



Universidad
Zaragoza



NUTRENVIGEN
G+D FACTORS



ugr | **Universidad**
de **Granada**

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA CLÁSICA

**PEDIATRIC PATIENTS WITH CONGENITAL ADRENAL
HYPERPLASIA CLASSIC FORM CHARACTERIZATION**

Patricia Morte Coscolín

Médica Interna Residente de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet

**Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del
Crecimiento y Desarrollo**

(NUTRENVIGEN G+D Factors)

Universidad de Zaragoza
Curso académico 2021-2022

Tutores:

- Dr. Antonio de Arriba Muñoz
- Dr. Jose Ignacio Labarta Aizpún

Título: Caracterización de los pacientes pediátricos afectados de hiperplasia suprarrenal congénita forma clásica.

Title: Pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia classic form characterization.

Autora: Patricia Morte Coscolín (DNI 21745576-L).

Tutor Académico: Antonio de Arriba Muñoz (DNI 04210627-V).

Línea de investigación en la que se enmarca el trabajo: Crecimiento y desarrollo.

Centro en el que se ha realizado el trabajo: Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

Los tutores del trabajo, Antonio de Arriba Muñoz y Jose Ignacio Labarta Aizpún, dan el visto bueno de la realización y ejecución de este trabajo que se ha desarrollado durante el curso académico 2021-2022. También dan el visto bueno para su presentación y evaluación posterior.

Fdo: Patricia Morte Coscolín

RESUMEN

Introducción. La patología suprarrenal infantil más importante es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Las sociedades de endocrinología tratan de optimizar su manejo.

Objetivos. Caracterizar a los pacientes con HSC por déficit de 21-hidroxilasa forma clásica controlados en consulta e investigar variables que modifiquen su evolución.

Materiales y métodos. Estudio longitudinal, observacional, retrospectivo. Criterios inclusión: diagnóstico confirmado genéticamente y seguimiento en consulta (2001-2021). Variables: estudio genético, valores antropométricos, hormonales y tratamiento. Análisis estadístico descriptivo e inferencial (significación estadística: $p < 0.05$).

Resultados. Muestra ($n=16$) con 11 varones y 5 mujeres. Había 11 mutaciones distintas, la más frecuente $C.293-13A/C>G,p.(?)$. Cuatro mujeres presentaron virilización neonatal. La edad al diagnóstico fue 14 ± 20 días, con 17-OHP del cribado $36,73 \pm 252,24$ nmol/L. Iniciaron tratamiento a los 16 ± 28 días, normalizando la androstendiona en $1,71 \pm 0,91$ meses. Hubo buena relación entre su talla-genética, y edad ósea-cronológica. La talla descendió inicialmente, con aumento posterior hasta los 10 años. Había correlación entre la evolución de talla prepuberal y los niveles de andrógenos. La talla en varones fue superior hasta los 7 años, con mayor peso y talla entre los 8-10 años en nacidos tras 2010. Las dosis de hidrocortisona/fludrocortisona disminuyeron progresivamente. Los nacidos antes de 2010 utilizaron mayor hidrocortisona, tardando más en normalizar la androstendiona.

Conclusiones. El cribado neonatal muestra mayor utilidad en varones, dada la virilización fetal de la mujer afecta. En las formas clásicas detectadas por cribado es difícil identificar la forma clínica con pérdida salina. La dosificación recomendada actual con control estricto permite adecuado control hormonal y crecimiento. La androstendiona y testosterona prepuberal tienen buena correlación con el crecimiento. Las mujeres presentan mayor afectación auxológica en la primera infancia.

PALABRAS CLAVE:

Hiperplasia suprarrenal congénita

Déficit 21 hidroxilasa

Crecimiento

Pubertad

ABSTRACT

Introduction. The most important adrenal pathology in childhood is congenital adrenal hyperplasia (CAH). Endocrinology societies try to optimize their management.

Objectives. To characterize patients with CAH due to classical 21-hydroxylase deficiency controlled in consultation and to investigate variables that modify their evolution.

Material and methods. Longitudinal, observational, retrospective study. Inclusion criteria: genetically confirmed diagnosis and follow-up in consultation (2001-2021). Variables: genetic study, anthropometric, hormonal and treatment values. Descriptive and inferential statistical analysis (statistical significance: $p < 0.05$).

Results. Total participants ($n=16$) divided in 11 males and 5 females. There were 11 different mutations, the most common was *C.293-13A/C>G,p.(?)*. Four women had neonatal virilization. The age at diagnosis was 14 ± 20 days, with 17-OHP in screening 36.73 ± 252.24 nmol/L. They started treatment at 16 ± 28 days, normalizing androstenedione in 1.71 ± 0.91 months. There was good connection between their height-genetic, and bone-chronological age. Height decreased initially, with subsequent increase until the age of 10. There was correlation between evolution of prepubertal height and androgen levels. Height in males was higher up to 7 years, with greater weight and height between 8-10 years in those born after 2010. Hydrocortisone/fludrocortisone doses decreased progressively. Those born before 2010 used higher hydrocortisone, taking longer to normalize androstenedione.

Conclusions. Neonatal screening is more useful in males, due to fetal virilization in affected women. In classic forms detected by screening, it is difficult to identify the clinical form with salt-wasting. The current recommended dosage with strict control allows adequate hormonal control and growth. Androstenedione and prepubertal testosterone have well correlation with growth. Women present more auxological affectation in early childhood.

KEYWORDS

Congenital adrenal hyperplasia

21-hydroxylase deficiency

Growth

Puberty

ABREVIATURAS

- 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona
- 21-OH: 21-hidroxilasa
- ACTH: corticotropina
- AR: autosómico recesivo
- ARN mensajero (ARNm)
- ARP: actividad de renina plasmática
- CAH: congenital adrenal hyperplasia
- CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón
- ClNa: cloruro de sodio
- CL PS: forma clásica con pérdida salina
- CL no PS: forma clásica sin pérdida salina
- CRH: hormona liberadora de corticotropina
- DE: desviaciones estándar
- dl: decilitros
- DXM: dexametasona
- FC: fludrocortisona
- GC: glucocorticoides
- h: hora
- HC: hidrocortisona
- HCG: gonadotropina coriónica humana
- HLA: antígeno leucocitario humano
- HSC: hiperplasia suprarrenal congénita
- HTA: hipertensión arterial
- IV: intravenoso
- Kg: kilogramo
- LDL: lipoproteínas de baja densidad
- HDL: alipoproteínas de alta densidad
- MC: mineralocorticoides

- mcg: microgramos
- mEq: miliequivalentes
- mg: miligramos
- ml: mililitros
- µg: microgramo
- n: número de pacientes
- m²: metro cuadrado
- ng: nanogramos
- nmol: nanomoles
- p: percentil
- pb: pares de bases
- pg: picogramo
- RN: recién nacido
- SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona
- VO: vía oral

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	1
1.1 ANTECEDENTES.....	1
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	8
2. OBJETIVOS	9
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	9
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
2.3. POSIBLES APORTACIONES DEL TRABAJO	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS	10
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
3.4. TAMAÑO MUESTRAL.....	10
3.5. VARIABLES	10
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	12
4. RESULTADOS.....	14
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	14
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL	25
5. DISCUSIÓN	32
6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	38
6.1. LIMITACIONES	38
6.2. FORTALEZAS	38
7. APORTACIONES A FUTURO	39
8. CONCLUSIONES.....	40
9. AGRADECIMIENTOS.....	40
10. BIBLIOGRAFÍA.....	41
11. ANEXOS	45

1. INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1. EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-SUPRARRENAL

La hormona liberadora de corticotropinas (CRH) secretada en hipotálamo, estimula la liberación de corticotropina (ACTH) por la hipófisis, la cual promueve la síntesis de las hormonas esteroideas suprarrenales. Los niveles de cortisol ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de CRH y ACTH, regulando así el sistema hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. De este modo, cualquier situación que implique una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol conllevará un incremento en la secreción de ACTH y de CRH¹.

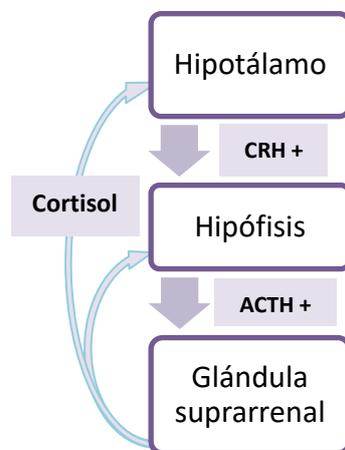


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

ACTH: corticotropina. CRH: hormona liberadora de corticotropinas.

1.1.2. ESTEROIDOGENESIS SUPRARRENAL:

La glándula suprarrenal está constituida por dos regiones anatómica y funcionalmente bien diferenciadas, corteza y médula. En la corteza se sintetizan, usando el colesterol como precursor, y mediante conversiones enzimáticas, tres clases de hormonas esteroideas: glucocorticoides (GC), mineralocorticoides (MC) y andrógenos¹.

La esteroidogénesis comienza con la entrada del colesterol en la mitocondria mediante la proteína STAR (steroidogenic acute regulatory protein). A partir del colesterol, una desmolasa sintetiza pregnenolona, que a través de la 3-beta-esteroideshidrogenasa se transforma en progesterona, y mediante la 21-hidroxilasa en 11-desoxicorticosterona, la cual se convierte en corticosterona mediante la 11-beta-hidroxilasa. Ésta pasará a 18-hidroxicorticosterona a través de la 18-hidroxilasa, y finalmente, con la enzima 18-hidroxideshidrogenasa, se transforma en aldosterona. Los GC se sintetizan a partir de la pregnenolona, la cual, mediante la 17-hidroxilasa, pasa a 17-hidroxipregnenolona, que se convierte con la 3-beta-hidroxiesteroidehidrogenasa en 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), la cual pasa a 11-desoxicortisol por la 21-hidroxilasa, que se

transforma finalmente en cortisol mediante la 11-beta-hidroxilasa. Por último, la 17-hidroxipregnenolona, pasa a dehidroepiandrosterona (DHEA) mediante la 17,20-liasa, y a través de la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, se metaboliza en delta-4-androstendiona, la cual mediante la 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa se transforma en testosterona, cerrando así la vía de síntesis de los andrógenos¹.

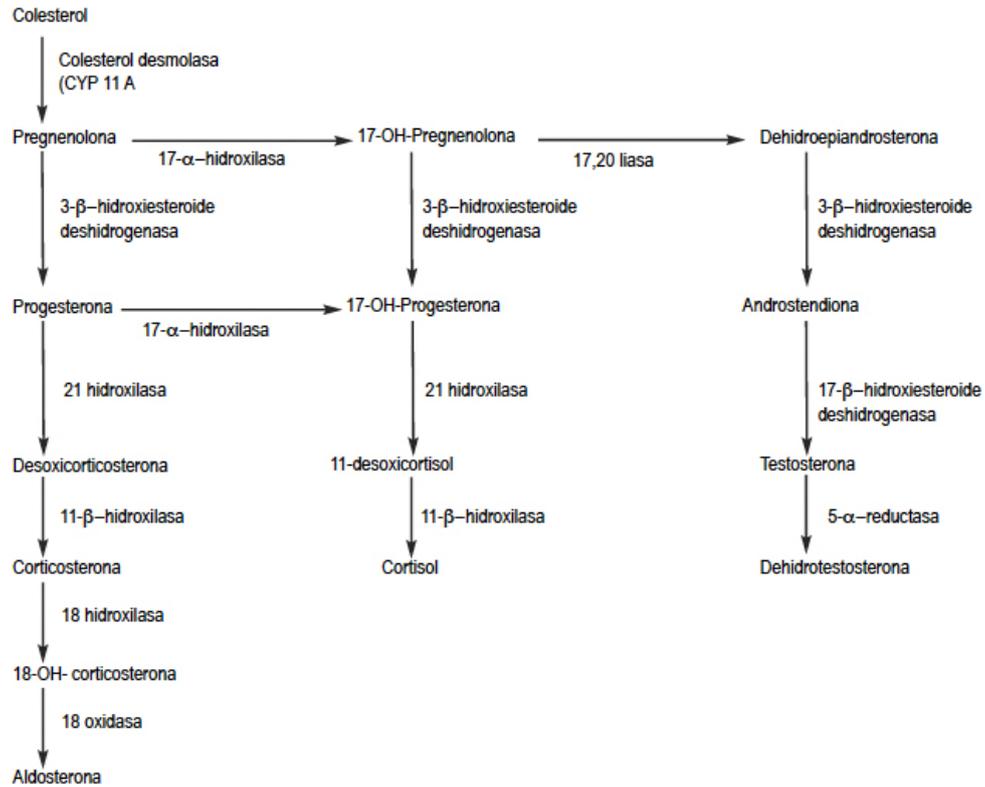


Figura 2. Esteroidogénesis suprarrenal. Tomado de¹

Enzima	Reacción enzimática	Gen	Cromosoma
P450scc	20-22 desmolasa	CYP11A	15
P450c17	17α hidroxilación	CYP17	10
P450c21	21 hidroxilación	CYP21	6
P450c11 β	11 hidroxilación 18 hidroxilación	CYP11B1	8q22
P450c18	11 hidroxilación 18 hidroxilación 18 oxidación	CYP11B2	8q22
3β-HSD	3β-HSD	3β-HSD-1	1p13

Tabla 1. Enzimas de la biosíntesis del cortisol y de la aldosterona.

1.1.3. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Durante la infancia y adolescencia, la patología más importante de la glándula suprarrenal la representa el síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), constituido por un conjunto de enfermedades hereditarias correspondientes a un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal, la mayoría de ellas con herencia de carácter autosómico recesivo (AR)¹.

Dentro la esteroidogénesis suprarrenal, existen unas enzimas comunes y otras específicas de la síntesis de GC, MC y andrógenos. El bloqueo enzimático afecta de forma universal a la síntesis de cortisol, lo que condiciona una hipersecreción secundaria de ACTH que, al actuar ya tempranamente durante el desarrollo embrionario y fetal, produce una hipertrofia de la glándula suprarrenal, de donde deriva el nombre de HSC, aunque en realidad exista una deficiencia funcional¹.

Cualquier bloqueo de la acción enzimática conlleva una disminución en la síntesis de hormonas situadas por debajo de dicho bloqueo, así como un incremento de los precursores previos². De este modo, podemos encontrar diferentes tipos de afectación: a nivel global de las tres vías hormonales, la disminución en dos de ellas con hiperproducción de la tercera o, alteración específica de la síntesis de una de las vías. Existe, por lo tanto, gran heterogeneidad en la expresión fenotípica de los distintos tipos de HSC, con diferentes cuadros clínicos que pueden manifestarse en periodo neonatal, infancia, adolescencia e incluso edad adulta, siendo además diferente la afectación en dependencia del sexo¹.

A continuación, se detallan brevemente las diferentes formas de HSC:

- Déficit de 21-hidroxilasa (21-OH). Es la forma más frecuente, con aproximadamente un 95% de los casos^{3,4}, y en la que nos centraremos en los próximos apartados del trabajo.

- Déficit de 11 beta-hidroxilasa. Es la segunda forma más frecuente, con un 5% de los casos. Afecta al gen del citocromo p450c11, cuyo déficit bloquea la síntesis de aldosterona y cortisol, produciendo hipersecreción de ACTH, con elevación de 11-desoxicortisol, y normalidad o leve aumento de 17-OHP. Aparece hiperandrogenismo con masculinización del feto femenino y genitales ambiguos, mientras que los varones se diagnostican más tardíamente. No hay pérdida salina, ya que el déficit de aldosterona se compensa con el aumento de desoxicorticosterona, que puede causar hipertensión arterial (HTA)^{1,3}.

- Déficit de 3 beta-hidroxiesteroideshidrogenasa. Es la tercera forma más frecuente, con un 2% de los casos. Es causada por mutaciones del gen de la isoenzima tipo II (HSD3B2), también presente en gónadas, placenta, hígado, tejido adiposo, piel y riñón. Se afectan las tres vías de síntesis hormonal y la clínica es muy variable, tanto en lo referente a la pérdida salina como a la ambigüedad genital. Existe una respuesta disminuida de testosterona y elevada de dehidroepiandrosterona tras el estímulo con gonadotropina coriónica humana (HCG). El diagnóstico se confirma con la elevación de DHEA y 17-hidroxipregnenolona basal y a los 60 minutos de estímulo con ACTH^{1,3}.

Por último, existen otros déficits enzimáticos menos frecuentes causantes de HSC^{1,3}.

- Déficit de 17 alfa-hidrolasa.
- Hiperplasia suprarrenal lipoidea: por mutaciones del gen de la proteína StAR.
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
- Déficit de P450 scc y déficit de P450 óxido-reductasa

1.1.4. DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA.

Constituye la forma clínica más frecuente de HSC, y se hereda con carácter AR³.

A) CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma clásica:

Su incidencia es aproximadamente de 1:15.000 recién nacidos (RN) vivos^{3,5}. Existen dos formas clínicas: con pérdida salina (75%), en la que se afecta la síntesis tanto de GC como de MC, y la virilizante simple (25%), en la que está alterada fundamentalmente la síntesis de GC, ya que la actividad enzimática residual es suficiente para una síntesis adecuada de MC. En ambas hay un exceso de síntesis de andrógenos, al acumularse los metabolitos previos al déficit enzimático, elevando los niveles plasmáticos de 17-OHP, progesterona, androstendiona y testosterona¹.

El hiperandrogenismo fetal y postnatal tiene diferente manifestación según el sexo. El feto femenino presenta hiperandrogenismo ya al inicio del desarrollo intrauterino, condicionando la masculinización de las estructuras del seno urogenital, lo que produce una anomalía de diferenciación sexual con virilización. El grado de malformación de genitales externos puede variar desde la simple hipertrofia del clítoris (tipo I de Prader) hasta su masculinización completa con desarrollo peneano total, meato urinario en la punta y fusión completa de labios mayores con apariencia de bolsas escrotales (tipo V de Prader)^{3,6}. Las estructuras müllerianas, al no ser dependientes de andrógenos, se desarrollan sin alteraciones, por lo que el feto femenino presentará el útero, trompas y dos tercios internos de la vagina normales¹.

El déficit de MC produce un cuadro de pérdida salina manifestado por deshidratación hiponatrémica, shock hipovolémico, acidosis metabólica e hiperpotasemia, junto a la elevación de renina plasmática. En el varón, esta será la única manifestación en periodo neonatal. Suele aparecer en las primeras semanas de vida, entre los 5-10 días, siendo más intenso cuanto más tardío es el diagnóstico. Por ello, en todo RN de riesgo (ambigüedad de genitales externos, hijos y hermanos de pacientes afectados), debe realizarse un control clínico y analítico para poder diagnosticarlo precozmente. El síndrome de pérdida salina es el resultado de dos mecanismos diferentes. Por un lado, el ya conocido déficit de MC, particularmente aldosterona, unido a la elevación de los precursores hormonales previos al déficit enzimático, en concreto 17-OHP, que actúan en el túbulo renal inmaduro del RN como antagonistas de MC, inhibiendo la acción de los que hayan podido sintetizarse. Ambos mecanismos tienden a mejorar con la edad, por lo que con el paso del tiempo las necesidades de MC y de suplemento salino disminuyen¹.

Tras los primeros meses de vida el hiperandrogenismo será la única manifestación clínica, ya que la pérdida salina sólo aparece en el periodo neonatal. Ambos sexos desarrollan un cuadro de pseudopubertad precoz con pubarquia, aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, asociando hipertrofia de clítoris o vello labial en niñas y macrogenitosomía en niños, pero con tamaño testicular prepuberal. Si no se diagnostica, el cuadro puede evolucionar a una completa pubertad precoz central con cierre prematuro de las epífisis y disminución de talla adulta. Las niñas además presentan datos de hiperandrogenismo como acné, hipertrichosis, hiperandrogenismo funcional ovárico, trastornos del ciclo menstrual, junto a la ausencia de desarrollo mamario y un posible cambio en la orientación sexual¹.

Forma no clásica:

Su frecuencia es considerablemente más elevada, estimándose 1:1000 en población caucásica blanca⁵. Aparece un cuadro variable de hiperandrogenismo, que puede evidenciarse en la infancia, adolescencia e incluso la edad adulta. No asocia pérdida salina ni virilización prenatal. En las niñas es típica la pubarquia prematura, hirsutismo, acné, trastornos menstruales, oligomenorrea, periodos amenorreicos, e infertilidad, mientras que los niños pueden sufrir un cuadro de pseudopubertad precoz. En adolescentes y adultos el hiperandrogenismo suprarrenal está enmascarado por el hiperandrogenismo fisiológico testicular, diagnosticándose por alteraciones analíticas o estudio genético.

Existe un grupo de pacientes que presentan el déficit enzimático, pero sin manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo (forma críptica), apareciendo únicamente alteraciones en las determinaciones plasmáticas hormonales¹.

B) DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha debe plantearse en periodo neonatal en las siguientes situaciones: RN con genitales ambiguos y cariotipo 46XX, cuadro de pérdida salina o pertenecer a un grupo de riesgo². Posteriormente, se confirmará con los niveles plasmáticos basales de 17-OHP a las 48 horas de vida por encima de 20 ng/mL. En los RN pretérmino los niveles de 17-OHP son más altos por la inmadurez de la corteza suprarrenal, por lo que deberá tenerse en cuenta la edad gestacional antes de hacer el diagnóstico bioquímico de HSC. Transcurridos los primeros meses de vida, la HSC se debe sospechar ante un cuadro clínico de hiperandrogenismo, confirmándose después con unos niveles plasmáticos de 17-OHP superiores a 15 ng/ml tras test de estímulo con ACTH, no siendo útiles los niveles basales después del periodo neonatal^{1,7}.

En relación a los valores hormonales, al diagnóstico solemos encontrar unos niveles elevados de 17-OHP, ACTH, androstendiona, testosterona, SDHEA y actividad de renina plasmática (ARP). En cambio, es habitual hallar una disminución de cortisol y aldosterona^{2,7}.

Actualmente es posible realizar un diagnóstico prenatal de HSC en aquellos pacientes de riesgo cuya madre o hermanos sean afectados. Está justificado por la posibilidad de realizar un tratamiento

prenatal en los fetos femeninos afectados, pudiendo prevenir o minimizar las anomalías secundarias al hiperandrogenismo fetal. Además, a día de hoy, en Aragón está incluido el estudio de HSC dentro del cribado neonatal mediante la determinación de 17-OHP en la prueba del talón.

Por último, en los pacientes afectados de HSC, también es posible realizar el estudio genético del gen de la enzima 21-hidroxilasa para detectar la mutación asociada.

C) GENÉTICA:

La HSC por déficit de 21-hidroxilasa es una enfermedad monogénica hereditaria AR. La 21-OH es una monooxigenasa del grupo citocromo P450 codificada por el gen CYP21B, situado en el cromosoma 6p21.3, en la región III del HLA². Esta enzima cataliza la tercera etapa de la síntesis de cortisol y la aldosterona. Existen varias anomalías que pueden afectar a los alelos de este gen, condicionando gran heterogeneidad en la expresividad clínica⁷. Además, éstas pueden ser debidas a la transferencia de mutaciones por microconversión del CYP21A, un gen no funcionante (pseudogen), situado muy próximo al CYP21B, siendo prácticamente homólogos.

Entre un 60-70% de los casos son secundarios a mutaciones puntuales, ya sean del gen CYP21A o propias del CYP21B, un 10% a grandes conversiones génicas por la inclusión de material génico del gen CYP21A, y un 25% a deleciones¹. La mayoría de los pacientes son dobles heterocigotos, presentando distintas mutaciones génicas en cada alelo, una heredada de la madre y otra del padre⁷. En un 1% de los pacientes, las mutaciones aparecen de novo. El fenotipo de la enfermedad viene dado por la combinación de las anomalías del gen CYP21B en los dos alelos, siendo la mutación menos severa la que determina el fenotipo⁷.

La forma clásica con pérdida salina suele deberse a deleciones, grandes conversiones génicas, mutaciones concretas, codón de parada o procesamiento incorrecto del ARN mensajero (ARNm), que conllevan graves alteraciones funcionales del gen CYP21B, con actividad enzimática nula (0%). En la forma virilizante simple, las anomalías génicas permiten conservar un 1-2% de actividad enzimática, evitando la pérdida salina al aumentar la renina. La forma no clásica se debe a mutaciones menores, que conservan alto porcentaje de actividad enzimática (25-50%)^{1,8}.

D) TRATAMIENTO:

Tratamiento prenatal de la forma clásica.

El tratamiento prenatal se debe realizar con dexametasona (DXM) a dosis de 20 µg/kg/día en los embarazos de riesgo, de forma precoz, a ser posible antes de la 7-8ª semana. Su objetivo es frenar la hipersecreción de ACTH fetal responsable del hiperandrogenismo del feto femenino para evitar o minimizar la masculinización. Posteriormente, se determina el sexo fetal y se realiza el estudio genético. En caso de feto varón, se puede suspender el tratamiento independientemente de si está o no afectado, mientras que, si el sexo es femenino, el tratamiento se continúa únicamente si es afectada, pudiendo suspenderse en caso contrario¹.

Tratamiento de la forma clásica en el periodo neonatal.

La terapia sustitutiva se basa administrar hidrocortisona (HC) para frenar la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo, junto a fludrocortisona (FC) para evitar y tratar los casos de pérdida salina. La HC a 20-25 mg/m²/día, dividida en dos o tres tomas, suele ser suficiente para frenar la hipersecreción de ACTH en periodo neonatal, pudiendo aumentarse a 50 mg/m² en caso de pérdida salina². Además, en todas las formas clásicas se debe asociar tratamiento con FC a 0,05-0,2 mg/día en 2-3 tomas y aportes de cloruro de sodio (ClNa) a 2-4 mEq/kg/día^{1,3}.

En caso de aparecer un cuadro agudo de pérdida salina, debe administrarse inicialmente un bolo de suero salino fisiológico a 20 mL/kg durante la primera hora para lograr la expansión del volumen. A continuación, se inicia una perfusión de suero glucosado al 10% con ClNa 150 mEq/L, reponiendo las pérdidas y necesidades basales durante 24 horas. Si existe acidosis, puede ser necesario añadir bicarbonato, mientras que la hiperpotasemia suele corregirse con lo anteriormente descrito, no precisando habitualmente un tratamiento específico. No debemos olvidar que, al mismo tiempo, deberá administrarse la hidrocortisona intravenosa (IV). A las 24-36 horas suele haberse corregido el cuadro de descompensación y puede iniciarse la realimentación, así como la administración de suplementos de ClNa, hidrocortisona y fludrocortisona por vía oral (VO), a dosis de mantenimiento¹.

Tratamiento durante la infancia de la forma clásica.

La monitorización del tratamiento para ver si es adecuado y cumple con la óptima supresión del hiperandrogenismo suprarrenal, suele realizarse mediante los niveles de androstendiona, testosterona y ARP. Los objetivos del tratamiento de la HSC a medio-largo plazo son múltiples^{1,3}.

- Frenar la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo administrando hidrocortisona VO a dosis de 10-15 mg/m²/día, dividida en dos o tres tomas. Las necesidades dependen de la edad, pudiendo aumentar hasta 20 mg/m²/día en la pubertad. En esta etapa, en ocasiones también es necesario fraccionar la dosis total en 4 tomas, debido al mayor aclaramiento de cortisol, especialmente en mujeres. Se debe obtener una correcta frenación del hiperandrogenismo con la menor dosis de hidrocortisona eficaz que permita un crecimiento y maduración ósea adecuados durante la infancia, así como un desarrollo puberal y función gonadal normales en la adolescencia y la vida adulta.
- Evitar las crisis de pérdida salina mediante la fludrocortisona a 0,05-0,2 mg/día, en una o dos tomas diarias. Los suplementos de ClNa se mantienen durante el primer año de vida, y a partir de entonces, no suelen ser necesarios al madurar la función tubular renal.
- Corrección quirúrgica de las malformaciones de genitales externos. Puede realizarse en uno o varios tiempos, según el tipo de malformación. La edad recomendada para la cirugía es antes de los 18-24 meses, mediante clitoroplastia y vaginoplastia.
- Realizar soporte psicológico en relación con su enfermedad crónica y las posibles malformaciones de genitales externos, así como la orientación sexual.

Las crisis de descompensación pueden aparecer ante toda situación intercurrente que aumente las necesidades de cortisol, como infecciones, intervenciones quirúrgicas y situaciones de estrés. En estos casos se debe doblar la dosis de hidrocortisona y fludrocortisona hasta su resolución. Si existen vómitos, será necesario administrar el tratamiento IV, así como la monitorización y corrección de las alteraciones iónicas¹.

La terapia sustitutiva con GC y MC debe realizarse de forma indefinida. Un tratamiento inadecuado y mal controlado, puede conllevar diferentes riesgos. Por un lado, si la terapia es deficiente y no frena adecuadamente la secreción de ACTH, existe riesgo de hiperandrogenismo, con aparición de pseudopubertad precoz, que condicione un crecimiento y maduración ósea acelerados, pudiendo afectar a la talla final⁷. En cambio, si la dosis es suprafisiológica, pueden aparecer complicaciones como la disminución del crecimiento y mineralización ósea, así como la alteración de la función gonadal¹.

Una complicación poco frecuente relacionada con la existencia de tejido suprarrenal ectópico, es la aparición de adenomas de tejido suprarrenal en los testículos de pacientes mal controlados, que desaparecen con tratamiento con dexametasona¹.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita representa una de las enfermedades más relevantes de las glándulas suprarrenales en edad pediátrica. A lo largo del tiempo, se han ido modificando las pautas de tratamiento sustitutivo hormonal, con el fin de obtener un control más óptimo de esta enfermedad. En concreto, fue en el año 2010 cuando se dio un cambio significativo en este sentido, tras la publicación de la guía de práctica clínica para HSC publicada por la Sociedad de Endocrinología^{9,10}. Sería interesante analizar si estas modificaciones han podido influir en los valores antropométricos y hormonales de los pacientes a lo largo del seguimiento de su enfermedad.

Además, el aumento de la disponibilidad en los últimos años para la realización de estudios genéticos, permite caracterizar las anomalías genéticas asociadas en muchas enfermedades, como la HSC. Por último, se debe tener en cuenta la reciente incorporación en los últimos años del cribado de HSC en la prueba del talón, lo que permite diagnosticarlo de forma precoz, previniendo las descompensaciones tempranas que se producían anteriormente.

Es por ello, que sería de interés realizar un estudio de los pacientes con diagnóstico actual de HSC por déficit de 21-hidroxilasa forma clásica en nuestro servicio de pediatría, con el fin de determinar si su caracterización se asemeja a la referida en la bibliografía ya existente. Al mismo tiempo, sería conveniente investigar si existe alguna variable que pueda influir en el pronóstico, antropometría y control hormonal en HSC.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar a los pacientes afectados de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la enzima 21-hidroxilasa forma clásica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar los resultados obtenidos en el estudio genético.
- Analizar la evolución de los valores antropométricos de los pacientes.
- Analizar la evolución de los valores hormonales de los pacientes.
- Valorar posibles diferencias en función del sexo.
- Valorar posibles diferencias en función de la dosificación del tratamiento recibido por los pacientes antes de 2010 versus después de 2010.

2.3. POSIBLES APORTACIONES DEL TRABAJO

Detectar variables que puedan influir en el control y pronóstico de los pacientes afectados de HSC, y, en caso de ser beneficiosas, poder utilizarlas para optimizar el manejo de nuestros pacientes.

Detectar errores que se puedan estar cometiendo a la hora del seguimiento y tratamiento de estos pacientes, para poder minimizarlos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

El estudio es de tipo longitudinal, retrospectivo y observacional, realizado a partir de la revisión de historias clínicas de niños con diagnóstico de HSC, controlados en la unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de HSC forma clásica en el cribado neonatal.
- Estudio genético confirmativo de déficit de 21-hidroxilasa.
- Seguimiento en consulta de Endocrinología Pediátrica del HUMS.
- Controlados desde julio de 2001 hasta octubre de 2021.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de HSC por otro tipo de déficit enzimático.
- Imposibilidad para revisar las historias clínicas.
- Cambios de domicilio o pérdida de seguimiento.

3.4. TAMAÑO MUESTRAL:

En total, la muestra está constituida por dieciséis pacientes que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

3.5. VARIABLES:

A continuación, se exponen las variables que se han analizado en el estudio, así como sus unidades de medida. Los datos antropométricos como peso, talla e índice de masa corporal (IMC) se representan tanto en valores absolutos como en desviaciones estándar (DE) según los gráficos de Carrascosa et al 2010¹¹.

- **FACTORES DEMOGRÁFICOS**
 - Edad (años).
 - Fecha de nacimiento (día/mes/año).
 - Sexo (varón/mujer).
 - Edad de inicio de la pubertad (años).
 - Edad de la menarquía (años).
- **DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD**
 - Edad al diagnóstico (días).
 - Estudio genético (tipo de mutación).
 - Hiperandrogenismo al debut, estadio de Prader (I-V).
 - Sospecha clínica previa (sí/no).

- **DATOS ANTROPOMÉTRICOS**

- Peso (kg y DE).
- Longitud (cm y DE).
- Talla genética (cm y DE).
- IMC (kg/m² y DE).
- Superficie corporal (m²).
- Edad ósea en última exploración (años).

- **VALORES ANALÍTICOS**

- 17-OHP en el cribado neonatal (nmol/L).
- Glucemia (mg/dl), sodio (mEq/L) y potasio (mEq/L) al debut.
- Valores hormonales en suero:
 - 17-OHP (ng/ml)
 - ACTH (pg/ml)
 - Cortisol (µg/dl)
 - Androstendiona (ng/ml)
 - SDHEA (µg/ml)
 - Testosterona (ng/ml)
 - ARP (ng/ml/h)
 - Aldosterona (pg/ml)
- Tiempo hasta la normalización de androstendiona (meses).

