



## Sumario

Octubre 2019, VOLUMEN 10 (1)

**III Jornada  
Hiperplasia  
Suprarrenal  
Congénita  
Madrid 2019**

### Editorial

Grupo de suprarrenales (Grupo de trabajo de la SEEP) ..... 5

### Presentación

III Jornada de hiperplasia suprarrenal congénita ..... 6

### Conferencia

Optimizing treatment in patients with congenital adrenal hiperplasia ..... 7

### Mesa HSC: Tratamiento médico

Tratamiento con fludrocortisona en formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa y su repercusión en la tensión arterial ..... 9

Nuevas formulaciones de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita ..... 14

Otras aproximaciones: inhibidor de acil-coa aciltransferasa 1, ATR-101 ..... 19

### Mesa HSC: Formas no clásicas

Talla adulta en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa diagnosticados en la edad pediátrica ..... 21

Talla final y caracterización clínica, bioquímica y molecular en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita ..... 22

Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico ..... 26

Propuesta de recogida de datos en hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica ..... 30

### Mesa HSC: Práctica clínica

Registro internacional de hiperplasia suprarrenal congénita (i-CAH Registry) ..... 33

Cribado neonatal y genotipado ..... 39

Seguimiento de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal ..... 43

Estudio colaborativo de crecimiento desde nacimiento a talla adulta en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa ..... 46

Hiperplasia suprarrenal congénita: transición desde endocrinología pediátrica a adultos ..... 49

### Guías de práctica clínica

La guía consenso 2018: debate de los aspectos controvertidos ..... 53

### Controversias

Ventajas e inconvenientes de las distintas opciones correctoras quirúrgicas ..... 56

Actualización en el tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita ..... 59

### Asociación de pacientes

Asociación española de pacientes HSC: Iniciativas y necesidades ..... 65



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidencia

Beatriz García Cuartero

### Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

### Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

### Vocales

María Alija Merillas

Roque Cardona Hernández

Concepción Fernández Ramos

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Lidia Castro-Feijóo

### Directores asociados

Laura Audí Parera

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

## GRUPO DE TRABAJO SUPRARRENALES

Sara Berrade Zubiri (H. Virgen del Camino. Pamplona)

Laura Bertholt Zuber (H. Marqués de Valdecilla. Santander)

María Clemente León (H. Vall D'Hebron. Barcelona)

Aranzazu Escribano Muñoz (H. Virgen de Arrixaca. Murcia)

Rafael Espino Aguilar (H. Ntra. Sra. de Valme. Sevilla)

Begoña Ezquieta Zubicaray (H. Gregorio Marañón. Madrid)

José Ignacio Labarta Aizpún (H. Miguel Servet. Zaragoza)

Sofía Quintero González (H. Materno Insular. Las Palmas, Canarias)

Amaia Rodríguez Estévez (H. de Cruces. Barakaldo)

Amparo Rodríguez Sánchez (H. Gregorio Marañón. Madrid)

Belén Roldán Martín (H. Ramón y Cajal Madrid)

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica

Texto íntegro de  
acceso libre en:

[www.seep.es/revista](http://www.seep.es/revista)



Sociedad  
Española de  
Endocrinología  
Pediátrica

  
ediciones

Rambla del Celler, 117-119  
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona  
Telf.: +34 935 896 264

Paseo Club Deportivo, 1  
Edificio 15-A, 1ª planta  
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid  
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383  
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,  
México D.F. (México)  
Telf.: + -52 55 5980 9735

Calle 90 nº 16-18, 5ª planta.  
Bogotá D.C. (Colombia)  
Telf.: +571 7428800

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

**Secretaría editorial**  
seep@seep.es

**Normas de publicación:**  
[www.seep.es](http://www.seep.es)

© SEEP

Reservados todos los derechos mundiales. El contenido de esta obra no puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso por escrito del editor.

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 10  
Edición 1

## EDITORIAL

- Grupo de suprarrenales (Grupo de trabajo de la SEEP) ..... 5  
*Amaia Rodríguez Estévez*

## PRESENTACIÓN

- III Jornada de hiperplasia suprarrenal congénita..... 6  
*Begoña Ezquieta*

## CONFERENCIA

- Optimizing treatment in patients with congenital adrenal hiperplasia ..... 7  
*Evangelia Charmandi*

## MESA HSC: TRATAMIENTO MÉDICO

- Tratamiento con fludrocortisona en formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa y su repercusión en la tensión arterial..... 9  
*Amaia Rodríguez Estévez*
- Nuevas formulaciones de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita ..... 14  
*Anna Casteràs, Eduard Mogas*
- Otras aproximaciones: inhibidor de acil-coa aciltransferasa 1, ATR-101 ..... 19  
*Rogelio García Centeno*

## MESA HSC: FORMAS NO CLÁSICAS

- Talla adulta en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa diagnosticados en la edad pediátrica ..... 21  
*M.B. Roldán, J. Cruz, A.C. Barreda, G. Martos, B. Ezquieta, P. Ros, I. González, R. Barrio, J. Sánchez Del Pozo, J. Argente*
- Talla final y caracterización clínica, bioquímica y molecular en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita..... 22  
*Verónica Sánchez*
- Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico ..... 26  
*S. Berrade Zubiri, M.G. Grau Bolado, A. De Arriba Muñoz, M.I. Berthol Zuber, I. Díez López, A. Sarasúa Miranda, E. Lizarralde Atristain, C. Pérez Méndez, F.J. Núñez Rodríguez, V. Cancela Muñoz, B. Mayoral González, C. Fernández Ramos, M. Chueca Guindulain*
- Propuesta de recogida de datos en hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica..... 30  
*Arancha Escribano*

