los vómitos se detienen y se puede utilizar la vía oral, se debe administrar una dosis triple de estrés durante las siguientes 24 horas, pero si los vómitos persisten por más de dos horas, debe contactar a su médico y estar preparado para ir a consulta de inmediato o incluso a administrar una dosis intramuscular de hidrocortisona y acudir a un Servicio de Urgencias.

## **INYECCIONES DE HIDROCORTISONA**

Cuando no se puede tomar glucocorticoides por vía oral o no es posible mantenerlos el tiempo suficiente en tubo digestivo para garantizar su absorción, se debe aplicar hidrocortisona por vía parenteral como la única vía de administración que asegura que el cuerpo mantenga una cantidad adecuada de cortisol.

### **Signos de alarma de que hay una crisis suprarrenal**

Si un paciente con enfermedad intercurrente se siente progresivamente peor a pesar de haberse tomado una dosis de estrés, es muy probable que no haya recibido suficientes glucocorticoides o bien que algo interfirió con la absorción del medicamento, y es necesario que se aplique una inyección de hidrocortisona.

Los signos que preceden o acompañan a una crisis adrenal incluyen sensación de cansancio excesivo, somnolencia, mareos o confusión, a veces acompañados de palidez, sudoración y signos de deshidratación (labios y mucosas reseca y disminución de la cantidad o frecuencia de las micciones).

La mayoría de las soluciones de hidrocortisona para uso parenteral contienen entre 50 y 100 mg, lo que representa una cantidad muy grande de medicamento, por lo que una sola aplicación suele ser suficiente para garantizar un aumento rápido y grande de la cantidad de cortisol que tiene el cuerpo.

### **Que debe vigilarse después de una inyección de hidrocortisona**

Si la sensación de malestar y los signos que preceden o acompañan a una crisis adrenal desaparecen después de haber aplicado la inyección de hidrocortisona, es posible que se pueda permanecer en la casa, en contacto telefónico con el médico, y continuar con una dosis de estrés por vía oral.

Pero si la inyección de hidrocortisona no mejoró notablemente al paciente, o bien se presenta desorientación o pérdida de la conciencia,

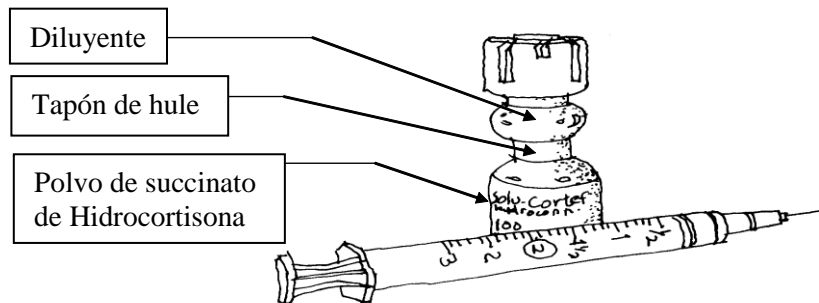
debe recibir una segunda inyección de hidrocortisona y ser llevado de inmediato a un Servicio de Urgencias

**¿Qué contiene una inyección de hidrocortisona?**

En la mayoría de los productos que tienen hidrocortisona para aplicación parenteral (*Solu-Cortef*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica) ésta está mezclada con succinato (succinato de hidrocortisona), y tiene efectos tanto glucocorticoides como mineralocorticoides a dosis altas, y por lo tanto es preferible utilizarla para el manejo de emergencias, en vez de administrar prednisona o dexametasona.

La hidrocortisona normalmente no es soluble en agua, pero su mezcla con succinato la hace muy soluble en agua y por lo tanto fácil de absorberse hacia la sangre y por lo tanto hace que el succinato de hidrocortisona sea ideal para administrarse por vía intramuscular o intravenosa, ya que aumenta la reabsorción de sodio y logra concentraciones elevadas en sangre en un lapso de tiempo muy corto.

En Estados Unidos de Norteamérica el *Solu-Cortef*<sup>®</sup> se vende en una preparación *Acto-vial*, consistente en un vial de vidrio que tiene dos cámaras, separadas por una barrera de hule. Una cámara contiene polvo de succinato de hidrocortisona y en la otra hay una solución (diluyente) en la que se disuelve el medicamento. Para mezclar el polvo con el líquido sólo se tiene que apretar la parte superior de la jeringa hipodérmica, y una vez hecha la mezcla, se puede recoger en una jeringa hipodérmica para aplicar de inmediato por vía intramuscular o intravenosa.



**FRASCO DE HIDROCORTISONA**

Todos los pacientes necesitan tener en su casa por lo menos dos frascos de hidrocortisona para aplicación parenteral, así como agujas estériles, como prevención para el manejo durante enfermedades concomitantes. Sin embargo, si se viaja fuera de la ciudad o a un lugar

remoto en el que puede no ser fácil contar con atención médica especializada, es conveniente llevar más de dos frascos y suficientes jeringas, así como una receta del médico que indique la necesidad de mantener el medicamento y las jeringas siempre junto al paciente.

También se pueden encontrar viales que contienen sólo hidrocortisona en polvo, y que por lo tanto deben ser mezcladas con un diluyente estéril que se compra por separado, para poder aplicarla de inmediato, pero es más recomendable contar siempre con preparaciones en forma de *Acto-vial*.

### **¿Qué tanta hidrocortisona se tiene que aplicar?**

La mayoría de las presentaciones comerciales contienen 100 mg de hidrocortisona en 2.0 ml de solución. En niños mayores de cinco años o con un peso mayor de 15 k, se debe administrar toda la ampolleta, y en menores de esa edad o peso, la mitad (1 ml, lo que aporta 50 mg de hidrocortisona).

También se puede encontrar en presentaciones de 250 mg en 2 ml de solución, por lo que en mayores de cinco años o con un peso superior a los 15 k basta con aplicar 1 ml y en menores de esa edad o con peso menor a 15 k se requiere sólo 0.5 ml

Aunque algunos médicos y pacientes se sienten temerosos de dar una sobredosis de hidrocortisona por vía intramuscular, cuando existe una emergencia es siempre dar más cantidad que no cubrir las necesidades del cuerpo en una crisis adrenal, y a diferencia del tratamiento habitual en el que se trata de administrar la dosis más exacta de glucocorticoides, esta precisión no es necesaria para el manejo de una emergencia.

### **Donde aplicar la hidrocortisona**

Debe ser administrada por vía intramuscular, de preferencia en la parte frontal de los muslos o en la parte posterior y superior de los brazos (muy cerca del hombro).

### **Inyección de otros esteroides**

Hay una gran cantidad de otros glucocorticoides que pueden ser usados en caso de emergencia porque la mayoría son solubles en agua y se pueden administrar por vía intramuscular o en infusión intravenosa.

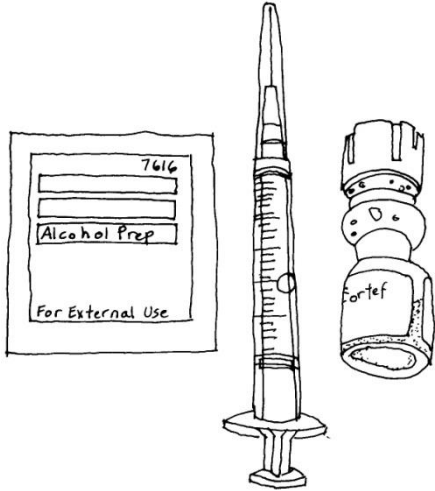
Como ejemplo de estos está el acetato de cortisona (*Cortone Acetate*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica), que aunque también tiene efectos mineralocorticoides, necesita convertirse en hidrocortisona antes de tener efectos terapéuticos, por lo que si bien no se considera de primera

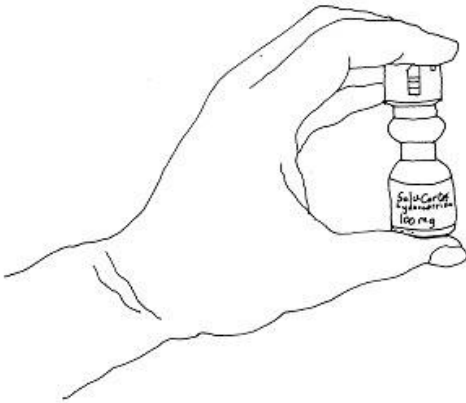
elección en el manejo de emergencias, es muy útil cuando no se cuenta con hidrocortisona.

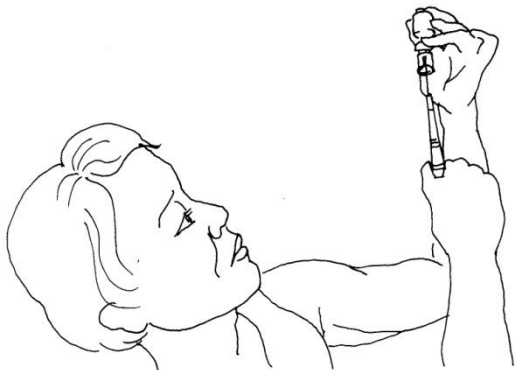
Las preparaciones parenterales de prednisona o el derivado de ésta, prednisolona (*Hydeltrasol*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica) así como el succinato sódico de metilprednisolona (*Solu-Medrol*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica) pueden ser usados en casos de emergencia, aunque su indicación más frecuente es el manejo de condiciones alérgicas y de asma.

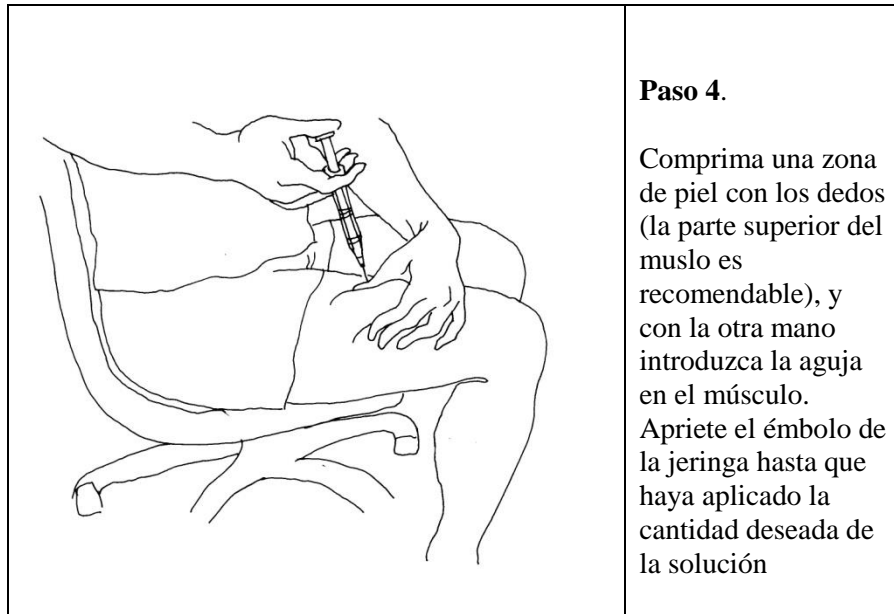
Existen preparaciones de dexametasona para uso intravenoso o intramuscular como el fosfato sódico de dexametasona (*Decadron*<sup>®</sup> en Estados Unidos de Norteamérica) que es soluble en agua y que es ampliamente utilizado en hospitales para el manejo de procesos inflamatorios así como para edema cerebral y edema de la médula espinal.

Tanto los medicamentos que contienen prednisona como los que contienen dexametasona tienen una vida media muy larga en el cuerpo, pero no tienen acciones mineralocorticoides, por lo que son menos útiles en el manejo de la crisis adrenal que el succinato de hidrocortisona.

COMO ADMINISTRAR UNA INYECCION DE HIDROCORTISONA	
<p><b>Paso 1.</b></p> <p>Lavarse las manos y ensamblar el frasco:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Solu-Cortef</i></li><li>• <i>Acto-vial</i></li><li>• Jeringa con aguja hipodérmica</li><li>• Algodón o toalla con alcohol</li></ul>	

<p><b>Paso 2.</b></p> <p>Mezcle el polvo con el agua y agite. Si utiliza Solu-Cortef presione hacia abajo la parte superior del envase. Esto liberará el tapón y permitirá que el diluyente (líquido) que se encuentra en la cámara superior se ponga en contacto con el polvo que se encuentra en la cámara inferior</p>	
---	--

	<p><b>Paso 3.</b></p> <p>Quite la protección de la parte superior, previa limpieza con alcohol. Inserte la aguja en el frasco y ponga el frasco hacia abajo.</p>
---	--



#### **CUANDO IR A LA SALA DE EMERGENCIAS DE UN HOSPITAL**

Cuando un paciente persiste con vómitos o se siente muy enfermo, a pesar de haberse aplicado una inyección de hidrocortisona es necesario que acuda a un hospital para evaluar la necesidad de administrar líquidos y medicamentos por vía intravenosa y así asegurar que recibe la cantidad necesaria de glucocorticoides, agua y sodio.

*Si no está seguro de que debe hacerse, comuníquese por teléfono con su médico, y si no lo localice, vaya de inmediato a la Sala de Emergencias de un Hospital.*

#### **Qué esperar en el hospital**

Debido a la que la HSC no es un padecimiento frecuente, es posible que el personal de la sala de emergencias tenga muy poca experiencia en el manejo de una crisis adrenal. Por lo tanto, una vez que se encuentre en el hospital trata de contactar a su Endocrinólogo Pediátrico o en su defecto a su Pediatra. Asegurar una atención adecuada es más fácil si se cuenta con indicaciones por escrito de su médico (lo que debe solicitarle en sus consultas rutinarias de revisión), o si el médico pudo ponerse en contacto telefónico con el personal médico de la sala de urgencias, antes o al momento del ingreso del paciente.



Al ingresar a la sala de urgencias es necesario que Ud. señale de manera enfática que se requiere atención de inmediato y que se debe aplicar hidrocortisona en el muy corto plazo. Si existe algún problema para ello, aplique una segunda dosis de hidrocortisona por vía intramuscular en un máximo de seis horas después de la primera aplicación que realizó en la casa.

En niños menores de 7.5 k, se deben aplicar 50 mg de hidrocortisona, en aquellos con peso mayor se requieren 100 mg y cuando el peso es superior a 75kg se recomiendan 200 mg. Aún cuando se haya puesto una inyección de hidrocortisona en la casa, es conveniente aplicar otra al momento del ingreso a la sala de urgencias, ante la posibilidad de que la que se aplicó en la casa haya sido mal aplicada o que hubiera superado su fecha de expiración. Una dosis doble no causa ningún problema.

Si existe deshidratación, se debe aplicar solución salina normal (0.9% de NaCL) a dosis de 20-30 ml/kg para pasar en los siguientes treinta minutos y garantizar que se restaure un volumen normal de sangre. Esta dosis puede ser repetida en la siguiente media hora si se considera necesario. Una vez estabilizado el paciente se debe continuar aplicando soluciones intravenosas (preferentemente las preparaciones que contienen glucosa al 5% y solución salina (en una combinación de dos tercios y un tercio, respectivamente) a dosis de 1,500 a 3,000 ml/m<sup>2</sup>/día.

Si el paciente tiene un estado crítico (presión arterial baja y fiebre elevada) se debe continuar aplicando hidrocortisona por vía intravenosa a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada cuatro a seis horas, durante las siguientes 24 horas, y si ha mejorado (presión arterial normal y temperatura inferior a 38.3°C), es suficiente con administrar 50 mg/m<sup>2</sup>/día después de la aplicación inicial.

Algunos pacientes pueden egresar de urgencias en seis a doce horas, pero otros necesitan permanecer en el hospital por uno o dos días. En cualquier caso es indispensable constatar que antes de ser egresado no existe deshidratación ni vómitos y que se tolera la ingesta de líquidos por vía oral.

<b>DOSIS DE ESTRES EN EL HOSPITAL</b>		
<b>TRATAMIENTO</b>	<b>DOSIS INICIAL</b>	<b>DOSIS SIGUIENTES</b>
<b>Hidrocortisona</b>	< 25 k: 50 mg > 25 k: 100 mg > 50 k: 200 mg	100 mg/m <sup>2</sup> /día Administrar cada 6 horas
<b>Líquidos intravenosos</b>	20-30 ml/kg de solución fisiológica (0.9% NaCl) para pasar en una hora; Puede requerirse una segunda dosis	Solución con glucosa al 5% y salina ½ normal (D5, ½ NS) 1500-3000 mg/m <sup>2</sup> /día
<p>&lt;: menor a: &gt;: mayor a.  <i>Todos las indicaciones son para administración intravenosa (IV)</i></p>		

### **DOSIS DE ESTRES DURANTE CIRUGÍAS**

En un sujeto sin HSC, una cirugía produce un aumento de más de cinco veces en los niveles de cortisol, y por lo tanto todos los pacientes con HSC que son sometidos a cirugía con anestesia general requieren una dosis de estrés.

La primera aplicación de hidrocortisona por vía intravenosa debe hacerse cuando el paciente es llevado a quirófano o cuando muy tarde en cuanto se ha aplicado la anestesia general, antes de iniciar el procedimiento quirúrgico, y a partir de este momento se sugiere administrar cada dos a cuatro horas hasta que termine la cirugía, y posterior a ello cada cuatro a seis horas hasta que se inicie la vía oral.

Cuando se permita el consumo de bebidas, se debe dar una dosis triple de emergencia durante uno a dos días y después la dosis doble de emergencia durante otros tres a cuatro días.

Si existe fiebre o vómitos después de la cirugía, o no se tolera la vía oral es necesario continuar administrando una dosis de estrés hasta que se resuelvan estas complicaciones.

<b>DOSIS DE ESTRES EN NIÑOS QUE REQUIEREN CIRUGIA**</b>			
<i>Adaptado de J. Schnitzer and P.K. Donahoe. "Surgical Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia." Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 30(143), 2001.</i>			
<b>Momento</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Dosis *</b>	<b>Vía de administración</b>
Inmediatamente antes de iniciar la cirugía	<b>Acetato de cortisona (Microcristales)</b>	25 mg	subcutánea
Durante la cirugía. (entre la anestesia y el inicio de soluciones intravenosas)	Hidrocortisona	50 mg	Intravenosa en bolo
Las primeras 24 horas después de la cirugía	Hidrocortisona	50 mg	Intravenosa o intramuscular cada 6 horas
Más de 24 horas después de la cirugía	Hidrocortisona; Fludrocortisona	Reiniciar medicamentos por vía oral	Oral
*Para niños mayores la dosis se calcula en base al peso.			

## **IDENTIFICACION DEL PACIENTE**

En niños pequeños que están enfermos o heridos y que no son capaces de hablar para expresar que tan mal se sienten, o bien en niños mayores que están muy enfermos o inconcientes, o cuando los padres están ausentes o accidentados, es necesario que el paciente con HSC pueda ser identificado como portador de la enfermedad.

### **Identificadores de alerta médica**

Es conveniente que todo paciente con HSC porte una placa metálica (brazalete o collar en mayores de cuatro años y pulsera a nivel de los tobillos en menores de esta edad) que lo identifique como portador de

la enfermedad al recibir primeros auxilios o ser admitido en la sala de emergencias de un hospital.

Los padres deben alentar el uso permanente de esta identificación independientemente de la actividad física que se pueda realizar. En la placa debe estar escrita la leyenda “**Insuficiencia adrenal – se requiere tratamiento con cortisol**”

Si bien se pueden mandar hacer en cualquier parte y hay una gran cantidad de compañías que producen placas metálicas de alerta médica, en Estados Unidos de Norteamérica *MedicAlert* (una organización sin búsqueda de lucro), además de fabricar los identificadores, agrega un número telefónico en el cual se puede identificar de que paciente se trata y personal médico calificado indica que tipo de tratamiento se requiere en caso de emergencia para cada paciente en lo particular así como el nombre, dirección y teléfono de los padres y del médico del paciente y si existe alergia a alguna sustancia o medicamento, lo que es muy útil cuando el personal de la sala de emergencias o quien presta los primeros auxilios no tiene experiencia en el manejo de un paciente con HSC en estado crítico. Para mantener al paciente en su base de datos, *MedicAlert* cobra una pequeña cantidad de dinero como membresía anual.

### **Informar a otros sobre la HSC**

Todos los que están a cargo de vigilar a un niño con HSC deben tener información sobre las necesidades de proveer un cuidado adecuado, incluyendo personal de la escuela y de guarderías, personal de clubes deportivos o centros de entrenamiento deportivo, familiares que cuidan al niño de manera permanente o transitoria y en su caso, cónyuges o parejas, hijos, compañeros de trabajo y amigos.

### ***El niño con HSC***

Todos los niños con HSC deben saber que padecen una condición que los hace tener dificultades para tolerar por sí mismos enfermedades y situaciones de estrés.

Desde pequeños deben ser alentados para informar sobre la HSC a sus profesores, a la enfermera de la escuela y a otros adultos que puedan hacerse cargo de ellos, así como de la importancia de comunicar de inmediato a alguien capacitado cuando se sienten mal, tienen fiebre, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, o simplemente se sienten raros.

Conforme el niño crece y mejora su capacidad de comunicación debe saber otros aspectos relevantes de su enfermedad así como el nombre de los medicamentos que toma regularmente y niños mayores pero sobre todo adolescentes (que pueden emprender viajes solos o acudir sin

compañía de adultos a fiestas y reuniones fuera de su casa), es indispensable que sepan inyectarse hidrocortisona por sí mismos.

Debido a que la HSC es una condición que no se cura y que requerirá tratamiento de por vida, es necesario que la responsabilidad de su cuidado se vaya transmitiendo de manera paulatina de los padres al niño, y por lo tanto es aconsejable que desde pequeños los niños vayan recibiendo información que con capaces de comprender y manejar.

Se pueden utilizar libros, enciclopedias o páginas electrónicas para irle mostrando poco a poco desde las partes básicas que componen el cuerpo y la localización de las adrenales, hasta el total de los conocimientos, habilidades y destrezas que se requieren para mantener un buen estado de salud, un control metabólico adecuado y la identificación y manejo de situaciones que lo ponen en riesgo de presentar una crisis adrenal.

Por lo tanto los padres se deben poner de acuerdo en qué deben ir explicando y cómo hacerlo, y se debe alentar a los niños a que pregunten todas sus dudas, y tener citas con el Endocrinólogo Pediátrico, sin el niño, para asegurarse de que se poseen los conocimientos adecuados para contestarle al niño y para resolver sus propias dudas e inquietudes, pero además propiciar que el niño pueda platicar con su médico con total libertad de expresión, ya sea en citas a las que acude acompañado por uno o ambos padres, o incluso en citas a las que se reúnen sólo él y su médico.

### *La escuela y otros centros de cuidado infantil*

Los profesores del niño y el personal de salud que atiende a los niños en la escuela deben saber que el niño tiene HSC y de que existe riesgo de colapso circulatorio durante enfermedades y traumatismos severos.

Es aconsejable que los padres se reúnan con el personal de la escuela cada año para informar y revisar los cuidados que se tienen que tener si el niño se enferma o accidenta en la escuela. Así mismo es indispensables que el personal de la escuela entienda cuando es necesario contactar a los padres y cómo hacerlo, qué hacer si el niño presenta fiebre o sufre un accidente o cuando debe llamarse a un servicio de emergencias o incluso trasladarlo a una sala de emergencias, y que tenga por lo menos una inyección de hidrocortisona si se requiere aplicar una dosis de emergencia.

Además de la información verbal, es conveniente que los padres provean al personal de la escuela de instrucciones por escrito (un modelo de carta para ser entregada en la escuela se muestra en el apéndice de este libro).



**DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

◆ *¿Si mi niño no tiene una forma perdedora de sal, debo preocuparme de que puede presentar una crisis adrenal?*

Sí. Las mismas guías de dosis de estrés son aplicables para todos los pacientes con HSC, independientemente de su severidad.

◆ *¿Qué tan rápido se puede desarrollar una crisis adrenal?*

Es variable. Una crisis adrenal puede presentarse en pocas horas cuando el paciente tiene una enfermedad intercurrente en algunos niños, pero en otros una enfermedad de intensidad similar puede tardar varios días en desencadenar una crisis adrenal o simplemente no causarla. Sin embargo, para evitar riesgos innecesarios, es aconsejable iniciar la administración de la dosis de estrés en cuanto sea evidente que existe fiebre y/o una enfermedad intercurrente.

◆ *¿Cómo puedo saber si mi hijo está letárgico o simplemente tiene sueño?*

A veces es difícil distinguir entre letargia y sueño normal, particularmente en niños pequeños que suelen dormir varias horas durante el día, pero siempre es útil buscar otros datos de enfermedad como labios secos, falta de orina, llanto débil, dificultad para caminar, etc. Si un niño simplemente está dormido en general es fácil despertarlo, mientras que si no responde a la voz o al tacto es necesario que se inicie un tratamiento de emergencia con hidrocortisona intramuscular y se acuda de inmediato a recibir atención médica.