Los valores antropométricos y hormonales, así como las dosis y el número de tomas de hidrocortisona y fludrocortisona se analizaron en diferentes momentos del tiempo:

- Al debut.
- Durante el seguimiento: a los 6 meses y anual hasta los 14 años.
- En el inicio de la pubertad.
- En la menarquia.
- Final/ al alta.

- **TRATAMIENTO**

- Tratamiento prenatal (sí/no).
- Edad de inicio del tratamiento (días).
- Dosis de hidrocortisona (mg/m²/día).
- Tomas de hidrocortisona al día (número).
- Dosis fludrocortisona (mcg/día y mcg/m²/día).
- Tomas de fludrocortisona al día (número).

- **SEGUIMIENTO**

- Descompensaciones (número).
- Tratamiento quirúrgico (sí/ no).

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables recogidas en la muestra. Para ello, se calculó en cada variable cuantitativa las medidas centrales y de dispersión, mientras que para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes.

Dentro del estudio genético, se investigó la combinación de las mutaciones del alelo materno y paterno de cada paciente. Ésta otorga un genotipo determinado, que clasificamos en “null” (actividad enzimática 0%), severo (actividad enzimática mínima) y parcial (cierta actividad enzimática conservada).

Para el análisis inferencial, se comprobó la normalidad de cada variable cuantitativa mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se aplicaron diferentes test estadísticos en función de las variables, según éstas fuesen cualitativas, cuantitativas, paramétricas o no paramétricas. Se realizó la comparación de las variables en función del sexo, fecha de nacimiento, y según evolución cronológica.

Asimismo, se analizó el grado de correlación entre distintas variables utilizando diferentes métodos dependiendo de si la distribución era normal o no. Por un lado, se realizó un estudio de correlación entre los niveles de 17-OHP del cribado neonatal con los valores antropométricos y las dosis de HC y FC al debut. Asimismo, se llevó a cabo un estudio del crecimiento postnatal dividido en dos periodos de tiempo. En primer lugar, desde el debut hasta los 2 años, y por otro lado desde los 2 años hasta la última exploración prepuberal de cada uno de los pacientes de la muestra. De este modo, se buscó si existía correlación entre el incremento de peso, talla e IMC en DE, con la dosis media de HC y con los valores medios de 17-OHP, androstendiona, SDHEA y testosterona durante cada uno de esos periodos de tiempo.

Se consideró como resultados estadísticamente significativos los valores de p inferiores a 0.05 ($p < 0,05$). Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Los datos necesarios para la elaboración de la base de datos fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos. Se asignó un código a cada paciente que no permitía su identificación. Se solicitó autorización para el acceso a las historias clínicas a la Dirección Médica y al Servicio de Documentación Clínica del Hospital, así como al CEICA.

Se elaboró un documento de información y consentimiento para el paciente, que se explicó, entregó y firmó en las consultas habituales de seguimiento en Endocrinología Pediátrica. Estos pacientes acuden a control con alta frecuencia, por lo que no fue necesario contactar con ellos para concertar ninguna consulta adicional con el único objetivo de rellenar este documento. Dado que los pacientes son menores de edad, fueron los padres/madres/tutores legales quienes firmaron el consentimiento por representación.

Al no tratarse de un estudio experimental, que no conlleva por lo tanto actuación sobre los pacientes, no se realizó ningún procedimiento invasivo ni se prescribió ningún tratamiento farmacológico que pudiese conllevar efectos secundarios.

La realización de este proyecto no interfirió con el normal funcionamiento del servicio de Pediatría, puesto que se estudió únicamente la práctica clínica habitual.

El trabajo ha sido realizado bajo las normas éticas de la declaración de Helsinki y con la aprobación del proyecto por parte del CEICA.

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La muestra final estuvo constituida por un total de 16 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, distribuidos en 11 varones (68,75%) y 5 mujeres (31,25%).

Una única paciente mujer recibió tratamiento prenatal, al ser considerada un embarazo de riesgo por tener un hermano previamente afecto. Por ello, para el estudio de los valores hormonales al debut, se excluyeron los datos dicha paciente, dado que éstos ya se encontraban normalizados al nacimiento.

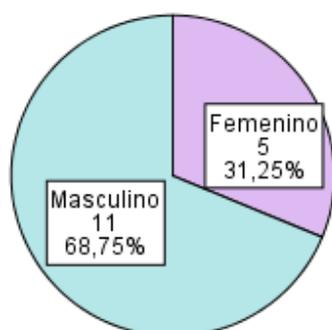


Figura 3. Distribución de la muestra por sexos

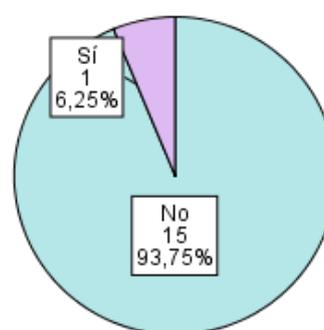


Figura 4. Tratamiento prenatal

4.1.1. RESULTADOS ESTUDIO GENÉTICO

A continuación, se muestra una tabla donde se recogen todas las mutaciones presentes en los pacientes de la muestra, así como su prevalencia y la actividad enzimática residual de cada una.

Mutación	n	%	Actividad enzimática
C.293-13A/C>G, p.(?) en intrón 2	16	44,4%	<1%
Gln318X: c.955C/T (p.Gln319X) en exón 8	7	19,4%	0%
Val281Leu: c.844G>T (p.Val282Leu) en exón 7	3	8,3%	20-50%
Arg356Trp en exón 8	2	5,5%	0-1%
Delección 8 pb en exón 3	2	5,5%	0%
Ile172Asn: c.518T>A (p.Ile173Asn) en exón 4	1	2,7%	1%
Del c.1451-1452delGGinsC ins c: en exón 10	1	2,7%	0%
P.Leu108Arg	1	2,7%	No conocida
Pro30Leu: c.92C>T (p.Pro31Leu) en exón 1	1	2,7%	30-60%
Pro453Ser: c.1360 C>T (p.Pro454Ser) en exón 10	1	2,7%	40-60%
Delección exones 1-7	1	2,7%	0%

Tabla 2. Mutaciones detectadas en el estudio genético de los pacientes de la muestra ^{7,12,13}.

n: número mutaciones detectadas. pb: pares de bases. %: porcentaje sobre el total de mutaciones.

Se registraron en la muestra 11 mutaciones distintas, representadas en un total de 36 mutaciones repartidas en los diferentes alelos de los 16 pacientes, dado que alguno de ellos presentaba hasta 3 mutaciones. En concreto, cuatro pacientes tenían dos mutaciones en cis en un mismo cromosoma, junto a una mutación en trans en el otro alelo, mientras que los doce pacientes restantes presentaban dos mutaciones en trans, una en cada alelo.

La mutación *Val281Leu* preserva una actividad enzimática del 20-50%, por lo que en los tres pacientes portadores de dicha mutación cabría esperar una forma de HSC no clásica. En cambio, todos estos pacientes, presentaban además de la *Val218Leu*, otras dos mutaciones severas del gen CYP21A2, estando una de ellas en cis en el mismo alelo, lo que confería un genotipo severo de la enfermedad.

La misma situación ocurría en el paciente portador de la mutación *Pro453Ser*, que mantiene una actividad enzimática del 40-60%, pero al combinarse con otra mutación en cis en el mismo cromosoma, junto a una en trans en el otro, el genotipo también era severo.

Por otro lado, el paciente con la mutación *Pro30Leu*, que mantiene igualmente una actividad enzimática del 20-60%, al incluir la conversión en 5' se comportaba asimismo como un genotipo moderadamente severo.

Nº paciente	ALELO A	ALELO B	GENOTIPO
1	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Gln318X</i>	Severo
2	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i> <i>Val281Leu</i>	Severo
3	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Gln318X</i>	Severo
4	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i> <i>Pro453Ser</i>	Severo
5	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Delección exones 1-7</i>	Severo
6	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	Severo
7	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Val281Leu</i> <i>Ile172Asn</i>	Severo
8	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Del c.1451-1452delGGinsC ins c</i>	Severo
9	<i>Gln318X</i>	<i>p.Leu108Arg</i>	No conocido
10	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Pro30Leu + conversión en 5'</i>	Severo
11	<i>Arg356Trp</i>	<i>Arg356Trp</i>	Severo
12	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Gln318X</i>	Severo
13	<i>Gln318X</i>	<i>Gln318X</i>	"Null"
14	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>Gln318X</i>	Severo
15	<i>Delección 8pb</i>	<i>Delección 8pb</i>	"Null"
16	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i>	<i>c.293-13A/C>G, p. (?)</i> <i>Val281Leu</i>	Severo

Tabla 3. Combinación de mutaciones en cada paciente y genotipo asociado.

Nº: número de paciente.

Se han dividido los dos alelos de cada paciente en A y B, no correspondiendo éstos a materno o paterno, ya que únicamente se conocía la segregación familiar de las mutaciones en 8 de los 16 pacientes (un 50%).

De los dos pacientes que presentaron un genotipo “null”, con 0% de actividad enzimática, uno de ellos sufrió una descompensación grave con pérdida salina asociada, mientras que el otro no había presentado ninguna manifestación de pérdida salina hasta el momento. En cambio, de los 14 pacientes que presentaron un genotipo severo, ninguno había presentado descompensación con clínica de pérdida salina.

4.1.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS, DE EXPLORACIÓN FÍSICA, HORMONALES Y DOSIS DE TRATAMIENTO

A) DATOS AL NACIMIENTO

Al nacimiento, la muestra presentó una media de peso de $3,41 \pm 0,64$ kg (varones $0,04 \pm 1,64$ DE, mujeres $0,76 \pm 1,57$ DE), así como una longitud media de $50,18 \pm 2,35$ cm (varones $-0,014 \pm 1,36$ DE, mujeres $0,12 \pm 0,83$ DE).

En la primera exploración de las mujeres (n=5), existía virilización genital en cuatro de ellas, siendo la paciente no virilizada la que había recibido tratamiento prenatal. De las cuatro pacientes con virilización, tres correspondían a un estadio 3 de Prader, y una de ellas a un estadio 4.

En tres pacientes mujeres existía además sospecha clínica prenatal. En dos de los casos, fue por alteraciones de las ecografías prenatales, en la primera por objetivar hipertrofia vulvar, y en la segunda por la existencia de genitales ambiguos, coexistiendo unos supuestos testes con un posible quiste ovárico. El tercer caso, es la paciente ya comentada con diagnóstico prenatal.

En el caso de los pacientes varones (n=11), cinco presentaron macrogenitosomía con pene aumentado de tamaño al nacimiento, con una longitud media de 3,4 cm (> p97). En cambio, los otros seis pacientes mantenían un tamaño genital normal. Por otro lado, en el sexo masculino también predominaba la hiperpigmentación genital al debut, la cual estaba presente en ocho varones, frente a tres pacientes que no la presentaban.

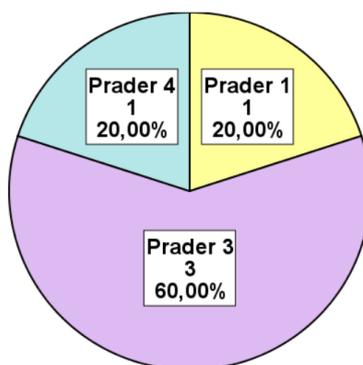


Figura 5. Grado de virilización al nacimiento en mujeres

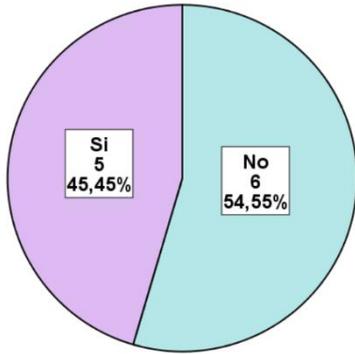


Figura 6. Macrogenitosomía en varones



Figura 7. Hiperpigmentación genital en varones

A) DATOS AL DEBUT

La edad media al diagnóstico fue de 14 ± 20 días, con valores distantes (mínima de 0 y máxima de 80 días), siendo la mediana de 6 días. La media del valor de 17-OHP detectado en el cribado neonatal fue $436,73 \pm 252,24$ nmol/L.

Los valores medios de los resultados analíticos de la muestra al debut vienen reflejados en la siguiente tabla:

17-OHP	$218,65 \pm 218,65$ ng/ml	ARP	$35,16 \pm 38,34$ ng/ml/h
ACTH	$302,92 \pm 336,91$ pg/ml	Aldosterona	$763,04 \pm 530,9$ mEq/L
Cortisol	$4,99 \pm 4,94$ µg/dl	Sodio	$131,09 \pm 7,51$ mEq/L
Androstendiona	$91,58 \pm 79,18$ ng/ml	Potasio	$5,81 \pm 1,06$ mEq/L
SDHEA	$21,48 \pm 31,13$ µg/ml	Glucemia	$82,5 \pm 26,66$ mg/dl
Testosterona	$6,65 \pm 8,74$ ng/ml		

Tabla 4. Resultados de los valores analíticos medios al debut.

17-OHP: 17 hidroxiprogesterona. ACTH: corticotropina. ARP: actividad de renina plasmática. dl: decilitros. h: hora. L: litros. mEq: miliequivalentes. ml: mililitros. µg: microgramos. ng: nanogramos. pg: picogramos. SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona.

Como se puede objetivar, el valor inicial de glucemia fue de $82,5 \pm 26,66$ mg/dl, sin embargo, a destacar que 3 de los pacientes presentaron una cifra de glucemia por debajo de 50 mg/dl. En cuanto a los iones al debut, el sodio se encontraba por debajo de valores normales, con una media de $131,09 \pm 7,51$ mEq/L, siendo la cifra mínima de 114 mEq/L. La media de potasio, de $5,81 \pm 1,06$ mEq/L, en cambio, era discretamente elevada.

Se inició el tratamiento sustitutivo a una edad media de 16 ± 28 días, con mínima de 0 y máxima de 114, siendo la mediana de 6 días. Las dosis medias empleadas al debut fueron una HC de $23,28 \pm 3,96$ mg/m²/día y una FC de $355,32 \pm 147,6$ mcg/m²/día. Inicialmente se asociaron suplementos de sal en el 100% de los casos.

En relación a la pauta de tratamiento, en 5 de los 6 pacientes nacidos antes de 2010, se optó por administrar la HC al debut en 2 tomas diarias (83,33%), mientras que, en el otro grupo, solo uno de los 10 pacientes la recibió según esta pauta (10%). En cambio, a los 6 meses, un único paciente de cada grupo recibía la pauta de HC de 2 tomas. En el resto de pacientes de ambos grupos, el tratamiento con HC se administró en 3 tomas.

		DOS TOMAS DIARIAS	TRES TOMAS DIARIAS
FN < 2010 (n=6)	Debut	5	1
	A los 6 meses	1	5
FN > 2010 (n=10)	Debut	1	9
	A los 6 meses	1	9

Tabla 5. Distribución de las tomas de hidrocortisona.

FN: Fecha de nacimiento. n: número de pacientes.

C) DATOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

El tiempo medio necesario hasta la normalización de la androstendiona fue de $1,71 \pm 0,91$ meses, con un mínimo de 0,5 meses y un máximo de 4.

Los resultados de estadística descriptiva referentes a valores antropométricos, hormonales y dosis de tratamiento durante el seguimiento, aparecen desglosados en las tablas de los anexos, pero a continuación se muestra una representación gráfica de los mismos:

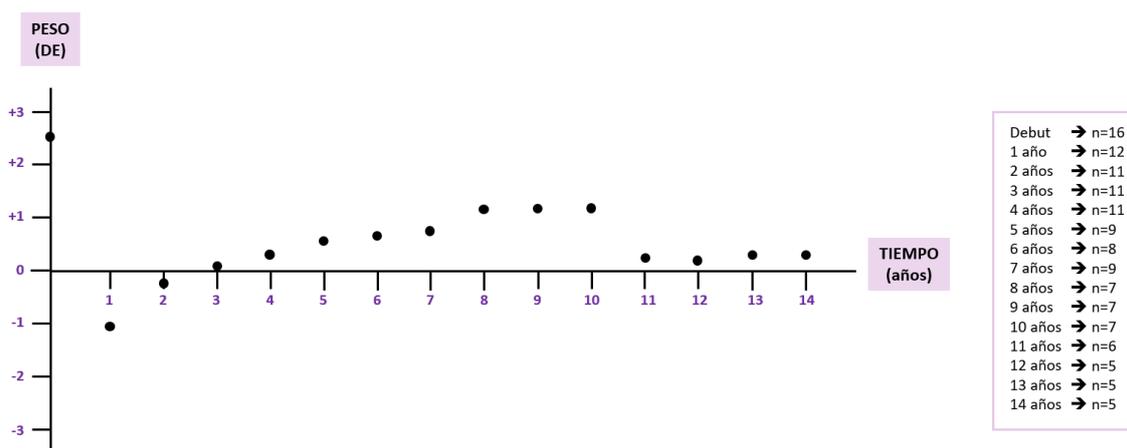


Figura 8. Evolución del peso medio durante el seguimiento.