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 10  
Edición 1

## MESA HSC: PRÁCTICA CLÍNICA

- Registro internacional de hiperplasia suprarrenal congénita (i-CAH Registry)..... 33  
*Laura Audí*
- Cribado neonatal y genotipado ..... 39  
*Begoña Ezquieta, Elena Dulín*
- Seguimiento de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal ..... 43  
*M. Sanz Fernández, M. Mora Sitja, E. González Ruiz De León,  
D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez*
- Estudio colaborativo de crecimiento desde nacimiento a talla adulta en pacientes  
con hiperplasia suprarrenal congénita forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa ..... 46  
*María Clemente*
- Hiperplasia suprarrenal congénita: transición desde endocrinología pediátrica a adultos..... 49  
*Rafael Espino Aguilar*

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- La guía consenso 2018: debate de los aspectos controvertidos..... 53  
*Belén Roldán Martín*

## CONTROVERSIAS

- Ventajas e inconvenientes de las distintas opciones correctoras quirúrgicas ..... 56  
*María Fanjul, Esther Molina*
- Actualización en el tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita..... 59  
*J.I. Labarta Aizpún, B. Puga González, M. Ferrer Lozano, A. De Arriba Muñoz, M. Vara Callau*

## ASOCIACIÓN DE PACIENTES

- Asociación española de pacientes HSC: Iniciativas y necesidades..... 65  
*M<sup>a</sup> Dolores Pujante Navarro*

## Grupo de suprarrenales (Grupo de trabajo de la SEEP)

Amaia Rodríguez Estévez

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia*

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita es una enfermedad de manejo complejo tanto en su vertiente médica como quirúrgica. Después de seis años de la última Jornada, el Grupo de SUPRARRENALES con la colaboración de la SEEP organiza en el mes de Octubre en Madrid la III Jornada de HSC.

Contamos en su elaboración con acreditados ponentes y moderadores de nuestra sociedad; así como con la presencia de reconocidos expertos en el ámbito de la Endocrinología y Cirugía de nuestro país y ponentes de prestigio internacional, que desarrollarán diferentes aspectos de esta compleja enfermedad. Entre ellos: la actualización en el tratamiento médico de la HSC, la presentación de los resultados de grupos de trabajo de la SEEP en formas No Clásicas, el registro internacional iCAH, el cribado neonatal, la transición a Adultos, la Guía Consenso 2018, la cirugía correctora y el tratamiento prenatal. Además, al final de la Jornada contaremos con la inestimable colaboración de Dolores Pujante, presidenta de la Asociación Española de HSC que nos hablará de las iniciativas y necesidades actuales de est@s pacientes.

Esperamos que esta jornada sea de interés para todos y que juntos avancemos en el conocimiento de la HSC.

A lo largo de los 14 años de andadura del Grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita hemos contado

con la difícilmente superable colaboración de su coordinadora Begoña Ezquieta que con su excelente y constante trabajo y con su trato amable y conciliador ha desarrollado con este grupo de compañeros y amigos unas líneas de trabajo en las que seguiremos avanzando, guías de consenso, documentos para familiares, reuniones científicas de HSC, colaboración con Continuum, interacción mantenida con la Asociación de pacientes de HSC, etc. Gracias Begoña, la decisión de pasar el relevo en la coordinación ha sido personal. No dudes que por parte del resto del grupo hubiera perdurado en el tiempo.

Quiero agradecer también a l@s compañeros que conformaron inicialmente el grupo de HSC por su magnífico trabajo, su dedicación y su entusiasmo; Mirentxu Oyarzabal, Florinda Hermoso, Antonio Oliver, Miguel Gussinyé, Cristina Luzuriaga, Milagros Alonso, Carles Pavía, Malena Gallego, Conxa Carles, Mariona Bonet, Antonio Gutiérrez, José Luis Lechuga y Juan Pedro López Sigüero.

Para finalizar quisiera recordar que, a petición del Grupo, nuestra denominación inicial como Grupo HSC ha sido modificada y ahora es el GRUPO DE SUPRARRENALES. Con este cambio el Grupo quiso dar una dimensión de trabajo más extensa, ampliándose el campo de estudio a otras patologías de la glándula suprarrenal; si bien la HSC seguirá teniendo una dedicación preferente.

También me gustaría comunicaros que a partir de esta III Jornada de HSC tendré el honor de tomar el relevo a Begoña Ezquieta, sin duda una difícil tarea después de la excelente coordinación de mi predecesora, pero que asumo con ilusión. Nos esforzaremos en dar continuidad a todas las iniciativas puestas en marcha y esperamos cumplir con las expectativas. Gracias de nuevo Begoña.