◆ *Si mi niño presenta una enfermedad pero ha estado tomando su medicamento de manera regular, puedo esperar hasta la hora en que le toca la siguiente dosis para empezar la dosis de emergencia doble o triple o lo tengo que hacer de inmediato?*

Dar el medicamento en el horario que le corresponde es importante en el manejo de todos los días, pero ante la presencia de una enfermedad es mucho más importante estar seguro de que el niño recibe una dosis de estrés adecuado para poder lidiar con el problema, y por lo tanto la dosis de estrés se debe administrar a la mayor brevedad posible.

◆ ***¿Debo inyectar yo la hidrocortisona o debo acudir a un centro de emergencias o a un médico para que lo haga?***

Si se tiene hidrocortisona para aplicación intramuscular en la casa, es mejor que lo haga Ud. de inmediato. No todas las ambulancias de emergencia tienen hidrocortisona y es probable que en una sala de emergencias no le permitan a Ud. aplicar el medicamento por reglamentación administrativa, aún cuando no tengan la hidrocortisona en ese momento y necesiten esperar a que se las envíen. Si su hijo está gravemente enfermo o severamente dañado, no debe retrasar la inyección de hidrocortisona.

◆ ***¿Qué tipo y de que tamaño o capacidad deben ser las jeringas y dónde puedo comprarlas?***

La jeringa debe tener la capacidad de poder aplicar todo el frasco de hidrocortisona en una sola inyección y la jeringa debe ser lo suficientemente larga para permitir la aplicación en el músculo. En general una jeringa de 3 ml con aguja del número 22 (2.5 a 5 cm de longitud) es suficiente para aplicar cualquier tipo de presentación de hidrocortisona.

Las jeringas con agujas hipodérmicas solo pueden comprarse con receta médica en muchos países, por lo que es necesario que se tenga una receta para las jeringas además de la receta para comprar la hidrocortisona para aplicación parenteral.

◆ ***En el envase de la hidrocortisona hay dos fechas diferentes, una se encuentra en el frasco de vidrio y otra en la caja ¿A cual le hago caso?***

Cuando no se especifica claramente la fecha de caducidad, por lo general la fecha que aparece en el frasco se refiere al momento en el que el medicamento expira de acuerdo al laboratorio que lo elaboró, y la de la caja corresponde a la fecha de caducidad de la prescripción y debe ser de máximo un año a partir de la fecha de venta. Debido a que la hidrocortisona para aplicación parenteral tiene una vida útil de varios años, se puede usar el medicamento hasta la fecha que está impresa en la botella, aún cuando la etiqueta o la fecha de la caja señalen una fecha de expiración menor.

◆ ***Dado que es mejor prevenir que lamentar, ¿Le debo administrar hidrocortisona ante cualquier enfermedad?***

En un niño con HSC cualquier enfermedad es potencialmente seria, pero también es importante considerar que un niño no necesita

recibir hidrocortisona parenteral en todas las ocasiones en las que está enfermo. Comente sus dudas con su médico.

♦ ***Cuando un niño es dado de alta en el hospital y es enviado a su casa, ¿Debe iniciar de inmediato con la dosis habitual de esteroides o la cantidad que recibió como tratamiento de estrés debe disminuirse de manera paulatina?***

En general es aconsejable mantener la dosis de estrés durante las siguientes 24 horas después de haber egresado del hospital, aunque su aspecto sea saludable y él se sienta bien.

♦ ***¿La dosis de fludrocortisona (Florinef®) también debe aumentarse durante las enfermedades?***

No. La dosis habitual permite que el cuerpo mantenga una concentración adecuada de sodio tanto en salud como en enfermedad, pero debe asegurarse que el paciente recibe una cantidad adecuada de líquidos y de alimentos ricos en sal (galletas saladas) para minimizar el riesgo de deshidratación.

♦ ***¿Le debo aplicar la vacuna contra la influenza cada año?***

Sí. Debido a las dificultades para tolerar una enfermedad en niños con HSC, es recomendado que reciba la vacuna de influenza cada año.

♦ ***¿Qué hay con respecto a la vacuna contra varicela?***

En la actualidad todos los niños deben ser vacunados contra varicela y es muy raro que después de haber recibido la vacuna se presente la enfermedad.

♦ ***Si mi hijo ha estado enfermo y al darle la dosis de estrés durante varios días me acabé mi dotación de medicamentos ¿Qué tengo que hacer?***

Hable con su médico y pídale una nueva receta. Debe estar segura que siempre tiene suficiente medicamento para mantener el tratamiento sin suspensión alguna y a la dosis necesaria.



♦ ***Si mi hijo no quiere usar su pulsera o collar identificador para no llamar la atención, ¿Sería recomendable grabar el mensaje en otra parte, como por ejemplo la parte posterior de su reloj o por dentro de su anillo?***

Los símbolos de *MedicAlert* son reconocidos por cualquier profesional de la salud. Si las instrucciones están “escondidas o enmascaradas pueden no ser reconocidas en los servicios de emergencia o por el personal del hospital, lo que va en contra del objetivo de usar un identificador de alerta médica. Si el niño se siente incómodo al usar un brazalete o una pulsera, puede hablar con él para convencerlo de utilizar un collar, que es más fácil de esconder dentro de la ropa, pero que será fácilmente localizado e identificado por cualquier persona que lo atienda en una emergencia médica.

♦ ***Qué es el plan 504 de los Estados Unidos de Norteamérica? ¿Mi hijo tiene derecho a él?***

El plan 504 se refiere a la sección 504 del Acta de Rehabilitación de 1973, una Ley Federal que pretende proteger los derechos de niños con discapacidad en las escuelas públicas. Sin embargo la definición de discapacidad es muy general, por lo que algunas escuelas pueden interpretarla de manera que su hijo quede incluido en esta condición, mientras que otras pueden no reconocerlo como discapacitado.

Si un niño es reconocido como discapacitado la escuela tiene la obligación de elaborar un plan por escrito que le permita satisfacer sus necesidades especiales, lo que requiere un esfuerzo común entre los padres y la administración de la escuela, y el plan debe ser revisado y actualizado cada año.

Ya sea que su hijo sea designado como merecedor de los beneficios del plan 504 o no, Ud. debe reunirse cada año con los representantes de la escuela para revisar las necesidades de atención en caso de urgencia. En el apéndice de este libro se incluye un ejemplo de carta con instrucciones generales básicas y específicas en caso de emergencia, así como una copia de la sección 504 del Acta de Rehabilitación de 1973.

♦ ***Si hacemos un viaje largo (en avión o en barco), ¿Para que debo estar preparada?***

Asegúrese de llevar varios frascos de hidrocortisona para aplicación intramuscular, así suficientes jeringas, agujas y toallas alcoholadas, así como una cantidad extra de medicamento para administrar

por vía oral. También es conveniente llevar medicamentos para controlar la fiebre (acetaminofén o ibuprofeno), medicamentos para el mareo y suero para hidratación oral.

En general el personal médico de un crucero no tiene experiencia en el tratamiento de un niño con HSC, y por lo tanto es conveniente llevar una carta de su médico sobre el manejo en caso de emergencia.

Si va a permanecer en otra ciudad o país por algunos días, también es conveniente preguntarle a su médico si conoce algún servicio de emergencia o a un especialista en esa localidad.

Si bien siempre se debe estar preparado para poder resolver una emergencia, especialmente cuando se aleja de su lugar de residencia, esto no es razón para cancelar viajes a lugares distantes, y lo más probable es que su hijo se encuentre sano durante todo el viaje.

◆ ***¿Qué debo hacer si al pasar el puesto de revisión de un aeropuerto o de un Puerto marino, el personal de seguridad no me deja pasar las agujas hipodérmicas ni las jeringas?***

En general no hay problema para que les permitan pasar un estuche de emergencia, pero siempre es conveniente llevar una carta del médico en la que explique la necesidad de viajar dentro de aviones o barcos con el o los medicamentos, las jeringas y las agujas.

Un ejemplo de ésta carta se incluye en el apéndice de este libro.

◆ ***¿Qué debo hacer si mi hijo se encuentra en un “retiro” en la escuela? ¿Cómo puede tener acceso a su medicamento?***

El personal médico generalmente estará presente por lo que es posible que tenga acceso a su medicamento. Por otro lado es importante recordar que a menos que se encuentre gravemente enfermo, no está en peligro inmediato aún cuando no pueda tomar algunas dosis de su medicamento.

◆ ***¿Es posible utilizar supositorios con hidrocortisona en vez de aplicarla mediante inyección intramuscular?***

En general los supositorios no son recomendables porque contienen una cantidad baja de hidrocortisona (25 mg), los efectos terapéuticos tardan mucho más en producirse que con una inyección intramuscular y no se pueden utilizar en un niño con diarrea.

Aunque debe platicarlo con su médico, quizá solo es aceptable el uso de hidrocortisona cuando no hay ninguna otra posibilidad de tratamiento.

◆ *¿Qué debe contener un estuche de emergencias?*

Debe haber hidrocortisona para aplicación parenteral, agujas, jeringas, gazas alcoholadas, instrucciones sobre la forma y cantidad en que se deba administrar la hidrocortisona, copias de una carta de emergencia, el nombre y teléfono de su médico. El estuche debe ser impermeable, sólido, resistente y fácil de transportar.

Recuerde que la hidrocortisona parenteral debe permanecer a la temperatura ambiental media, pero no debe ser expuesta a calor o frío extremos y por lo tanto no debe dejarse en la guantera del automóvil.

# 10

## *Corrección quirúrgica en niñas con Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

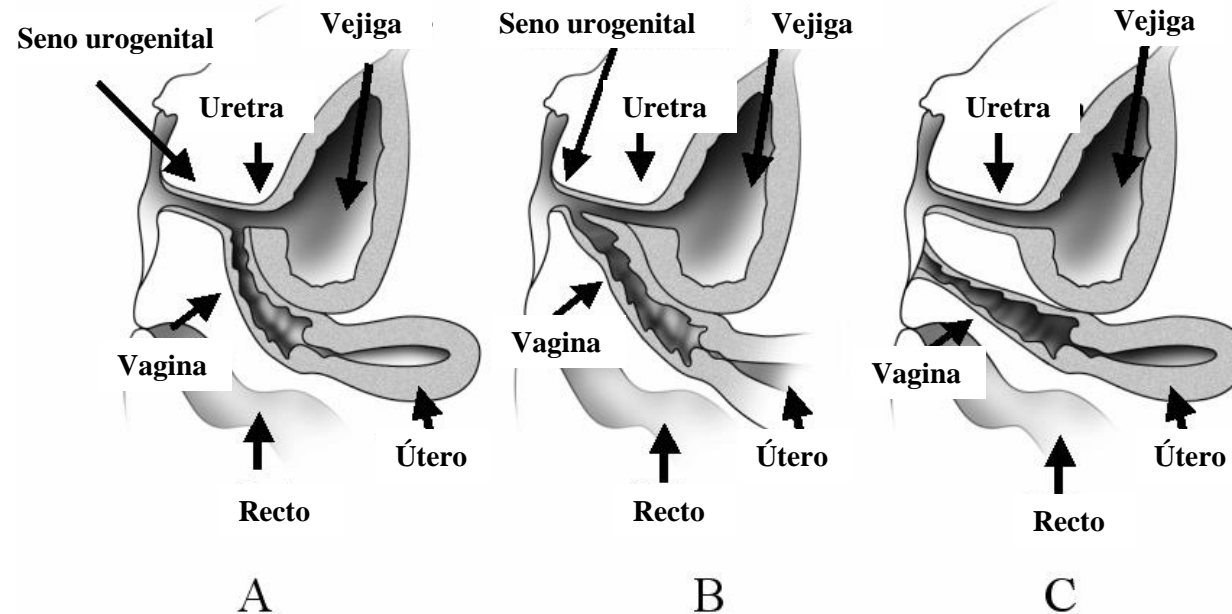
---

*Dix P. Poppas, M.D. y Rosalia Misseri, M.D.  
Institute for Pediatric Urology  
Children's Hospital of New York Presbyterian  
Weill Medical College of Cornell University*

*Muchas niñas con HSC presentan desde el nacimiento genitales con aspecto similar a los de los varones por lo que los padres se enfrentan con la necesidad de que se tiene que realizar una o más cirugías correctivas.*

*Si bien algunos Cirujanos recomiendan la corrección quirúrgica desde que la niña es pequeña, otros consideran que debe esperarse hasta que la paciente alcance una edad suficiente para que pueda dar su consentimiento.*

*En este capítulo se revisan los aspectos quirúrgicos de la corrección de los genitales de niñas con HSC. El objetivo no es examinar las controversias que existen sobre la plastía genital, sino presentar los riesgos y los beneficios del tratamiento quirúrgico, ya que si los padres entienden lo que implica la cirugía y cuáles son sus objetivos, se encuentran en mejores condiciones de entender las opciones y oportunidades que existen para sus hijas.*



- A. **Confluencia alta de la vagina:** La vagina se conecta con la uretra cerca de la vejiga
- B. **Confluencia baja de la vagina:** La vagina se conecta con el final de la uretra, lejos de la vejiga
- C. **Anatomía normal:** La vagina y la uretra desembocan por separado en el periné

**PROBLEMAS DE LOS GENITALES EXTERNOS  
Y DEL SISTEMA URINARIO EN NIÑAS CON HSC.**

**LA HSC** generalmente se acompaña de grados variables de virilización de los genitales femeninos. Cuando esto ocurre, los sistemas urinario y reproductivo se unen, y entre más se fusionen, mayor dificultad existe para que las niñas tengan una función urinaria, reproductiva y sexual normal.

A pesar de estar virilizadas, las niñas con HSC tienen la capacidad para desarrollar una función normal. En los últimos diez años se han producido grandes avances en la comprensión de la anatomía de los genitales de estas pacientes, lo que ha ocasionado avances considerables en las técnicas quirúrgicas que se utilizan para ayudar a mejorar la función y los aspectos cosméticos, de tal manera que los resultados de la corrección quirúrgica incluyen la preservación de la sensibilidad genital y por lo tanto el potencial para alcanzar orgasmos.

### **GÉNERO FEMENINO**

El exceso de andrógenos en la etapa fetal de una mujer, ocasiona que el clítoris, los labios y la vagina se desarrollen anormalmente, pero no afecta la formación de ovarios, trompas de Falopio, cérvix ni útero, y por lo tanto aunque las niñas con HSC pueden presentar desde el nacimiento unos genitales cuyo aspecto es muy similar al de los varones, tienen dos cromosomas X y los órganos sexuales internos son totalmente femeninos.

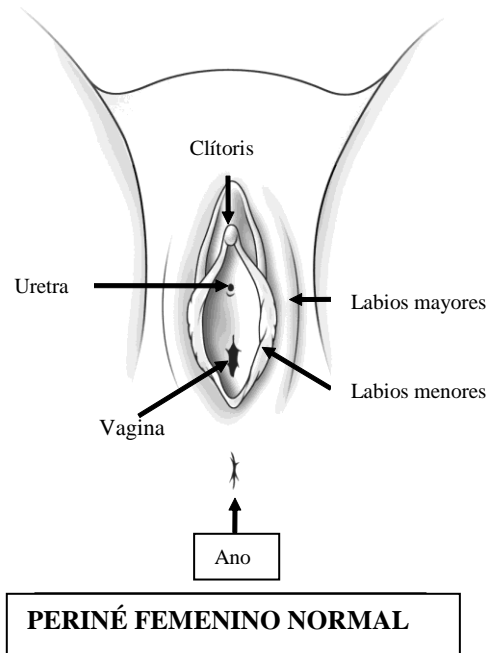
Si no se realiza una cirugía correctiva, esta virilización produce problemas para la micción, para la menstruación y para las relaciones sexuales, pero cuando estas niñas mantienen un tratamiento médico adecuado son susceptibles de correcciones quirúrgicas que permiten la separación de las vías urinarias y de la vagina de manera adecuada.

Si bien la cirugía correctiva aún conlleva algunas complicaciones, la mayoría de los médicos está de acuerdo en que estas niñas deben ser evaluadas por un Urologo Pediátrico en los primeros meses de vida, tanto para definir la o las opciones quirúrgicas más adecuadas en cada caso, como para plantear a los padres los riesgos y beneficios de la corrección quirúrgica, de tal manera que puedan entender los objetivos de la cirugía y conozcan las opciones que existen para sus hijas.

### **PROBLEMAS ANATÓMICOS EN NIÑAS CON HSC**

Las niñas con HSC presentan un rango amplio de problemas en las vías urinarias y genitales que incluyen grados variables de crecimiento del clítoris, fusión de los labios mayores con ausencia de labios menores y formación de un seno urogenital (SUG). El SUG se refiere al conducto que

se forma cuando se unen la uretra con la vagina antes de desembocar en el periné.



De manera característica, la vagina y la uretra son dos estructuras distintas que desembocan en forma separada dentro del periné (el área entre el ano y los genitales externos). Sin embargo, cuando existe un seno urogenital, la vagina y la uretra se unen en algún punto para formar una estructura única que desemboca como una sola estructura en el periné.

Cuando la virilización es muy severa, la unión de la uretra y la vagina se produce cerca de la vejiga y lejos del periné, lo que se conoce como “confluencia alta de la vagina y la uretra”; cuando la virilización es menos severa la unión de la vagina y la uretra se produce cerca del periné y lejos de la vagina, condición a la que se le denomina “confluencia baja (o distal) de la vagina y la uretra”. El ano por lo general se encuentra en una localización normal en las niñas con HSC.

Si bien se han hecho muchas propuestas para clasificar estas alteraciones del sistema urogenital, la más frecuente usada es la escala de Prader (ver también el capítulo 4), en el que los grados 3, 4 y 5 corresponden a una confluencia alta y el grado 2 a una confluencia baja. El grado 1 se refiere a que sólo existe un crecimiento moderado del clítoris pero no hay formación de seno urogenital y por lo tanto la uretra y la vagina desembocan como dos estructuras independientes en el periné.

<b>COMPARACIÓN DE LOS GRADOS DE PRADER</b>			
<b>Grado de Prader</b>	<b>Clítoris</b>	<b>Labios mayores</b>	<b>Seno urogenital (evaluado mediante ultrasonido)</b>
<b>1</b>	Alargado	Normal	No es necesario un ultrasonido, la vagina y la uretra desembocan por separado en el periné
<b>2</b>	Más alargado	Parcialmente fusionados	Existe una confluencia baja entre la vagina y la uretra
<b>3</b>	Aumento significativo de la longitud	Completamente fusionados	Confluencia media entre la vagina y la uretra y desembocan juntas en el periné.
<b>4</b>	Muy alargado, con apariencia de un pene pequeño	Completamente fusionados, con aspecto de escroto aunque menos pigmentado y rugoso.	Confluencia alta entre vagina y uretra; la vagina y la uretra comparten la misma desembocadura en la base del falo
<b>5</b>	Indistinguible de un pene normal	Indistinguible de un escroto normal	Confluencia alta entre vagina y uretra y ambas desembocan juntas en la punta del falo.



## **EL URÓLOGO PEDIÁTRICO**

Si una niña nace con alteraciones genitales, debe ser referida a un especialista llamado Urólogo Pediátrico, que está especializado en la anatomía y función de los tractos urinario y genital de los niños.

### **Qué esperar en la primera consulta**

La primera consulta sirve para que el Urólogo Pediátrico realice una evaluación minuciosa de la historia prenatal y postnatal de la niña, incluyendo los medicamentos que toma en ese momento, los resultados de laboratorio y la necesidad de realizar otros estudios de rayos X. Por ello sería útil que antes de la consulta el Urólogo Pediátrico pudiera platicar con el Pediatra y el Endocrinólogo Pediátrico, de tal manera que tenga una idea clara del modo en que se corroboró el diagnóstico y del historial médico de la niña.

Los padres deben exponer sus expectativas y las razones por las que están solicitando la consulta, y deben asegurarse que el Urólogo entienda sus temores, pues todo ello permitirá un mejor diálogo en las siguientes consultas.

Se debe realizar un examen físico en el que consignarán la talla, el peso, la apariencia general, y se buscarán signos de sobre tratamiento como cara redonda (de luna llena), grasa en la parte posterior de la espalda a la altura del cuello (jiba de búfalo), estrías abdominales y otros, ya que en un paciente con sobredosis de glucocorticoides las heridas tienden a cicatrizar más lento y están más propensos a sufrir infecciones, por lo que no son buenos candidatos a una cirugía en el corto plazo, y se debe esperar el tiempo necesario hasta que los efectos del sobre tratamiento se corrijan.

Es particularmente importante la valoración de las características genitales, como la apariencia externa, con especial atención en el tamaño, forma y consistencia del clítoris, así como en la coloración, grado de fusión, presencia de escrotalización y relación con el clítoris de los labios mayores o pliegues labio-escrotales. Después se intentará separar los labios mayores para poder determinar el sitio de desembocadura de la uretra y de la vagina o las características del seno urogenital si ambos comparten una misma desembocadura, y finalmente las características del introito vaginal y del ano.

### **Estudios necesarios**

Antes de la primera visita al Urólogo es conveniente realizar algunos estudios de rayos X, pero si no se han hecho, el especialista le solicitará los

que considera útiles para terminar de conocer las características que lo orienten a establecer un plan terapéutico adecuado.

Los estudios que deben realizarse en todos los pacientes incluyen un ultrasonido de abdomen y pelvis para definir las características de los riñones, la vejiga, el útero, los ovarios y las glándulas adrenales, así como un estudio radiológico con medio de contraste, conocido como “genitograma” y que permitirá ver las características de la vagina, la uretra, la vejiga y el seno urogenital, para lo cual será necesario introducir una sonda estéril en la desembocadura del seno urogenital, a través de la cual se pasará un medio de líquido (medio de contraste).

Con la combinación de la exploración física, el ultrasonido y el genitograma, se podrá establecer un plan de acciones quirúrgicas específicas para la niña, pues cada paciente tiene un grado diferente de virilización que requiere detalles quirúrgicos particulares.

### **Discusión de las opciones de tratamiento**

Una vez que la exploración física y los estudios se han realizado, los hallazgos deben ser discutidos con el Urólogo para definir si se requiere una corrección quirúrgica, y en su caso, cuales son los beneficios esperados así como los riesgos y las complicaciones que esto conllevaría.

Se pueden plantear los pros y los contras de realizar la cirugía desde los primeros meses de la vida o de esperar hasta una edad más avanzada, y siempre es recomendable comentar que pasaría si **NO** se realiza ninguna corrección quirúrgica.

### **PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

Las correcciones quirúrgicas más sencillas son la clitoroplastia, la labioplastia y la vaginoplastia. Para la vaginoplastia se han descrito varias técnicas quirúrgicas, dependiendo de las características anatómicas de la niña, y será la experiencia del Urólogo lo que defina en parte cual es la más adecuada, pero en general, entre mayor es la virilización, más complicada será la reparación quirúrgica.

#### **Clitoroplastia**

La clitoroplastia (también conocida como reducción de la longitud del clítoris) se refiere a una cirugía realizada sobre el clítoris para disminuir su tamaño, preservando su sensibilidad, por lo que no debe considerarse sólo una cirugía estética.

En el pasado se realizaba simplemente la remoción total del clítoris (clitrectomía), pero en la actualidad se considera que este tipo de

cirugías debe estar *COMPLETAMENTE PROHIBIDA*. Otra posibilidad quirúrgica que ya tampoco se recomienda es la “recesión del clítoris” en la que simplemente se intentaba mover el clítoris para situar su base por detrás del pubis, lo que generalmente terminaba produciendo dolor cada vez que existía estimulación sexual.

En la actualidad los objetivos de la clitoroplastía son mantener el clítoris en su localización natural y garantizar la normalidad en el aporte de sangre y en las terminaciones nerviosas, preservando así la función sexual y la sensibilidad, ya que si bien los cuerpos cavernosos, responsables de la erección del clítoris, son parcialmente removidos, se respeta la parte distal del clítoris, el paquete de nervios y la irrigación del mismo. También se pretende que el aspecto del clítoris sea completamente normal.

### **Labioplastía**

El objetivo de esta cirugía es separar los labios mayores (si estos presentan una fusión parcial o completa), así como formar los labios menores (que muy frecuentemente se encuentran ausentes). Para formar los labios menores se utiliza la piel sobrante de la clitoroplastía. Si los labios mayores estaban fusionados, no sólo se separan, sino que se sitúa su parte dorsal (la más cercana al ano), por debajo de la nueva vagina y de la nueva apertura de la uretra. Por lo tanto la corrección quirúrgica de los labios mayores se tiene que realizar en la misma cirugía que la clitoroplastía y la vaginoplastía.

### **Vaginoplastía**

El objetivo de esta cirugía es crear una vagina que permita la penetración sexual, la menstruación normal y la función urinaria.

Hay diferentes técnicas quirúrgicas y la mejor de ellas se tiene que decidir en función de la existencia y altura del seno urogenital.

#### ***Vaginoplastía por recorte o retroceso***

Está indicada cuando sólo hay fusión labio-escrotal pero no seno urogenital, lo que se observa en pacientes con virilización moderada.

#### ***Vaginoplastía por colgajo***

Se usa cuando hay una confluencia baja de la uretra y de la vagina, mediante un corte en U de la piel del periné, que es reorientada hacia donde se localiza el seno urogenital, el cual se abre hasta lograr una vagina

de longitud normal, colocando el colgajo de piel de tal manera que constituya la pared posterior de la vagina.