DE: desviaciones estándar. n: número de pacientes.

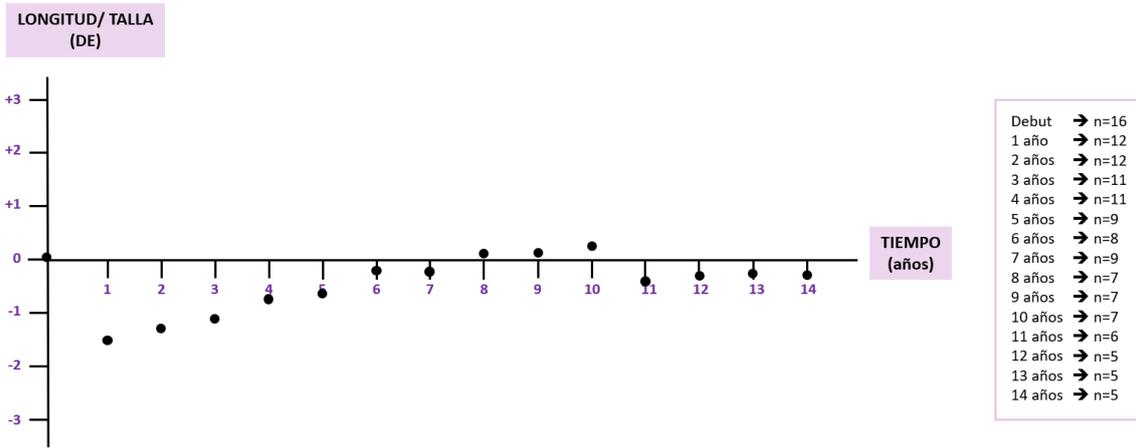


Figura 9. Evolución de la talla media durante el seguimiento.

DE: desviaciones estándar. n: número de pacientes.

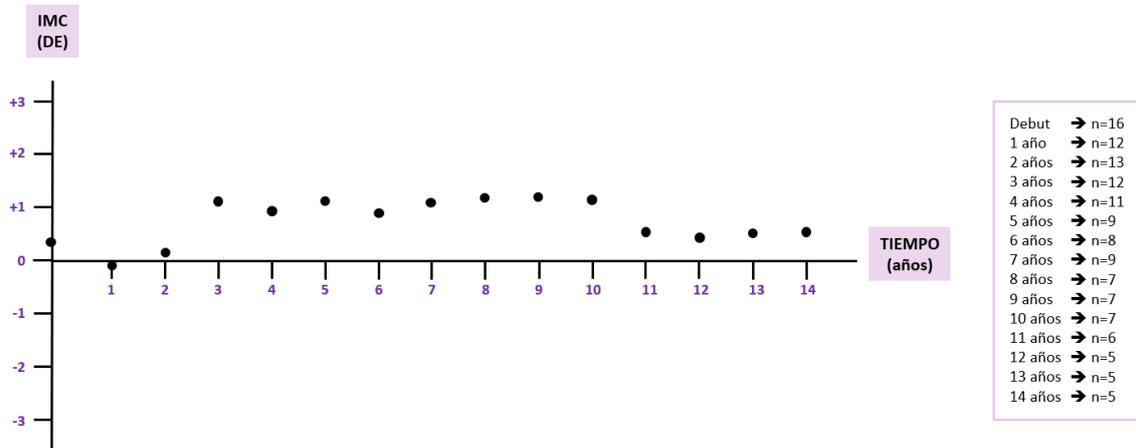


Figura 10. Evolución del IMC medio durante el seguimiento.

DE: desviaciones estándar. IMC: índice de masa corporal. n: número de pacientes.

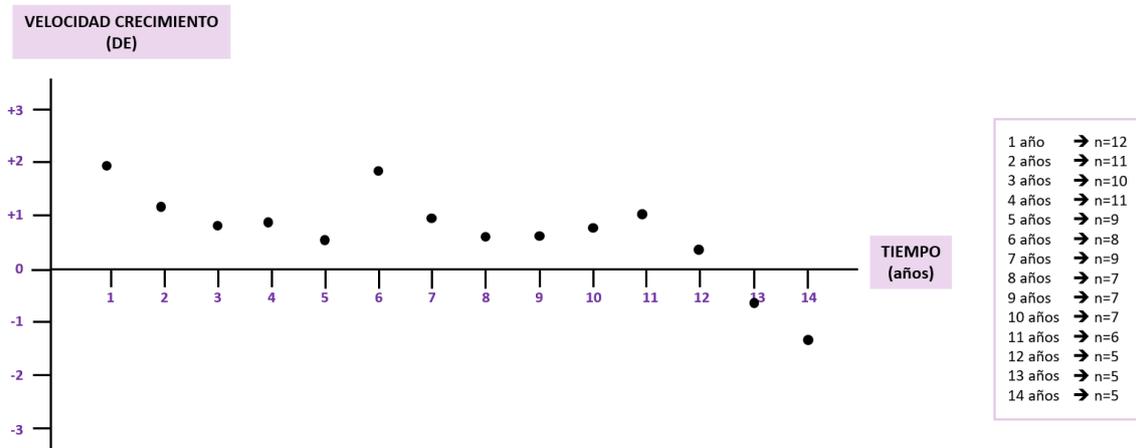


Figura 11. Evolución de la velocidad de crecimiento media durante el seguimiento.

DE: desviaciones estándar. n: número de pacientes.

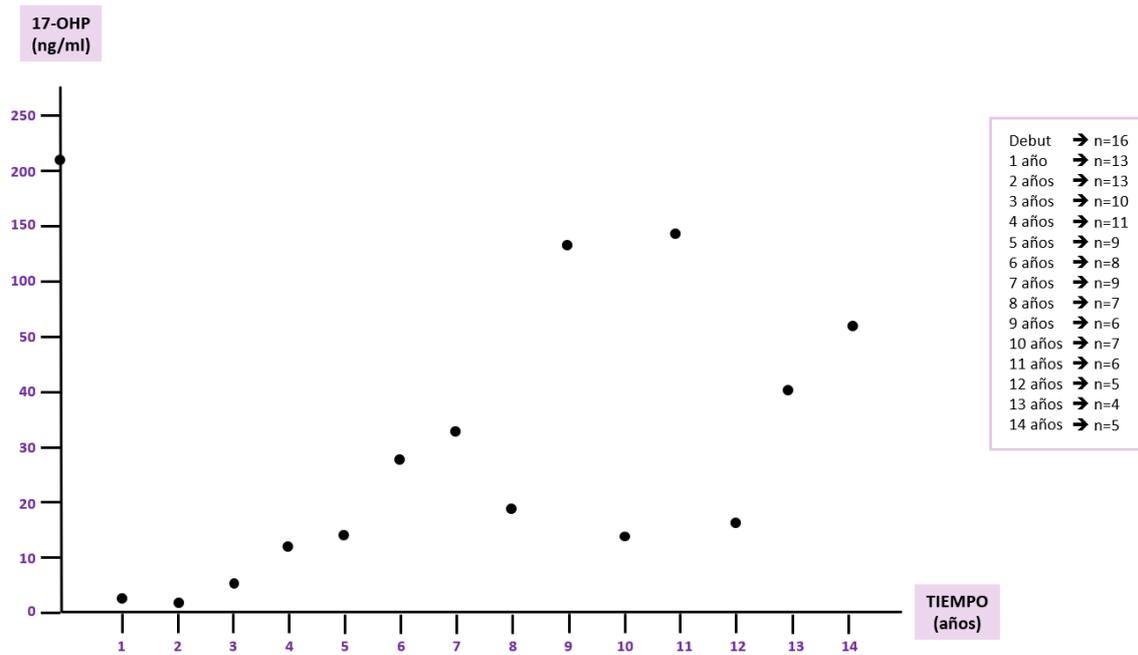


Figura 12. Evolución del nivel medio de 17-OHP durante el seguimiento.
ml: mililitros. n: número de pacientes. ng: nanogramos.

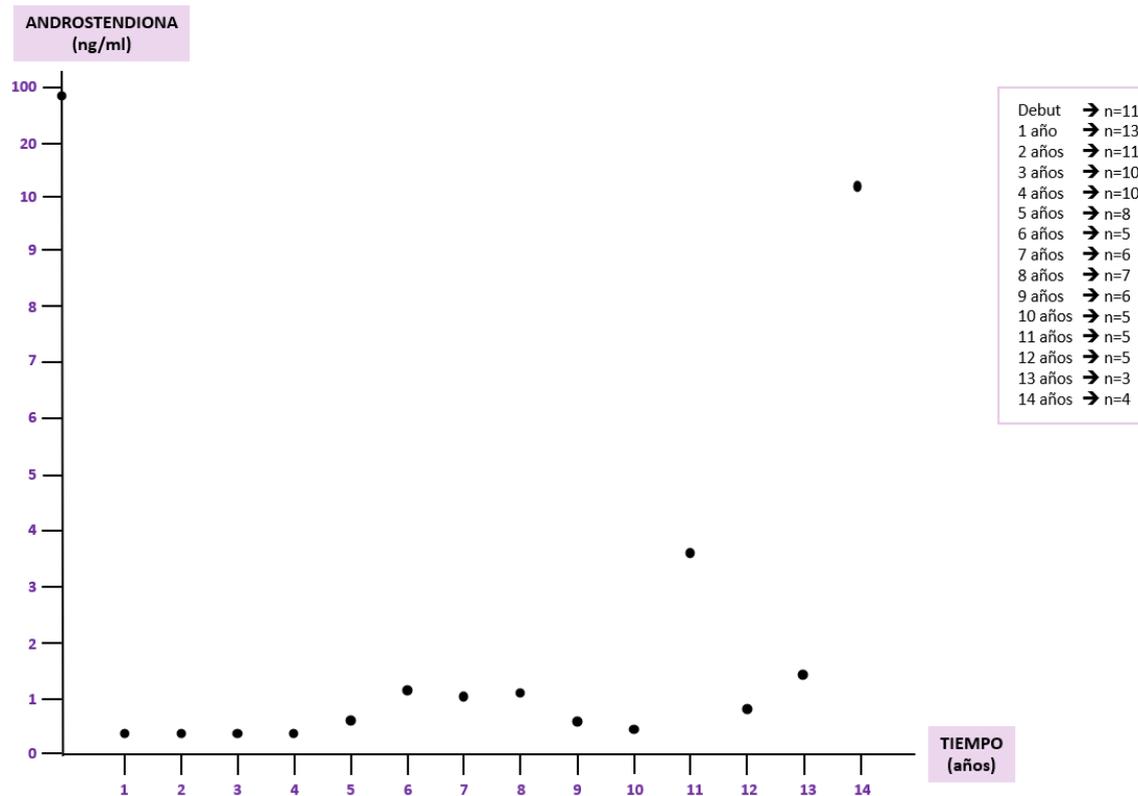


Figura 13. Evolución del nivel medio de androstendiona durante el seguimiento.
ml: mililitros. n: número de pacientes. ng: nanogramos.
Valores normalidad: varones (0,4-2,6 ng/ml), mujeres (0,4-4,1 ng/ml)

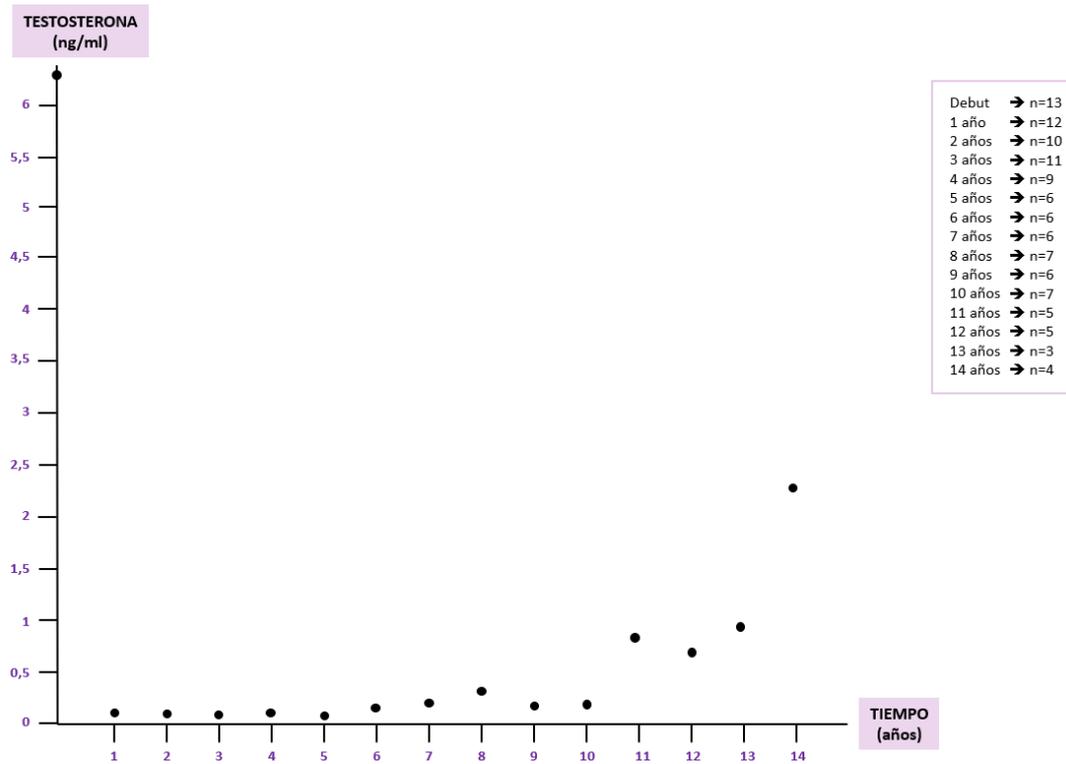


Figura 14. Evolución del nivel medio de testosterona durante el seguimiento.

ml: mililitros. n: número de pacientes. ng: nanogramos.

Valores de normalidad: varones (1,75-7,81 ng/ml), mujeres (0-0,75 ng/ml).

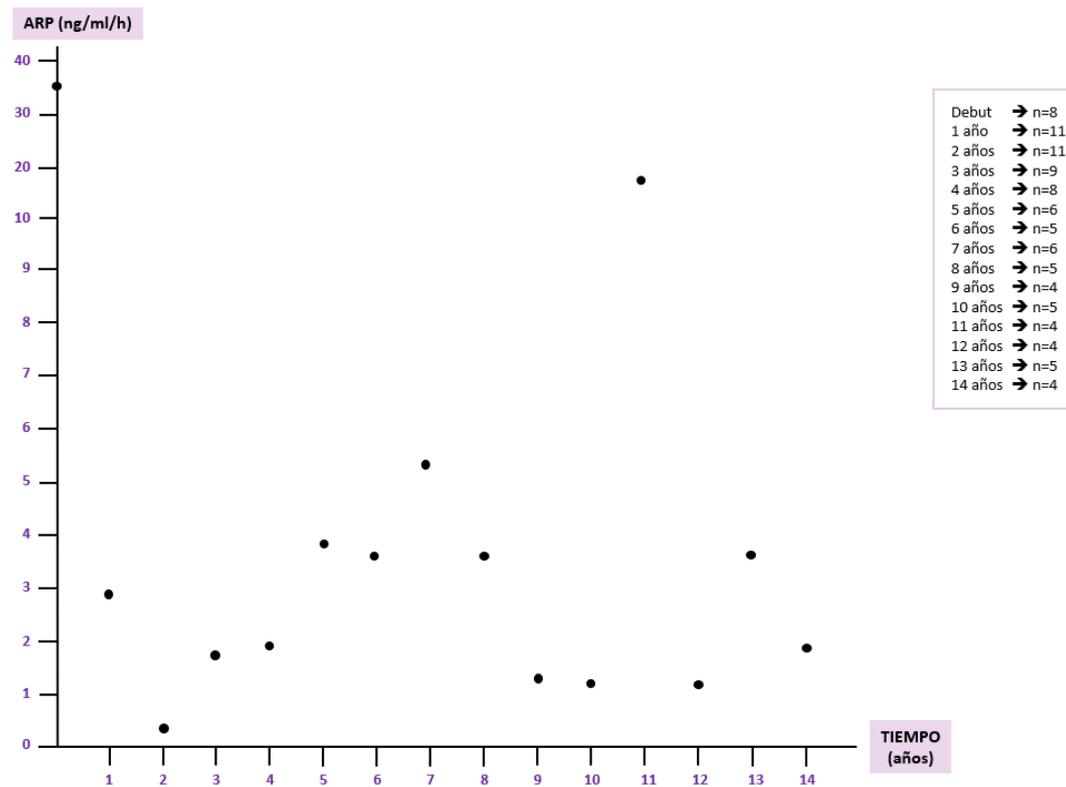


Figura 15. Evolución del nivel medio de ARP durante el seguimiento.