---

### Correspondencia:

Amaia Rodríguez Estévez  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario de Cruces  
Barakaldo, Bizkaia

## III Jornada de hiperplasia suprarrenal congénita

Begoña Ezquieta

*Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica. Hospital G. U. Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid*

Esta será la tercera Jornada que, con apoyo de las sucesivas Juntas SEEP, el Grupo de Suprarrenales (HSC en su origen), ha dedicado a la HSC. Con ellas se ha pretendido mejorar la calidad en la asistencia clínica y difundir este conocimiento a todos los profesionales responsables de la atención sanitaria garantizando un acceso en equidad a todos los pacientes.

Quiero resaltar el importante trabajo que el Grupo viene desarrollando mencionando otros pasos clave fruto de la gran dedicación de todos sus componentes desde su constitución: la Guía para pacientes y familiares (actualmente también disponible internacionalmente *online* en Orphanet), un Tríptico para urgencias de las formas clásicas, artículo de recomendaciones clínicas, documentos informativos y cartas de apoyo para la solicitud institucional de algunas iniciativas de la Asociación española HSC, como la inclusión del cribado neonatal en car-

tera básica, la alerta médica en servicio de Urgencias, o la unificación de Criterios para la valoración en Discapacidad entre otras.

Esperamos que esta III Jornada HSC cumpla las expectativas que esta presentación abre. Contamos con dos claves imprescindibles para ello: la calidad científica y dedicación a los pacientes HSC por parte de todos los ponentes y moderadores, garantizando la profundidad y actualidad de sus ponencias; y el interés demostrado por todos los que habéis querido asistir, lo que unido a vuestra participación activa dará un valor añadido a esta Jornada cuya finalidad no es más, ni menos, que mejorar la calidad asistencial y contribuir a mejorar la calidad de vida y expectativas de los pacientes.

Begoña Ezquieta  
*Coordinadora de la Jornada HSC*

---

**Correspondencia:**

Begoña Ezquieta,  
Laboratorio de Diagnóstico Molecular,  
Servicio de Bioquímica, Hospital G. U. Gregorio Marañón,  
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón,  
Madrid

# Optimizing treatment in patients with congenital adrenal hyperplasia

Evangelia Charmandi

*Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, First Department of Pediatrics. Aghia Sophia Children's Hospital, University of Athens Medical School. Atenas (Grecia)*

## Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders resulting from deficiency of one of the five enzymes required for synthesis of cortisol in the adrenal cortex. The most frequent form of the disease is steroid 21-hydroxylase deficiency, which accounts for 90-95% of all cases of CAH. Deletions or mutations of the cytochrome P450 21-hydroxylase gene result in decreased synthesis of glucocorticoids and often mineralocorticoids. The impaired glucocorticoid feedback inhibition at the hypothalamic and anterior pituitary levels leads to increased secretion of CRH and ACTH, respectively, adrenal hyperplasia, and increased production of adrenal androgens and steroid precursors prior to the enzymatic defect.

The clinical spectrum of 21-hydroxylase deficiency is quite broad, ranging from most severe to mild forms, depending on the degree of 21-hydroxylase activity. Accordingly, three main clinical phenotypes have been described: i) classic salt-wasting (SW), ii) classic simple virilizing (SV) and iii) non classic (NC). In addition to the impaired adrenocortical function, patients with classic CAH have compromised adrenomedullary function, which leads to a reduction in epinephrine and metanephrine stores, and decreased production of catecholamines and their metabolites.

---

### Correspondencia:

Evangelia Charmandi  
Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes  
First Department of Pediatrics, Aghia Sophia Children's  
Hospital, University of Athens Medical School  
Atenas, Grecia

Current treatment of classic CAH aims to provide adequate glucocorticoid and, when necessary, mineralocorticoid substitution to prevent adrenal crises and to suppress the excessive secretion of CRH and ACTH, thereby reducing circulating concentrations of adrenal androgens and steroid precursors. However, achieving and maintaining adrenal androgen suppression is far more challenging than preventing adrenal crises, and in a significant number of patients it has proven impossible to control hyperandrogenism without employing supraphysiologic doses of glucocorticoid. Therefore, iatrogenic Cushing's syndrome and hyperandrogenism may develop in tandem, and represent the main problems encountered in the clinical management of patients with classic CAH.

The limitations of standard medical therapy include:

- (i) inability to replicate physiologic cortisol production with exogenous administration of glucocorticoid;
- (ii) hyperresponsiveness of the hypertrophied adrenal glands to ACTH and increased androgen production following a small ACTH challenge in the event of escape from pituitary suppression;
- (iii) difficulty in suppressing ACTH secretion from the anterior pituitary due to the decreased sensitivity to glucocorticoid feedback inhibition, as well as the fact that glucocorticoid feedback is only one of the mechanisms governing ACTH secretion;
- (iv) resistance to replacement therapy, given that the increased concentrations of androgens and

steroid precursors compete with the exogenously administered glucocorticoids and mineralocorticoids for the same receptors, placing patients with classic CAH at greater risk of stress-induced salt-losing crises than their healthy or Addisonian counterparts.