### ***Movilización urogenital total***

Mediante este procedimiento, todo el seno urogenital es removido a través del periné, y está indicado en niñas con confluencia alta o media entre la uretra y la vagina.

Además de su objetivo funcional (separar la desembocadura de la uretra de la de la vagina), tiene mejores resultados estéticos que técnicas quirúrgicas que se utilizaban antes y tiene menos riesgos de complicaciones postoperatorias, particularmente hay menos formación de “fistulas” (conexión anormal única o múltiple entre la vejiga y la piel, entre la vejiga y la vagina y/o entre la vagina y la piel), así como menor frecuencia de estenosis vaginal (estrechamiento del introito vaginal o del primer tercio del canal vaginal).

Más que separar la vagina de la uretra lo que se realiza es llevar ambas estructuras hacia el periné

### ***Vaginoplastia completa***

Está indicada cuando la confluencia entre vagina y uretra es muy alta, lo que se observa sólo en el 5% de las niñas con HSC.

La vagina se separa por completo del seno urogenital y el tejido remanente del seno urogenital se utiliza para alargar la uretra y situarla en la parte superior del introito vaginal (que corresponde a su localización anatómica normal). En algunas ocasiones se requiere un colgajo extra de piel para lograr que la vagina desemboque en el periné.

## **PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA**

La niña debe ingresar al hospital un día antes de la cirugía, ya que antes de iniciar la cirugía genital debe recibir antibióticos para prevenir las infecciones postquirúrgicas, y muchos Urólogos recomiendan que el además se realice un enema o un laxante para disminuir el contenido de materia fecal en el intestino.

Además necesita ser revisada por el Endocrinólogo Pediátrico para definir la cantidad de glucocorticoides que requiere para recibir dosis de estrés antes, durante y después de la cirugía y evitar que pueda desencadenarse una crisis adrenal (ver capítulo 9).

Inmediatamente después de que la niña es anestesiada, ya en la sala de operaciones, se realiza una cistoscopia y una vaginoscopia (visualización directa de la vejiga, la vagina y el seno urogenital mediante

un aparato llamado endoscopio), con la finalidad de determinar la longitud del seno urogenital, localizar la desembocadura de la vagina en el seno urogenital, el tamaño y posición de la vagina y la presencia de cuello uterino. Junto con el genitograma, los hallazgos endoscópicos ayudan a determinar el mejor abordaje quirúrgico para cada niña.

### **MOMENTO DE LA CIRUGÍA**

Hay diversas opiniones sobre la edad a la que debe hacerse la plastía genitourinaria. La mayoría consideran que la clitoroplastía debe hacerse en los primeros 6 meses de edad, ya que la anestesia es segura desde la etapa neonatal, pero las opiniones son diferentes sobre la edad a la que debe realizarse la labioplastía y la vaginoplastía.

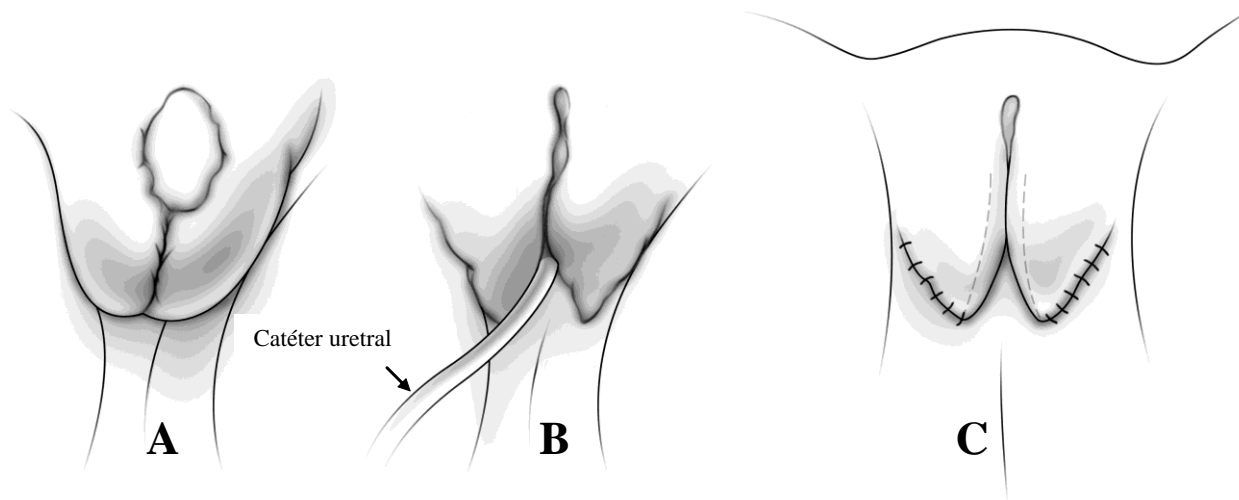
Algunos Cirujanos piensan que la clitoroplastía, vaginoplastía y labioplastía deben realizarse en el mismo tiempo quirúrgico, antes de los dos años de edad, sólo si la niña tiene una confluencia baja, en tanto que cuando la confluencia es alta, se puede realizar la clitoroplastía en los primeros meses de vida, pero la vaginoplastía y la labioplastía deben diferirse hasta que la paciente presenta desarrollo de pubertad, ya que es más frecuente observar estenosis de la uretra que requiere dilataciones vaginales e incluso otra cirugía cuando la vaginoplastía y la labioplastía se realizan antes de la pubertad.

Otros opinan que independientemente de la localización de la vagina se deben hacer los tres procedimientos juntos, y siempre antes de los dos años de edad, ya que:

Las niñas con seno urogenital tienen goteo urinario post-miccional como resultado de que fluye orina constantemente de la uretra a la vagina, de tal manera que cuando la paciente termina su micción y se pone de pie, escurre orina que estaba “depositada” en la vagina y moja su ropa interior, lo que favorece un irritación crónica, mala higiene e infecciones urinarias.

En algunas niñas este goteo post-miccional se confunde con incontinencia urinaria o con enuresis y si el diagnóstico no es oportuno y adecuada, terminan realizándose estudios radiológicos innecesarios.

Cuando la clitoroplastia, labioplastía y vaginoplastía se realizan al mismo tiempo y en los dos primeros años de vida, la piel que cubre al clítoris se puede utilizar para la vaginoplastía y la labioplastía, lo que no sólo produce una mejor sensibilidad y aspecto en la vida adulta, sino que hace que los tejidos del área genital sean más gruesos, tengan mejor flujo sanguíneo y la reparación vaginal sea más sencilla. En los menores de dos años los tejidos sanan más rápido y hacen menos cicatrices. Además la identificación como mujer es mucho más fácil si desde los dos o tres años de edad tiene genitales externos similares a los de otras niñas.



- A. Antes de la cirugía (pre-quirúrgico). Note la fusión de los labios mayores y el crecimiento del clítoris
- B. Inmediatamente después de la cirugía (post-quirúrgico inmediato). Catéter uretral temporal para drenar la orina
- C. Posterior a la cirugía (post-quirúrgico). Las suturas se eliminan dos a cuatro semanas después de la cirugía

**ÁREA GENITAL ANTES Y DESPUES DE LA CIRUGÍA**

## **RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA GENITAL**

Lo primero que se tiene que hacer en la toma de decisiones es encontrar a un Cirujano experimentado y con el que se puede establecer una comunicación abierta. Tener un buen Cirujano disminuye la posibilidad de que haya complicaciones. De hecho este hecho se enfatiza en el Consenso sobre HSC realizado en el año 2000 con la participación de Endocrinólogos Pediátricos de la Sociedad Norteamericana de Endocrinología Pediátrica “Lawson Wilkins” y de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y que recomienda que la cirugía “solo debe ser realizada en Centros con experiencia”, y más adelante define éstos como “sólo centros cuya experiencia mínima sea la cirugía de 3-4 casos por año”. Sin embargo en cada país suelen existir escasos hospitales que reúnan estas condiciones.

El Cirujano debe estar dispuesto a explicar a cada paciente, exactamente cuántas cirugías de este tipo realizada cada año y cuáles son sus resultados, así como a ponerlo en contacto con pacientes operados por él, y/o con sus padres, y con los que se puede dialogar en base a su experiencia.

### **Complicaciones Generales**

Todo Cirujano experimentado debe asegurarse de que el Endocrinólogo Pediátrico diseñe el programa de dosis de estrés, se asegura de que el día de la cirugía la paciente ingrese a quirófano ya habiendo recibido la dosis prequirúrgica de glucocorticoide, se pone de acuerdo con el anestesista y los ayudantes de la cirugía, para que cada dos a tres horas se pase una dosis durante la cirugía, y vigila que después de la cirugía se continúe manejando adecuadamente la dosis de estrés.

### **Sangrado**

En cualquier cirugía puede haber un sangrado importante que requiera transfundir sangre de manera urgente, pero en general durante la plastía genital suele perderse muy poca sangre y durante el postoperatorio casi no hay sangrado

### **Infección**

Aunque es raro que ocurra, pues el área genital tiene un aporte de sangre que lo evita, siempre se puede presentar una infección del área quirúrgica, sobre todo asociada al uso de esteroides que a dosis elevadas

disminuyen las defensas del cuerpo. Para prevenir una posible infección, siempre se administran antibióticos por vía oral e intramuscular, antes y después de la cirugía.

### **Estenosis vaginal**

Una vez que la vagina es situada quirúrgicamente en la localización deseada, su apertura se puede estrechar con el tiempo, y de hecho la estenosis vaginal es una complicación frecuente de cualquier vaginoplastia.

Algunos Cirujanos recomienda utilizar dilatadores tan pronto como se observan los primeros signos de estenosis, en tanto que otros señalan que no es necesario ningún procedimiento hasta que la paciente presente datos de pubertad, argumentando que en la infancia no es necesario el acceso vaginal y que la dilatación debe realizarse sólo después del primer sangrado menstrual (generalmente después de los 12 años de edad), ya que es un procedimiento molesto y a veces doloroso, que puede causar estrés psicológico cuando se realiza en niñas.

Si la estenosis es severa o evita la salida del sangrado menstrual, las dilataciones tienden a resolverlo, pero el uso del dilatador requiere una paciente madura y motivada, ya que frecuentemente se necesitan varios meses de uso para lograr los resultados deseados.

Si la estenosis es leve o moderada y no hay restricción para la eliminación del sangrado menstrual, la dilatación puede diferirse hasta que la mujer desee la corrección con fines de penetración sexual. En estas condiciones la corrección quirúrgica es fácil de realizar como un procedimiento ambulatorio.

### **Pérdida de la sensibilidad del clítoris**

La pérdida de la sensibilidad del clítoris es una de las mayores preocupaciones de la paciente, de su familia y del médico. Si bien hace dos décadas el éxito de la cirugía era muy malo (clitoretomía o recesión del clítoris), en la actualidad existen muchas posibilidades para lograr mantener la sensibilidad, y por lo tanto la posibilidad de organismo, ya que las técnicas quirúrgicas están enfocadas a preservar la sensibilidad y el aporte de sangre

Los estudios de seguimiento a largo plazo muestran resultados Buenos a excelentes, pero se requieren otros cinco a diez años para tener una valoración adecuada.



### **OPCIONES A CONSIDERAR**

La selección de un Cirujano experimentado es de vital importancia para el éxito de la cirugía, ya que la restauración es un proceso intrincado con posibilidad de tener complicaciones serias. Por ello los padres deben preguntarle cuantas veces ha realizado esta operación y cuáles han sido las complicaciones que presentan sus pacientes.

La decisión de realizar o no la corrección quirúrgica la debe tomar la familia, apoyada por el Pediatra, el Endocrinólogo Pediátrico, el personal de Psicología, los Genetistas e incluso el Urólogo (cuando este último no es el Cirujano que realizará la cirugía).

**DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

◆ ***¿Cuánto tiempo debe permanecer mi hija en el hospital para la cirugía?***

Generalmente se debe hospitalizar un día antes de la cirugía (para iniciar antibióticos y diseñar la dosis de estrés), y suele ser dada de alta tres días después de la cirugía.

◆ ***¿Podrá orinar normalmente después de la cirugía?***

La mayoría de las veces pueden orinar sin ninguna dificultad, por lo que egresan sin catéter ni sondas.

◆ ***¿Se necesita algo especial en el cuidado de la herida o requerirá pañales después de la cirugía?***

El cuidado de los genitales y el uso de pañales normales es todo lo que se requiere. No es necesario cambiar vendajes y muchas veces ni siquiera existen. Hasta que el Cirujano se los indique, se debe evitar actividades que presionen el periné, como montar en bicicleta, sillas de tijera o juguetes montables.

◆ ***¿Cuándo y con qué frecuencia se necesita regresar a consulta con el Urólogo?***

La mayoría solicita una revisión una semana después de la cirugía para evaluar el grado de curación de la herida. Después de eso, las consultas suelen ser anuales durante tres años y luego en el momento de la primera menstruación, aunque algunos Urólogos prefieren una revisión anual durante toda la infancia y pubertad, lo cual puede ayudar a la niña a plantear sus dudas y lograr una respuesta adecuada.

◆ ***¿Es posible que una niña con HSC regle normalmente, sin cirugía?***

Esto depende del grado de virilización, ya que entre mayor sea este y más alta la confluencia entre uretra y vagina, la menstruación será más difícil, sin embargo, si la apertura vaginal es estrecha, independientemente del punto de unión con la uretras, la menstruación será limitada.

◆ *¿Podrá embarazarse normalmente y tener partos vaginales?*

Si la corrección ha sido exitosa, se podrá concebir normalmente y llevar a término el embarazo, sin embargo no se recomienda el parto vaginal cuando se requirió cirugía correctiva, por lo que Ginecólogo debe saber que tendrá que realizar una cesárea.

◆ *¿Cuántas cirugías debe haber realizado un Cirujano para considerarlo como experto?*

Es difícil señalar un número exacto, pero un Cirujano se considera experto así mismo, cuando ha realizado por lo menos 20 cirugías, lo que a un promedio de tres cirugías por año representa casi siete años. En general, entre más experimentado sea el Cirujano, mejor será el resultado, pero también es importante el seguimiento que haya hecho de los pacientes previos, para que haya podido determinar el éxito a largo plazo.

◆ *¿Hace cuanto que se usan los métodos modernos de clitoroplastía?*

Como cualquier técnica quirúrgica, ha ido mejorando con el tiempo, pero hace más de 20 años que los Doctores Hendren y Donahoe, del Hospital General de Massachusetts, en Boston, Massachusetts, publicaron su técnica de clitoroplastía y desde entonces los Urólogos han comprendido mucho mejor la anatomía y la inervación del clítoris, con la consecuente preservación de la sensibilidad, potencial orgásmico y apariencia cosmética.

◆ *¿En qué situaciones es necesario el uso de dilatadores vaginales?*

La dilatación se usa para corregir la estenosis vaginal que se produce después de la vaginoplastía, pero este procedimiento puede diferirse hasta la adolescencia, independientemente del grado de estenosis, ya que hasta este momento se puede realizar una valoración adecuada del grado de estenosis funcional para permitir la menstruación y la penetración.

Nunca se debe realizar una dilatación en una paciente con seno urogenital no corregido mediante una cirugía que haya permitido separar la vagina de la uretra, ya que de otra manera el riesgo de lesión e infección es muy elevado.

◆ *¿Qué tan frecuente es que se requieran varias cirugías?*

En manos de un cirujano experimentado es muy raro que se requiera una nueva clitoroplastía, y si tras la vaginoplastía hubo estenosis vaginal, suele resolverse con el uso de dilatadores. Sólo en caso de que hayan fallado las dilataciones el Cirujano puede confirmar la necesidad de una nueva vaginoplastía, siempre y cuando la paciente esté de acuerdo.

◆ *¿Qué se sabe de los resultados cosméticos a largo plazo de la cirugía? En otras palabras, si después de la cirugía el aspecto parece normal, ¿cómo estamos seguros de que seguirá siendo normal dentro de veinte años?*

Si la cirugía se realiza de manera correcta y por un Cirujano experimentado, el desarrollo de los genitales debe mantenerse normal mientras la niña crece, pero la apariencia es un dato muy subjetivo, ya que suele haber variaciones en el aspecto de los genitales externos en mujeres sanas.

# 11

## *Tratamiento prenatal de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita*

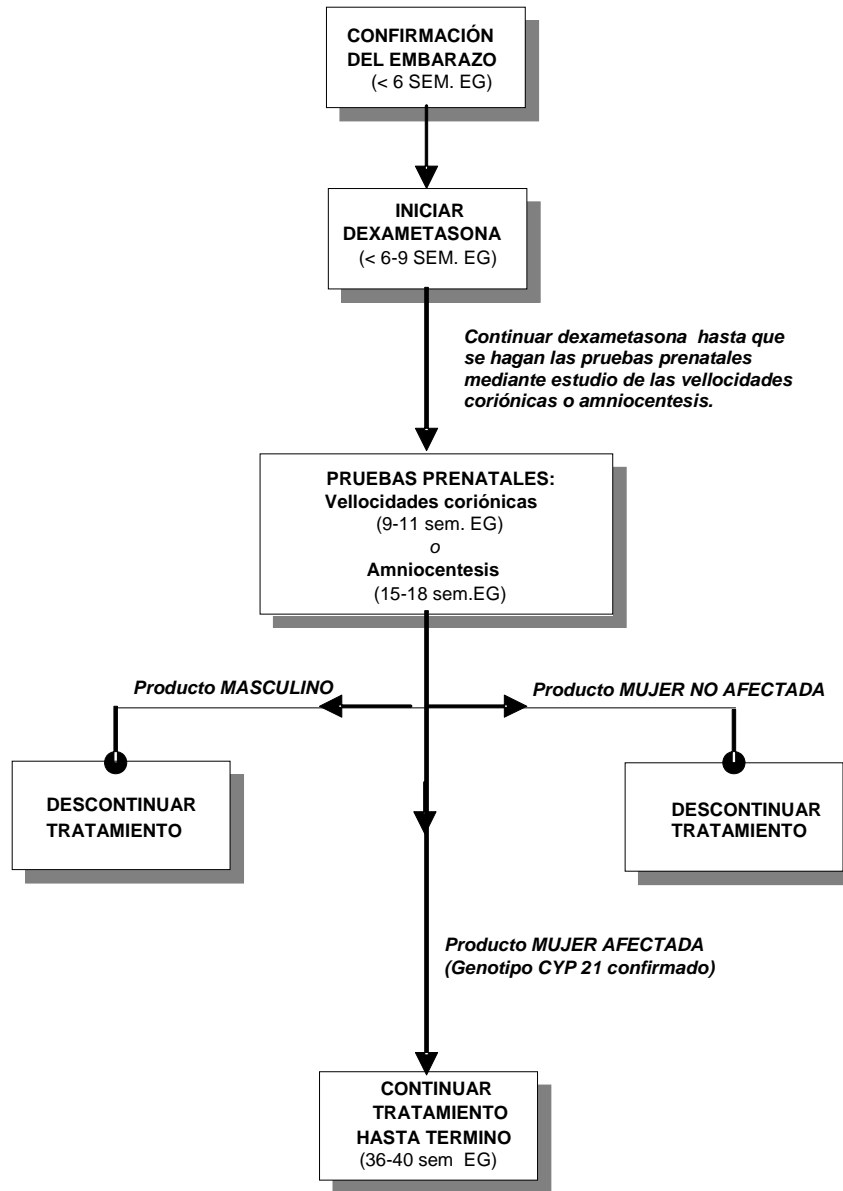
---

*Después de haber aprendido a coexistir con un hijo o hija con HSC, algunos padres se sienten preparados para volverlo a intentar. Mientras que esta decisión puede ser vista como un triunfo, también puede haber temor sobre la posibilidad de que siguiente hijo, particularmente si es mujer, se encuentre afectado.*

*En este capítulo se muestran los pros y los contras del tratamiento de la madre embarazada con dexametasona, que si bien es frecuentemente recomendado a la madre, ya que se han obtenido buenos resultados para evitar la virilización de las niñas en la etapa intrauterino, aún es considerado como un procedimiento experimental por otros médicos.*

THERE ARE NOT FIGURE IN THE ORIGINAL PAPER

EG: Edad gestacional o semanas de embarazo.  
Generalmente se cuenta a partir de la última fecha  
de menstruación (FUM).



EG: Edad Gestacional (a partir de la última menstruación)

**PUNTOS CLAVE DEL TRATAMIENTO PRENATAL**

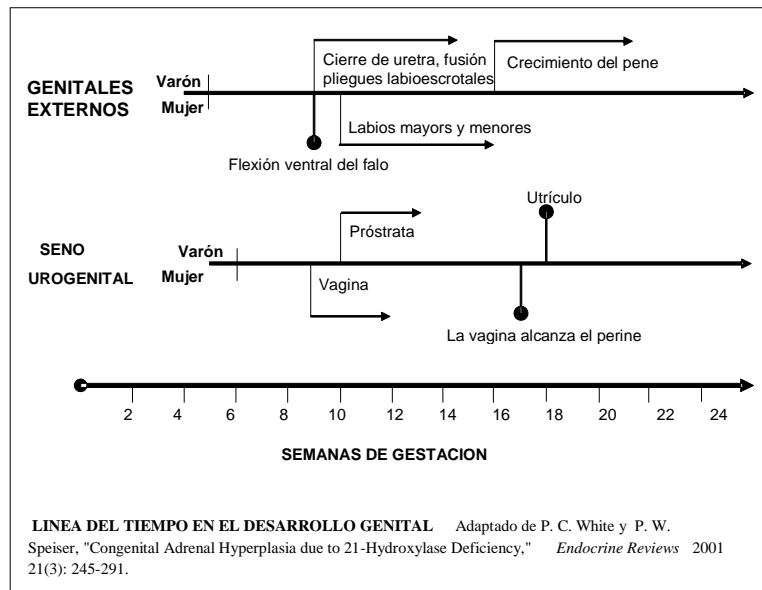
**LAS** niñas con HSC frecuente nacen con virilización de los genitales externos, lo que suele producir un gran número de problemas complejos, tanto médicos como sociales.

Estudios recientes han demostrado que se puede prevenir o disminuir la virilización si la madre recibe dexametasona durante la gestación.

Cuando la virilización se puede prevenir en el embrión, se evitan muchos problemas para la paciente y para su familia, como la necesidad de realizar cirugías correctivas, la carga emocional de tener una niña con genitales virilizados y la asignación masculina de una niña con HSC, lo que hace que los beneficios potenciales de este tratamiento sean indiscutibles.

Sin embargo el tratamiento prenatal tiene pocos años de experiencia, por lo que hay pocos estudios sobre efectos a largo plazo de la exposición del feto a esteroides. Esto hace que si bien para algunos médicos este tratamiento forme parte de la rutina de atención de una madre con posibilidades de tener una hija con HSC, para otros aún se encuentra en proceso de estudio.

## FORMACION DE GENITALES EN EL FETO

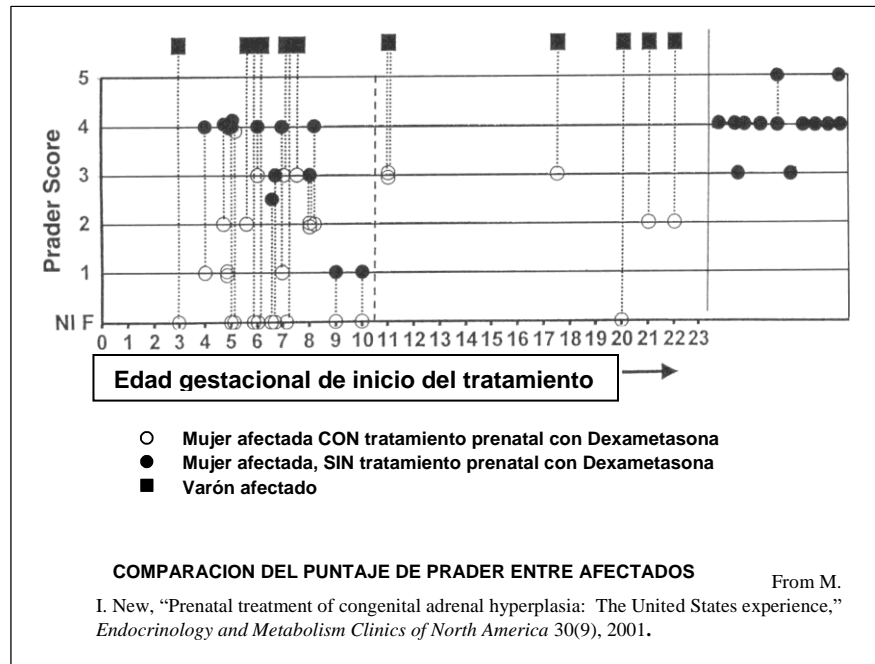




Las estructuras reproductivas de un feto se forman en las primeras semanas de la gestación. Alrededor de la séptima semana se empiezan a diferenciar los varones de las mujeres. Si el feto produce hormonas masculinas (andrógenos), los genitales se desarrollarán hacia varón, en tanto que en ausencia de andrógenos se desarrollarán hacia mujer.