ARP: actividad de renina plasmática. h: hora. ml: mililitros. n: número de pacientes. ng: nanogramos.

Valores de normalidad: varones (0,32-1,84 ng/ml/h), mujeres (0,32-1,84 ng/ml/h).

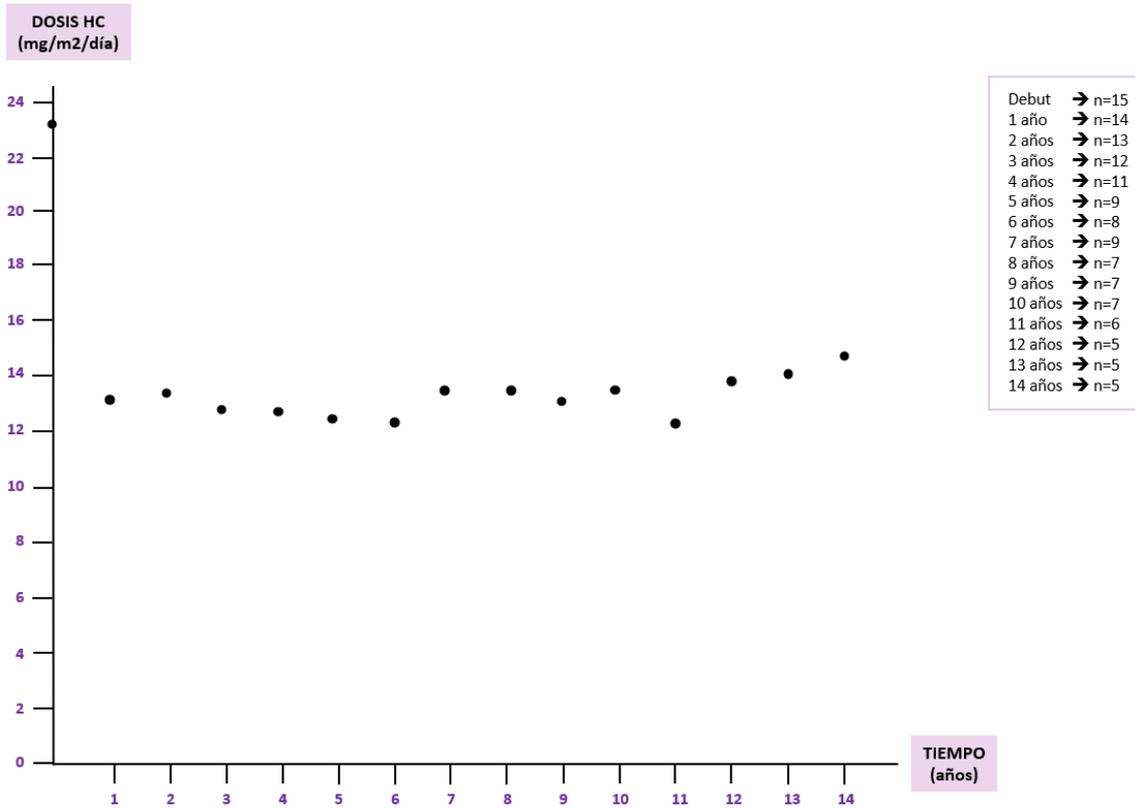


Figura 16. Evolución de la dosis media de HC durante el seguimiento.

HC: hidrocortisona. m²: metro cuadrado. mg: miligramos. n: número de pacientes.

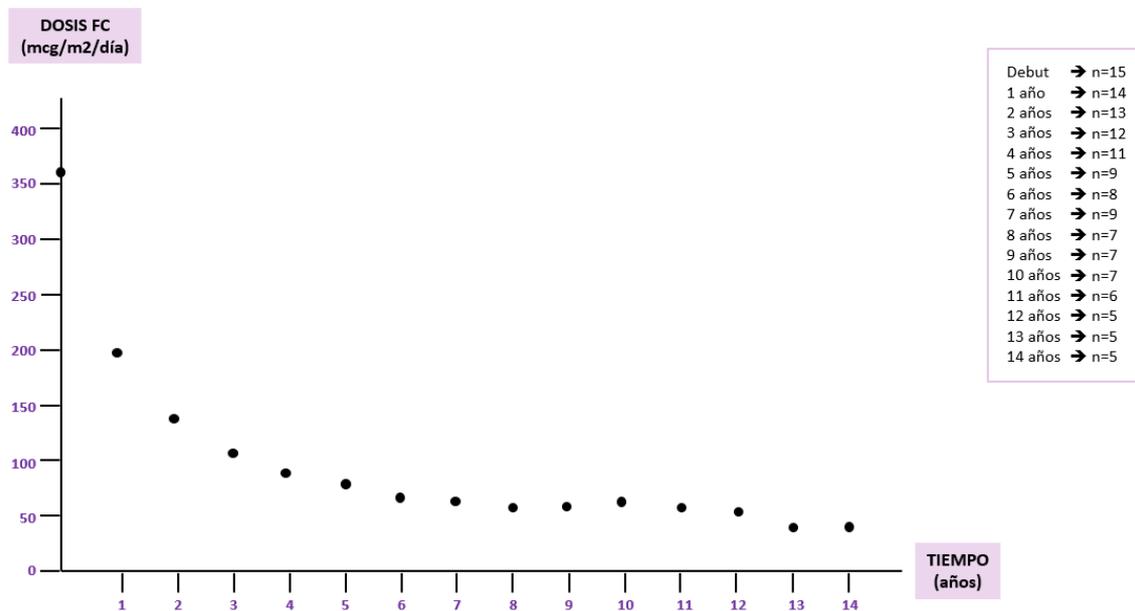


Figura 17. Evolución de la dosis media de FC durante el seguimiento.

FC: fludrocortisona. m²: metro cuadrado. mcg: microgramos. n: número de pacientes.

En tres de las cinco pacientes mujeres que pertenecían a la muestra se realizó cirugía correctora de su virilización. Los dos casos en los que no se había realizado cirugía eran, la paciente con tratamiento prenatal en la que se evitó la virilización, y una paciente con edad inferior a un año, la cual estaba pendiente todavía de operar. Por otro lado, únicamente un paciente presentó una descompensación grave durante su seguimiento con síndrome pierde sal.

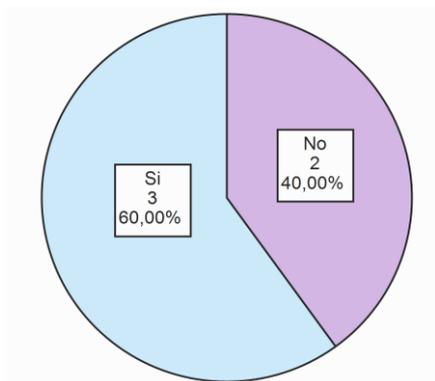


Figura 18. Tratamiento quirúrgico en mujeres

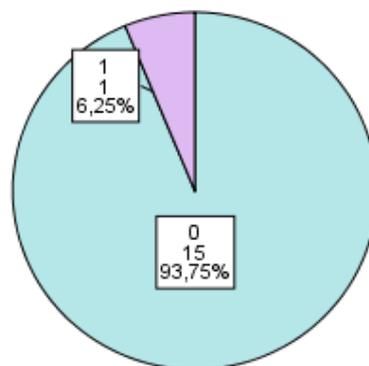


Figura 19. Pacientes con descompensaciones

Cinco de los pacientes de la muestra habían alcanzado la pubertad, iniciándola a una edad de $11,94 \pm 1,30$ años, con una edad media de $12,28 \pm 2,23$ en los varones y de $10,6 \pm 0$ en las mujeres. Al comienzo de la pubertad, los pacientes recibían tratamiento con una dosis de HC de $12,9 \pm 2,28$ mg/m²/día y de FC de $60,28 \pm 35,74$ mcg/m²/día, presentando unos niveles medios de androstendiona de $1,98 \pm 0,98$ ng/ml.

Por otro lado, una única paciente de la muestra había presentado ya la menarquia, a una edad de 12,2 años. Recibía en ese momento una dosis de tratamiento de HC a $13,1$ mg/m²/día y de FC a $32,9$ mcg/m²/día, con unos niveles medios de androstendiona de $1,11$ ng/ml.

La media de la última talla registrada en los pacientes de la muestra fue de $-0,37 \pm 1,31$ DE, mientras que la media su talla genética era de $-0,51 \pm 0,73$ DE. En seis de los pacientes, la talla de la última exploración era superior a la talla genética, mientras que, en otros seis, la talla genética era más elevada. En los cuatro pacientes restantes no fue posible determinar la talla genética por falta de datos.

Por otro lado, se obtuvo la edad ósea (EO) de la última exploración en 12 de los 16 pacientes, con el objetivo de compararla con su edad cronológica (EC). En los otros cuatro pacientes, todavía no se había solicitado ninguna EO por tener una edad cronológica actual inferior a 4 años, siendo en estos casos poco valorable.

De los 12 pacientes, seis presentaban una EO acorde a su EC, lo que suponía un 50%. De la mitad restante, tres pacientes tenían una EO adelantada y otros tres una EO retrasada respecto a su EC. La media entre la relación EO/EC fue de $0,97 \pm 0,2$, acercándose a una relación 1:1 que correspondería a una EO acorde a la EC.

	17-OHP cribado (nmol/L)	Edad al diagnóstico (días)	Edad inicio tratamiento (días)	Tiempo hasta normalización androstendiona (meses)	Edad inicio de pubertad (años)		
					Total	Varones	Mujeres
n	12	16	16	14	5	4	1
Media	436,73	14	16,37	1,71	11,94	12,28	10,6
DE	252,24	20	27,69	0,91	1,29	2,23	0
Máx	1010	80	114	0,5	13,37	11,16	10,6
Mín	54,2	0	0	4	10,6	13,47	10,6

Tabla 6 Resumen datos estadística descriptiva.

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona. DE: desviaciones estándar. L: litros. Máx: máximo. Mín: mínimo. n: número de pacientes. nmol: nanomoles.

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

Para realizar el análisis estadístico, todos los valores antropométricos se reflejaron en DE, con el fin de poder comparar los distintos grupos de pacientes.

4.2.1. RESULTADOS DE COMPARACIÓN POR SEXOS

Del total de pacientes de la muestra (n=16), 11 pertenecían al sexo masculino y 5 al femenino. Se exponen a continuación los resultados estadísticamente significativos obtenidos en el estudio:

A) DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

Los valores de longitud y talla fueron mayores en los varones que en las mujeres a los 6 meses (-0,82±1,34 DE frente a -1,67±0,06, con p=0,049), así como en los controles anuales a los 3 años (-0,70±0,68 DE frente a -2,26±0,67, con p=0,004), 4 años (-0,23±0,77 DE frente a -2,05±0,67, con p= 0,003), 5 años (-0,13±0,88 DE frente a -2,13±0,27, con p=0,010), 6 años (0,39±1,02 DE frente a -1,95±0,19, con p=0,011) y 7 años (0,12±1,09 DE frente a -1,65±0,22, con p=0,033).

La velocidad de crecimiento en DE a los 3 años era superior en el sexo masculino (1,21±1,17 DE frente a -0,59±0,55, con p=0,038), mientras que a los 13 años lo era en el femenino (1,45 DE frente a -1,16±0,70, con p=0,022).

B) DOSIS DE TRATAMIENTO:

Respecto al tratamiento, las mujeres recibían mayor dosis de HC al año de seguimiento (15,4±2,81 mg/m²/día frente a 12,24±2,64, con p=0,035), mientras que a los 9 años ésta era más elevada en varones (13,63±1,11 mg/m²/día frente a 10 mg/m²/día, con p=0,014).

En cambio, la dosis de FC fue superior en mujeres a los 7 años, tanto en mcg/día (87,5±17,68 frente a 57,14±18,90, con p=0,041) como en mcg/m²/día (100,91±17,94 frente a 59,01±23,15, con p=0,027).

C) VALORES HORMONALES

En cuanto a los valores hormonales, las mujeres presentaban mayor nivel de SDHEA a los 2 años (0,045±0,007 µg/ml frente a 0,03±0,005, con p=0,031) y a los 11 años (0,09 µg/ml frente a 0,04±0,01, con p=0,025), así como de 17-OHP a los 14 años (200±0 ng/ml frente a 28,37±30,17, con p=0,007) y de ACTH a los 14 años (982,3±0 pg/ml frente a 207,37±156,93, con p=0,025).

En cambio, la ARP fue más alta en varones a los 6 meses (14,19±22,22 ng/ml/h frente a 0,13±0,14, con p=0,048) y 1 año (4,52±6,65 ng/ml/h frente a 0,075±0,05, con p=0,042).

Por último, la aldosterona era mayor en mujeres a los 5 años (128,1±0 pg/ml frente a 39,7±24,82, con p=0,025) y 6 años (157,7±0 pg/ml frente a 27,9±16,65, con p=0,011).

La siguiente tabla representa de forma más esquemática las diferencias estadísticamente significativas obtenidas según la comparación de las distintas variables por sexos.

Variable	n	n varones	Media varones	n mujeres	Media mujeres	p
Longitud 6 meses (DE)	13	10	-0,82±1,34	3	-1,67±0,065	0,049
Talla 3 años (DE)	11	8	-0,70±0,68	3	-2,26±0,67	0,004
Talla 4 años (DE)	11	8	-0,23±0,77	3	-2,05±0,67	0,003
Talla 5 años (DE)	9	7	-0,13±0,88	2	-2,13±0,27	0,010
Talla 6 años (DE)	8	6	0,39±1,02	2	-1,95±0,19	0,011
Talla 7 años (DE)	9	7	0,12±1,09	2	-1,65±0,22	0,033
Velocidad crecimiento 3 años (DE)	10	8	1,21±1,17	2	-0,59±0,55	0,038
Velocidad crecimiento 13 años (DE)	5	4	-1,16±0,70	1	1,45	0,022
Dosis HC 1 año (mg/m ² /día)	14	10	12,24±2,64	4	15,4±2,81	0,035
Dosis HC 9 años (mg/m ² /día)	7	6	13,63±1,11	1	10	0,014
Dosis FC 7 años (mcg/día)	9	7	57,14±18,90	2	87,5±17,68	0,041
Dosis FC 7 años (mcg/m ² /día)	9	7	59,01±23,15	2	100,91±17,94	0,027
17-OHP 14 años (ng/ml)	5	4	28,37±30,17	1	200	0,007
ACTH 14 años (pg/ml)	4	3	207,37±156,93	1	982,3	0,025
SDHEA 2 años (µg/ml)	6	4	0,03±0,005	2	0,045±0,007	0,031
SDHEA 11 años (µg/ml)	4	3	0,04±0,01	1	0,09	0,025
ARP 6 meses (ng/ml/h)	12	8	14,19±22,22	4	0,13±0,14	0,048
ARP 1 año (ng/ml/h)	11	7	4,52±6,65	4	0,075±0,05	0,042
ARP 4 años (ng/ml/h)	8	6	1,16±1,17	2	4,54±1,54	0,08
Aldosterona 5 años (pg/ml)	5	4	39,7±24,82	1	128,1	0,025
Aldosterona 6 años (pg/ml)	4	3	27,9±16,65	1	157,7	0,011

Tabla 7. Diferencias estadísticamente significativas obtenidas según la comparación por sexos.

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona. ACTH: corticotropina. ARP: actividad de renina plasmática. DE: desviaciones estándar. FC: fludrocortisona. h: hora. HC: hidrocortisona. µg/mcg: microgramos. mg: miligramos. m²: metro cuadrado. ml: mililitros. n: número de pacientes. ng: nanogramos. p: grado de significación estadística. pg: picogramos. SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona.

4.2.2. RESULTADOS DE COMPARACIÓN SEGÚN AÑO DE NACIMIENTO

Del total de pacientes de la muestra (n=16), seis presentaban una fecha de nacimiento anterior al año 2010, mientras que diez de ellos habían nacido después de 2010. Se exponen a continuación los resultados estadísticamente significativos obtenidos en el estudio:

A) DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

En cuanto a valores antropométricos, los pacientes nacidos después de 2010 presentaron un peso más elevado a los 8 años ($2,75 \pm 1,44$ DE versus $0,46 \pm 1,17$, con $p=0,038$), 9 años ($2,99 \pm 2,30$ DE versus $0,39 \pm 1,19$, con $p=0,045$) y 10 años ($3 \pm 2,11$ DE versus $0,38 \pm 1,24$, con $p=0,042$).

La misma situación ocurría en el caso de la talla a los 8 años ($1,71 \pm 0,23$ DE versus $-0,58 \pm 0,85$, con $p=0,008$), 9 años ($1,63 \pm 0,54$ DE versus $-0,54 \pm 0,81$, con $p=0,01$) y 10 años ($1,65 \pm 0,35$ DE versus $-0,32 \pm 0,79$, con $p=0,011$).