The inability to replicate physiologic cortisol concentrations with administration of hydrocortisone, which is the preferred glucocorticoid during childhood and adolescence, is primarily due to the pharmacokinetic properties of this medication. More specifically, hydrocortisone tablets have almost complete bioavailability, which leads to supraphysiologic cortisol concentrations within 1-2 hours after administration, but very short half-life, so cortisol concentrations decline monoexponentially and become undetectable 6 hours later. This is more evident in females, given that they have significantly shorter half-life of cortisol than males. In addition, puberty imposes greater difficulty in attaining adrenocortical suppression despite optimal substitution therapy and adherence to medical treatment. Cortisol clearance is increased, especially in females, through alterations in  $11\beta$ -HSD1 activity, leading to decreased reactivation to cortisol. Furthermore, the increase in growth hormone production increases glomerular filtration rate, while estradiol in both males and females increases cortisol binding globulin. The net effect of those alterations in cortisol pharmacokinetics is a decrease in circulating cortisol concentrations and loss of the HPA axis control, if the fixed dosing of hydrocortisone is not changed.

Novel medical therapies that have been explored for the treatment of classic CAH include hydrocortisone formulations with pharmacokinetic parameters that would mimic more closely physiologic cortisol secretion, the continuous subcutaneous hydrocortisone infusion, and the use of CRF1 receptor antagonists.

Several studies investigated the possibility of developing hydrocortisone formulations with pharmacokinetic parameters that would recreate or mimic more closely physiologic cortisol secretion. The development of these hydrocortisone modified-release formulations was based on a multi-layered multiparticulate technology, where the sustained release and enteric coats could be varied to provide differing release profiles. Essentially, hydrocortisone was coated onto an inert microcrystalline core, which was further covered with a sustained-release layer and an enteric coat layer. When given twice-daily, these formulations provided cortisol exposure

similar to that seen in physiologic cortisol concentrations in a healthy reference population and in dexamethasone-suppressed healthy volunteers. Therefore, delayed- and extended release hydrocortisone formulations provide physiologic cortisol replacement in patients with CAH, which is expected to offer improved biochemical control and quality of life, and to decrease the risk for co-morbidities owing to under- and/or over-treatment with glucocorticoids in these patients.

In addition to using modified-release hydrocortisone formulation, efforts have been made to simulate physiologic cortisol secretion by using continuous subcutaneous hydrocortisone infusion (CSHCI). CSHCI results in decreased ACTH and higher cortisol concentrations in the morning, a more physiologic 24-hour salivary cortisol and cortisone profile, and adequate suppression of 17-OHP concentrations and adrenal androgen secretion.

Finally, CRF1 receptor antagonists were explored as a potential treatment in classic CAH. A single dose of a CRF1 receptor antagonist produces clinically significant, dose-dependent reductions in the 08:00h ACTH and 17OHP concentrations in females with classic CAH. Therefore, the use of CRF1 receptor antagonists is a promising agent for the treatment of patients with classic CAH as a strategy to reduce ACTH production without increasing glucocorticoid treatment above the physiologic replacement dose. Advancing CRF1 receptor antagonists into larger, longer term multi-dose trials will allow better assessment of the efficacy in mitigating adrenal androgen overproduction and improving outcomes in patients with classic CAH.

In summary, patients with classic CAH present with impaired adrenocortical function, impaired adrenomedullary function and associated metabolic abnormalities owing to hypercortisolism and/or hyperandrogenism. Modified-release hydrocortisone formulations offer the prospect of physiologic glucocorticoid replacement, with adequate suppression of adrenal androgen production and without exposing patients to supraphysiologic cortisol concentrations. CRF1 receptor antagonists might also be a promising therapeutic approach for patients with classic CAH.

### Conflicts of interest

Authors declare no potential conflicts of interest.

# Tratamiento con fludrocortisona en formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa y su repercusión en la tensión arterial

Amaia Rodríguez Estévez

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaiaara*

## Resumen

La hipertensión arterial (HTA) es característica de los síndromes con exceso de mineralocorticoides como el hiperaldosteronismo primario o la deficiencia de 11 $\beta$ -hidroxilasa.

Sin embargo, en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa, que cursa con déficit de mineralocorticoides, se ha observado también HTA con variabilidad tanto en la frecuencia como en la edad de inicio de la misma<sup>1</sup>, producida de forma iatrogénica.

Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología<sup>2</sup> de 2018 recomiendan el tratamiento con mineralocorticoides en todos los pacientes con formas clásicas de HSC durante el periodo neonatal y de lactante para evitar las crisis de pérdida salina; así como los suplementos de cloruro sódico (NaCl) en las formas pierde sal.

En el tratamiento con mineralocorticoides (MC) debemos considerar que las necesidades de MC son

variables y que hay una resistencia fisiológica a los mismos que es más pronunciada durante los primeros meses de la vida, y que va disminuyendo con la edad<sup>3-5</sup>. Por este motivo, el tratamiento con fludrocortisona (FC) debe ser monitorizado de forma estrecha.

Se aconseja la valoración de la concentración de renina cada 3-6 meses o incluso con mayor frecuencia durante el primer año de vida; así como la toma de la tensión arterial de forma rutinaria en las consultas de estos pacientes.

Estudios recientes en lactantes con HSC muestran tasas elevadas de HTA<sup>6</sup> en este grupo etario, a pesar de recibir las dosis de FC recomendadas.

Debemos evitar niveles suprimidos de renina en plasma, y mantener valores en el rango superior o ligeramente más elevados del límite alto de la normalidad.