Hacia la sexta o séptima semana de gestación, las glándulas adrenales se encuentran ya funcionando y secretando hormonas esteroideas, por lo que en un producto con HSC habrá desde ese momento una producción excesiva de andrógenos. Si el producto es varón, el hiperandrogenismo no afectará el desarrollo genital, pero si es mujer, causará que crezca el clítoris y los labios mayores se fusionen, dándole la apariencia de un producto masculino.

### TRATAMIENTO CON DEXAMETASONA



De la misma manera que la dexametasona suprime la producción de andrógenos adrenales en niños y adultos con HSC, puede suprimir el exceso de andrógenos en el feto con HSC.

Cuando la producción de andrógenos disminuye en el feto, se reduce la virilización de los genitales externos.

La dexametasona es útil porque puede administrarla a la madre puede atravesar la placenta y llegar a la circulación del producto, lo que no se puede lograr con prednisona ni con hidrocortisona.

Cuando se compara el grado de virilización de una niña con tratamiento intrauterino y otra sin tratamiento durante la gestación, la virilización es mucho menos severa en aquella expuesta a dexametasona, aunque no siempre se evita totalmente.

### **Momento del tratamiento**

El factor más importante que determina el éxito del tratamiento prenatal es el momento de inicio. Debido a que los genitales se forman dentro de los dos primeros meses de gestación, el tratamiento debe empezarse lo antes posible después de la concepción.

Debido a que el desarrollo de los genitales externos se completa hacia la décima semana de gestación, para alcanzar el mayor beneficio sobre la clitoromegalia, la madre debe iniciar la dexametasona antes de la sexta o séptima semanas de embarazo, en tanto que para evitar la fusión de labios mayores debe empezar entre la octava y novena semanas de gestación.

Si se empieza después de la décima semana los beneficios no siempre son mayores que los riesgos, ya que si bien se puede detener el grado de virilización, no es posible prevenir el aspecto masculino del falo ni la escrotalización de los labios mayores, por lo que algunos médicos consideran que ya no debe iniciarse el tratamiento.

### **Qué cantidad de dexametasona se tiene que administrar**

La dosis recomendada es de 20 mcg/kg/día de acuerdo al peso de la mujer gestante, y puede dividirse en dos o tres dosis iguales.

Por ejemplo, en una mujer de 52 k, la dosis total sería de 1.0 mg al día (20 mcg x 50 kg), por lo que se podría administrar 0.5 mg cada 12 horas, en tanto que en una mujer de 73 k, la dosis sería de 1.5 mg al día, por lo que se podrían administrar 0.5 mg cada ocho horas.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO PRENATAL**

Este manejo es seguro tanto para la madre como para el producto, sin embargo las niñas de mayor edad tienen en la actualidad 15-20 años, por lo que todavía no se puede asegurar que no tenga efectos a largo plazo.

Debido a que en cada embarazo la posibilidad de tener una niña afectada es de 1 en 8, es evidente que 7 de cada 8 productos no se verán beneficiados con el tratamiento.

### **Efectos sobre el producto**

La información disponible no demuestra que haya defectos al nacimiento en niños expuestos a dexametasona durante la vida fetal ni tampoco una mayor cantidad de abortos, por lo tanto los estudios a corto plazo demuestran que el tratamiento prenatal con dexametasona es seguro para el producto.

Sin embargo en algunos niños con HSC que han recibido manejo prenatal se han reportado algunas anomalías en el cerebro, incluyendo hidrocefalia (exceso de líquido en el cerebro), y agenesis (falta de formación) del cuerpo caloso. Otros estudios reportan que existe una mayor tendencia hacia la timidez y mostrar un carácter retraído. Mientras no haya una mayor cantidad de estudios, es difícil saber si estas asociaciones se deben a la exposición a la dexametasona o son sólo una coincidencia.

### **Efectos sobre la madre**

Uno de los efectos secundarios más comunes es el exceso en la ganancia de peso, ya que mientras una mujer sin tratamiento tiende a tener una ganancia de 12 a 13.5 k durante el embarazo, las mujeres que reciben dexametasona suelen aumentar en promedio 20 k. Otros efectos reportados son enojo, insomnio, mucha hambre, acné y desarrollo de estrías severas en el abdomen aún cuando el aumento de peso no sea importante.

También se ha observado hipertensión (presión arterial elevada), diabetes gestacional (altos niveles de azúcar en sangre) y preeclampsia (aumento del volumen de líquido en la sangre, eliminación de proteínas por la orina e inchazón de las piernas), que si bien parecen ser transitorios, pueden dañar la salud de la madre. ***Por lo tanto en una mujer embarazada que recibe dexametasona, se tiene que hacer un seguimiento minucioso y frecuente.***

### **PRUEBAS FETALES PARA DIAGNOSTICAR HSC**

El tratamiento con dexametasona se necesita durante todo el embarazo *sólo* si se demuestra que el producto es una niña con HSC, es decir, si el producto es un varón o es una mujer *sin* HSC, se puede suspender el tratamiento, disminuyendo paulatinamente la dosis de dexametasona hasta suspenderla.

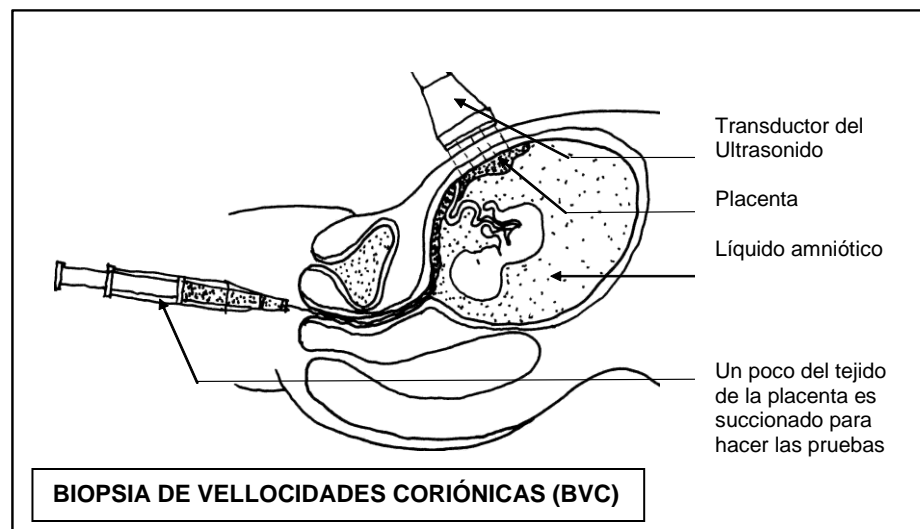
Para determinar si el producto es mujer y se encuentra afectada, se deben realizar pruebas genéticas en células o tejidos fetales, a través de una biopsia de vellocidades coriónicas o mediante amniocentesis.

Ambos procedimientos conllevan algunos riesgos, por lo que es importante discutir con el médico que realizará el estudio los riesgos potenciales y los beneficios, con la finalidad de tomar una decisión informada.

### Biopsia de vellocidades coriónicas (BVC)

Para obtener la BVC se tiene que introducir un pequeño catéter (tubo) a la vagina y alcanzar, a través del cuello uterino el útero de la mujer embarazada, donde se extrae una pequeña cantidad de placenta (vellocidades coriónicas). Debido a que parte de la placenta proviene del feto, el tejido placentario contiene genes fetales que pueden ser analizados.

La BVC generalmente se realiza entre la novena y undécima semanas de la gestación y por lo tanto se obtienen resultados a una menor edad gestacional que con la amniocentesis, por lo que el manejo con dexametasona puede ser suspendido a menor edad gestaciones si se demuestra que el producto **no** es una mujer con HSC.

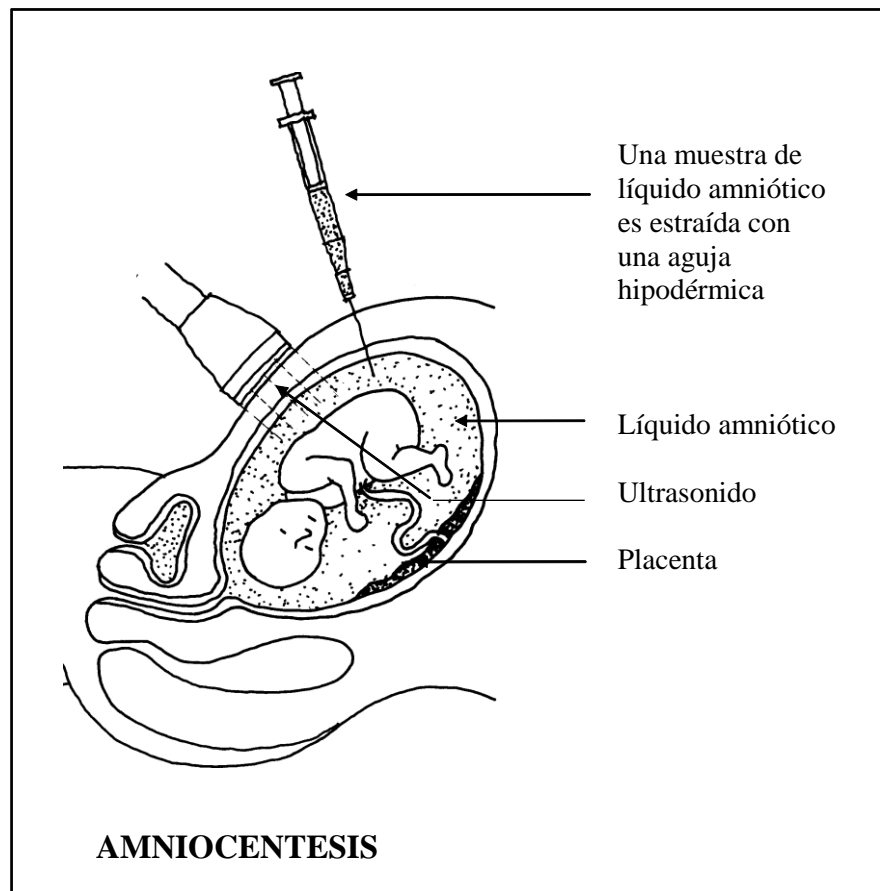


De manera similar a la amniocentesis, el riesgo de la BVC es producir aborto, sangrado e infecciones, sin embargo la incidencia de aborto espontáneo es mayor que lo que se observa con este procedimiento. También se han reportado defectos en las extremidades por daño a las manos y pies del feto.

### Amniocentesis

La amniocentesis es muy frecuentemente utilizada para determinar si hay defectos en el producto, aún en embarazos sin riesgo de que el producto presente HSC. Requiere de la aspiración de una muestra de líquido amniótico (el líquido en el que el producto se encuentra sumergido), ya que contiene células fetales que pueden ser utilizadas para realizar pruebas genéticas y metabólicas.

Se realiza un ultrasonido para determinar el sitio en el que es posible introducir una aguja a través del abdomen de la madre hasta encontrar el saco de líquido que rodea al producto, y una vez que se obtiene la muestra de líquido amniótico se retira la aguja.



La amniocentesis se puede realizar entre las semanas quince y veinte de la gestación (más tardío que la BVC), por lo que el tratamiento

con dexametasona tiene que durar más tiempo antes de tener el resultado de los estudios en el caso de un producto masculino o de una mujer sin HSC.

Se puede obtener una mayor cantidad de líquido amniótico que de tejido placentario por BVC, por lo que una de las ventajas de la amniocentesis es que el líquido amniótico puede servir para analizar si existen otras enfermedades que causen defectos al nacimiento, como los defectos de cierre del tubo neural mediante la determinación de alfa-feto-proteína.

De manera similar a la BVC, la amniocentesis también tiene riesgo de producir aborto, sangrado e infección.

### **PLANEACION PARA EL SIGUIENTE EMBARAZO**

Con la finalidad de entender por complete los riesgos y los beneficios del tratamiento prenatal, los futuros padres deben considerar la realización de pruebas genéticas y de recibir Consejo Genético antes de iniciar el siguiente embarazo. En el caso de que la madre decida escoger la posibilidad de tomar tratamiento durante el embarazo, el uso de dexametasona debe empezar tan temprano como se pueda y debe ser vigilada por un Obstetra con experiencia en el manejo de embarazos de alto riesgo.



**DE QUE SE DEBE PREOCUPAR: RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES**

◆ *¿El tratamiento prenatal previene que mi hijo tenga HSC?*

No. El tratamiento solo previene o disminuye que los genitales de una niña con HSC se virilicen, pero no previene la enfermedad.

◆ *Si mi hijo no tiene una HSC perdedora de sal ¿Debo someterme al tratamiento durante la gestación?*

La virilización de los genitales en una niña con HSC se presenta aún si no tiene una variedad perdedora de sal. Para determinar los riesgos y los beneficios del tratamiento, y si éste aplica en su caso en particular, es recomendable que reciba Consejo Genético.

◆ *¿El tratamiento durante la gestación es efectivo para todos los tipos de HSC?*

La mayoría de los estudios de tratamiento con dexametasona durante el embarazo se han realizado en niños con deficiencia de 21-hidroxilasa, y se tiene menos experiencia en deficiencia de 11-hidroxilasa, pero los resultados han sido buenos. El exceso en la producción de andrógenos que ocasiona la virilización de los genitales femeninos se ha asociado sólo con estas dos deficiencias de enzimas.

Otras deficiencias, como la de 3-beta-deshidrogenasa no se acompañan de un exceso de producción de andrógenos, por lo que la virilización de genitales externos no es una característica de los productos, y por lo tanto el tratamiento prenatal no está indicado.

◆ *Si el uso de dexametasona suprime la producción de andrógenos en el feto, ¿los varones que se exponen a tratamiento prenatal tienen falta de virilización de los genitales?*

El desarrollo de los genitales masculinos está relacionado con la testosterona producida en los testículos, y dado que la dexametasona suprime sólo la actividad de las glándulas adrenales y no de los testículos, los genitales del varón se desarrollarán normalmente, aún cuando se tenga tratamiento con dexametasona durante el embarazo.

◆ ***En algunos tipos de HSC, como la deficiencia de 3-beta deshidrogenasa, los varones tienen un defecto en la virilización porque las glándulas adrenales no producen suficiente testosterona. ¿Hay alguna diferencia con la supresión de la producción de testosterona a través del tratamiento con dexametasona durante el embarazo?***

En la deficiencia de 3-beta-deshidrogenasa la capacidad para producir testosterona en los testículos también se encuentra afectada. Esta falta de producción de testosterona por los testículos produce una falta de desarrollo de los genitales en el varón.

◆ ***¿Qué pasa con la madre que padece HSC? ¿Puede ella producir un exceso de testosterona que cause virilización de los genitales del producto?***

Si la madre está recibiendo andrógenos, o si tiene condiciones en las que la producción de andrógenos es elevada, como sucede en madres que padecen HSC y que no se encuentran inhibidas por recibir una dosis insuficiente de esteroides, o en el caso de algunos tumores ováricos durante el embarazo, si el producto es de sexo femenino puede nacer con genitales virilizados.

◆ ***Una mujer con HSC que se encuentra en manejo con hidrocortisona – y que no se espera que tenga un producto afectado – debe cambiar a dexametasona en cuanto se sepa embarazada?***

No necesariamente. La dexametasona se usa en el tratamiento prenatal porque cruza desde la circulación de la madre hasta la del feto a través de la placenta. Sin embargo si el padre del producto se ha hecho estudios genéticos en los que se ha demostrado que no está afectado ni es portador de HSC, no existe ningún riesgo de que los hijos padezcan HSC. En este caso la madre con HSC puede continuar su manejo con hidrocortisona, lo cual es particularmente útil, puesto que al no cruzar la placenta no expondrá al producto a ningún efecto secundario.

◆ ***Son dolorosas la BVC o la amniocentesis?***

Ambos procedimientos son generalmente indoloros, sin embargo se pueden presentar contracciones uterinas ligeras o manchado transvaginal después de haberse realizado cualquiera de los dos.



◆ ***Mi médico me recomendó una prueba de FISH ¿Me puede explorar que es eso?***

FISH significa “Fluorescent in situ hybridization” (por sus siglas en inglés, y significa hibridación fluorescente in situ), y es un estudio con el que se puede determinar el género o sexo del producto a una edad gestacional mucho menor que con la amniocentesis o la BVC, ya que se puede hacer en los primeros días del embarazo, por lo que el tratamiento con dexametasona se puede suspender en un tiempo considerablemente más corto si se demuestra que el producto es varón.

La prueba de FISH se hace con líquido amniótico con una BVC, pero no es útil para determinar si existe o no HSC.

◆ ***¿Qué debo hacer si olvidé tomar una dosis de dexametasona?***

Debe tomar la dosis olvidada tan pronto como pueda y luego tomar la siguiente dosis a la hora que le corresponde según su esquema de tratamiento. Si la diferencia de tiempo entre el momento en que se da cuenta de no haber tomado la dosis previa y la hora a la que le toca su siguiente dosis están muy cercanas, sólo tome la siguiente dosis.

◆ ***Si la amniocentesis o la BVC demuestra que mi hijo no tiene HSC, ¿puedo regresar a mi dosis de hidrocortisona inmediatamente para evitar que se exponga innecesariamente al producto a la dexametasona?***

Aunque teóricamente es posible, no es fácil determinar que dosis de hidrocortisona equivale a la cantidad de dexametasona que estaba tomando, y recibir una dosis inadecuada de hidrocortisona puede producir efectos secundarios indeseables. Por lo tanto puede resultar tan riesgoso cambiar de dexametasona a hidrocortisona como continuar con dexametasona. Por ello es importante entender los riesgos potenciales y los beneficios del manejo con dexametasona *antes* de iniciar el tratamiento.

## *Epílogo*

---

Por C. Y. Hsu

Nick estaba en primer año de primaria cuando se hizo el diagnóstico de HSC. Ahora tiene 11 años de edad y está en secundaria. Los padres frecuentemente preguntan si sus niños pueden llevar una vida “normal” cuando padecen HSC. ¿Nuestra vida es “normal”? Bueno, sí y no.

\*\*\*

El primer año después del diagnóstico fue difícil, ya que pasamos por períodos de subtratamiento en los que Nick presentaba terribles cambios de carácter, su comportamiento era impredecible y se quejaba constantemente de dolores de cabeza y de cuello. En el lapso de seis meses vimos a varios doctores y luego regresábamos con su Pediatra, y dos veces decidimos llevarlo al Psicólogo.

La segunda vez casi decidimos darle tratamiento anti-depresivo, pero yo intuía que los cambios de carácter tenían que ver con la dosis del medicamento, sin que tuviera la seguridad de ello. Me encontraba en un purgatorio en el que pensaba que le podía causar daño si lo trataba, pero también si no lo trataba.

Al aumentar la dosis y tener un período de sobre-tratamiento, los problemas se solucionaron totalmente. Los signos de sobre-tratamiento fueron poco llamativos inicialmente, pero cuando analizo en forma retrospectiva me doy cuenta de que la cara de Nick se estaba poniendo redonda y con las mejillas inchadas, y el niño delgado, fuerte y atlético empezó a pensar que estaba rechoncho. De hecho teníamos que ir a comprar ropa más grande casi cada dos semanas.

Sin embargo, pronto solucionamos esto también. Ahora, casi cinco años después de haber iniciado tratamiento para HSC, Nick se encuentra maravillosamente, está muy sano y nunca ha tenido una crisis adrenal, y debido a que estamos caminando en esa delgada línea que separa el tratamiento insuficiente del sobre-tratamiento, se ha acortado la diferencia entre la edad ósea y su edad actual, por lo que su predicción de estatura ha aumentado significativamente desde que se hizo el diagnóstico.

\*\*\*

Algunas veces me encuentro tratando de racionalizar esta extraña dicotomía. Nick toma medicamento todos los días y frecuentemente tiene que realizarse estudios de sangre y orina, usa un brazalete de alerta médica y sin embargo es prácticamente imposible saber que no está perfectamente

sano, a tal grado que si se hiciera una encuesta en su clase, seguramente resultaría el que recibiera la menor puntuación para estar enfermo.

Sigue siendo un gran atleta, aunque ya no es el jugador más alto. Este verano participó en el juego de estrellas de beisbol y en el invierno en el partido de estrellas de basquetbol, y además se la pasa esquiando, patinando en hielo y jugando tenis.

En la escuela sigue siendo un buen estudiante y se encuentra en el programa de Talentos Académicos. Es particularmente bueno en matemáticas y fue el campeón de ajedrez de cuarto año. Es el centro de atención de su clase y en una escuela a la que acuden niños de varias razas y niveles económicos, se relaciona muy bien con todo el mundo.

En la casa es enérgico y exuberante, le gusta jugar en el bosque con trajes militares, toca la batería y adora la música de rap. Es amable con los niños pequeños y se ríe y llora con igual facilidad. Parece un niño sano y feliz.

\*\*\*

Así que, sí, creo que es posible que un niño con HSC sea completamente “normal”. Pero cada quien tiene que abogar por su propio hijo, tener el cuidado adecuado, y sobre todo, darle su tratamiento. Con vigilancia, podría ser posible que hasta fuera un poco extraordinario.

## Apéndice

---

Los autores no recomiendan ninguna organización, sitio web ni publicaciones en especial de las contenidas en este apéndice. Esta información es publicada **sólo** por considerarla conveniente para los lectores, quienes deben estar alerta sobre el hecho de que los nombres, las direcciones y los teléfonos pueden cambiar.