Asimismo, los pacientes nacidos después de 2010 presentaron un valor más elevado de IMC a los 5 años ($2,07 \pm 1,47$ DE versus $0,65 \pm 0,65$, con $p=0,038$) y de velocidad de crecimiento a los 4 años ($1,86 \pm 1,24$ DE versus $0,18 \pm 0,88$, con $p=0,014$).

B) DOSIS DE TRATAMIENTO:

Los pacientes nacidos antes de 2010 utilizaban mayores dosis de HC a los 6 meses ($20,08 \pm 2,98$ mg/m²/día versus $15,28 \pm 4,0$, con $p=0,02$), 2 años ($16,05 \pm 5,25$ versus $10,94 \pm 1,79$, con $p=0,017$), 3 años ($15,12 \pm 3,56$ versus $10,45 \pm 1,39$, con $p=0,011$), 5 años ($13,68 \pm 2,62$ versus $9,9 \pm 2,08$, con $p=0,034$) y 6 años ($14,04 \pm 2,12$ versus $9,57 \pm 0,84$, con $p=0,007$).

En cambio, los pacientes de este grupo necesitaron más tiempo hasta normalizar los valores de androstendiona, presentando una media de $2,75 \pm 0,96$ meses versus $1,3 \pm 0,48$, siendo estadísticamente significativo con una $p=0,001$.

C) VALORES HORMONALES

Respecto a los valores hormonales, los nacidos antes de 2010 tenían un cortisol más elevado a los 2 años ($16,33 \pm 11,59$ µg/dl frente a $1,87 \pm 1,37$, con $p=0,014$).

Sin embargo, este mismo grupo de pacientes presentaba unas cifras inferiores de testosterona a los 2 años ($0,08 \pm 0,005$ ng/ml frente a $0,1 \pm 0$, con $p=0,003$) y 3 años ($0,056 \pm 0,036$ ng/ml frente a $0,1 \pm 0$, con $p=0,026$).

La siguiente tabla representa de forma más esquemática las diferencias estadísticamente significativas obtenidas según la comparación de las distintas variables por año de nacimiento.

Variable	n	n FN <2010	Media FN <2010	n FN >2010	Media FN >2010	p
Peso 8 años (DE)	7	5	0,46±1,17	2	2,75±1,44	0,038
Peso 9 años (DE)	7	5	0,39±1,19	2	2,99±2,30	0,045
Peso 10 años (DE)	7	5	0,38±1,24	2	3±2,11	0,042
Talla 8 años (DE)	7	5	-0,58±0,85	2	1,71±0,23	0,008
Talla 9 años (DE)	7	5	-0,54±0,81	2	1,63±0,54	0,01
Talla 10 años (DE)	7	5	-0,32±0,79	2	1,65±0,35	0,011
IMC 5 años (DE)	9	6	0,65±0,65	3	2,07±1,47	0,038
Velocidad crecimiento 4 años (DE)	11	6	0,18±0,88	5	1,86±1,24	0,014
Tiempo de normalización de la androstendiona (meses)	14	4	2,75±0,96	10	1,3±0,48	0,001
Dosis HC 6 meses (mg/m ² /día)	14	5	20,08±2,98	9	15,28±4,04	0,02
Dosis HC 2 años (mg/m ² /día)	13	6	16,05±5,25	7	10,94±1,79	0,017
Dosis HC 3 años (mg/m ² /día)	12	6	15,12±3,56	6	10,45±1,39	0,011
Dosis HC 5 años (mg/m ² /día)	9	6	13,68±2,62	3	9,9±2,08	0,034
Dosis HC 6 años (mg/m ² /día)	8	5	14,04±2,12	3	9,57±0,84	0,007
Cortisol 2 años (µg/dl)	13	6	16,33±11,59	7	1,87±1,37	0,014
Testosterona 2 años (ng/ml)	10	4	0,08±0,005	6	0,1±0	0,003
Testosterona 3 años (ng/ml)	11	5	0,056±0,036	6	0,1±0	0,026

Tabla 8. Diferencias estadísticamente significativas obtenidas según año de nacimiento.

DE: desviaciones estándar. dl: decilitros. FN: fecha de nacimiento h: hora. HC: hidrocortisona. IMC: índice de masa corporal. µg: microgramos. mg: miligramos. m²: metro cuadrado. ml: mililitros. n: número de pacientes. ng: nanogramos. p: grado de significación estadística.

4.2.3 RESULTADOS COMPARACIÓN SEGÚN EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA

Para analizar la evolución de las distintas variables a lo largo del tiempo, se compararon en primer lugar los datos de los pacientes al debut con los datos a los 6 meses, y posteriormente los datos correspondientes a los controles anuales, comparando los datos de un año con el sucesivo posterior. Se exponen a continuación los resultados estadísticamente significativos obtenidos en el estudio:

A) DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

En las comparaciones realizadas lo largo del seguimiento de los pacientes, inicialmente se evidenció un descenso de longitud, presentando $0,58 \pm 1,19$ DE al debut, frente a $-1,08 \pm 1,32$ a los 6 meses ($p < 0,001$).

En cambio, en las comparaciones anuales posteriores, la talla fue en aumento progresivo, desde $-1,13 \pm 1,03$ DE a los 3 años a $-0,80 \pm 1,14$ a los 4 años ($p = 0,004$), así como de $-0,45 \pm 1,20$ DE a los 5 años a $-0,20 \pm 1,38$ a los 6 años ($p = 0,048$), y de $0,08 \pm 1,27$ DE a los 9 años hasta $0,24 \pm 1,17$ a los 10 años ($p = 0,025$).

Por último, el IMC presentaba una media superior a los 6 meses que al debut ($0,74 \pm 2,06$ DE versus $-0,52 \pm 1,63$, con $p = 0,021$).

B) DOSIS DE TRATAMIENTO:

La dosis de tratamiento con HC fue superior al debut, con una media de $30,23 \pm 26,14$ mg/m²/día, objetivándose un descenso estadísticamente significativo a los 6 meses con una media de $16,99 \pm 4,30$ mg/m²/día ($p = 0,044$).

La misma tendencia ocurrió con la dosis de FC, recibiendo al debut una dosis media de $365,18 \pm 147,96$ mcg/m²/día, mientras que a los 6 meses disminuyó a $246,43 \pm 101,88$ mcg/m²/día, siendo estadísticamente significativo con $p = 0,008$. La dosis de FC continuó descendiendo progresivamente a lo largo de los controles posteriores, desde $202,42 \pm 85,81$ mcg/m²/día al año a $143,6 \pm 45,29$ a los 2 años ($p = 0,003$), así como de $110,2 \pm 37,75$ mcg/m²/día a los 3 años a $87,87 \pm 27,36$ a los 4 años ($p = 0,012$).

C) VALORES HORMONALES

En cuanto a los valores hormonales de 17-OHP, ACTH, androstendiona, testosterona y aldosterona, éstos fueron inferiores a los 6 meses frente a los del debut, todos ellos con diferencias estadísticamente significativas.

A continuación, se muestra una tabla que representa de forma más esquemática las diferencias estadísticamente significativas obtenidas en la comparación de las distintas variables según la evolución cronológica.

Variable		n	Media 1º control	Media 2º control	p
Debut- 6 meses	Longitud (DE)	11	0,58±1,19	-1,08±1,32	<0,01
	IMC (DE)	13	-0,52±1,63	0,74±2,06	0,021
	Dosis HC (mg/m ² /día)	14	30,23±26,14	16,99±4,30	0,044
	Dosis FC (mcg/m ² /día)	14	365,18±147,96	246,43±101,88	0,008
	17-OHP (ng/ml)	15	221±226,32	18,41±48,02	0,001
	ACTH (pg/ml)	14	308,43±348,92	92,51±190,46	0,001
	Androstendiona (ng/ml)	8	98,92±88,26	0,56±0,78	0,008
	Testosterona (ng/ml)	10	7,52±9,89	0,25±0,24	0,022
	Aldosterona (pg/ml)	10	762,44±559,61	46,11±37,19	0,001
1-2 años	Dosis FC (mcg/m ² /día)	13	202,42±85,81	143,6±45,29	0,003
3-4 años	Longitud (DE)	10	-1,13±1,03	-0,80±1,14	0,004
	Dosis FC (mcg/m ² /día)	11	110,2±37,75	87,87±27,36	0,012
5-6 años	Longitud (DE)	8	-0,45±1,20	-0,20±1,38	0,048
	ACTH (pg/ml)	8	43,86±36,11	73,637±44,55	0,018
9-10 años	Longitud (DE)	7	0,08±1,27	0,241±1,17	0,025

Tabla 9. Diferencias estadísticamente significativas según la evolución cronológica.

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona. ACTH: corticotropina. DE: desviaciones estándar. FC: fludrocortisona. h: hora. HC: hidrocortisona. IMC: índice de masa corporal. mcg: microgramos. mg: miligramos. m²: metro cuadrado. ml: mililitros. n: número de pacientes. ng: nanogramos. p: grado de significación estadística. pg: picogramos.

4.2.4 RESULTADOS ESTUDIO DE CORRELACIÓN

En el estudio de correlación entre los niveles de 17-OHP del cribado neonatal con los valores antropométricos y la dosis de HC al debut, se obtuvo en todos los casos una correlación baja o media-baja, sin ser estadísticamente significativa en ninguno de ellos.

En cuanto al análisis de crecimiento postnatal, en el periodo de 0 a 2 años no se obtuvo ninguna correlación estadísticamente significativa entre la evolución de los datos antropométricos ni con la dosis de HC ni con los valores hormonales.

Sin embargo, en el análisis del periodo desde los dos años hasta la última exploración prepuberal, sí existía correlación estadísticamente significativa entre el incremento de talla y los valores medios de androstendiona ($r=0,766$, $p=0,006$), SDHEA ($r=0,838$, $p=0,002$) y testosterona ($r=0,828$, $p=0,002$). Asimismo, existía correlación entre el incremento de peso con la media de SDHEA ($r=0,708$, $p=0,022$). En el caso del aumento de IMC no había asociación con los valores hormonales descritos ni con la dosis de HC.

Los datos estadísticamente significativos obtenidos en el estudio de correlación vienen reflejados en la siguiente tabla.

Variables		Coeficiente de correlación		p
Media incremento talla (DE)	Nivel medio androstendiona (ng/ml)	0,77	Correlación positiva fuerte	0,006
	Nivel medio testosterona (ng/ml)	0,84	Correlación positiva fuerte	0,002
	Nivel medio SDHEA ($\mu\text{g/ml}$)	0,83	Correlación positiva fuerte	0,002
Media incremento peso (DE)	Nivel medio SDHEA ($\mu\text{g/ml}$)	0,71	Correlación positiva fuerte	0,022

Tabla 10. Correlación estadísticamente significativa entre el incremento de peso y talla con los niveles medios hormonales en el periodo desde los 2 años hasta la última exploración prepuberal.

DE: desviaciones estándar. ml: mililitros. μg : microgramos. ng: nanogramos. p: grado de significación estadística. SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona.

5. DISCUSIÓN

Antes de instaurar el cribado neonatal, existía un diagnóstico desigual de HSC en RN varones y mujeres. Esto refleja la dificultad para diagnosticar a los varones, con un alto índice de casos que posiblemente pasaron desapercibidos en periodo neonatal y a quienes el síndrome de pérdida salina les conllevó un desenlace fatal. A día de hoy no existen dudas sobre las ventajas del diagnóstico precoz de HSC, por ello la guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología de 2010 recomienda el cribado universal^{6,10}. Aunque todavía no se ha instaurado en todas las comunidades autónomas, en Aragón ya está incluido en la prueba del talón.

El varón de nuestra muestra con genotipo “null” que sufrió una descompensación grave con pérdida salina (Na 114 mEq/L), no pudo beneficiarse de un diagnóstico precoz al no estar disponible el cribado neonatal en el momento de su nacimiento. En cambio, otro de los pacientes con genotipo “null” en el que también habría existido alto riesgo de pérdida salina, al haberse diagnosticado mediante el cribado, recibió tratamiento sustitutivo precoz, evitando así una descompensación grave. Estos dos ejemplos reflejan la importancia del cribado en la anticipación de la aparición del síndrome pierde sal. Permite, por un lado, reducir el tiempo de hospitalización y mejorar la supervivencia, ya que la tasa de mortalidad por crisis suprarrenal en pacientes no cribados es del 4-11,9%¹⁴⁻¹⁶. Por otro lado, previene la hiponatremia grave, que a largo plazo puede conllevar discapacidad intelectual y problemas de aprendizaje.

Asimismo, el diagnóstico precoz de la forma virilizante simple puede evitar el hiperandrogenismo en la infancia que condicione una talla final baja. Un estudio detectó mayor afectación de la talla final en varones frente a mujeres, los cuales habían sido diagnosticados tardíamente, antes de la instauración del cribado neonatal¹⁷. En concreto, ocho de los varones de nuestra muestra fueron diagnosticados por elevación de 17-OHP en el cribado, habiendo prevenido así el hiperandrogenismo y la posible afectación de la talla adulta.

En el caso de las niñas, el cribado no aporta un beneficio tan claro. El diagnóstico suele ser al nacimiento por sospecha clínica ante virilización genital, previo a recibir los resultados del cribado neonatal. En cambio, éste puede ayudar a la correcta asignación del sexo en niñas con genitales externos virilizados. En nuestra muestra, exceptuando a la paciente con tratamiento prenatal, las otras 4 pacientes mujeres presentaron genitales ambiguos al nacimiento, por lo que la sospecha diagnóstica inicial vino por su virilización y no por la elevación del 17-OHP en el cribado, el cual pudo servir únicamente para apoyar la sospecha clínica y asignar el sexo correcto.

Las dudas al respecto de la inclusión de la HSC dentro del cribado vienen por el corto periodo de latencia de la enfermedad, requiriendo un tiempo de respuesta rápido que pueda prevenir las manifestaciones graves. En el caso de nuestra muestra, los pacientes detectados por cribado fueron diagnosticados de forma precoz, iniciando la mayoría de ellos el tratamiento durante la primera semana de vida, cumpliendo por tanto los requisitos para que el programa sea efectivo.

Otra herramienta diagnóstica muy útil en la HSC es el diagnóstico genético. Su importancia radica en la repercusión de la asociación de diferentes mutaciones en la actividad enzimática, y ésta sobre la severidad clínica. Algunos estudios han objetivado que la prevalencia de las mutaciones varía mucho entre grupos étnicos, existiendo incluso mutaciones específicas de determinadas etnias¹³. En nuestros pacientes, llama la atención que, a pesar del pequeño tamaño muestral del que disponíamos (n=16), se detectaron un total de 11 mutaciones diferentes, lo que supone una gran variedad genética dentro de las mutaciones habituales de la HSC. Éstas incluían: delección de exones 1-7, delección de 8 pb en el exón 3, así como 7 de las 10 mutaciones puntuales más frecuentes hasta el momento, y otras dos menos prevalentes.

En población española, se ha descrito una correlación genotipo/fenotipo del 95%, siendo éste el porcentaje de pacientes que mostraron el fenotipo esperado⁸. Dentro de nuestra muestra, resulta difícil establecer una relación genotipo/fenotipo de los pacientes, ya que la mayoría de ellos fueron diagnosticados mediante el cribado neonatal. De este modo, se instauró un tratamiento precoz que impidió la aparición de crisis de pérdida salina, lo que no permite distinguir qué pacientes habrían desarrollado HSC forma CL con y sin PS.

En nuestro medio, se describen 1/50-1/60 portadores de mutación grave y 1/8 de leve^{2,8}. Una de las mayores aportaciones de la genética es la posibilidad de realizar consejo genético, tanto en el caso índice como en los portadores de mutación grave⁵. Antes de programar un embarazo, si existe un antecedente previo de HSC, es importante realizar un estudio genético familiar. Así, podría administrarse tratamiento prenatal, evitando la virilización del feto femenino afecto y la posterior genitoplastia.

Sin embargo, existen connotaciones éticas a considerar, ya que supone exponer de forma innecesaria a 7 de cada 8 fetos en riesgo a una dosis de DXM que puede tener efectos secundarios¹⁶. A día de hoy, previo consentimiento informado, se considera que el beneficio supera los riesgos. En cambio, la mayoría de estudios sobre sus efectos secundarios se han realizado en animales o son de tipo retrospectivo. Por ello, las sociedades de endocrinología defienden que siga realizándose como tratamiento experimental en centros especializados que formen parte de estudios sobre su seguridad y efectos a corto y largo plazo^{10,16,18}.

La paciente de nuestra muestra que recibió tratamiento prenatal obtuvo unos resultados excelentes, con valores hormonales normales al nacimiento, y ausencia de virilización genital, evitando por tanto la cirugía correctora y sus consecuencias tanto físicas como psicológicas. No hubo ningún otro paciente que fuera expuesto a DXM prenatal innecesariamente.