## Introducción

La HSC define un conjunto enfermedades que cursan con alteración de la esteroidogénesis adrenal, siendo el metabolismo del cortisol el que está más alterado.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD) y el 60-70% de los pacientes con deficiencia de 3 $\beta$ -

---

### Correspondencia:

Amaia Rodríguez Estévez,  
Endocrinología Pediátrica,  
Hospital Universitario de Cruces,  
Barakaldo, Bizkaia

hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD) no sintetizan aldosterona en cantidad suficiente denominándose formas “pierde sal” (PS); al igual que sucede en la hiperplasia adrenal lipoide.

En los casos más prevalentes de HSC por 21-OHD, el genotipo de CYP21A2 puede predecir en general la deficiencia de mineralocorticoides (MC).

El reconocimiento y suplementación de esta deficiencia con 9 $\alpha$ -fludrocortisona y suplementos de sal previene las crisis pierde sal, que pueden ser letales.

Por el contrario, otras formas de HSC cursan con hipertensión arterial (HTA) por exceso de MC, como ocurre en la deficiencia de 11 $\beta$ -hidroxilasa y en la deficiencia de 17 $\alpha$ -hidroxilasa.

Además, debemos tener en cuenta que al nacimiento la expresión del receptor de los mineralocorticoides a nivel renal es baja, produciendo en los neonatos una resistencia parcial a la aldosterona que irá mejorando con la edad. Por otra parte, los niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) al nacer con actividad antiminerlocorticoidea, van a influir en las necesidades más altas de fludrocortisona (FC) durante este periodo de la vida. Por ello, en el recién nacido y lactante, las dosis sustitutivas de 9 $\alpha$ -fludrocortisona por superficie corporal son mayores que en el niño y adulto.

### Suplementos de sal

La recomendación de suplementar con sal en las HSC-PS se ha basado en un estudio<sup>7</sup> de 1990. Observaron que un incremento en la dosis de FC producía un aumento leve en la TA sistólica (5-10 mmHg) pero no tenía efecto en la excreción renal de sodio, siendo el balance de sodio negativo a dosis constantes de HC (20-25 mg/m<sup>2</sup>/día) y FC (150-200 mg/m<sup>2</sup>/día). Con suplementos de cloruro sódico (NaCl) eran capaces de normalizar las concentraciones de sodio en plasma. La suplementación con sal ha sido recomendada desde entonces en las formas PS.

Además, los requerimientos habituales de sodio en el lactante de  $\pm 1$  mmol/kg/día (que aporta la leche materna) no son suficientes en las formas PS. Los suplementos de sal pueden suspenderse después de unos meses, cuando hormonas precursoras como la progesterona y 17-hidroxiprogesterona descienden por el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (GC), y cuando comienzan a recibir alimentos con sal.

Sin embargo, la implementación de los suplementos de sal ha sido heterogénea, aunque se ha realizado con mayor frecuencia durante los últimos años.

En el estudio AQUAPE CAH<sup>8</sup> el porcentaje de pacientes tratados con cloruro sódico era bajo, aunque se incrementaba del 15,2% en niños nacidos entre 1999-2004 al 37,5% en niños nacidos entre 2011- 2015. En este estudio en el que participan 37 centros pediátricos de Alemania y Austria, únicamente un tercio de los lactantes con formas pierde sal recibieron suplementos de cloruro sódico oral a una dosis media de  $0,9 \pm 1,4$  mmol/kg/día durante el primer año de vida. Tras el inicio de tratamiento con hidrocortisona (HC) y FC no se reportaron crisis pierde sal en ninguno de los dos grupos (tratados y no tratados con NaCl).

Tampoco observaron que la suplementación con sal tuviera influencia en el crecimiento, dosis diaria de FC o de HC, ni en la frecuencia de crisis adrenales.

### Hipertensión en HSC por deficiencia de 21-Hidroxilasa

La TA está estrechamente regulada por diferentes vías entre las que se incluyen las acciones del cortisol y la aldosterona. Sin embargo, cuando se administra de forma exógena esta homeostasis se altera, como sucede en el tratamiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa.

El manejo de las formas clásicas de 21-OHD es un balance complejo entre el hiperandrogenismo y el hipercortisolismo. El tratamiento sustitutivo con GC, asociados o no a MC, a dosis suprafisiológicas tiene como objetivo normalizar la insuficiencia hormonal y disminuir la secreción de andrógenos.

Además de en las formas PS, en las formas virilizantes simples (VS) de HSC también hay una deficiencia subclínica de aldosterona<sup>9-10</sup>, que se objetiva por el ratio ALD/ARP (aldosterona plasmática sobre la actividad plasmática de renina)<sup>9</sup>, y se van a beneficiar también del tratamiento con FC. El objetivo del tratamiento con FC en las formas VS es mantener el balance de sodio y consecuentemente la euvolemia, reducir la ADH (vasopresina) y ACTH, reduciendo las necesidades de GC y mejorando el crecimiento<sup>11</sup>.

Pero la dosis óptima de FC en niños y adultos no está bien definida, y como ya hemos comentado previamente disminuye con la edad, en relación a una mayor sensibilidad del receptor de los MC.

También los adultos no hipertensos con formas clásicas de HSC pueden beneficiarse del tratamiento con fludrocortisona<sup>2</sup>. Pero la necesidad de este tratamiento con MC debe ser reevaluada en la transición a adultos.

Aunque existe controversia en algunos aspectos del tratamiento con MC en la HSC, en lo que hay consenso general es en la necesidad de monitorizar regularmente la tensión arterial, los electrolitos y renina en plasma; para prevenir las complicaciones de dosis insuficientes o excesivas de FC.