### GRUPOS DE APOYO PARA PACIENTES

- ◆ *Addison's Support Forum*  
<[www.healinglight.com/cgi-bin/addisons.pl](http://www.healinglight.com/cgi-bin/addisons.pl)>
- ◆ *Adrenal Hyperplasia Network (UK)*  
<[www.ahn.org.uk/](http://www.ahn.org.uk/)>
- ◆ *Bodies Like Ours*  
<[www.bodieslikeours.org](http://www.bodieslikeours.org)>
- ◆ *CAH Sisters*  
<<http://health.groups.yahoo.com/group/CAHSISTERS2/>>
- ◆ *CARES (Congenital Adrenal Hyperplasia Research and Education) Foundation Inc.*  
1-973-912-3895 (en New Jersey)  
1-866-227-3737 (gratis desde Estados Unidos de Norteamérica)  
<[www.caresfoundation.org](http://www.caresfoundation.org)>
- ◆ *Climb Congenital Adrenal Hyperplasia UK Support Group*  
<[www.cah.org.uk/](http://www.cah.org.uk/)>
- ◆ *Congenital Adrenal Hyperplasia Education and Support Network*  
<[www.congenitaladrenalpherplasia.org](http://www.congenitaladrenalpherplasia.org)>
- ◆ *Congenital Adrenal Hyperplasia Support Group Australia Inc.*  
<<http://home.vicnet.net.au/~cahsga/>>
- ◆ *Hope Oasis*  
<<http://www.hopeoasis.org>>

- ◆ ***Magic Foundation***  
1-708-383-0899  
<[www.magicfoundation.org](http://www.magicfoundation.org)>
- ◆ ***Intersex Society of North America***  
1-206-663-6077  
<[www.isna.org](http://www.isna.org)>
- ◆ ***Late-onset CAH Message Board***  
<[www.members4.boardhost.com/LOCAH/](http://www.members4.boardhost.com/LOCAH/)>

#### OTRAS ORGANIZACIONES

- ◆ ***Endocrine Society***  
<<http://www.endo-society.org/>>
- ◆ ***Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society***  
<<http://www.lwpes.org/>>
- ◆ ***National Adrenal Diseases Foundation***  
1-516-487-4992  
<[medhelp.org/www/nadf.htm](http://medhelp.org/www/nadf.htm)>
- ◆ ***National Center for Biotechnology Information***  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>>
- ◆ ***National Organization of Rare Diseases (NORD)***  
<<http://www.rarediseases.org/>>
- ◆ ***Pediatric Endocrine Nursing Society***  
<<http://www.pens.org/>>
- ◆ ***PENS (Pediatric Endocrine Nursing Society) Bulletin Board***  
<[www.pens.org/wwwboard/wwwboard.html](http://www.pens.org/wwwboard/wwwboard.html)>
- ◆ ***Rare Genetic Diseases in Children***  
<[www.med.nyu.edu/rgdc/homenew.htm](http://www.med.nyu.edu/rgdc/homenew.htm)>

## PUBLICACIONES EN INTERNET

- ◆ ***Congenital Adrenal Hyperplasia***  
Emedicine  
<<http://www.emedicine.com/ped/topic48.htm>>
- ◆ ***Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency-  
A Guide for Patients and Their Families***  
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD  
<[www.hopkinsmedicine.org/pediatricendocrinology/cah/index.html](http://www.hopkinsmedicine.org/pediatricendocrinology/cah/index.html)>
- ◆ ***Congenital Adrenal Hyperplasia: Not Really a Zebra***  
American Family Physicians  
<http://www.aafp.org/afp/990301ap/1190.html>
- ◆ ***Disorders of Puberty***  
American Family Physicians  
<http://www.aafp.org/afp/990700ap/209.html>
- ◆ ***Sick Kids***  
<http://www.sickkids.ca/childphysiology/>
- ◆ ***Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia***  
American Academy of Pediatrics  
<<http://www.aap.org/policy/re0027.html>>
- ◆ ***Your Child With Congenital Adrenal Hyperplasia***  
Dr. Gary Warne, Royal Children's Hospital  
Victoria, Australia  
<[http://www.rch.unimelb.edu.au/cah\\_book/index.cfm?doc\\_id=1375](http://www.rch.unimelb.edu.au/cah_book/index.cfm?doc_id=1375)>

## OTRAS FUENTES DE INFORMACION EN INTERNET

- ◆ ***BioMedNet***  
<<http://www.bmn.com>>
- ◆ ***Emedicine***  
<<http://www.emedicine.com>>

- ◆ **PubMed**  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>>

#### PARA LOCALIZAR A UN MEDICO

- ◆ **American Medical Association**  
<<http://www.ama-assn.org/aps/amahg.htm>>
- ◆ **CARES Foundation**  
1-973-912-3895 (in New Jersey)  
1-866-227-3737 (toll free out-of-state)  
<[www.caresfoundation.org](http://www.caresfoundation.org)>
- ◆ **WebMDHealth**  
<[http://my.webmd.com/find\\_a\\_phys/doctor](http://my.webmd.com/find_a_phys/doctor)>
- ◆ **The Best Doctors in America**  
Woodward/White, Inc., Aiken, SC
- ◆ **Directory of Physicians in the United States**  
American Medical Association, Chicago, IL
- ◆ **Folio Medical Directory**  
Folio Associates, Hyannis, MA
- ◆ **How to Find the Best Doctors**  
Castle Connolly Ltd., New York, NY
- ◆ **Official ABMS Directory of Board Certified Medical Specialists**  
Elsevier Science, St. Louis, MO

#### INSTRUCCIONES PARA INYECTAR SOLU-CORTEF

- ◆ **Patient Information Publications**  
Warren Grant Magnuson Clinical Center  
National Institute of Health  
<[www.cc.nih.gov/ccc/patient\\_education/pepubs/mngadrins.pdf](http://www.cc.nih.gov/ccc/patient_education/pepubs/mngadrins.pdf)>

- ◆ ***Pediatric Endocrine Nursing Society***  
<<http://www.pens.org/educationmaterial.html>>

#### PLACAS DE ALERTA MEDICA

- ◆ ***Cody Cares ID, Inc.***  
1-317-783-7702  
<<http://www.codycaresid.com/>>
- ◆ ***Lauren's Hope***  
1-800-360-8680  
<<http://www.laurenshope.com/>>
- ◆ ***MedicAlert Foundation International***  
1-888-633-4298  
<<http://medicalert.com>>
- ◆ ***Safety Sport ID, Inc.***  
1-866-830-8243  
<<http://www.safetysportid.com>>

#### OTROS PRODUCTOS MEDICOS ÚTILES

- ◆ ***Baxa Corporation***  
1-800-567-2292  
<<http://baxa.com>>
- ◆ ***The Bedwetting Store***  
1-800-214-9605  
<<http://www.bedwettingstore.com/watches-diurnalenuresis.htm>>
- ◆ ***Epill.com***  
1-800-549-0095  
<[www.epill.com](http://www.epill.com)>
- ◆ ***Fifty 50 Pharmacy***  
1-800-746-7505  
<<http://www.fifty50.com/>>



## LABORATORIOS DE PRUEBAS GENÉTICAS

- ◆ **ARUP Labs**  
500 Chipeta Way  
Salt Lake City, UT 84108  
1-800-242-2787  
[http://www.aruplab.com/guides/clt/tests/clt\\_a164.htm](http://www.aruplab.com/guides/clt/tests/clt_a164.htm)
  
- ◆ **Center for Genetic Testing**  
6465 S. Yale Avenue  
Tulsa, OK 74136  
1-866-846-0315  
918-502-1725  
[www.saintfrancisgenetics.com](http://www.saintfrancisgenetics.com)
  
- ◆ **Chapman Institute of Medical Genetics**  
4502 E. 41<sup>st</sup> St.  
Tulsa, OK 74135  
1-800-299-7919  
<<http://genetics.hillcrest.com/>>
  
- ◆ **Comprehensive Genetic Services**  
3720 North 124<sup>th</sup> Street  
Milwaukee, WI 53222  
1-877-COMPGENE  
<<http://www.compgene.com>>
  
- ◆ **Cornell University Medical Center**  
Department of Pediatrics  
1300 York Avenue, Room M-621  
New York, NY 10021  
1-212-746-3495  
<http://pedsendo.med.cornell.edu/cah/mailling.html>
  
- ◆ **Esoterix, Inc.**  
4301 Lost Hills Road  
Calabasas Hills, CA 91301  
1-800-444-9111  
[www.esoterix.com](http://www.esoterix.com)

- ◆ ***Mount Sinai Medical Center***  
1 Gustave Levy Place  
Box 1198  
Annenberg, 17<sup>th</sup> Floor, Rm. 271  
New York, NY 10029  
212-241-7962  
[www.marianew.com/Laboratory](http://www.marianew.com/Laboratory)
  
- ◆ ***Quest Diagnostics***  
33608 Ortega Highway  
San Juan Capistrano, CA 92690  
949-728-4000  
[www.questdiagnostics.com](http://www.questdiagnostics.com)
  
- ◆ ***University of Pittsburgh***  
E1651 Genetics Education and Counseling Program  
Biomedical Science Tower  
Pittsburgh, PA 15213  
<<http://www.pitt.edu/~edugene/>>

**INFORMACION SOBRE LABOTATORIOS DE TAMIZ  
NEONATAL**

- ◆ ***National Newborn Screening and Genetics Resource Center  
(GNSRUS)***  
1912 West Anderson Lane, Suite 210  
Austin, TX 78757  
1-512-454-6419  
<<http://genes-r-us.uthscsa.edu/index.htm>>
  
- ◆ ***Pediatrix Screening***  
P.O. Box 219  
Bridgeville, PA 15017  
1-866-463-6436  
<<http://www.pediatrixscreening.com>>
  
- ◆ ***Save Babies Through Screening***  
<<http://www.savebabies.org/>>

**CALCULADORES DE SUPERFICIE CORPORAL**

- ◆ [www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm](http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm)
- ◆ <http://medicine.ucsd.edu/cystinosis/bodysurf.htm>
- ◆ <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>

**TABLAS DE PRESION ARTERIAL**

- ◆ [http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\\_ped.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf)

**INSTRUCCIONES PARA CUIDADORES Y ESCUELAS:**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_

Este niño tiene una condición médica conocida como **HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA (HSC)**, por lo que no puede producir una cantidad normal de hormona del estrés "cortisol". Si se enferma se tienen que tomar precauciones especiales para resguardar su salud, y si no se implementan estas medicas puede tener un colapso circulatorio, coma, choque o incluso fallecer.

**1. En caso de fiebre:**

>101° F (38.3° C): Dar \_\_\_\_\_ mg de hidrocortisona/prednisona/dexametasona por vía oral, y repetir cada \_\_\_\_\_ horas.

>102° F (38.9° C): Dar \_\_\_\_\_ mg de hidrocortisona/prednisona/dexametasona por vía oral, y repetir cada \_\_\_\_\_ horas.

También debe recibir medicamento por vía oral para controlar la temperatura (Acetaminofén, Ibuprofeno u otros.).

**2. En caso de vómitos leves y/o diarrea, mareos no explicados, dolor de cabeza o sensación acentuada de cansancio:**

Dar \_\_\_\_\_ mg de hidrocortisona/prednisona/dexametasona por vía ora. Si los síntomas persisten, pero está alerta y es capaz de tomar medicamentos por vía oral, repita la dosis cada \_\_\_\_\_ horas.

**3. Si los vómitos y/o la diarrea son severos y/o si no puede retener medicamentos administrados por vía oral, y/o muestra datos de deshidratación (labios resecos, falta de orina):**

Prepare y administre 100 mg de succinato de hidrocortisona (poner nombre comercial) por vía intramuscular. Llame al consultorio del médico y esté preparado para llevarlo a un Servicio de Urgencias en el hospital.

**4. Si empeoran los síntomas:**

Llame a un servicio telefónico de emergencias o llévelo de inmediato a un hospital. Repita la inyección intramuscular de succinato de hidrocortisona cada 6 horas hasta que le inicien tratamiento en el hospital.

**5. En caso de traumatismo o daño físico serio que produzca sangrado abundante o pérdida de la conciencia, o si está somnoliento, aturrido o confuso:**

Administre de *inmediato* una inyección intamuscular de succinato de hidrocortisona, llame a un servicio telefónico de emergencias y transpórtelo al hospital. *No retrase la inyección de succinato de hidrocortisona aunque se encuentre en un hospital.*

Entregue al personal de emergencias la carta sobre tratamiento en caso de estrés y de estrés durante la cirugía.

**Firma del médico:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

**Nombre del médico** \_\_\_\_\_

**Teléfono:** \_\_\_\_\_ **Celular:** \_\_\_\_\_

**Radiolocalizador** \_\_\_\_\_ **clave** \_\_\_\_\_

## GUIA PARA EL TRATAMIENTO DE ESTRÉS EN UN HOSPITAL

Los pacientes con HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA pueden presentar insuficiencia adrenal con enfermedades y por lo tanto necesitan dosis de estrés durante enfermedades, traumatismos o cirugías de emergencia.

GUIA PARA EL TRATAMIENTO DE ESTRÉS EN UN HOSPITAL		
i		
Tratamiento	Dosis inicial	Dosis posteriores
Hidrocortisona: <i>Solu-Cortef</i>	<25 k: 50 mg >25 k: 100 mg >75 k: 200 mg	100 mg/m <sup>2</sup> /día. Dar la dosis cada 6 horas
Líquidos intravenosos	20-30 ml/kg de solución salina (0.9% NaCl);  Se puede requerir repetir la carga	5% dextrosa y ½ solución salina (D5, ½ NS);  1500-3000 mg/m <sup>2</sup> /día
<i>Todos los medicamentos deben administrarse por vía intravenosa. Es recomendable consultar con un Endocrinólogo</i>		

**CARTA PARA AEROLINEAS Y PERSONAL DE SEGURIDAD**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

**EL PACIENTE** \_\_\_\_\_ **PASAPORTE** \_\_\_\_\_

Presenta una condición médica conocida como HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA. En caso de enfermedad, el paciente requiere manejo con un medicamento llamado succinato de hidrocortisona (*Solu-Cortef* o el nombre en cada país). Si no se le aplica en una emergencia se puede producir colapso circulatorio, coma, choque e incluso la muerte.

*El Solu-Cortef* (u otro nombre comercial), debe administrarse por medio de una inyección intramuscular, por lo que es indispensable que EN TODO MOMENTO lleve con él una jeringa con aguja, y hasta no demostrar lo contrario certifico que los requiere para propósitos médicos.

Si Ud. Tiene alguna duda, por favor no dude en contactarse conmigo.  
Le agradezco de antemano su cooperación.

**Firma del Médico:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

**Nombre del Médico:** \_\_\_\_\_

**Hospital o Institución:** \_\_\_\_\_

**Teléfono:** \_\_\_\_\_ **Celular:** \_\_\_\_\_

**Radiolocalizador** \_\_\_\_\_ **Clave** \_\_\_\_\_

**ESQUEMA TERAPEÚTICO Y TELÉFONOS DE EMERGENCIA**

Nombre: \_\_\_\_\_ Casa: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Otras direcciones \_\_\_\_\_

Trabajo #1 \_\_\_\_\_ Celular #1: \_\_\_\_\_

Trabajo #2 \_\_\_\_\_ Celular #2: \_\_\_\_\_

ESQUEMA TERAPEÚTICO			
NOMBRE	Enfermedad tratada	Medicamento	Dosis / horario

NÚMEROS TELEFÓNICOS DE EMERGENCIA	
Nombre	Número
Emergencia	
Pediatra	
Endocrinólogo Pediátrico	
Dentista	

En caso de emergencia doy mi autorización para que el niño sea llevado de inmediato a un hospital y ser tratado en una Sala de Emergencias Médicas.

Firma del padre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

### DERECHO DE LOS PADRES BAJO LA SECCIÓN 504

La Sección 504 del Acta de Rehabilitación asegura servicios para estudiantes que tengan alguna minusvalía como está definido en el Acta, es decir, que disminuya la posibilidad de actividades mayores. Ud. tiene los siguientes derechos:

1. Derecho a ser informado de sus derecho, bajo la Sección 504 del Acta de rehabilitación
2. Derecho a que su hijo tenga oportunidades iguales de participar en actividades académicas, no académicas y extracurriculares en la escuela.
3. Derecho a ser notificado sobre exámenes, evaluaciones y programas para su hijo.
4. Derecho a que su hijo sea evaluado con justicia
5. Derecho a que su hijo sea alojado de acuerdo a sus necesidades o a que se realicen modificaciones en las instalaciones o en los servicios relacionados con sus necesidades, en igualdad de circunstancias con respecto a los requerimientos de estudiantes sin discapacidades.
6. Derecho a ser educado con sujetos de su misma edad que no tienen discapacidades, dentro de lo posible.
7. Derecho a ser escuchado imparcialmente si se está en desacuerdo con la escuela en relación al programa de educación del niño o de la niña.
8. Derecho a revisar y obtener copias del expediente de su hijo (a)
9. Derecho a solicitar honorarios notariales para asegurar sus derechos, bajo la sección 504
10. Derecho a solicitar cambios en el programa de educación de su hijo (a)

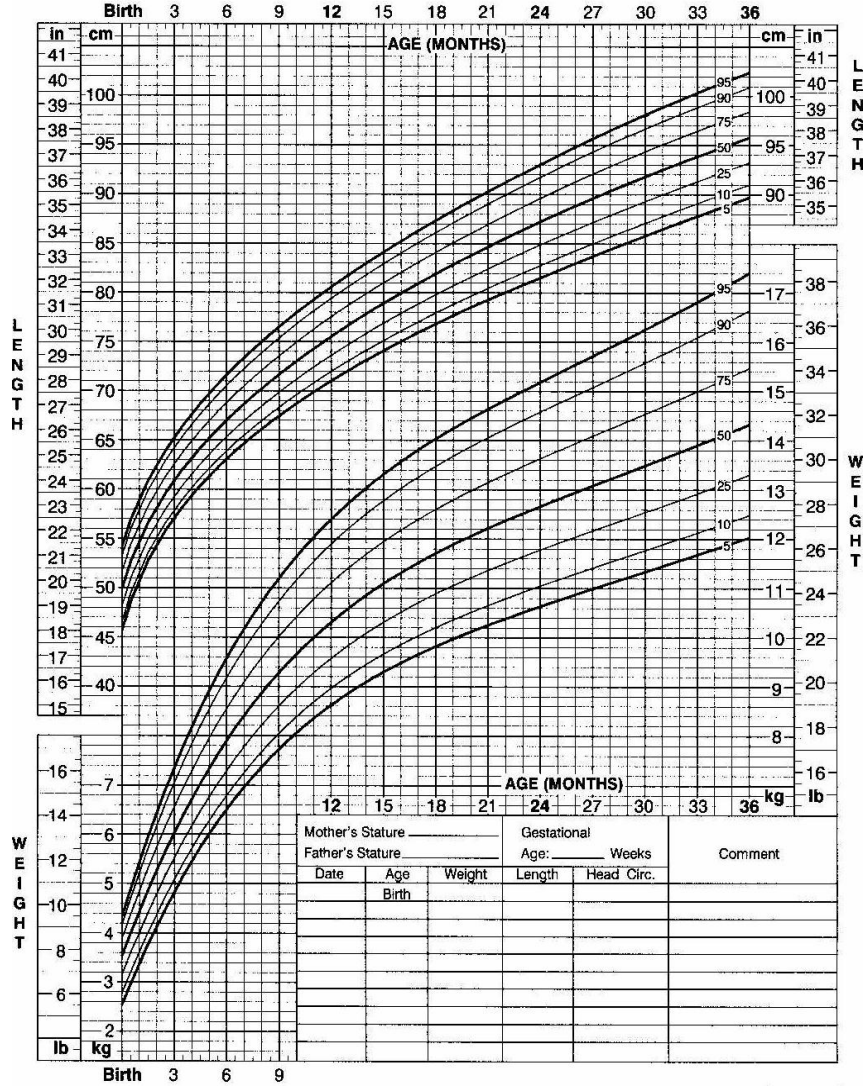
**Firma de los padres:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

**Representante escolar:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_



Varones; Nacimiento a 36 meses  
 Centilas de Talla para edad y peso para edad

ME \_\_\_\_\_  
 RECORD # \_\_\_\_\_

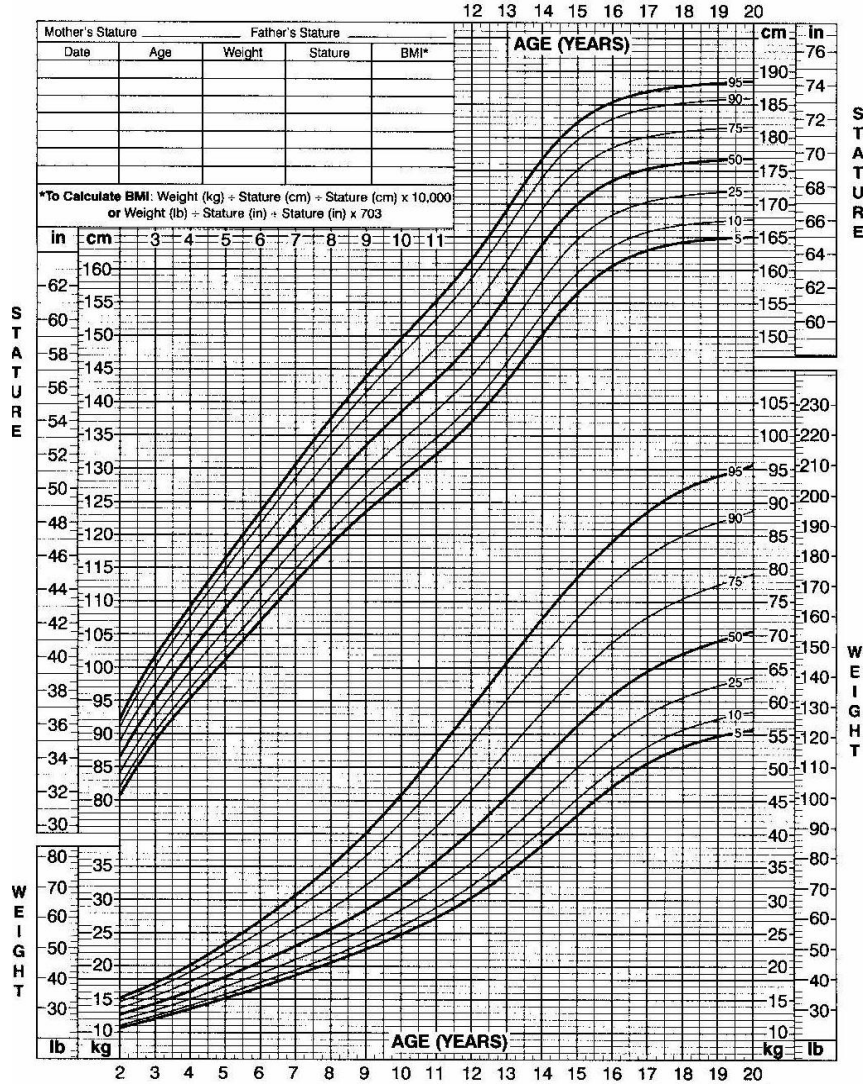


Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

**CDC**  
 SAFER • HEALTHIER • PEOPLE

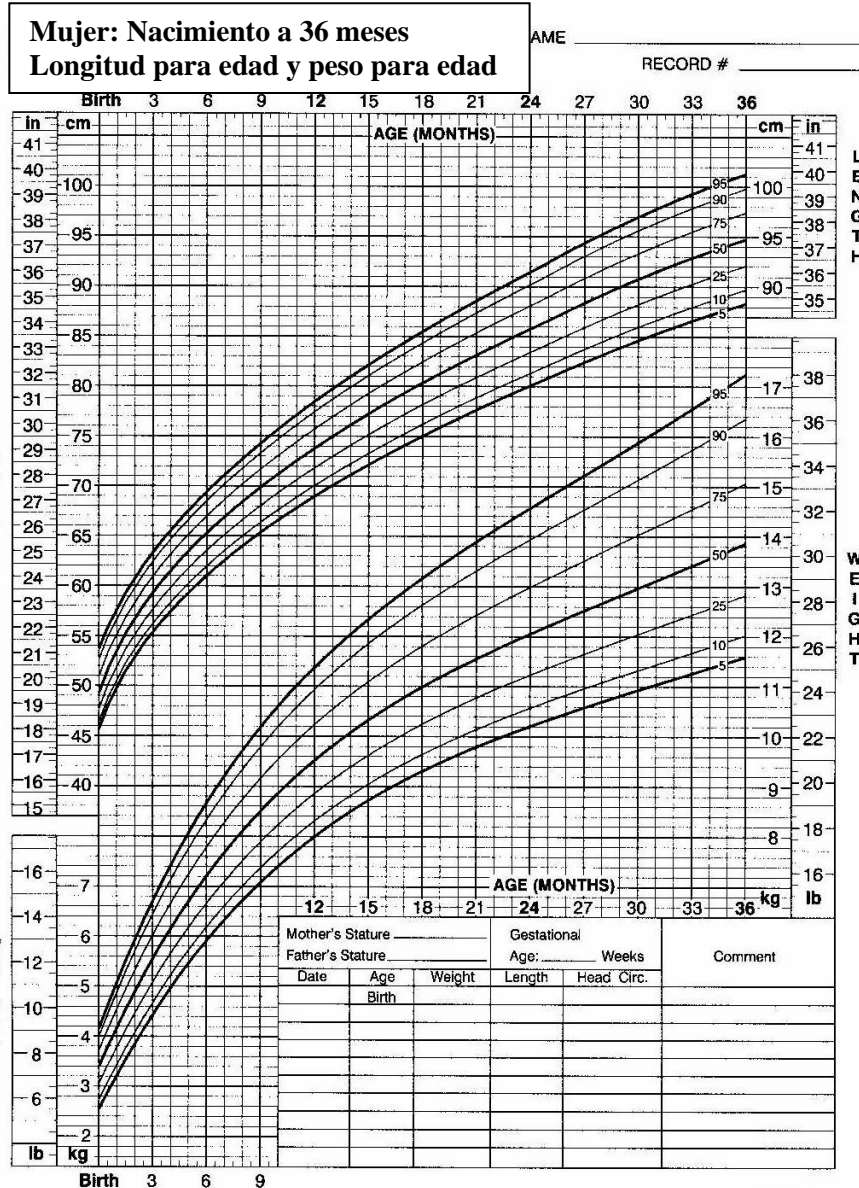
**Varones: 2 a 20 años**  
**Centilas de talla para edad y peso para edad**

NAME \_\_\_\_\_  
 RECORD # \_\_\_\_\_



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>





Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

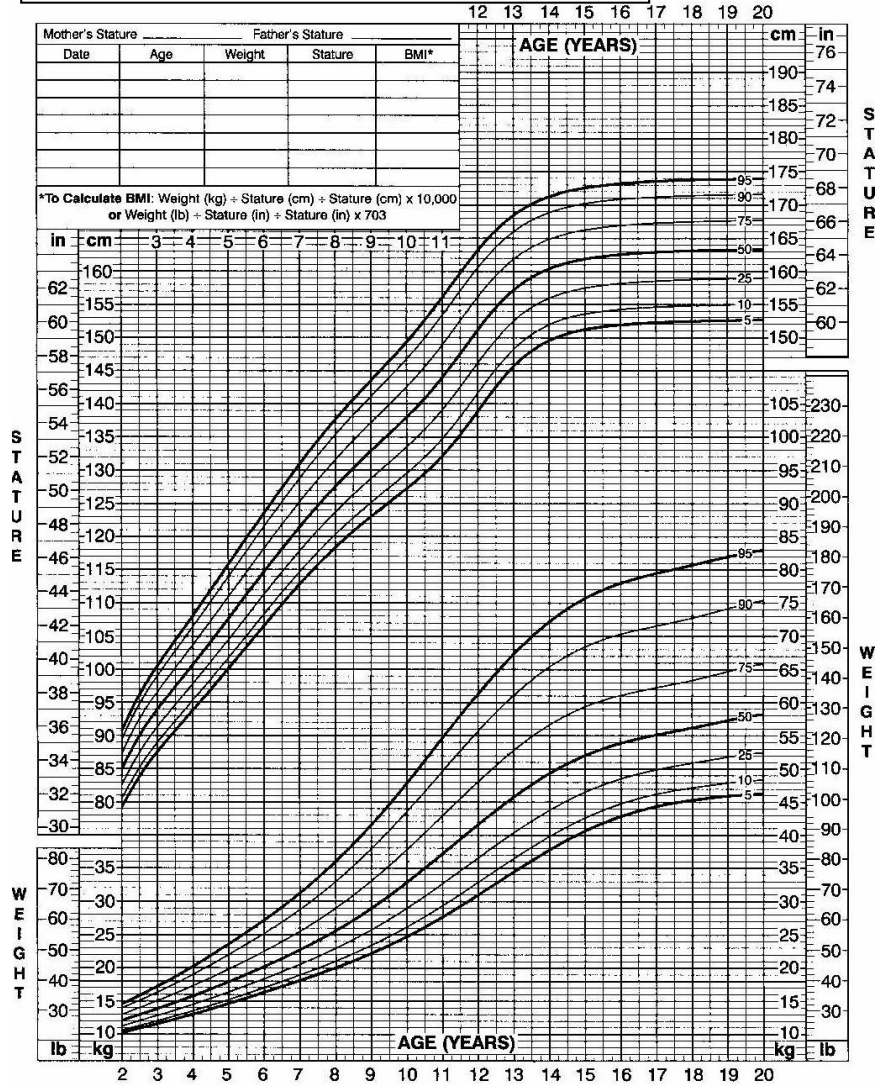


SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

**Mujeres: 2 a 20 años**

Centilas de talla para edad y peso para edad

RECORD # \_\_\_\_\_



Revised and corrected November 21, 2000.  
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



## *Glosario*

---

Adaptado de <<http://www.genome.gov/page.cfm?pageID=10002096>>; <<http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/glossary.html>>; and Mosby's Medical Encyclopedia, Penguin Putnam, Inc., New York, NY.