Uno de los objetivos a futuro dentro del tratamiento prenatal, es la secuenciación masiva de ADN fetal circulante que permita un diagnóstico muy precoz en la 6ª semana de gestación, evitando el tratamiento del feto femenino no afecto¹⁶. Además, también se plantea la generalización del diagnóstico preimplantacional, que a día de hoy solo está disponible en determinados países¹⁶.

El tratamiento de la HSC es diario e indefinido, lo que puede conllevar un cumplimiento inadecuado por el cansancio del paciente. Sin embargo, es indispensable un buen control en la infancia para un adecuado crecimiento y desarrollo puberal, evitando las complicaciones.

La bibliografía refiere que lo más apropiado para la monitorización del tratamiento con HC es la androstendiona, dado que la testosterona solo se considera útil en mujeres o en varones prepuberales, ya que luego se enmascara con la de origen testicular. En nuestra muestra, se detectó asociación entre el incremento de talla en periodo prepuberal con los niveles medios tanto de androstendiona como de testosterona. En ambos casos, la correlación era fuerte y estadísticamente significativa, lo que confirma que, durante la etapa prepuberal, son igualmente válidos los niveles de androstendiona como de testosterona para la monitorización. En cambio, no existía correlación entre los niveles de 17-OHP y el incremento de talla, lo que demuestra que esta hormona no tiene valor para el seguimiento del crecimiento como los andrógenos. Por otro lado, para monitorizar la dosis de FC, lo más adecuado es la ARP.

Se debe considerar que, para el control hormonal, la analítica debe realizarse en condiciones óptimas, a primera hora antes de administrar la dosis, sin estrés ni enfermedad intercurrente. Por ello, sería útil lograr una monitorización menos invasiva, que evite extracciones sanguíneas y disminuya el estrés que suponen. Actualmente, se están desarrollando nuevos métodos en saliva y orina, presentando alta correlación con los niveles hormonales en plasma^{16,19}.

A día de hoy, la terapia sustitutiva con GC se considera subóptima, dado que es complejo establecer la dosis adecuada. El tratamiento con HC no puede imitar el ritmo fisiológico del cortisol, por lo que los estudios actuales se centran en optimizar la terapia sustitutiva²⁰. Los pacientes suelen requerir dosis suprafisiológicas de HC para frenar el exceso de andrógenos, siendo superiores a la dosis sustitutiva que supliría el déficit de cortisol¹⁰. Varios estudios han objetivado que solo un 30% de los pacientes con HSC presentan un control hormonal aceptable, siendo frecuentes tanto el sobre como el infra tratamiento^{17,21}.

La bibliografía refiere que, durante la pubertad, pueden aumentar las necesidades de GC hasta los 20 mg/m²/día. En nuestra muestra, no se objetivó esta tendencia al inicio de la pubertad, dado que los pacientes recibían una dosis de HC de 12,9±2,28 mg/m²/día, estando bien controlados con unos niveles de androstendiona de 1,98±0,98 ng/ml. Sin embargo, conforme avanzaba la pubertad, a los 14 años había aumentado ligeramente la dosis media de HC a 14,7 mg/m²/día, con unos niveles medios de androstendiona elevados hasta 12,92 ng/ml, que podrían estar relacionados con infradosificación.

En un estudio retrospectivo con datos internacionales detectaron grandes diferencias en la dosis de HC entre distintos países, siendo más marcado en periodo neonatal, con un rango de HC de 4,2 hasta 75 mg/m². Asimismo, había grandes diferencias entre los distintos grupos de edad, con menor dosis en niños de 1-8 años, y más alta entre los 12-18 años. Las dosis medias de HC disminuyeron a partir del año 2010 en pacientes de 0-8 años, pero no hubo cambios entre los 12-18 años⁹.

Los resultados de nuestro estudio muestran una tendencia similar, dado que los nacidos antes de 2010 recibieron hasta los 6 años, dosis mayores de HC repartida en 2 tomas diarias. De estos datos extrapolamos que, la guía de HSC de 2010, podría haber optimizado el tratamiento tanto a nivel internacional como local en nuestro propio hospital, utilizando menores dosis de HC.

En cuanto a los MC, las necesidades de FC suelen disminuir con la edad, por lo que la dosis puede reducirse progresivamente^{3,9}. Los resultados de nuestro estudio mantienen la misma tendencia, ya que la dosis de FC administrada fue disminuyendo significativamente a lo largo del seguimiento, sin que esto tuviese repercusión en los valores hormonales ni en la aparición de síndrome pierde sal.

Los efectos de la HSC sobre el crecimiento han sido analizados en múltiples estudios. Algunos han objetivado que la exposición prenatal al exceso de andrógenos conlleva mayor longitud al nacimiento⁷. No hemos obtenido un resultado similar en nuestro estudio, ya que la longitud media al nacimiento fue de $50,18 \pm 2,35$ cm, con $-0,014 \pm 1,36$ DE en varones y $0,12 \pm 0,83$ DE en mujeres.

Sin embargo, un mal control hormonal afecta al crecimiento postnatal con disminución de la talla adulta, debido tanto al exceso de GC por sobredosificación, como al hiperandrogenismo por una dosis insuficiente². La literatura reporta una talla final en HSC de -1 a -2 DE respecto a la media poblacional, perdiendo unos 7,5 cm de su talla genética^{17,22,23}. En cambio, no se objetivaron dichos resultados en nuestra muestra, ya que, en la última exploración registrada, la talla media era de $-0,37 \pm 1,31$ DE, con una genética de $-0,51 \pm 0,73$ DE, presentando 6 pacientes una talla superior a su genética, mientras que en los otros 6 la genética era más elevada.

No obstante, debemos considerar que los datos de talla no son del todo valorables dado que la mayoría de nuestros pacientes, al continuar en seguimiento a día de hoy, no reflejan la talla final, sino la de su última exploración. En este sentido, durante la infancia, los pacientes con mal control hormonal pueden presentar elevación transitoria de talla por hiperandrogenismo, con adelanto de la EO respecto a la cronológica. Sin embargo, posteriormente pueden sufrir un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento con afectación de la talla final, siendo inferior a su genética.

Además, en el estudio de crecimiento de nuestra muestra, se detectó correlación positiva entre el incremento de talla con los niveles medios de androstendiona, SDHEA y testosterona durante la etapa prepuberal. Esto apoya la posibilidad del incremento de talla durante la infancia por aceleración de la EO en contexto de hiperandrogenismo. Por ello, sería interesante que, para comparar la diferencia real de talla final con la talla genética, se continuase el seguimiento de estos pacientes y se realizase el estudio una vez hubiesen alcanzado todos ellos la talla adulta.

Por otro lado, como hemos comentado, el propio tratamiento con HC puede también afectar al crecimiento. Los efectos de los GC sobre el crecimiento son dosis dependientes, y varios estudios han objetivado que dosis altas de HC durante los 2 primeros años de vida se relacionan con peor talla final, mejorando ésta optimizar el tratamiento^{9,24,25}.

Asimismo, se ha demostrado que los efectos adversos sobre el crecimiento puberal disminuyen si la dosis de HC no sobrepasa los 17 mg/m²/día²⁶. Llama la atención que, en nuestra muestra, la talla final media fue de 172,85±6,75 cm (-0,33±1,03 DE), es decir, acorde a la población general, y no inferior como en la bibliografía. Esto podría justificarse por una dosificación adecuada de HC, ya que, al inicio de la pubertad, recibían 12,9±2,28 mg/m²/día, por debajo de los 17 mg/m²/día, el límite superior propuesto en el que disminuyen los efectos adversos. Además, no se encontró correlación significativa entre la evolución de la talla y la dosis media de HC, lo que también podría relacionarse con una adecuada dosificación que no haya influido en la evolución ponderal. En este sentido, exceptuando el momento del debut, durante todo el seguimiento no se ha superado en ningún momento una dosis media de HC de 15 mg/m²/día.

Al igual que la talla, varios estudios han relacionado el IMC elevado con la dosis de HC recibida durante los 2 primeros años de seguimiento³. Knorr D et al objetivaron que un 75% de los pacientes con HC >30 mg/m²/día, presentaba obesidad, mientras que con <30 mg/m²/día solo el 11%²⁴. En nuestra muestra, no se detectó correlación estadísticamente significativa entre la evolución de IMC durante el seguimiento y la dosis de HC. Sin embargo, sí llama la atención el aumento en la media de IMC desde el debut (-0,45±1,59 DE) hasta los 6 meses (0,6±2,05 DE), siendo este periodo de tiempo en el cual los pacientes recibieron dosis más elevadas de HC, cercanas a los 30 mg/m²/día.

Se han descrito muchas otras complicaciones secundarias al tratamiento subóptimo de la HSC, relacionadas con la exposición crónica a GC, como HTA, dislipemia, resistencia a la insulina, fibrilación auricular y osteopenia⁹. Todo ello condiciona una mayor morbilidad cardiovascular y metabólica^{21,27,28}, siendo las enfermedades cardiovasculares la segunda causa de muerte en HSC²⁹. Estos resultados apoyan la importancia de un seguimiento periódico que incluya intervenciones sobre el estilo de vida, evitar la ganancia excesiva de peso desde la infancia, así como controles analíticos periódicos que descarten la coexistencia de diabetes o dislipemia.

Por otro lado, la HSC también tiene consecuencias sobre la salud reproductiva. La menarquia en mujeres con enfermedad mal controlada, suele estar retrasada³⁰. Para conseguir una adecuada regularidad del ciclo menstrual y una fertilidad normal, es fundamental una buena adhesión al tratamiento que evite el hiperandrogenismo. En nuestra muestra, solo una paciente había presentado ya la menarquia a los 12,2 años, considerándose una edad normal. Sin embargo, actualmente presenta irregularidades menstruales y amenorrea secundaria de varios meses de evolución, con un mal control hormonal, posiblemente por mala adherencia al tratamiento.

Con el objetivo de disminuir las complicaciones del tratamiento de la HSC, en los últimos años se están investigando nuevas terapias. Entre ellas se encuentran la HC de liberación retardada/modificada y las bombas de infusión, que imitan el aumento fisiológico de cortisol nocturno^{31,32}. Los resultados del primer ensayo clínico randomizado y controlado mostraron que, el grupo que recibió HC de liberación retardada presentó mejor control hormonal, a pesar de utilizar dosis de HC un 33% inferiores, así como una mejoría en la regularidad del ciclo menstrual y la fertilidad.

Otras terapias en investigación se dirigen a contrarrestar el exceso de síntesis de andrógenos suprarrenales, para disminuir la dosis de GC y ser únicamente sustitutiva²⁰. Algunos ejemplos son la combinación de HC con testolactona (inhibidor de aromatasas), flutamida (antagonista del receptor de andrógenos)³³ o acetato de abiraterona (inhibidor de CYP17A1)³⁴.

También se han planteado los antagonistas del receptor de CRH tipo 1, anticuerpos anti ACTH, y antagonistas del receptor de melanocortina tipo 2. Una de las propuestas más recientes, con mucho campo por investigar, es la terapia génica con virus adeno-asociados³⁵. Otras medidas como la suprarrenalectomía o los adrenolíticos no se recomiendan a día de hoy^{10,36,37}.

Además de las complicaciones orgánicas, otro ámbito a considerar en la HSC es la salud mental. Varios estudios refieren un mayor riesgo de enfermedades psiquiátricas en mujeres con HSC respecto a la población general. Esto cobra mayor importancia en pacientes con fenotipo severo y en el abuso de sustancias. Se ha postulado que los andrógenos prenatales y la deficiencia de cortisol podrían contribuir a la morbilidad psiquiátrica³⁸. Un estudio detectó que las mujeres con HSC presentan menor tasa de natalidad, atribuido tanto a la mayor prevalencia de solteras y homosexuales, como a una fertilidad disminuida por el hiperandrogenismo, pero también a factores psicológicos como un menor deseo sexual a causa de sus malformaciones genitales³⁹. Por ello, con el fin de evitar su estigmatización, es fundamental reducir al mínimo las exploraciones genitales, en presencia del menor número de personas^{2,40}. También es importante tener en cuenta la identidad sexual; en general, la mayoría de pacientes se identifica satisfactoriamente con el sexo femenino, al igual que en nuestra muestra, donde el 100% se identificaba con su sexo genético. Por el momento, ninguna de nuestras pacientes había manifestado morbilidad psiquiátrica, no obstante, debería tenerse siempre en cuenta, ya que ésta suele aparecer con mayor frecuencia durante la adolescencia.

Tanto los factores físicos como psicológicos ligados a la HSC, pueden alterar su calidad de vida. Estos pacientes tienen mayor prevalencia de deterioro de la sensación subjetiva de la salud y de incapacidad laboral. Varios estudios relacionan una mayor afectación de la calidad de vida en pacientes de mayor edad, con mal control hormonal, resistencia a la insulina, mayor adiposidad, tratamiento con prednisolona o DXM y elevado número de ingresos hospitalarios⁴¹. Estos datos inclinan a pensar que, la mayoría de pacientes con HSC, se beneficiarían de ayuda por parte de profesionales de salud mental, que estuviesen dentro de un equipo médico coordinado.

Como idea final destacar que, a pesar de que la HSC no es una enfermedad muy prevalente, las sociedades de Endocrinología Pediátrica han empleado grandes esfuerzos en mejorar la práctica clínica en los últimos años. Es importante que estos niños se controlen en centros especializados por un equipo multidisciplinar, reforzando la transición entre la consulta de pediatría y adultos, para poder establecer una continuidad en el tratamiento y asegurar el control de sus factores de riesgo.

6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

6.1. LIMITACIONES

La primera limitación, y la más importante, es el pequeño tamaño muestral que se ha obtenido. Al tratarse la HSC de una enfermedad con baja prevalencia, no es posible reclutar un gran número de pacientes. Esto puede conllevar que la potencia estadística del estudio no sea tan alta como sería deseable.

Por otro lado, el hospital es centro de referencia para otras comunidades autónomas, desde donde habían sido derivados varios de los niños. Por ello, hay algunos pacientes de la muestra de los que no disponemos de toda la información, especialmente la relativa a los datos perinatales y al debut, al ser previos a su derivación.

Otra de las limitaciones a considerar es que, dado que en nuestro hospital está instaurado el cribado neonatal de forma sistemática, el tratamiento precoz de la HSC evita el desarrollo de manifestaciones clínicas, no conociendo si el paciente habría desarrollado o no un síndrome pierde sal. Por ello, a día de hoy sería difícil de realizar un estudio que correlacionase el genotipo y fenotipo de los pacientes.

Por último, al no existir una consulta específica dedicada exclusivamente a este tipo de pacientes, los datos de cada revisión, en algunas ocasiones no son los mismos. En este sentido, varios de los valores hormonales no estaban disponibles en todas las analíticas, por lo que, en ocasiones, no se podían cumplimentar en la base de datos, variando mucho la n entre un valor y otro.

6.2. FORTALEZAS

Como hemos comentado, la baja prevalencia presenta el inconveniente del pequeño tamaño muestral, pero aporta como ventaja que ha sido posible reclutar a todos los pacientes afectados de HSC por déficit de 21-hidroxilasa forma clásica controlados en los últimos 20 años en nuestro hospital. Esto hace que la muestra sea lo más representativa posible de nuestra población.

Por otro lado, dado que el hospital tiene disponible tanto el cribado neonatal de HSC como su estudio genético desde hace varios años, se han podido analizar ambos, comprobando como en los casos con fenotipo “null” y cribado positivo, se han evitado las crisis de pérdida salina, eliminando el riesgo vital que ésta puede conllevar.

7. APORTACIONES A FUTURO

El haber podido realizar un análisis de todos los pacientes con HSC por déficit de 21-hidroxilasa forma clásica controlados en el hospital en los últimos 20 años, permite evaluar los puntos fuertes y débiles que se están realizando en su seguimiento.

Durante la revisión de las historias clínicas, en varias ocasiones, han surgido dificultades para recoger la información porque los datos del seguimiento no eran los mismos en todos los pacientes. Por ello, sería útil la creación de un perfil analítico específico de glándula suprarrenal que se pudiera seleccionar, con el objetivo de realizar un control más coordinado, y todos los pacientes tuviesen solicitados los mismos parámetros. En este mismo sentido, también sería beneficiosa la creación de una consulta monográfica de HSC, que homogeneizase criterios de seguimiento y permitiese hacer un manejo más especializado de la enfermedad. En esta consulta, se podría desarrollar una transición escalonada desde la consulta de endocrinología pediátrica a la de adultos, con la colaboración conjunta de ambos servicios.

Por otro lado, son varios los estudios que refieren una afectación de la calidad de vida de los pacientes con HSC. Dado que se trata de una enfermedad crónica, que requiere gran implicación por parte del paciente y su familia, se podría incorporar en nuestra consulta, el apoyo de un profesional de salud mental. El objetivo sería una mejor aceptación de la enfermedad, aportar herramientas que ayuden a sobrellevarla, mejorando así tanto la adherencia terapéutica como el cumplimiento de las recomendaciones higiénico-dietéticas. Este profesional también podría ser útil a la hora de abordar el tema de la identidad sexual y el posible impacto psicológico derivado de la virilización de sus genitales y la cirugía correctora.