En población pediátrica con HSC, la mayoría de los estudios que analizan la TA en pacientes con HSC se han realizado en mayores de 5 años, con resultados variables<sup>1,12</sup>. En algunos no han observado incremento de HTA<sup>13-15</sup>.

Pero, estudios recientes en lactantes<sup>6</sup>, y en niños y adolescentes<sup>16</sup> con HSC muestran tasas elevadas de HTA a pesar de recibir las dosis de FC recomendadas.

En la publicación de Bonfig W, et al. de 2014 la prevalencia de HTA en el primer año de vida era del 45,5%<sup>6</sup> (30,3% a los 3 meses y 39,4% a los 6 meses, del 57,6% a los 18 meses, disminuyendo a partir de los 24 meses con una prevalencia a los 4 años del 15,2%)<sup>6</sup>. Todos (n=33) presentaban formas clásicas de HSC y recibían tratamiento con GC y MC, pero ninguno había recibido suplementos de sodio, porque asumían que estos suplementos son un factor riesgo adicional para el desarrollo de HTA.

La HTA se asociaba significativamente con dosis mayores de FC y con niveles menores de ARP (actividad de renina en plasma). Concluyen que hay una alta prevalencia de HTA transitoria en este periodo, y que el cambio en la sensibilidad a los mineralocorticoides en el lactante es un factor de riesgo de desarrollo de hipertensión cuando reciben tratamiento con FC.

Alguna crítica a este estudio es que los autores tenían como objetivo de tratamiento con FC normalizar la ARP y que el objetivo de 17-hidroxiprogesterona (<18 nmol/L) era más estricto que otros sugeridos de 12-30 nmol/L<sup>17</sup>. Además, aunque las dosis de FC están en el rango recomendado<sup>2</sup> (dosis absolutas de 50-200 mg), estas dosis son superiores a las utilizadas por otros autores<sup>18</sup> de 150-200 mg/m<sup>2</sup>, sobre todo en los primeros 18 meses de vida.

Curiosamente aunque las dosis absolutas de FC fueron mayores y utilizaron suplementos de ClNa, la TA era normal en lactantes con HSC durante el primer año de vida en el estudio del Grupo Aleman<sup>19</sup>.

Los resultados de TA en niños mayores con HSC también ha sido variables, desde hipertensión<sup>16,20,23-25</sup> a normotensión<sup>13-15</sup>; considerándose el exceso de mineralocorticoides la causa de HTA iatrogénica.

Así, en la cohorte del *AQUAPE CAH Study Group*<sup>16</sup> en 716 niños y adolescentes con HSC de 3-18 años la prevalencia de HTA fue del 12,5%, siendo más alta en niños que en adolescentes (18,5% vs 4,9%). Hasta los 8 años, la dosis de fludrocortisona (mg/m<sup>2</sup>/día) se asociaba significativamente con la TA y con las DE del IMC, pero no con la dosis de HC. Además, las formas PS presentaban DE del IMC y TA significativamente más altas que las formas VS.

En otro estudio<sup>20</sup> realizado en 180 pacientes con HSC clásica (120 pierde sal) entre 1970-2013 observaron también tasas de HTA significativamente superiores (55% vs 31%) en los tratados con FC. También objetivaron una incidencia mayor de HTA en las formas PS (58%) que en las VS (35%). Valores suprimidos 17-OHP (inferiores a 400 ng/dL) en tres o más ocasiones se asociaban a mayor prevalencia de HTA. La dosis de HC no se asociaba con HTA. Concluyen que la HTA era mayor en niños en tratamiento con FC y aquellos que estaban más suprimidos.

La mayoría de las publicaciones evalúan la TA de forma aislada en al menos tres consultas, considerando HTA valores de TA sistólica o diastólica >P95 para edad, sexo y talla (según *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004*)<sup>21</sup>.

También se ha estudiado la TA ambulatoria de 24 horas en niños y adolescentes con HSC, objetivando en muchos de ellos ausencia del descenso fisiológico nocturno de la TA sistólica<sup>22-24</sup>. Asimismo, encontraron<sup>24</sup> HTA sistólica en el 58% (67% varones y 52% mujeres) con un SDS (puntuación Z) medio de la TA sistólica durante el día significativamente mayor ( $1,8 \pm 1,1$  DE) que en la población de referencia. El 24% (13% varones y 37% mujeres) presentaban también HTA diastólica. Encontraron asimismo asociación entre los SDS del IMC<sup>24</sup> y los de la TA sistólica.

La asociación de TA 24 horas y obesidad también ha sido referida en el estudio de Völk<sup>25</sup> de 2006 en un estudio prospectivo en 55 pacientes de 5-19 años. Observaron que TA sistólica de 24 horas elevada se correlacionaba con el grado de sobrepeso y obesidad. Varios parámetros de TA sistólica y diastólica se asociaban significativamente con el IMC y el grosor del pliegue cutáneo; aunque no encontraron asociación con la dosis de HC y FC.

Aunque también se han publicado valores de TA de 24 horas normales<sup>14-15</sup> con TA sistólica y diastólica de 24 horas y durante el ejercicio normal<sup>14</sup> en todos los pacientes; ninguno presentaba hipertrofia de miocardio. La dosis de HC no influía en la TA.