**17-hidroxiprogesterona:** Hormona esteroidea precursora del cortisol

**17-cetosteroides:** Metabolitos urinarios de los andrógenos.

**Ácido desoxirribonucleico (DNA):** Elemento químico que se encuentra dentro del núcleo de cada célula y en el que se contienen las instrucciones genéticas para su funcionamiento.

**ácido ribonucleico (RNA):** Químicamente similar a una cadena de DNA, pero en vez de timina (T) contiene uracilo (U). Transporta el mensaje del DNA al citoplasma, donde los ribosomas producen proteínas.

**administración oral de un medicamento:** Introducción de tabletas, cápsulas o líquidos por la boca.

**agudo:** Que tiene un curso corto y relativamente severo.

**adrenalectomía:** remoción quirúrgica de una o ambas glándulas adrenales, o una parte de ellas.

**adrenalina:** Nombre alternativo para epinefrina.

**aldosterona:** Hormona esteroidea producida por la corteza de las glándulas adrenales, que participa en el control de las concentraciones en sangre de sodio y potasio, así como en el balance de agua..

**alelo:** Cada uno de los genes de un cromosoma. Diferentes alelos producen variaciones en las características heredadas, como el color del cabello o el grupo de sangre. En cada individuo un alelo (el dominante) puede ser expresado más que el otro (el recesivo).

**amino ácido:** Parte elemental de las proteínas. Se encuentran más de 20 amino ácidos en las proteínas.

**amniocentesis:** Procedimiento por el que se obtiene una pequeña cantidad de líquido amniótico durante el embarazo, para realizar pruebas que determinen si existe una enfermedad y para determinar el sexo del producto.

**análisis Southern Blot:** Técnica utilizada para identificar y localizar una secuencia de DNA que es complementaria con otra pieza de DNA denominada prueba.

**andrógenos:** Tipo de hormonas esteroideas que aumentan las características físicas de los varones..

**androstenediona:** Uno de los andrógenos. Es el precursor de la testosterona.

**angiotensina:** Hormona producida en los riñones que causa la constricción de los vasos sanguíneos.

**arruga:** Plegamiento de la piel.

**autoinmune:** Condición en la cual el cuerpo ataca a sus propios constituyentes.

**autosoma:** Cualquier cromosoma que no sea un cromosoma sexual. Los humanos tenemos veinte pares de autosomas.

**biodisponibilidad:** Cantidad de un medicamento que es absorbido.

**biopsia de vellocidades coriónicas (BVC):** Procedimiento utilizado durante las fases tempranas de un embarazo para obtener muestras de tejido fetal (placenta) y que es utilizado para saber si el producto se encuentra afectado por alguna enfermedad.

**cariotipo:** Estudio para analizar los cromosomas de una célula, incluyendo su número, tamaño y constitución. Se refiere también a la fotografía de los cromosomas de un individuo

**catéter:** Tubo flexible y Delgado que se inserta en el cuerpo y permite la introducción o retiro de líquidos o mantener una vía de administración permeable

**célula diana:** Célula que puede responder a una determinada hormona porque contiene receptores específicos para dicha hormona.

**choque:** Colapso de la circulación de la sangre.

**circadiano:** Perteneciente a un periodo del día. El ciclo circadiano se repite cada 24 horas..

**cistoscopia:** Procedimiento en el que un tubo se introduce en la vejiga para observar directamente sus características.

**clítoris:** Órgano sexual femenino que corresponde al pene del varón, constituido por nervios, vasos sanguíneos y tejido eréctil.

**clitoroplastia:** Cirugía realizada en el clítoris.

**confluencia:** Dos partes que se encuentran juntas.

**congénito:** Presente desde el nacimiento

**contraste:** Líquido utilizado en estudios de rayos X.

**Cortef:** Nombre comercial de una forma sintética de hidrocortisona, en Estados Unidos de Norteamérica.

**corteza adrenal:** Parte más externa de las glándulas adrenales, en la que se sintetizan mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos.

**corticoesteroide:** Otro nombre para los glucocorticoides. Un tipo de hormona esteroidea sintetizado y secretado por las glándulas adrenales.

**corticotropina:** Otra forma de nombrar a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

**cortisol:** Hormona esteroidea producida por las glándulas adrenales que participa en el control de la glucosa en sangre así como en varios otros procesos.

**crisis adrenal crisis:** Estado agudo en el que existe una falta total de hormonas adrenales, y que pone en peligro la vida.

**cromosoma sexual:** Cada uno de los dos cromosomas en las que está especificada el sexo genético del organismo. Los humanos tenemos dos cromosomas sexuales, el X y el Y. Las mujeres tienen una fórmula XX y los varones XY.

**crónico:** Que persiste a través del tiempo.

**cushingoide:** Que muestra características físicas de alguien que tiene hipercortisolismo (exceso de cortisol).

**deleción:** Pérdida de una parte del DNA de un cromosoma, y que puede ocasionar una enfermedad.

**dexametasona:** Substituto sintético del cortisol, que es más potente que éste y tiene una mayor duración de acción

**dilatación:** Aumento del tamaño de un espacio o apertura.

**distal:** La parte más alejada de una estructura.

**diurno:** Que ocurre durante la etapa de sol del día.

**DNA no codificante:** Porción de DNA que no contiene información necesaria para sintetizar una proteína, por lo que también se le conoce como porción sin sentido.

**eficacia:** Capacidad para producir un resultado o un efecto deseado. Un medicamento que cura una enfermedad en particular tiene eficacia en el tratamiento y es eficaz.



**emulsión:** Preparación de un líquido que se distribuye en forma de pequeñas gotas en otro líquido, por ejemplo, gotas de aceite puestas en agua.

**endócrino:** La actividad de una hormona o un factor de crecimiento que circula en la sangre, se une a receptores en la membrana de una célula distante y modifica su funcionamiento o su capacidad de secreción.

**endocrinología:** El estudio del sistema endócrino o de las hormonas.

**endoscopio:** Tubo usado para observar al cuerpo por dentro.

**enfermedad de Addison:** Trastornos que pone en peligro la vida, causado por una deficiencia parcial o total en la función de las glándulas adrenales y que produce una falta total o parcial de todas las hormonas esteroideas, incluyendo mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos.

**enfermedad de Cushing:** Trastorno endócrino también conocido como hiperadrenocorticismos, que se produce por el exceso de glucocorticoides (cortisol)

**enzima:** Proteína que causa una reacción bioquímica.

**epífisis:** Centros de crecimiento de los huesos.

**epinefrina:** Hormona secretada por la medula adrenal en respuesta a varios estímulos que causan estrés.

**escroto:** Saco de piel en la que se contienen los testículos.

**estenosis:** Estrechamiento anormal de una cavidad o canal del cuerpo.

**esteroide:** Cualquier hormona derivada del colesterol, que es así mismo un esteroide. Muchos esteroides funcionan como hormonas.

**exón:** Región del gen responsable de producir una proteína. Cada exón codifica para una porción específica de una proteína completa.

**fenotipo:** Características físicas de un organismo, como el color del cabello, la presencia o ausencia de enfermedad, etc. No todo el fenotipo es heredado.

**fístula:** Conexión anormal entre una parte del interior del cuerpo con la piel.

**Florinef:** Nombre comercial de la fludrocortisona en Estados Unidos de Norteamérica.

**fludrocortisona:** Aldosterona sintética.

**fusión:** La unión de dos estructuras.

**gen:** Unidad física y funcional de las características heredadas de padres a hijos. Son pedazos de DNA que contienen la información para sintetizar una proteína específica

**genitograma:** Estudio radiológico para observar el sistema reproductiva.

**genoma:** Contenido complete del DNA de un organismo

**glándulas adrenales:** Par de órganos, localizados arriba de los riñones, productoras de hormonas.

**glucocorticoide:** Tipo de hormona esteroidea sintetizada y secretada por la corteza adrenal. La más importante en los animales es el cortisol.

**gluconeogénesis:** Proceso metabólico mediante el cual las proteínas y las grasas se convierten en glucosa. Se lleva a cabo predominantemente en el hígado, y en menor grado en los riñones.

**glucosa:** Azúcar simple que sirve como la mayor fuente de energía para las células.

**gónada:** Glándula que produce óvulos o espermatozoides, como el ovario o el testículo.

**gonadotropina:** Término utilizado para describir a la hormona luteinizante y a la hormona estimulante de los folículos, ambas secretadas por la hipófisis para controlar diversos aspectos de la función reproductiva.

**heredado:** Transmitido a través de los genes de padres a hijos.

**heterocigoto:** Que posee dos formas diferentes de un gen en particular, cada uno heredado por un padre.

**hidrocortisona:** Sinónimo de cortisol

**hígado:** Órgano abdominal que juega un papel crítico en la digestión y el metabolismo.

**hiperglucemia:** Valores anormalmente elevados de glucosa en la sangre.

**hiperkalemia:** Valores anormalmente elevados de potasio en la sangre.

**hipernatremia:** Valores anormalmente elevados de sodio en la sangre.

**hiperplasia:** Aumento en el número de células asociado con el aumento de tamaño de un órgano.

**hiperplasia adrenal congénita:** Grupo de enfermedades heredadas, caracterizadas por la incapacidad para sintetizar cortisol, que se inician durante la etapa embrionaria y que están presentes al nacimiento..

**hipo-:** Prefijo que significa poco o debajo. Hipotensión por ejemplo, significa presión arterial baja.

**hipófisis:** Órgano localizado inmediatamente por abajo del cerebro y que produce un gran número de hormonas proteicas

**hipoglucemia:** Valores anormalmente bajos de glucosa en la sangre.

**hipokalemia:** Valores anormalmente bajos de potasio en la sangre.

**hiponatremia:** Valores anormalmente bajos de sodio en la sangre.

**hipospadias:** Defecto hereditario en que la apertura de la uretra se produce en la parte inferior del pene.

**hipotálamo:** Parte del cerebro que activa, controla e integra a otras partes del sistema nervioso, procesos endócrinos y muchas otras funciones del cuerpo.

**hipotermia:** Temperatura del cuerpo por debajo de lo normal.

**hipovolemia:** Volumen anormalmente bajo de los líquidos contenidos en la sangre.

**homocigoto:** Que posee dos formas idénticas de un gen en particular, cada uno heredado por un padre.

**hormona:** Mensajero químico que se une a un receptor en una célula diana y que produce cambios en la función de ésta.

**hormona adrenocorticotrópica (ACTH):** Hormona secretada por la hipófisis que estimula la secreción de glucocorticoides en las glándulas adrenales.

**hormona del crecimiento:** Hormona proteica secretada por la parte anterior de la hipófisis que tiene potentes actividades metabólicas y promotoras del crecimiento

**hormona estimulante de los folículos (FSH):** Hormona secretada por la hipófisis y que controla varios aspectos de la función reproductiva en varones y en mujeres

**hormona liberadora de corticotropina (CRH):**

Hormona secretada en el hipotálamo que estimula la secreción de ACTH por la hipófisis

**hormona liberadora de gonadotropinas:** Hormona secretada por el hipotálamo que estimula la secreción de las gonadotropinas por la hipófisis anterior.

**hormona luteinizante (LH):** Hormona secretada por la hipófisis que controla diversos aspectos de la función reproductiva en varones y en mujeres.

**ictericia:** Coloración amarilla de las membranas y de la piel debida a un aumento en la concentraciones de bilirrubinas en la sangre y en los tejidos.

**ictericia neonatal:** Coloración amarillenta de la piel y las mucosas en un recién nacido.

**idiopático:** De origen desconocido. Una enfermedad idiopática es aquella en la cual no se puede determinar la causa.

**implantación:** La primera relación del embrión con el tejido materno. Primera etapa en el proceso de la formación de la placenta o placentación.

**Infección de vías urinarias:** Proceso infeccioso del tracto urinario causado por bacterias

**ingestión:** El acto de introducir comida u otro material en la boca.

**inserción:** Tipo de anomalía cromosómica en la que una secuencia de DNA se inserta en un gen, cambiando la estructura normal y por lo tanto la función de ese gen.

**insulina:** Hormona proteína producida por el páncreas que tiene un papel muy importante en la regulación del metabolismo de carbohidratos y de lípidos.

**intra-:** Prefijo que significa dentro o en el interior. Por ejemplo, intracelular significa en el interior de la célula.

**intramuscular:** Dentro del músculo.

**intravenoso:** Dentro de la vena.

**inter-:** Prefijo que significa *entre*. Por ejemplo, intercelular significa entre las células.

**intersexo:** Término utilizado para describir condiciones en las que las estructuras reproductivas no son totalmente masculinas ni totalmente femeninas.

**intrón:** Segmento del DNA que no tiene ninguna función.

***in vitro*:** Fuera de un sistema vivo. Literalmente significa “dentro de un vaso”, aunque en muchos laboratorios en la actualidad se utilizan recipientes de plástico. Por ejemplo, la fertilización *in vitro* se produce fuera del cuerpo, en un tubo de fertilización. Lo opuesto de *in vivo*.

***in vivo*:** Dentro del cuerpo. Una reacción que ocurre dentro de un organismo vivo. Lo opuesto de *in vitro*

**labios mayores:** Pliegue de piel por fuera de los genitales de una mujer.

**labios menores:** Pliegues de piel localizado por dentro de los labios mayores y por afuera de la vagina.

**labioplastia:** Cirugía de los labios.

**ligado al sexo:** Localizado en el cromosoma X. Una enfermedad ligada al sexo (o ligada a X), se transmite por las madres pero se manifiesta sólo en los varones

**masculinización:** Que adquiere características masculinas, es sinónimo de virilización.

**maternal:** Perteneciente a la madre.

**mEq/l (mili equivalentes por litro):** Medida del número de iones (moléculas con carga) en un litro de agua

**médula adrenal:** La parte interna de las glándulas adrenales, en donde se producen las hormonas adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina).

**metabolismo:** Proceso que convierte una sustancia en otra dentro de un organismo vivo.

**mineralocorticoide:** Tipo de hormona esteroidea que es sintetizada y secretada por la corteza adrenal. El principal mineralocorticoide es la aldosterona.

**mosaico (mosaicismo):** En genética, se refiere a un animal que tiene más de una población de células genéticamente diferentes o derivadas de un solo cigoto. Frecuentemente se utiliza para describir poblaciones de células que tienen un número distinto de cromosomas.

**mutación:** Alteración estructural permanente del DNA. Aunque en algunas ocasiones puede mejorar las oportunidades del organismo para sobrevivir y transmitir esta características benéfica a sus descendientes. En otras ocasiones produce alteraciones funcionales y enfermedad.

**norepinefrina:** Catecolamina secretada por la médula suprarrenal y por neuronas del sistema nervioso simpático.

**ovario:** Uno de los dos órganos reproductivos de la mujer que produce óvulos.

**páncreas:** Órgano abdominal en donde se producen la insulina y el glucagon, que son importantes para regular el metabolismo energético.

**par de bases:** Dos bases que forman cada escalón del DNA. Un nucleótido está constituido por un azúcar, un ácido fosfórico y una base. Las bases son las letras en las que está contenido el código genético. En el DNA las bases son adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). La A siempre se une con la T y la C con la G.

**paterno:** Pertenciente al padre.

**PCR (Reacción de Polimerasa en Cadena):** Estudio para amplificar segmentos de DNA.

**periné:** Región entre el ano y los órganos genitales.

**placenta:** Tejido formado por células de la madre y del feto que forman una interfase entre el sistema vascular de ambos.

**pliegue labio-escrotal:** Labios virilizados

**polimorfismo:** Variación normal de la secuencia de DNA entre varios individuos.

**portador:** Individuo que posee una copia de un alelo que causa una enfermedad sólo cuando las dos copias están presentes. Aunque no se encuentra enfermo, si se casan dos portadores pueden engendrar a un niño enfermo.

**postnatal:** Que ocurre después del nacimiento.

**prednisolona:** Sustituto sintético del cortisol, relacionado con la prednisona.

**prednisona:** Sustituto sintético del cortisol, que es más potente y tiene una mayor duración de sus acciones que éste.

**pregnantriol:** Metabolito urinario de la 17-hidroxiprogesterona.

**pregnenolona:** Esteroide producido en las glándulas adrenales.

**prenatal:** Que ocurre antes del nacimiento.

**progesterona:** Esteroide producido en las glándulas adrenales.

**proteína:** Molécula compleja constituida por una o más cadenas de amino ácidos, que desempeñan una gran variedad de actividades dentro de las células.

**Pruebas de DNA:** Estudios para diferenciar a un individuo de otro a través del análisis de su DNA.



**pseudo-:** Prefijo que significa “falso”

**pseudogen:** Secuencia de DNA muy semejante a un gen normal pero que no se puede expresar. Probablemente alguna vez fueron genes funcionales pero con el tiempo adquirieron una o más mutaciones que los hizo incapaces de generar una proteína.

**recesivo:** Trastornos genético que aparece solo en sujetos que tienen dos copias del mismo gen alterado o mutados, cada uno proveniente de cada padre.

**recombinación:** Intercambio de una parte del DNA.

**renal:** Pertenciente a los riñones.

**renina:** Hormona decretada por los riñones en respuesta a una caída o disminución en la presión arterial o en el volumen sanguíneo.

**Secuencia de DNA:** Orden exacto de las bases de un segmento de DNA

**seno:** Apertura o depresión anormal.

**seno urogenital:** Unión de los sistemas urinario y reproductivo.

**sinograma:** Estudio de rayos X para examinar en donde se encuentra una comunicación entre dos estructuras..

**subcutáneo:** Debajo de la piel.

**sintetizar:** Producir o fabricar.

**terapia génica:** Técnica usada para el manejo de enfermedades hereditarias que consiste en sustituir, manipular o suplementar un gene defectuoso con genes sanos.

**testículo:** Cada uno de las gónadas del varón que producen semen.

**testosterona:** El andrógeno más potente

**tiroides:** Glándula endócrina localizada en el cuello y que produce las hormonas tiroideas y la calcitonina

**uretero:** Tubo que conecta los riñones con la vejiga.

**uretra:** Tubo por el que se elimina la orina de la vejiga.

**urogenital:** Referente a los sistemas urinario y genital.

**Urólogo:** Médico especializado en los sistemas urinario y reproductivo.

**útero:** Órgano en forma de pera que forma parte de los órganos reproductivos de la mujer, y en donde el huevo fertilizado se implanta para crecer como embrión y luego como feto.

**vagina:** Parte de los genitales femeninos que forma un canal que se abre por un lado al cuello uterino y por otro al periné.

**vaginoplastia:** Cirugía de la vagina.

**vaginoscopia:** Técnica para observar el interior de la vagina mediante un tubo o endoscopio.

**vellocidad:** Proyecciones en forma de dedos de capilares habitualmente cubiertos por células epiteliales. Por ejemplo las vellocidades del intestino delgado o las vellocidades de la placenta.

**virilización:** Adquirir más de una característica de varón. Es sinónimo de masculinización.

**zona fascicular:** Capa media de la corteza adrenal, donde se producen los glucocorticoides.

**zona glomerular:** La capa más exterior de la corteza adrenal, donde se producen los mineralocorticoides.

**zona reticular:** Zona más interna de la corteza adrenal, donde se producen los andrógenos.

## *Referencias Selectas*

2000. "Technical report: congenital adrenal hyperplasia. Section on Endocrinology and Committee on Genetics." *Pediatrics* 106(6): 1511-18.

La Sección de Endocrinología y el Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría, en colaboración con expertos en los campos de Endocrinología y Genética desarrollan esta opinión sobre la conveniencia y controversias que tiene el proporcionar información sobre HSC a pediatras, incluyendo diagnóstico y tratamiento prenatal, tamizaje neonatal y manejo de niños con variedades no clásicas de HSC. Se añade una lista de referencias para aquellos que necesiten ampliar la información.

2002. "Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(9): 4048-53.

Appan, S., P. C. Hindmarsh, et al. 1989. "Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia." *Archives of Disease in Childhood* 64(9): 1235-9.

Reporte de la vigilancia de 41 niños con HSC de 0.3 a 13.1 años mediante técnicas auxológicas tradicionales. La dosis de glucocorticoides (15-25 mg/m<sup>2</sup>/día) y de mineralocorticoides (0.15 mg/m<sup>2</sup>/día) se determinaron mediante índices bioquímicos y se ajustaron para la superficie corporal. La vigilancia se enfocó a tratar de mantener la velocidad de crecimiento en la centila 50 para la edad cronológica. 32 de los 42 pacientes fueron referidos después de la etapa neonatal y cerca de la mitad estaban sobre tratados o con dosis insuficiente antes de ser referidos. De los 9 tratados desde el nacimiento, ocho tuvieron un buen control y sólo dos requirieron una segunda hospitalización. La expresión de estatura varió de -1.60 a -0.26 DE, y de 33 pacientes 15 mostraron una estatura mayor a la esperada para las tallas familiares. En el manejo a largo plazo de la HSC es indispensable definir la necesidad de usar mineralocorticoides y definir la dosis correcta de glucocorticoides.

Bailey, C. C., G. M. Komrower, et al. 1978. "Management of congenital adrenal hyperplasia. Urinary steroid estimations—review of their value." *Archives of Disease in Childhood* 53(2): 132-35.

Análisis retrospectivo de 16 pacientes con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa variedad perdedora de sal que fueron tratados con prednisona y fludrocortisona. La velocidad de crecimiento fue menor a lo normal y por lo tanto la estatura alcanzada fue baja, todo ello asociado con edad ósea retrasada. La eliminación urinaria de 17-oxoesteroides y de pregnantriol fueron utilizados para vigilar el tratamiento. A pesar de una mayor excreción urinaria de lo recomendado, los niños mostraron un crecimiento deficiente, probablemente como resultado de sobre-dosis de glucocorticoides, ya que para normalizar la excreción urinaria de esteroides la dosis de glucocorticoides es frecuentemente elevada. Por ello se considera que, el análisis de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, deben ser considerados como parámetros útiles para vigilar el tratamiento.

Barter, F. C., A. P. Forbes, et al. 1950. "Congenital adrenal hyperplasia associated with the adrenogenital syndrome: an attempt to correct its disordered pattern." *Journal of Clinical Investigation* 29: 797.

Berenbaum, S. A. 2001. "Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 30(1): 173-92.

El coeficiente intelectual de niños con HSC se ha reportado en algunos estudios, concluyéndose que: 1. La HSC no tiene porqué modificar el coeficiente intelectual; 2. Aunque siempre dentro de límites normales, los pacientes con variedades perdedoras de sal tienen un coeficiente intelectual menor que aquellos con formas virilizantes simples; 3. No hay mayor incidencia de problemas de aprendizaje; 4. Las mujeres tienen mayor habilidad espacial como resultado de la exposición prenatal a andrógenos, aunque se desconoce el sustrato anatómico o funcional a nivel de cerebro; 5. Algunos estudios muestran cambios en la sustancia blanca del cerebro, pero se desconoce su implicación clínica. Se hipotetiza sobre la posibilidad de que un aumento de ACTH modifique la atención, y que un exceso de glucocorticoides puede disminuir la memoria, ya se de forma temporal o permanente

Berenbaum, S. A., K. Korman Bryk, et al. 2004. "Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia." *Journal of Pediatrics* 144(6): 741-46.

En 72 mujeres y 42 varones con HSC, de 3 a 31 años de edad, se obtuvieron características de los genitales al nacer y de la edad de realización de la cirugía correctiva y se relacionaron con la Child Behavior Checklist (CBCL) y el Self-Image Questionnaire for Young Adolescents (SIQYA) o el Multidimensional Personality Questionnaire (MPQ). No se encontraron diferencias entre mujeres sanas y mujeres con HSC, ni variaciones relacionadas con la virilización genital ni la edad de la cirugía. Los varones con HSC sólo mostraron mayor incidencia de afecto negativo en la vida adulta que los varones sanos. Se concluye que no hay alteraciones psicológicas en mujeres con HSC que fueron operadas tempranamente en la infancia, y que ni la enfermedad ni su tratamiento causan alteraciones psicológicas.