Por último, no debemos olvidar que se trata de una enfermedad en la que se siguen investigando nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas de las que es necesario estar al día. Por ello, otra de las perspectivas a futuro, sería implementar la monitorización de los pacientes con métodos menos invasivos mediante mediciones en saliva, orina... pudiendo reducir así el estrés de las venopunciones. Y, por otro lado, también sería interesante valorar el cambio a nuevos tratamientos sustitutivos más fisiológicos mediante formas de liberación retardada/modificada, o incluso las bombas de infusión cuando éstos estén disponibles.

8. CONCLUSIONES

1. El cribado neonatal de la HSC en nuestro entorno ha mostrado tener más utilidad en el varón que en la mujer dada la presencia de virilización fetal de la mujer afecta.
2. En las formas clásicas detectadas por cribado neonatal es difícil identificar la presencia de una forma clínica con pérdida salina.
3. La dosificación actual recomendada (Guía 2010) permite un adecuado control hormonal y normalización del crecimiento siempre que exista un control estricto.
4. La androstendiona y la testosterona en la edad prepuberal han mostrado una buena correlación con el crecimiento, no así la 17-OH-progesterona.
5. Las mujeres presentan una mayor afectación auxológica en la primera infancia.

9. AGRADECIMIENTOS

Agradecer a toda la unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Miguel Servet, que ha estado disponible para poder acudir a la consulta y objetivar el seguimiento de estos pacientes, su evolución, su manejo, y pudiendo explicar en primera persona la posibilidad de participar en el estudio y entregar el consentimiento informado.

En segundo lugar, al departamento de documentación y archivos del hospital, que han aportado las historias clínicas de los pacientes siempre que ha sido necesaria su revisión, bajo el consentimiento del CEICA y la dirección médica del hospital.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. M. CH. Nuevo Tratado de Pediatría. Océano-Ergon. Barcelona; 2014. 1113–1121 p.
2. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Anales de Pediatría*. 2017;87(2):116.e1-116.e10.
3. Labarta Aizpún JI, De Arriba Muñoz A FLM. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:141–56.
4. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;10:77–82.
5. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;92.
6. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:490–8.
7. Bello Andrés E. La hiperplasia suprarrenal congénita. Experiencia del hospital infantil universitario Miguel Servet de Zaragoza. 2000.
8. Ezquieta Zubicaray B. Hiperplasia suprarenal congénita. Correlación genotipo/fenotipo. *Anales de Pediatría*. 2006;64(Supl.2):77–84.
9. Bacila I, Freeman N, Daniel E, Sandrk M, Bryce J, Ali SR, et al. International practice of corticosteroid replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia: Data from the I-CAH registry. *European Journal of Endocrinology*. 2021;184(4):553–63.
10. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133–60.
11. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010;2(Suppl):53–8.
12. Cheng T, Liu J, Sun W, Song G, Ma H. Congenital adrenal hyperplasia with homozygous and heterozygous mutations: a rare family report. *BMC Endocrine Disorders* [Internet]. 2021;22(57). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00969-w>
13. Wilson RC, Nimkarn S, Dumic M, Obeid J, Azar MR, Najmabadi H, et al. Ethnic Specific Distribution of Mutations in 716 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Owing to 21-Hydroxylase Deficiency.
14. Grosse SD, van Vliet G. How Many Deaths Can Be Prevented by Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia? *Horm Res* [Internet]. 2007;67:284–91. Available from: www.karger.com

15. Dulín Iñiguez E, Ezquieta Zubicaray B. Newborn screening of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018 Jan 1;65(1):1–4.
16. Claahsen -van der Grinten HL, Speiser PW, Faisal Ahmed S, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2022;43(1):20. Available from: <https://academic.oup.com/edrv91>
17. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Ryzin C van, Hill SC, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. 2012; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/12/4429/2536442>
18. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007 May;3(5):405–13.
19. Bacila I, Adaway J, Hawley J, Mahdi S, Krone R, Patel L, et al. Measurement of Salivary Adrenal-Specific Androgens as Biomarkers of Therapy Control in 21-Hydroxylase Deficiency. 2019;12:6417–29. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/12/6417/5540446>
20. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Jun 1;29(3):449–68.
21. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients Centre for Endocrinology, Diabetes, and Metabolism (W. 2010) *jcem.endojournals.org* *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;95(11):5110–21. Available from: www.ClinicalTrials.gov
22. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21(3):245–91.
23. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;95(9):4161–72. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/
24. Knorr D, Hinrichsen de Lienau SGC. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Jpn*. 1988;30(Suppl):89–92.
25. Labarta JI, Bello E, Ruiz Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, et al. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(Supl 2):12–34.
26. Bonfig W, Bechtold S, Pozza D, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, et al. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. 2009; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/10/3882/2597098>
27. Falhammar H, Frisén L, Linden Hirschberg A, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J*

- Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015;100(9):3520–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/9/3520/2830385>
28. Torky A, Sinaii N, Jha S, Desai J, El-Maouche D, Mallappa A, et al. Cardiovascular Disease Risk Factors and Metabolic Morbidity in a Longitudinal Study of Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021;106(12):5247–57. Available from: <https://academic.oup.com/jceme5247>
 29. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, Lindén Hirschberg A, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Increased Mortality in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. 2014; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/12/E2715/2833561>
 30. Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:291–6.
 31. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac De La Perriere A, Hirschberg AL, Juul A, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021;106(5):2063–77. Available from: <https://academic.oup.com/jceme2063>
 32. Yau M, Khattab A, Poppas D, Ghizzoni L, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia: Unresolved Issues. In 2016. p. 184–95.
 33. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB Jr. Flutamide, Testolactone, and Reduced Hydrocortisone Dose Maintain Normal Growth Velocity and Bone Maturation Despite Elevated Androgen Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000;85(3):1114–20. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/3/1114/2660673>
 34. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, et al. Abiraterone Acetate to Lower Androgens in Women With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(8):2763–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/8/2763/2537872>
 35. Perdomini M, Santos D, Goumeaux C, Blouin V, Bougnères P. An AAVrh10-CAG-CYP21-HA vector allows persistent correction of 21-hydroxylase deficiency in a Cyp21^{-/-} mouse model. *Gene Therapy* [Internet]. 2017;24(5):275–81. Available from: www.nature.com/gt
 36. Bry-Gauillard H, Cartes A, Young J. Mitotane for 21-Hydroxylase Deficiency in an Infertile Man. *New England Journal of Medicine*. 2014 Nov 20;371(21):2042–4.
 37. El-Maouche D, Merke DP, Vogiatzi MG, Chang AY, Turcu AF, Joyal EG, et al. A Phase 2, Multicenter Study of Nevanimibe for the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Aug 1;105(8):2771–8.
 38. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, et al. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct 1;60:195–205.

39. Nerموen I, Husebye ES, Svartberg J, Løvås K. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. Available from: www.eje-online.org
40. Musa N, Asem N, Basyony S, Fawaz L. Assessment of health-related quality of life in Egyptian children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020 Feb 25;33(2):295–304.
41. Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees A, et al. Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 168:887–93. Available from: www.eje-online.org

11. ANEXOS

		Peso (kg)	Peso DE	Longitud/Talla (cm)	Longitud/Talla DE	IMC (kg/m ²)	IMC DE	VC (cm/año)	VC DE
Recién nacido	n	16	16	16	16	16	16	-	-
	Media	3,41	0,26	50,18	0,02	13,41	0,27	-	-
	D. típica	0,64	1,61	2,35	1,20	1,55	1,32	-	-
Debut	n	15	15	14	14	14	14	-	-
	Media	3,56	0,20	52,11	0,44	13,02	-0,45	-	-
	D. típica	1,11	1,51	3,86	1,12	2,18	1,59	-	-
6 meses	n	15	13	15	13	15	15	13	13
	Media	7,38	-0,61	64,63	-1,02	17,52	0,6	24,38	4,62
	D. típica	1,44	1,32	3,31	1,22	2,09	2,05	8,69	3,75
1 año	n	13	12	13	12	12	12	12	12
	Media	9,12	-1,03	71,44	-1,65	17,71	-0,08	13,89	1,94
	D. típica	1,64	1,39	3,15	1,08	2,16	1,42	2,33	3,88
2 años	n	13	12	13	12	13	13	11	11
	Media	12,46	-0,16	83,65	-1,35	17,79	0,9	11,5	1,1
	D. típica	1,82	1,35	3,9	1,27	2,07	1,47	2,19	1,4
3 años	n	12	11	12	11	12	12	11	10
	Media	15,24	0,01	93,42	-1,12	17,45	1,13	9,24	0,85
	D. típica	1,77	0,8	4,21	0,97	1,13	1,16	1,88	1,3
4 años	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Media	17,88	0,28	100,7	-0,73	17,61	1,01	8,17	0,95
	D. típica	2,32	0,9	4,46	1,11	1,69	1,02	1,4	1,33
5 años	n	9	9	9	9	9	9	9	9
	Media	21,14	0,52	107,74	-0,57	18,07	1,12	7,09	0,52
	D. típica	4,36	1,26	5,35	1,17	2,34	1,14	0,74	0,66
6 años	n	8	8	8	8	8	8	8	8
	Media	24,95	0,63	116,72	-0,2	18,06	0,88	7,96	1,91
	D. típica	6,78	1,7	6,96	1,38	3,04	1,4	2,53	2,71
7 años	n	9	9	9	9	9	9	9	9
	Media	28,53	0,69	122,06	-0,27	18,92	1,03	6,67	1,06
	D. típica	7,47	1,52	6,67	1,23	3,16	1,35	0,86	1,33
8 años	n	7	7	7	7	7	7	7	7
	Media	36,03	1,12	130,38	0,07	20,79	1,32	5,89	0,5
	D. típica	11,78	1,58	8,39	1,32	4,23	1,36	1,13	1,52
9 años	n	7	7	7	7	7	7	7	7
	Media	41,7	1,13	135,53	0,08	22,23	1,37	5,67	0,51
	D. típica	14,71	1,85	7,55	1,27	5,42	1,73	1,07	1,46
10 años	n	7	7	7	7	7	7	7	7
	Media	45,5	1,13	141,03	0,24	22,42	1,27	5,8	0,86
	D. típica	15,2	1,85	7,35	1,17	5,32	1,68	0,69	0,55

11 años	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Media	43,2	0,21	142,93	-0,42	20,9	0,45	6,13	1,16
	D. típica	12,51	1,32	4,72	0,79	4,67	1,32	1,99	1,34
12 años	n	5	5	5	5	5	5	5	5
	Media	47,2	0,12	150	-0,28	20,8	0,3	6,04	0,26
	D. típica	10,45	1,05	5,17	0,76	3,3	0,98	1,9	1,4
13 años	n	5	5	5	5	5	5	5	5
	Media	54,08	0,25	156,84	-0,22	21,76	0,4	6,42	-0,63
	D. típica	14,79	1,37	4,82	0,64	4,53	1,31	0,65	1,31
14 años	n	5	5	5	5	5	5	5	5
	Media	59,96	0,25	161,76	-0,25	22,69	0,41	5,92	-1,3
	D. típica	18,53	1,49	4,2	0,46	5,64	1,51	3	2,45
Pubertad	n	5	5	5	5	5	5	5	5
	Media	45,92	0,05	148,36	-0,39	20,7	0,29	-	-
	D. típica	9,5	0,93	8,67	0,86	2,54	0,77	-	-
Final	n	4	4	4	4	4	4	-	-
	Media	77,97	0,76	172,85	-0,33	25,96	1,06	-	-
	D. típica	36,16	3,14	6,75	1,03	11,76	3,55	-	

Tabla 11. Estadística descriptiva: valores medios de los datos antropométricos.

		17-OHP (ng/ml)	Androstendiona (ng/ml)	SDHEA (µg/ml)	Testosterona (ng/ml)	ARP (ng/ml/h)
Debut	n	16	11	11	13	8
	Media	218,65	91,58	21,48	6,65	35,16
	D. típica	218,85	79,18	31,14	8,74	38,34
6 meses	n	15	11	8	12	12
	Media	18,42	0,49	0,09	0,31	9,5
	D. típica	48,02	0,66	0,05	0,25	19,03
1 año	n	13	13	10	12	11
	Media	2,23	0,29	0,06	0,1	2,91
	D. típica	4,25	0,02	0,05	0,02	5,61
2 años	n	13	11	6	10	11
	Media	1	0,28	0,04	0,09	0,28
	D. típica	1,73	0,07	0,01	0,01	0,32
3 años	n	10	10	6	11	9
	Media	7,76	0,31	0,03	0,08	1,77
	D. típica	14,83	0,06	0,01	0,03	4,37
4 años	n	11	10	5	9	8
	Media	12,42	0,31	0,04	0,1	2
	D. típica	21,4	0,02	0,02	0,01	1,94
5 años	n	9	8	6	6	6
	Media	15,28	0,73	0,27	0,06	3,89
	D. típica	30,08	0,89	0,58	0,04	3,4
6 años	n	8	5	6	6	5
	Media	28,33	1,32	0,36	0,15	3,54
	D. típica	53,24	1,42	0,7	0,14	3,02
7 años	n	9	6	2	6	6
	Media	33,33	1,21	0,04	0,19	5,44
	D. típica	62,64	1,55	0	0,26	8,59
8 años	n	7	7	3	7	5
	Media	19,64	1,27	0,03	0,29	3,54
	D. típica	45,34	2,57	0,01	0,45	3,75
9 años	n	6	6	3	6	4
	Media	136,31	0,71	0,96	0,21	1,43
	D. típica	197,28	1	1,6	0,28	0,82
10 años	n	7	5	4	7	5
	Media	14,04	0,46	0,04	0,27	1,32
	D. típica	20,38	0,28	0,01	0,46	1,26
11 años	n	6	5	4	5	4
	Media	147,7	3,79	0,05	0,8	18,9
	D. típica	182,3	4,2	0,03	1	31,57
12 años	n	5	5	3	5	4
	Media	17,94	0,92	0,17	0,74	1,3
	D. típica	24,15	0,73	0,23	0,9	1,26

13 años	n	4	3	3	3	5
	Media	40,47	1,62	0,22	0,97	3,56
	D. típica	36,47	1,16	0,16	1,3	5,71
14 años	n	5	4	3	4	4
	Media	62,69	12,92	0,17	2,22	1,95
	D. típica	81,08	20,32	0,07	1,83	1,29
Pubertad	n	4	3	4	4	5
	Media	66,5	1,98	0,06	0,45	3,34
	D. típica	53,07	0,98	0,02	0,29	5,65
Final	n	4	3	3	2	3
	Media	40,14	3,02	0,46	3,5	0,98
	D. típica	47,35	4,63	0,24	0,34	0,62

Tabla 12. Estadística descriptiva: valores medios de los datos hormonales.

		Dosis HC (mg/m2/día)	Dosis FC (mcg/día)	Dosis FC (mcg/m2/día)
Debut	n	15	15	15
	Media	23,28	77,55	355,32
	D. típica	3,97	27,63	147,6
6 meses	n	14	14	14
	Media	16,99	87,14	246,44
	D. típica	4,3	31,73	101,88
1 año	n	14	14	14
	Media	13,14	83,93	198,46
	D. típica	2,33	33,41	83,76
2 años	n	13	13	13
	Media	13,3	75,96	143,6
	D. típica	4,49	21,93	45,28
3 años	n	12	12	12
	Media	12,78	67,71	108,07
	D. típica	3,55	24,11	36,74
4 años	n	11	11	11
	Media	12,73	61,36	87,87
	D. típica	3,2	19,73	27,36
5 años	n	9	9	9
	Media	12,42	63,89	80,78
	D. típica	2,99	18,26	19,84
6 años	n	8	8	8
	Media	12,36	62,5	71,96
	D. típica	2,85	13,36	19,71
7 años	n	9	9	9
	Media	13,36	63,89	68,32
	D. típica	2,36	22,05	27,99
8 años	n	7	7	7
	Media	13,36	60,71	55,55
	D. típica	2,06	13,36	16,97
9 años	n	7	7	7
	Media	13,11	78,57	64,85
	D. típica	1,7	22,49	22,41
10 años	n	7	7	7
	Media	13,38	85,71	66,89
	D. típica	2,4	28,35	27,05
11 años	n	6	6	6
	Media	12,33	75	58,94
	D. típica	2,09	38,73	32,98
12 años	n	5	5	5
	Media	13,9	70	51,15
	D. típica	0,86	20,91	18,46

13 años	n	5	5	5
	Media	14,02	70	46,56
	D. típica	2,42	20,92	15,99
14 años	n	5	5	5
	Media	14,7	75	47,28
	D. típica	1,15	25	19,44
Pubertad	N	5	5	5
	Media	12,92	80	60,28
	D. típica	2,28	41,08	35,74
Final	n	4	4	4
	Media	16,78	93,75	52,03
	D. típica	1,66	12,5	16,23

Tabla 13. Estadística descriptiva: valores medios de las dosis de tratamiento.