## Conclusiones

Las últimas recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología aconsejan el tratamiento con mineralocorticoides en todos los pacientes con formas clásicas de HSC durante el periodo neonatal y de lactante, así como los suplementos de NaCl en las formas pierde sal. Sin embargo, aunque no hay un consenso generalizado, son numerosas las publicaciones que observan incremento de HTA iatrogénica en estos pacientes relacionada con el tratamiento con FC; especialmente en lactantes. Es imprescindible monitorizar de forma estrecha la TA de estos pacientes y realizar controles frecuentes de renina en plasma, con el objetivo de mantener valores en el rango superior o ligeramente más elevados del límite alto de la normalidad.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

## Referencias Bibliográficas

1. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone Research in Paediatrics* 2011; 76: 73-85.
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-4088.
3. Sippell WG, Becker H, Versmold HT, et al. Longitudinal studies of plasma aldosterone, corticosterone, deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, and cortisone determined simultaneously in mother and child at birth and during the early neonatal period. I. Spontaneous delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 971-85.
4. Sippell WG, Dorr HG, Bidlingmaier F, et al. Plasma levels of aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, and cortisone during infancy and childhood. *Pediatric Research* 1980; 14: 39-46.
5. Martinerie L, Pussard E, Foix-L'Helias L, et al. Physiological partial aldosterone resistance in human newborns. *Pediatric Research* 2009; 66: 323-328.
6. Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):871-5. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12498>.
7. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1990; 150:22-25.
8. Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Brämshwig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, et al. Sodium Chloride Supplementation Is Not Routinely Performed in the Majority of German and Austrian Infants with Classic Salt-Wasting Congenital Adrenal Hyperplasia and Has No Effect on Linear Growth and Hydrocortisone or Fludrocortisone Dose. *Horm Res Paediatr* 2018; 89:7-12.
9. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):137-142.
10. Frisch H, Battelino T, Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowotny P, Vierhapper H. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(9):1649-1655.
11. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4161-4172.
12. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80: 471-7. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12265>.
13. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, et al. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1015-8.
14. Ubertini G, Bizzarri C, Grossi A, et al. Blood pressure and left ventricular characteristics in young patients with classical congenital adre-

- nal hiperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 383610.
15. de Silva KS, Kanumakala S, Brown JJ, et al. 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with congenital adrenal hyperplasia-a preliminary report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1089-95.
  16. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, Dörr H, Bettendorf M, Bramswig J, et al. Group ACS; AQUAPE CAH Study Group. Blood pressure in a large cohort of children and adolescents with classic adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hypertens*. 2016;29(2):266-272.
  17. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125-2136.
  18. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Practice and Research. Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(2): 193-208.
  19. Mooij CF, Kapusta L, Otten BJ, et al. Blood pressure in the first year of life in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a pilot study. *Hormone Research in Paediatrics* 2010; 5:328-332.
  20. Maccabee-Ryaboy N, Thomas W, Kylo J, Lteif A, Petryk A, Gonzalez-Bolanos MT, et al. Hypertension in children with congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology* 2016; 85: 528-534.
  21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
  22. de Silva KS, Kanumakala S, Brown JJ, et al. 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with congenital adrenal hyperplasia-a preliminary report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1089-95.
  23. Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors in adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 16: 939-946.
  24. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, et al. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2008; 58: 589-96.
  25. Volkl TM, Simm D, Dotsch J, et al. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4888-95.

# Nuevas formulaciones de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

Anna Casteràs<sup>1</sup>, Eduard Mogas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

## Problemática actual

El tratamiento substitutivo con glucocorticoides (GC) en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) forma clásica dista de ser ideal, reflejado en la disparidad de pautas, y en resultados bioquímicos y clínicos subóptimos.

En la infancia la mortalidad infantil en las formas clásicas medida a finales de los 90 en UK, reveló una tasa muy elevada<sup>1</sup>, pero gracias los cribados neonatales y a la educación sobre las dosis de estrés de glucocorticoides, la mortalidad ha descendido drásticamente, siendo prácticamente nula<sup>2</sup>. Sin embargo, a pesar de un ajuste de las dosis de GC en las últimas décadas, aun un número considerable pacientes tienen obesidad, hipertensión y desarrollan TART (*testicular adrenal rest tumor*)<sup>3</sup>.

En la cohorte inglesa de adultos con HSC la talla era menor que la población de referencia (-14 cm en hombres y -8 cm en mujeres de media), 41% presentaban obesidad, 46% hipercolesterolemia, 29% insulinoresistencia, 40% osteopenia y 7% osteoporosis. La percepción de salud estaba merma significativamente y la fertilidad reducida<sup>4</sup>. Se ha relacionado la menor calidad de vida en HSC con pautas de dexametasona o prednisona, mayor adiposidad e insulinoresistencia<sup>5</sup>.

La dosis de GC requerida está en línea con la producción diaria fisiológica de cortisol, que se estima

en aproximadamente unos 5,7-7,4 mg/m<sup>2</sup>/día, menor de lo calculado inicialmente. En HSC se han recomendado dosis mayores para suprimir el eje HT HF adrenal y controlar el exceso de andrógenos<sup>6</sup>.

A destacar que ninguna de las pautas actuales reproduce el ritmo circadiano fisiológico del cortisol<sup>7</sup>, que presenta un nadir hacia las 00:00 h y un aumento de cortisol desde las 2:00-4:00 h, con un pico hacia las 8:00 h, previo a despertar, seguido de un descenso durante el día<sup>8</sup>.