Bode, H. H., S. A. Rivkees, et al. 1999. "Home monitoring of 17-hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with paper blood samples." *Journal of Pediatrics* 134(2): 185-89.

Se valora la utilidad que puede tener la determinación de 17-hidroxiprogesterona en las decisiones terapéuticas para pacientes con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa, comparando el resultado obtenido mediante punción venosa al acudir al laboratorio versus la toma de muestras de sangre en casa que se depositan en papel filtro, varios días a la semana e incluso en diversos horarios. Se demuestra que los valores de 17-hidroxiprogesterona permanecen estables en el papel filtro durante dos semanas, y se concluye que la determinación en diversos horarios aporta evidencia importante para definir el grado y el momento de supresión logrado, lo que permite hacer ajustes más efectivos a la dosis y horarios de administración

Brook, C. G., M. Zachmann, et al. 1974. "Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia." *Journal of Pediatrics* 85(1): 12-19.

Charmandari, E., A. Johnston, et al. 2001. "Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency." *Journal of Endocrinology* 169(1): 65-70.

El objetivo de este estudio es demostrar la biodisponibilidad de la hidrocortisona administrada por vía oral para el manejo de pacientes con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa. Se estudiaron las diferencias entre la administración oral y la intravenosa en 16 pacientes con edades de 6 a 18.4 años (media de

10.9 años). Las concentraciones séricas de cortisol, determinadas cada 20 minutos durante 24 horas para la administración oral o cada 10 minutos durante 6 horas para la aplicación intravenosa, después de una dosis de hidrocortisona equivalente a  $15 \text{ mg/m}^2$ , se utilizaron para determinar el área bajo la curva y la biodisponibilidad. Después de la administración matutina por vía oral, se alcanza la máxima concentración de cortisol en sangre ( $729.5 \text{ nmol/l}$  con rango de  $492$  a  $2520 \text{ nmol/l}$ ) en 1.2 horas (rango de 0.3-3.3 horas) y luego una declinación monoexponencial hasta ser indetectable a las 7 horas (rango de 5 a 12 horas). Con respecto a la administración vespertina la máxima concentración es  $499 \text{ nmol/l}$  (rango  $333$ - $736 \text{ nmol/l}$ ) se alcanzó en 1.2 horas (rango 0.3-3.0 h), con desaparición a las 9 horas (5-12 horas). En relación a la administración intravenosa la concentración máxima fue de  $1930 \text{ nmol/l}$  (rango  $1124$ - $2700 \text{ nmol/l}$ ) y se alcanzó en 10 minutos (rango 10-20 minutos), para disminuir hasta desaparecer en 6 horas. En base a lo anterior se concluye que la biodisponibilidad de la hidrocortisona por vía oral es de  $94.2\%$  (rango  $82.8$  a  $105.5\%$ ) para la dosis matutina y de  $128.0\%$  (rango  $118$  a  $138\%$ ) para la dosis vespertina, lográndose niveles supra fisiológicos 1 a 2 horas después de la administración con una mayor biodisponibilidad para la dosis vespertina que para la matutina.

Charmandari, E., E. J. Lichtarowicz-Krynska, et al. 2001. "Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness." *Archives of Disease in Childhood* 85(1): 26-28.

Con el objetivo de determinar la concentración de cortisol en sangre después de administrar una dosis de estrés por vía intravenosa se estudiaron 20 pacientes de 6.1 a 16.4 años de edad (media 11.2 años) con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa y a 60 niños en estado crítico, con ventilación mecánica de 0.25 a 16.3 años de edad (media de 2.5 años) a quienes se les administró una dosis intravenosa de  $15 \text{ mg/m}^2$ , encontrando que en los pacientes con HSC se lograron los máximos niveles ( $1648.3 \pm 511.9 \text{ nmol/l}$ ) a los 10 minutos con valores superiores a  $450 \text{ nmol/L}$  a las 2.5 horas, en tanto que en niños en estado crítico los valores máximos fueron menores ( $727 \pm 426.1 \text{ nmol/l}$ ) y permanecieron elevados durante 24 horas, concluyéndose que en pacientes críticamente enfermos y con HSC, se recomienda utilizar una dosis de hidrocortisona administrada en bolo y continuar con una infusión constante de hidrocortisona

Charmandari, E., D. R. Matthews, et al. 2001. "Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(10): 4679-85.

El manejo de pacientes con HSC tiene como objetivo lograr una supresión adecuada de la función adrenal con la menor dosis posible de glucocorticoides. En este estudio se incluyeron 36 pacientes (13 varones y 23 mujeres) con HSC perdedora de sal por deficiencia de 21-hidroxilasa y se analizaron las concentraciones en sangre de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), dividiendo a los pacientes entre aquellos con 17-OHP suprimida (17 pacientes), grupo 1, y 19 pacientes con 17-OHP no suprimida, grupo 2. Se determinaron las concentraciones séricas de cortisol y de 17-OHP cada 20 minutos durante 24 horas tras una dosis habitual de hidrocortisona y fludrocortisona por vía oral, así como estos valores después de administrar una dosis nocturna de dexametasona (0.3 a 0.5 mg/m<sup>2</sup>) para bloquear la elevación matutina de ACTH.

Las concentraciones medias durante 24 horas de cortisol y 17-OHP fueron 3.9±2.1 microgr/dl y 66.2±92.7 ng/dl, respectivamente en pacientes del grupo 1, y de 4.1±2.5 microgr/dl y 4865.7±6951 ng/dl, respectivamente, en el grupo 2.

Adicionalmente se encontró que los valores de 17-OHP tuvieron variaciones circadianas con valores máximos entre las 4 y las 9 am. En el grupo 2 los valores de 17-OHP disminuyeron gradualmente en respuesta al aumento de cortisol durante el día, pero permanecieron bajas durante la noche a pesar de niveles casi indetectables de cortisol entre las 4 y las 8 pm. También se encontró una buena correlación entre los niveles de androstenediona a las 8 am y la concentración integrada de 17-OHP durante 24 horas, pero no con la concentración integrada de cortisol durante 24 horas, y una correlación negativa entre cortisol y 17-OHP. Finalmente, la dexametasona bloqueó la secreción matutina de ACTH en todos, excepto 3 pacientes. Con estos datos se recomienda que la administración de hidrocortisona por vía oral en el manejo de pacientes con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa debe hacerse entre las 4 am y las 4 pm, con la dosis mayor en la mañana y que la vigilancia de la efectividad de el tratamiento debe hacerse analizando valores de androstenediona y de 17-OHP, tomando la muestra de sangre antes de la primera dosis de la mañana.

Charmandari, E., S. M. Pincus, et al. 2002. "Oral hydrocortisone administration in children with classic 21-hydroxylase deficiency leads to more synchronous joint GH and cortisol secretion." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(5): 2238-44.

Ya que en los humanos la secreción de hormona de crecimiento y de cortisol tiene no sólo un patrón pulsátil de secreción sino un ritmo circadiano, y que en pacientes con HSC la terapia con glucocorticoides, ya sea con dos o con tres dosis al día, no simula la secreción pulsátil ni circadiana, lo que además puede modificar la secreción de hormona de crecimiento (GH) y por lo tanto los valores del factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1), se estudiaron 15 niños con deficiencia de 21-hidroxilasa (5 varones y 10 mujeres) de 6.1 a 11 años de edad (media 9.5 años), en los que se evaluó el patrón de secreción de GH y de cortisol y la sincronía entre ambos, comparados con 28 niños con talla baja (23 varones y 5 mujeres) con edades de 4.9 a 9.3 años (media 7.7 años), siendo todos los pacientes prepuberales. Se determinaron los valores séricos de cortisol y de GH cada 20 minutos durante 24 horas, utilizando el método de entropía (ApEn) y análisis de escalas independientes para análisis estadístico. Los niños con HSC mostraron una cantidad media de cortisol en 24 horas menor ( $6.4 \pm 2.2$  vs.  $10.4 \pm 2.6$  microgr/dl) de ApEn de GH ( $0.64 \pm 0.13$  vs.  $0.74 \pm 0.17$ ), de ApEn de cortisol ( $0.54 \pm 0.13$  vs.  $1.08 \pm 0.18$ ) y una relación de concordancia en la secreción de GH y cortisol menor ( $0.78 \pm 0.19$  vs  $1.05 \pm 0.12$ ), si bien no hubo diferencias en la concentración de GH en 24 horas ( $4.5 \pm 2.9$  vs.  $4.5 \pm 1.9$ ). En los pacientes con HSC la correlación entre GH y cortisol es positiva, en tanto que en niños sanos es negativa, lo que sugiere que el patrón de secreción de GH es más regular y más sincrónico con el patrón de secreción del cortisol, sugiriendo una interacción bidireccional entre el eje de GH/IGF-1 y ACTH/cortisol.

Charmandari, E., C. G. Brook, et al. 2002. "Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty?" *Archives of Disease in Childhood* 86(4): 266-69.

En pacientes con HSC es difícil mantener inhibidas a las glándulas adrenales durante la pubertad, por lo que el hiperandrogenismo puede producir alteraciones en la regulación endócrina de la pubertad, incluyendo al sistema de la hormona de crecimiento y la sensibilidad a insulina.

Clayton, P. E., W. L. Miller, et al. 2002. "Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric



Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.”  
*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 4048-53.

Collett-Solberg, P. F. 2001. “Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice, part 2.” *Clinical Pediatrics (Philadelphia)* 40(3): 125-32.

En la primera fase se analiza la presentación clínica de los pacientes con HSC, que depende de: 1) la enzima afectada, 2) la actividad residual de la enzima y 3) las consecuencias metabólicas de la deficiencia hormonal o del exceso de precursores. En la segunda parte se discute el diagnóstico (que no ha cambiado en los últimos años) y el tratamiento, particularmente mediante el uso de nuevos medicamentos o nuevas combinaciones de medicamentos. Se discute el diagnóstico temprano, la necesidad de platicar con los padres y acompañarlos en la toma de decisiones, así como el hecho de que el tratamiento temprano cursa con menor morbilidad y permite un mejor pronóstico psicológica y físico a largo plazo.

Donahoe, P. K. and W. H. Hendren, 3rd 1984. "Perineal reconstruction in ambiguous genitalia infants raised as females." *Annals of Surgery* 200(3): 363-71.

Se reportan 66 pacientes con ambigüedad de genitales y las técnicas utilizadas para la reparación de genitales y periné con la finalidad de lograr un fenotipo femenino. Los pacientes eran portadores de HSC, trastornos de diferenciación sexual ovárico u ovotesticular y disgenesia gonadal mixta, y todos los estudiados debían ser asignadas a género femenino. Se revisa particularmente la clitoroplastía, labioplastía y vaginoplastía como procedimientos iniciales y la reparación del seno urogenital alto a los 2 años de edad.

Esoterix. 2002. “Endocrinology expected values.”  
<[http://www.esoterix.com/endocrinology/related/expected\\_values.pdf](http://www.esoterix.com/endocrinology/related/expected_values.pdf)>.

Eugster, E. A., L. A. Dimeglio, et al. 2001. “Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis.” *Journal of Pediatrics* 138(1): 26-32.

Se analiza la estatura final lograda en 204 pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa, en función del género, edad de diagnóstico y adhesión al tratamiento, y se muestra que existe un déficit de 1.03 desviaciones estándar de estatura con respecto a la media familiar y un déficit de 1.21 desviaciones estándar con

respecto a la estatura familiar, sin que exista una diferencia significativa entre varones y mujeres

Gmyrek, G. A., M. I. New, et al. 2002. "Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency." *Pediatrics* 109(2): E28.

Considerando que el tratamiento actual para HSC no es óptima, ya que o bien no se logra inhibir la producción de andrógenos, o se produce sobre sustitución con glucocorticoides, lo que impacta en la estatura final y la fertilidad. Se reporta el beneficio de realizar una adrenalectomía bilateral mediante cirugía laparoscópica como tratamiento definitivo con mejores resultados que la terapéutica farmacológica convencional. Se muestra el resultado de dos mujeres adultas con falla al tratamiento farmacológico, una de 22 años con hirsutismo y amenorrea y otra de 28 años con hirsutismo severo, acné y amenorrea, a las que se practicó adrenalectomía bilateral, sin complicaciones y luego se mantuvieron en tratamiento farmacológico sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides a dosis menores de las empleadas con fines inhibitorios, concluyendo que la adrenalectomía bilateral es una alternativa viable en el manejo de pacientes con HSC.

Greulich, W. W., and S. I. Pyle. 1959. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hands and Wrists*, Stanford: Stanford University Press.

Hargitai, G., J. Solyom, et al. 2001. "Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study." *Hormone Research* 55(4): 161-71.

Se revisa en un estudio longitudinal el crecimiento durante la infancia y durante la pubertad, la maduración esquelética, la estatura final y los parámetros más importantes de la vigilancia del tratamiento con glucocorticoides en niños con HSC, tanto de formas perdedoras de sal como virilizantes simples, mediante una muestra de 598 pacientes de origen caucásico (341 mediante análisis retrospectivo), colectados en cinco países de Europa Central y con una construcción de centilas mediante un método transeccional y longitudinal, aplicando el modelo estadístico de Preece-Baines. Se demuestra que el crecimiento de los pacientes con variedad perdedora de sal se encuentra lesionado en los tres primeros años de edad, y posteriormente es normal hasta la pubertad, en tanto que los pacientes con variedad virilizante simple muestran una progresión normal de la estatura y suelen

expresar una mayor estatura que la población sana durante la infancia, mostrando una velocidad de crecimiento mayor y una aceleración puberal del crecimiento a menor edad, por lo que la estatura final es menor a la expresada por población sana y menor a lo esperado para las estaturas familiares. No se encontró correlación entre la estatura final y la edad de inicio del tratamiento. La edad ósea estuvo acelerada en ambos subgrupos de pacientes pero el adelanto fue mayor en varones y mujeres con variedad virilizante simple.

Hayek, A., J. D. Crawford, et al. 1971. "Single dose dexamethasone in treatment of congenital adrenocortical hyperplasia." *Metabolism* 20(9): 897-901.

Horrocks, P. M., and D. R. London. 1982. "A comparison of three glucocorticoid suppressive regimes in adults with congenital adrenal hyperplasia." *Clinical Endocrinology (Oxford)* 17(6): 547-56.

Se compara la efectividad para suprimir la producción de andrógenos en adultos con HSC mediante tres modalidades de tratamiento por vía oral administrados durante dos semanas previo al inicio del estudio: hidrocortisona 20 mg en la mañana y 10 mg en la noche; acetato de cortisona 25 mg en la mañana y 12.5 en la noche; y dexametasona 0.5 mg en la mañana y 0.25 mg en la noche, mediante el análisis de 24 horas de la concentración en sangre de ACTH, 17-hidroxiprogesterona /18-OHP= y androstenediona ( $\Delta 4A$ ) y los valores a las 9 am de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS). Para cada metabolito se analiza el área bajo la curva, la altitud del pico matutino, la concentración al final de la tarde y a media noche. Los resultados demuestran que para todos los índices, excepto para la medición realizada a medianoche, las concentraciones fueron uniformemente bajas (más bajas con dexametasona que con hidrocortisona o acetato de cortisona), sin encontrar ninguna diferencia entre la efectividad de hidrocortisona y de acetato de cortisona para ningún índice. Los valores de DHAS fueron bajos en cualquiera de las tres modalidades de tratamiento, aunque fueron menores en los que usaron dexametasona, lo que muestra que la supresión del eje hipófisis-adrenal es más efectiva con dexametasona, a pesar de que no se suprime totalmente la secreción de ACTH.

Hughes, I. 2002. "Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 15 Suppl 5: 1329-40.

En pacientes con HSC, considerando que de las más de 50 mutaciones reportadas en el gen CYP21, menos de 10 explican el 90% de los casos, la concordancia entre el genotipo y el fenotipo es tan alta, que conocer el genotipo es esencial en la actualidad para planear la estrategia de tratamiento prenatal, ya que permite identificar a las mujeres portadoras de HSC no clásica, y el manejo con glucocorticoides y mineralocorticoides.

Hughes, I. A. 1988. "Management of congenital adrenal hyperplasia." *Archives of Disease in Childhood* 63(11): 1399-404.

Hughes, I. A., J. Dyas, et al. 1985. "Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. Use of serial measurements of 17-OH-progesterone in plasma, capillary blood, and saliva." *Annals of the New York Academy of Sciences* 458: 193-202.

Kaplowitz, P. B., and S. E. Oberfield. 1999. "Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society." *Pediatrics* 104(4 Pt. 1): 936-41.

En 1997 el estudio de más de 17,000 niñas del Pediatric Research in Office Settings sugirió que el inicio de la pubertad se presenta entre los 3 y 12 años de edad, señalando que la telarca y la pubarca estaban iniciando a menor edad, especialmente en niñas Afro-Americanas. En respuesta, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins realizó un análisis y concluyó que: 1. Debía considerarse prematura la telarca si ocurría antes de los 8 años de edad. 2. Tanto telarca como pubarca se estaban presentando un año antes de lo reportado previamente en población blanca y 2 años antes en las niñas Afro-Americanas. 3. Debe evaluarse si el inicio temprano de la pubertad ocasionará talla baja. 4. El tratamiento con análogos de GnRH no ha demostrado ser efectivo en niñas que empiezan pubertad entre los 6 y 8 años de edad para mejorar el pronóstico de estatura final. 5. Todas las niñas que muestran datos de desarrollo puberal antes de los 7 años de edad si son blancas, o antes de los 6 años de edad si son Afro-Americanas, deben considerarse como portadoras de pubertad precoz, en tanto que en los varones la edad de corte se mantiene en 9 años de edad.

Kaplowitz, P. B., E. J. Slora, et al. 2001. "Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race." *Pediatrics* 108(2):347-53.

En el estudio de Pediatric Research in Office Settings en que se alerta sobre el inicio temprano de la pubertad en mujeres blancas y de origen afro-americano, no se menciona que se haya identificado causa alguna. Debido al aumento de la prevalencia de obesidad en la población infantil y a que esta condición se asocia con una aceleración de la velocidad de maduración, se analizó la relación que existe entre el índice de masa corporal (IMC) y la edad de inicio de la pubertad, encontrando una relación inversamente proporcional entre la edad de inicio de la pubertad y la desviación estándar del IMC, tanto en blancas como en afro-americanas, pero con mayor significancia en las primeras. Se concluye que la obesidad es un factor que contribuye a acelerar la velocidad de maduración, aunque pueden existir otros de tipo genético y/o ambiental involucrados en este proceso.

Lee, P. A., M. D. Urban, et al. 1980. "Plasma progesterone, 17-hydroxyprogesterone, androstenedione and testosterone in prepubertal, pubertal and adult subjects with congenital virilizing adrenal hyperplasia as indicators of adrenal suppression." *Hormone Research* 13(6): 347-57.

Se analiza cual de los siguientes metabolitos indican una mejor supresión de andrógenos en 65 pacientes con HSC virilizante simple de distintas edades: 17-hidroxiprogesterona (17OHP), androstenediona, testosterona y progesterona, comparado contra la eliminación de orina de 24 horas de 17-cetoesteroides y pregnantriol. Se concluye que la androstenediona es el mejor indicador en todas las edades, que la testosterona es útil en la infancia en ambos sexos pero después sólo en mujeres, y que los niveles de 17-OHP son difíciles de interpretar porque pueden encontrarse elevados de manera muy significativa a pesar de que el resto de los parámetros indique una buena supresión. La progesterona tiene poca a nula utilidad.

Meier, U., C. Schnabel, et al. 2004. "Comparison of three commercial assays for the measurement of 17alpha-hydroxyprogesterone (17alpha-OHPR): limitations of the quality control system." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 42(4): 450-4.

Se analiza la variación en los valores de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) utilizando tres diferentes ensayos comerciales para la determinación de la misma muestra de sangre en 49 pacientes, existiendo control de calidad interno y externo, encontrando que los reactivos y métodos más recomendables son: IBL sin extracción y DSL con extracción.

Merke, D. P., S. R. Bornstein, et al. 2002. "NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency." *Annals Internal Medicine* 136(4): 320-34.

Se revisa la relación fenotipo-genotipo entre la severidad de la alteración en la acción de la 21-hidroxilasa, en la que las formas perdedoras de sal de presentación neonatal corresponden a la mayor afección, las formas virilizantes simple de presentación neonatal a una afección menos severa y las formas tardía a una afección moderada. Se señala cuales son los resultados de la asociación entre HSC y tumores, ovarios poliquísticos, tejido adrenal ectópico paratesticular, depresión, ansiedad, y anomalías en la estructura y función de la médula adrenal. También se revisa los objetivos del tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides y las nuevas opciones de tratamiento (bloquear la acción de andrógenos, inhibir la producción de estrógenos, adrenalectomía bilateral), y las posibilidades a futuro de utilizar antagonistas de la secreción de hormona liberadora de AC TH y la terapia génica.

Merke, D. P., and C. A. Camacho. 2001. "Novel basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia." *Reviews in Endocrine and Metabolism Disorders* 2(3): 289-96.

Merke, D. P., and G. B. Cutler, Jr. 2001. "New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 30(1): 121-35.

A pesar del hecho de que cortisona ha facilitado el tratamiento de pacientes con HSC, es frecuente observar efectos secundarios al sobre tratamiento y a la falta de inhibición total en la producción de andrógenos, lo que ocasiona, entre otras, alteraciones en el crecimiento y en la maduración esquelética, síndrome de Cushing iatrogénico y trastornos de la fertilidad. Se propone que el agregar un antiandrógeno y un inhibidor de la aromatas permitiera disminuir la dosis de hidrocortisona y que en las mujeres con ovarios poliquísticos pudiera ser útil un bloqueador periférico de andrógenos. También se expone la utilidad de bloquear transitoriamente la pubertad con un análogo de GnRH (asociado o no al uso de hormona de crecimiento) y finalmente preparaciones alternativas de glucocorticoides, antagonistas de CRH y la terapia génica.

Meyer-Bahlburg, H. F., C. Dolezal, et al. 2004. "Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(2): 610-4.

Se investiga la posibilidad de que el tratamiento intrauterino con dexametasona en pacientes con HSC puede ocasionar cambios en el hipocampo y por lo tanto en el desarrollo intelectual, como ha sido reportado en animales. Por ello se compara a 487 niños de 1 mes a 12 años de edad (174 expuestos y 313 no expuestos) en búsqueda de alteraciones en el desarrollo motor y cognitivo. Si bien no hubo diferencia entre la exposición prenatal a dexametasona, a mayor duración de la exposición hay mayor retraso en la edad de adquisición, en ningún caso significativo, en algunos aspectos del desarrollo.

Meyer-Bahlburg, H. F., C. Dolezal, et al. (2004). "Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5-12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia." *Archives of Sexual Behavior* 33(2): 97-104.

Se analiza si la androgenización cerebral prenatal en niñas con HSC diagnosticadas en la etapa extrauterina, influye en la identificación de género y en las preferencias para la adquisición de pareja en 15 niñas con HSC de 5 a 12 años de edad comparadas con 16 controles, y que sus madres hubieran contestado en los seis meses previos el cuestionario de comportamiento relacionado al género. Los resultados muestran que las niñas con HSC tienden a presentar conductas marcadamente más masculinas sin que exista confusión sobre el hecho de ser mujeres, por lo que la propuesta de que en recién nacidas con virilización extrema de genitales se asigne un género masculino, no es adecuada.

Migeon, C. J., and A. B. Wisniewski. 2001. "Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 30(1): 193-206.

Con la finalidad de tratar de lesionar menos el crecimiento, se propone que en caso de enfermedad se use una dosis doble de estrés y no una dosis triple en el primer año de edad. También se señala la conveniencia de contrastar la estatura de los pacientes contra su centila familiar (estatura heredada), que el avance de la maduración esquelética se mantenga en  $\pm 1$  desviación estándar y que los niveles de androstenediona se mantengan por debajo de 50 ng/dl y los de 17-OHP no totalmente suprimidos (500-1000 ng/dl)

Miller, W. L. 1994. "Clinical review 54: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 78(2): 241-46.

Mullis, P. E., P. C. Hindmarsh, et al. 1990. "Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency." *European Journal of Pediatrics* 150(1): 22-25.

En ocho pacientes (6 mujeres y 2 varones) con HSC perdedora de sal por deficiencia de 21-hidroxilasa, se estudia el déficit de sodio al diagnóstico y la cantidad de sal suplementaria que se requiere. El déficit de sodio fue 34 mmol (16-78 mmol), equivalente a 10.5 mmol/k (rango 4-24), y la suplementación de sodio varía de 0.5 a 4.9 mmol/k/día (media de 2.2), que representa el doble de lo que normalmente es aportado por una alimentación estándar, si se pretende mantener concentraciones normales de sodio en sangre y la actividad plasmática de renina en límites normales, y se presenta una ecuación para calcular los requerimientos de sal en base a los valores de sodio urinario, la ingesta de sodio y el sodio sérico. Se concluye que frecuente se subestiman las necesidades de sodio en un paciente con HSC perdedora de sal o se piensa que el uso de mineralocorticoides hace innecesaria la suplementación con sodio.

New, M. I. 2001. "Antenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia." *Current Urology Reports* 2(1): 11-18.

Se revisa el diagnóstico y tratamiento prenatal de la HSC y se propone un algoritmo de diagnóstico prenatal y de tratamiento en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa, la causa más frecuente de HSC

New, M. I. 2001. "Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 14 Suppl 2: 933-37.

Se discuten los factores involucrados en que la estatura final de pacientes con HSC suele ser baja, dentro de lo que se encuentran la influencia prenatal de andrógenos elevados, la sobre dosificación con glucocorticoides y la dosis inadecuada de estos que permite que exista hiperandrogenismo. También se señala la posibilidad de utilizar un análogo de GnRH sólo o en combinación con hormona de crecimiento para aumentar el pronóstico de estatura final.



New, M. I. 2003. "Inborn errors of adrenal steroidogenesis." *Molecular and Cellular Endocrinology* 211(1-2): 75-83.

Revisión en la que se señala que la HSC es un trastorno heredado de la esteroidogénesis adrenal en el que se encuentra afectada una de las enzimas involucradas en la síntesis de cortisol, que en orden de frecuencia son la 21-hidroxilasa, la 11-beta hidroxilasa, la 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa y con menor frecuencia la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa y la desmolasa de colesterol. También se señala que el exceso de andrógenos produce virilización de genitales en las mujeres, que la deficiencia de 11-beta hidroxilasa suele cursar además con hipertensión arterial y que en la deficiencia de 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa hay un déficit de andrógenos que evita la virilización de los genitales de los varones. Por último se señala que todos los pacientes con 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa y de colesterol desmolasa, presentan genitales femeninos al nacimiento tanto en varones como en mujeres. Por último se describen la forma de realizar el diagnóstico hormonal para cada deficiencia.

Paganini, C., G. Radetti, et al. 2000. "Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia." *Hormone Research* 54(4): 164-68.

Para evaluar la talla, edad esquelética, densidad mineral ósea (aBMD), densidad volumétrica ósea (vBMD) y los marcadores de recambio mineral, se estudiaron 50 pacientes (23 varones y 27 mujeres) de 1 a 28 años de edad, con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa, 27 con variante perdedora de sal, 14 con forma virilizante simple y 9 con forma no clásica. A todos los pacientes se les realiza morfometría esquelética mediante índice del metacarpo (MI), densitometría en L2-L4 y determinaciones de osteocalcina en sangre, N-telopéptido de colágena tipo I y desoxipirridinolina libre en orina. Los resultados muestran que la talla es  $-0.41 \pm 1.4$  en pacientes perdedores de sal,  $-0.01 \pm 1.9$  en aquellos con forma virilizante simple y  $-0.01 \pm 2.3$  en pacientes con la forma no clásica. No hubo diferencia entre los grupos para el índice del metacarpo. Cuando se consideran en conjunto los pacientes perdedores de sal y los que tienen forma virilizante simple, los valores de aBMD son menores a los encontrados en población general durante la etapa de la pubertad, en tanto que los pacientes con forma clásica tuvieron menor vBMD. En ningún caso hubo diferencias con los marcadores de recambio mineral esquelético. Se concluye que es posible alcanzar una estatura normal en niños con HSC, y que se debe vigilar la mineralización

esquelética durante la pubertad en todos los que presentan la forma clásica de HSC.

Pang, S. 2003. "Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia." *Pediatric Annals* 32(8): 516-23.

Parker, K. L. and B. P. Schimmer. 2001. "Genetics of the development and function of the adrenal cortex." *Reviews in Endocrine and Metabolism Disorders* 2(3): 245-52.

Pescovitz, O. H., F. Comite, et al. 1986. "The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy." *Journal of Pediatrics* 108(1): 47-54.

Entre 1979 y 1983, 129 niños (95 mujeres) con pubertad precoz fueron referidos a los Institutos Nacionales de Salud y recibieron tratamiento con el análogo de larga duración de GnRH D-Trp6-Pro9-NEt-LHRH. De éstos, 107 tenían pubertad por activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (24 debido a hamartoma hipotalámico, 21 debido a otras lesiones y 82 (63%) fueron catalogados como idiopáticos). La pubertad precoz idiopática correspondió sólo al 6% de los casos de pubertad precoz en varones. De los pacientes con pubertad precoz periférica (elevación de esteroides gonadales sin activación del eje hipotálamo-hipófisis), 6 niñas presentaron síndrome de McCune-Albright y seis varones pubertad precoz familiar. Nueve pacientes con HSC presentaron una combinación de pubertad precoz periférica con pubertad precoz central y una niña un tumor adrenal virilizante. En todos los pacientes con pubertad precoz central (sola o combinada con pubertad periférica), el análogo de GnRH produjo supresión de gonadotropinas y de esteroides, con estabilización o regresión de las características sexuales y disminución de la velocidad de crecimiento que se mantuvo acorde con la maduración esquelética. Los pacientes con pubertad precoz periférica no mostraron cambios en las gonadotropinas ni en los esteroides sexuales, ni se observaron cambios en la velocidad de crecimiento, la progresión de la edad ósea ni estabilización o regresión de las características sexuales. Por lo tanto se concluyó que el análogo de GnRH fue efectivo en el manejo de pubertad precoz central y cuando ésta está combinada con pubertad periférica, pero es inefectivo para el manejo de la pubertad precoz periférica.

Pinto, G., V. Tardy, et al. (2003). "Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(6): 2624-33.

El objetivo de este estudio es optimizar el diagnóstico y seguimiento de pacientes con HSC, al comparar el fenotipo con el genotipo, para lo cual 68 pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa fueron estudiados mediante genética molecular, estudios de laboratorio y características clínicas, y fueron clasificados de acuerdo al grado de severidad predicho por la mutación:

Grupo 0: mutación sin efecto (17.6%). Todos los pacientes presentaban la variedad perdedora de sal. Los de menor edad al diagnóstico, las mujeres con mayor grado de virilización

Grupo A: homocigoto para IVS2 o heterocigoto para IVS2 y mutación sin efecto (33.8%). Todos los pacientes presentaban la variedad perdedora de sal. Fueron los de menor edad al diagnóstico, y las mujeres presentaban mayor grado de virilización.

Grupo B: homocigoto o heterocigoto compuesto para I172N (14.7%). Pacientes con variedades perdedora de sal y virilizante simple. Mayor edad al diagnóstico y menor grado de virilización en las mujeres. Mostraron los niveles basales más altos de 17-OHP basal ( $654 \pm 162$  nmol/l) y testosterona ( $11 \pm 3$  nmol/l).

Grupo C: homocigoto o heterocigoto compuesto para V281L o P30L (26.5%). Todos los pacientes con variedad no clásica. Los valores basales de 17-OHP ( $59 \pm 13$  nmol/l) y testosterona ( $1.4 \pm 0.2$  ng/l) fueron menores que los del grupo B.

Grupo D: mutación sin actividad conocida de la enzima (7.4%). La dosis de hidrocortisona fue similar en los grupos 0, A, y B, pero fue menor en el grupo C. La estatura final se encontró por debajo de lo esperado para la talla familiar tanto en los pacientes con variedad clásica ( $n=16$ ,  $-2 \pm 0.2$  DE) como con formas no clásicas ( $n=11$ ,  $-1.2 \pm 0.4$  DE). Se concluyó que hubo una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo clínico y de laboratorio, por lo que la determinación del genotipo, junto con el tamiz neonatal y un tratamiento médico y quirúrgico adecuados, ayudan al manejo de los pacientes con HSC.

Punthakee, Z., L. Legault, et al. 2003. "Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency." *Journal of Pediatrics* 143(3): 402-5.

Ritzen, E. M. 2001. "Prenatal dexamethasone treatment of fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: benefits and concerns." *Seminal Neonatology* 6(4): 357-62.

Se expone que la virilización observada en mujeres con HSC puede ser prevenida o disminuida significativamente mediante el manejo prenatal con dexametasona administrada por vía oral a la madre, siempre y cuando se inicie entre la sexta y séptima semanas de gestación. Es obligatorio determinar el sexo del producto, y si es varón, o bien, si se confirma que no presenta HSC mediante biopsia de vellocidades coriónicas en la décima semana, se debe suspender. También se recomienda que dado que se desconoce la posibilidad de presentar efectos secundarios, los productos deben ser estudiados cuidadosamente en relación a la estructura y función de cerebro y riñón, ya que los estudios en animales de experimentación señalan problemas a estos niveles.

Ritzen, E. M. 2003. "Early puberty: what is normal and when is treatment indicated?" *Hormone Research* 60 Suppl 3: 31-4.

En este artículo de reflexión se analiza el hecho de que de manera arbitraria todas las mujeres que inician pubertad antes de los 8 años de edad y los varones que lo hacen antes de los 9 años (lo que corresponde a 3 DE por debajo de la media), son enviados a estudio endócrino. Se señala que la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society ha sugerido recientemente que las edades límites deben modificarse a 6 años en mujeres de origen africano, 7 años en mujeres blancas y 8 en varones. Se reflexiona sobre el hecho de que además de los cambios somáticos (pubertad precoz y talla final baja), es importante considerar que se pueden presentar dificultades sociales, psicológicas y afectivas, por lo que el tratamiento, en su caso, no sólo debe enfocarse el uso de análogos de GnRH, sino al diagnóstico y manejo de las dificultades psicosociales.

Rivkees, S. A., and J. D. Crawford. 2000. "Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth." *Pediatrics* 106(4): 767-73.

Con la finalidad de evaluar el crecimiento en pacientes con HSC manejados con glucocorticoides, se examinaron 17 varones y 9 mujeres tratados con  $0.27 \pm 0.1$  mg/m<sup>2</sup>/día de dexametasona. Los resultados muestran al inicio la edad ósea y la cronológica eran concordantes ( $2.8 \pm 0.8$  años en 13 varones y  $2.4 \pm 1.0$  años en 6 mujeres), y tras  $7.3 \pm 1.1$  años de tratamiento el avance de la edad ósea correspondió a  $7.0 \pm 1.3$  años y el delta de talla para la edad a

6.9±1.1 años en varones. Las mujeres con una duración de tratamiento de 6.8±1.3 años, mostraron un avance de la edad ósea de 6.5±1.0 años y un delta de talla para la edad de 6.3±0.8 años. Durante el tratamiento la excreción urinaria de 17-cetoesteroides fue normal para la edad, los de 17-OHP se mantuvieron en 69.6±18 ng/dl, el aumento de volumen testicular en varones se detectó a los 10.7±0.8 años y la telarca en las niñas a los 9.9±1.2 años. Tres varones y una mujer lograron estaturas finales de 171.8±6 cm y 161cm, respectivamente, comparados con estaturas medias familiares de 176.1±4.1 cm y 160cm, y la predicción de estatura final fue de 176.8±2.0 cm y 161.4±2.8 cm para 6 varones y 5 mujeres, respectivamente, comparados con talla familiar esperada de 174.6±1.4cm y 158.2±2.0 cm. El crecimiento se vio afectado en 7 niños que iniciaron con dexametasona cuando la edad ósea se encontraba significativamente avanzada, aunque se logró ganar estatura durante el tratamiento con respecto a la predicha al inicio. Se concluye que el uso de dexametasona permite alcanzar una estatura normal, además del hecho de que este medicamento se debe administrar sólo una vez al día.

Silverman, M. L., and A. K. Lee. 1989. "Anatomy and pathology of the adrenal glands." *Urologic Clinics of North America* 16(3): 417-32.

En esta revisión se expone que las glándulas suprarrenales son dos, que se encuentran en el retro peritoneo y tienen una relación anatómica cercana con los riñones. Cada glándula está constituida por corteza y médula, que actúan como entidades separadas. Se señala también que la patología que afecta a las glándulas suprarrenales incluye anomalías congénitas, hipofunción, aumento nodular de tamaño, hiperplasia y tumores malignos y benignos. Se comentan las opciones de estudio, que incluyen biopsia con aguja fina, análisis inmuno-histo-químicos, análisis genéticos de las células adrenales y análisis de oncogenes.

Speiser, P. W. 2001. "Congenital adrenal hyperplasia: transition from childhood to adulthood." *Journal of Endocrinological Investigation* 24(9): 681-91.

Este análisis señalan los aspectos que deben tenerse en cuenta, tanto biológicos como de laboratorio, cuando un paciente pediátrico es transferido para su vigilancia y atención a un servicio de medicina de adultos.

Speiser, P. W. 2001. "Molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia: implications for genetic counseling." *American Journal of Pharmacogenomics* 1(2): 101-10.

En esta revisión se analizan los aspectos genéticos de la HSC, y se señala que en ocasiones las mutaciones se deben a conversiones génicas en las que se transfiere una secuencia entre el pseudogen CYP21 (no funcional) y el gen CYP21. Se enfatiza el hecho de que el fenotipo correlaciona bien con el genotipo, lo que ha llevado a considerar que el fenotipo es un continuo de disminución en la actividad enzimática, que va desde la muy severa hasta la afectación moderada, por lo que en la actualidad es más útil definir el genotipo que clasificar a los pacientes como perdedores de sal, virilización simple o formas tardías, y conforme el tamiz neonatal se haga más amplio, se deben incluir tipificaciones genéticas mediante microarreglos o chips de genes, lo que disminuiría el costo y aumentaría su efectividad, aunque es posible que aún así se encontraran falsos negativos y falsos positivos

Speiser, P. W., E. S. Knochauer, et al. 2000. "A multicenter study of women with non-classical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype." *Molecular Genetics and Metabolism* 71(3): 527-34.

Se comparan las características HSC no clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa, en base al estudio de 26 mujeres portadoras de una mutación severa de CYP21 (grupo A) con 8 mujeres homocigotas para una mutación moderada (grupo B), cuyo diagnóstico se estableció mediante prueba de estimulación con ACTH y a las que se les realizó una tipificación genética para 10 mutaciones. Las pacientes de origen judío predominaron en el grupo B (25 % vs. 11.5% en el grupo A) aunque el 85% de la muestra fue de origen caucásico y no judío. La edad promedio de presentación fue 23-25 años y no hubo diferencia entre los grupos. Hirsutismo y en menor grado oligomenorrea y acné fueron más prevalentes en el grupo A en donde se encontraron niveles más elevados de 17-OHP (1354±323 vs. 714±129 ng/dl). Se encontraron mutaciones V281L en el 48% de todos los alelos y 16% con P30L o P453S, y aproximadamente el 38% de los alelos estudiados y el 77% de las mujeres presentaron una mutación clásica. Estos datos son muy importantes confines de consejo genético.

Speiser, P. W., and P. C. White. 2003. "Congenital adrenal hyperplasia." *New England Journal of Medicine* 349(8): 776-88.

Stikkelbroeck, N. M., B. A. Van't Hof-Grootenboer, et al. (2003). "Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(8): 3525-30.

Se analiza la correlación entre la dosis de glucocorticoides y el crecimiento en un análisis retrospectivo de 48 pacientes con variedad perdedora de sal, diagnosticados en el primer año de vida y manejados desde entonces con glucocorticoides y mineralocorticoides. El análisis de covarianza demostró que la dosis de glucocorticoides tiene un efecto negativo significativo sobre la expresión de estatura entre los 6 y los 12 meses, entre los 8 y los 10 años y entre los 12 y 14 años de edad, con menor afección entre los 8 y los 10 años que en los otros dos períodos. No se encontró influencia en el peso ni en el peso para la talla con el uso de glucocorticoides. Se concluye que se debe vigilar la dosis de glucocorticoides en el primer año de vida y entre los 8 y los 14 años de edad para tratar de no limitar la expresión de crecimiento.

Talbot, N. B., A. B. Butler, et al. 1942. "Adrenal cortical hyperplasia with virilization: diagnosis, course and treatment." *Journal of Clinical Investigation* 21: 559-71.

Tanner, J. M., and P. S. Davies. 1985. "Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children [see comments]." *Journal of Pediatrics* 107(3): 317-29.

Se presentan centilas para analizar la velocidad de crecimiento en niños y niñas norteamericanos y se muestran las posibilidades de crecimiento de tres distintos patrones de maduración (lento, medio y acelerado)

Van Wyk, J. J., and E. M. Ritzen. 2003. "The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(7): 2993-98.

Se resumen estudios de seguimiento durante 59 meses en 18 pacientes a los que se les realizó adrenalectomía bilateral (por laparoscopia en 13 pacientes) como parte del tratamiento de la HSC. Tres pacientes presentaban mutaciones sin efecto enzimático y los otros 15 mostraron dificultades severas para el manejo con terapia convencional. En el período de vigilancia, cinco pacientes presentaron crisis adrenales cuando la dosis de glucocorticoides fue subóptima (2 niños pequeños con gastroenteritis e hipoglucemia). En ocho pacientes se observaron elevaciones de los precursores hormonales, debido a la presencia de restos

adrenales ectópicos. La mayoría de los pacientes no presentaron datos de hiperandrogenismo y no hubo obesidad, por lo que se concluye que la adrenalectomía bilateral es un procedimiento seguro y eficaz en el manejo de pacientes con HSC.

Weise, M., B. Drinkard, et al. (2004). "Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(8): 3679-84.

Los pacientes con HSC muestran disminución en la producción de adrenalina y de cortisol por defectos funcionales en la médula y la corteza adrenal, por lo que el aumento de glucosa que se debe observar ante la realización de ejercicio intenso, se encuentra abolida. Con la finalidad de demostrar si una dosis de estrés de hidrocortisona puede mejorar la respuesta al ejercicio se estudiaron nueve adolescentes con HSC clásica a los que se dividió en un grupo placebo y un grupo que recibió una dosis extra de hidrocortisona una hora antes del ejercicio además de su manejo habitual con glucocorticoides y mineralocorticoides. A pesar de que los niveles plasmáticos de cortisol aumentaron casi al doble con la dosis de estrés, los niveles de glucosa en ayuno y con el ejercicio no se modificaron, y tampoco se encontraron diferencias en las concentraciones en sangre de adrenalina, insulina, glucagon, hormona de crecimiento, lactato ni ácidos grasos libres. Si bien los pacientes que recibieron una dosis de estrés mostraron una frecuencia cardíaca máxima ligeramente mayor, ( $193 \pm 3$  vs.  $191 \pm 3$ ), no hubo diferencias en el rendimiento, por lo que se concluyó que la utilización de dosis de estrés no es útil para modificar la respuesta metabólica en pacientes con HSC que realizan ejercicio de alto rendimiento por tiempo corto.

Weise, M., S. L. Mehlinger, et al. (2004). "Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(2): 591-7.

Para estudiar la respuesta a estrés natural en pacientes con HSC clásica, se estudiaron parámetros hormonales, metabólicos y cardio-respiratorios en respuesta a un ejercicio de alta intensidad en 9 adolescentes y 9 controles apareados por género, edad y porcentaje de grasa corporal. Se encontró que los pacientes con HSC tenían frecuencia cardíaca máxima, glucosa durante la realización de ejercicio máximo y niveles de adrenalina basal y en el momento de máximo ejercicio significativamente menores a los



de los controles sanos, sin diferencias en la de noradrenalina, insulina, glucagon hormona de crecimiento, lactato, ácidos grasos libres, cifras de presión arterial o capacidad para mantenerse haciendo ejercicio, por lo que se concluye que los pacientes con HSC tienen una reserva disminuida de la actividad de la médula adrenal y que por lo tanto tienen mayor riesgo de presentar hipoglucemias si el ejercicio es intenso y prolongado.

White, P. C. 2001. "Congenital adrenal hyperplasias." *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 15(1): 17-41.

Se describe el diagnóstico clínico y el tratamiento de HSC a través de las distintas etapas de la vida (fetal, infancia y adultez), en el contexto de las características moleculares y bioquímicas de la enfermedad.

White, P. C., and P. W. Speiser. 2002. "Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia." *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 16(2): 273-88.

Se exponen las consecuencias a largo plazo y en la vida adulta que pueden tener pacientes con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa que se diagnostiquen en los primeros años de la vida o durante la pubertad.

Wilkins, L., R. A. Lewis, et al. 1950. "Suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia." *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 86: 249-255.

Winterer, J., G. P. Chrousos, et al. 1985. "Effect of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia." *Annals of the New York Academy of Sciences* 458: 182-92.

Young, M. C., J. A. Robinson, et al. 1988. "17OH-progesterone rhythms in congenital adrenal hyperplasia." *Archives of Disease in Childhood* 63(6): 617-23.

Mediante la medición de 17-OHP en muestras de saliva colectadas en su casa por 18 pacientes con HSC, se determina el ritmo circadiano de secreción, con fines de mejorar el control terapéutico. No se encontró correlación entre la magnitud del descenso circadiano matutino de la testosterona. Un control inadecuado en mujeres púberes se asocia a una disminución exagerada en las concentraciones de 17-OHP en todo el día, en tanto que un control metabólico adecuado caracterizado por niveles de testosterona en sangre de 1.5 a 2.5 nmol/l, se asocia a

concentraciones de 17-OHP en sangre y saliva de 30-70 nmol/l y 260-1000 pmol/l, respectivamente a las 8 de la mañana, y posteriormente a menos de 10 nmol/l y menos de 150 pmol/l, respectivamente, y resultados similares se encontraron en varones y mujeres prepuberales. Se concluye que el análisis del ritmo circadiano de 17-OHP es útil para vigilar el tratamiento, particularmente en aquellos que son sobre-tratados.

Young, M. C., N. Cook, et al. 1989. "The pharmacokinetics of low-dose dexamethasone in congenital adrenal hyperplasia." *European Journal of Clinical Pharmacology* 37(1): 75-7.

Se estudió la farmacocinética de una dosis única de dexametasona administrada por vía intravenosa, en 13 pacientes con HSC. Los valores para  $\lambda_{20}$  fueron 0.206 h<sup>-1</sup>,  $t_{1/2}$ : 3.53 H,  $V_c$ : 24-41 y  $f$ : 0.64, y son similares a los reportados en pacientes sanos. Se encontró una variación interindividual considerable para los parámetros de valores y  $C_{max}$ .o. (22-27 nmol/l) y se verificó que la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales guarda una relación con la concentración plasmática de dexametasona, por lo que se explica las diferencias en los requerimientos de cada paciente para lograr un control bioquímico de la enfermedad.

Young, M. C., J. Ribeiro, et al. 1989. "Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia." *Archives of Disease in Childhood* 64(11): 1554-8.

En 27 pacientes (19 mujeres y 8 varones) con HSC, con edades entre 4.3 y 21.1 años, se estudió la relación entre talla de pie, talla sentada y longitud subisquial de las piernas para determinar la influencia que la hiperandrogenemia crónica tiene sobre la proporcionalidad corporal. Las proporciones corporales fueron normales en 24 pacientes con HSC en su forma clásica que se encontraban en manejo con glucocorticoides desde el nacimiento, y sólo en 1 de 3 pacientes con variedad tardía se encontró un tronco desproporcionadamente largo. Once pacientes habían completado su crecimiento, y de éstos siete mostraron una talla para la edad cronológica por debajo de la media y sólo uno -3.25 DE. En 13 pacientes que aún se encontraban creciendo se encontró que 9 tenían talla menores a la media a pesar de tener una edad ósea  $1.64 \pm 1.68$  años mayor a la cronológica, indicando que existía una pérdida de estatura a pesar de la edad ósea adelantada, por lo que se concluye que inevitablemente se expresará una estatura menor a la media poblacional en pacientes con HSC tratados con glucocorticoides.

Young, M. C. and I. A. Hughes. 1990. "Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia." *Archives of Disease in Childhood* 65(3): 312-14.

En 10 pacientes con HSC (3 varones y 7 mujeres), con edades de 12 a 29 años, se cambió el tratamiento habitual con glucocorticoides por dexametasona. Si bien iniciar con 5 microgramos/kg/día, se tienen que realizar ajustes y definir el momento del día más útil para la ingesta en cada caso en lo particular.

Zachmann, M., B. Sobradillo, et al. 1978. "Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions." *Journal of Pediatrics* 93(5): 749-55.

Se compararon los métodos de predicción de estatura de Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen y Tanner en 56 sujetos normales y 34 con patrones anormales de crecimiento (11 con talla alta familiar, 7 con pubertad precoz idiopática, 6 con síndrome de Turner y 10 con enanismo primordial o síndrome de Silver-Russell), demostrando que los métodos de Roche-Wainer-Thissen y de Tanner son más útiles en población sana y en sujetos con talla alta familiar, pero sobreestiman de manera muy importante la talla final en sujetos con pubertad precoz y de manera moderada en niñas con Síndrome de Turner y en enanismo primordial, por lo que se concluye que el método de Roche-Wainer-Thissen sólo debe usarse en sujetos sanos o en pacientes con potencial normal de crecimiento que reciben un tratamiento adecuado, y que en otras condiciones, particularmente cuando el potencial de crecimiento en relación con la maduración esquelética se encuentra inherentemente reducido, es mejor el cálculo del porcentaje alcanzado de la talla final (como se determina en el método de Bayley-Pinneau).