El GC recomendado en infancia y pubertad es la hidrocortisona (HC) que, por su vida media corta, no afectaría al crecimiento, en contraposición a prednisona o dexametasona<sup>9-11</sup>. Actualmente la pauta de HC más recomendable es ajustada por superficie corporal y dividida en tres (o incluso cuatro) dosis<sup>12,13</sup>, siendo habitualmente mayor cantidad matutina. La biodisponibilidad de HC oral es cercana al 90-95%, pero la vida media es corta en torno a 60-120 min. La HC tiene una permeabilidad alta en intestino delgado, principalmente mediada por difusión transcelular pasiva. La disolución de la HC en el lumen intestinal se considera el paso limitante de la absorción. Se recomienda tomar la HC previo a las comidas, dado que la ingesta retrasa el pico de absorción del fármaco. Para remedar el aumento de cortisol del amanecer y pico al despertar es aconsejable en la medida de lo posible adelantar la toma de la mañana, incluso hacia las 5:00 h.

En pediatría se requieren dosis bajas de HC (0,5-5 mg)<sup>14</sup> y no existen en el mercado comprimidos con estas cantidades, por lo que se elaboran compuestos en farmacias a partir de los comprimidos de adultos machacados o soluciones de hidrocortisona. Estas preparaciones comportan un riesgo de variabilidad de dosis<sup>15</sup>. Un estudio llevado a cabo en Alema-

---

### Correspondencia:

Anna Casteràs  
Servicio de Endocrinología  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Barcelona

nia analizó cápsulas de HC a dosis bajas, y demostró un contenido no uniforme en 21,4%<sup>16</sup>. En España existe un estudio con una formulación de hidrocortisona en solución a dosis de 1 mg/mL<sup>17</sup>. Expondremos los datos disponibles de Alkindi®, una nueva presentación de HC en gránulos a dosis bajas.

En el adulto no hay un consenso, existen variedad de pautas, incluyendo GC de vida media larga. Una encuesta en UK en 2010 mostró esta heterogeneidad (26% HC, 43% prednisolona, 19% dexametasona o 10% combinaciones). Asimismo, se evidenció que la pauta reversa, donde la dosis mayor de CG es vespertina, era una práctica común en adultos (41%)<sup>4</sup>. Sin embargo, no hay evidencia que este abordaje resulte en beneficio clínico<sup>18-21</sup>.

La infusión subcutánea continua de HC mimetizando el ritmo circadiano de cortisol se ha testado tanto en Addison<sup>22</sup> como en HSC, donde ha demostrado que puede controlar ACTH y 17-OHP en pacientes de difícil manejo<sup>23,24</sup>. Han sido estudios no controlados, con bajo número de pacientes, sin embargo, se reporta buena aceptación, y una reducción significativa de la dosis diaria de HC. Estos estudios han demostrado que es preciso conseguir una sustitución más fisiológica del cortisol<sup>21</sup>, y de forma más práctica con hidrocortisonas de liberación modificada. En el adulto está aprobado Plenadren® para insuficiencia adrenal, y Chronocort® se encuentra pendiente confirmar su beneficio en HSC.

## Nuevas formulaciones de hidrocortisona

### Alkindi®

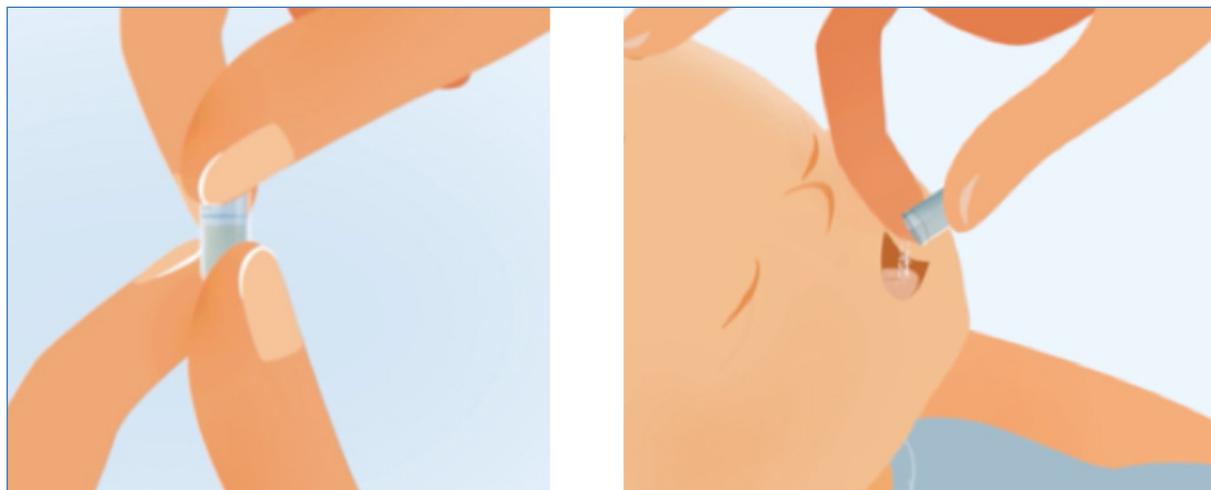
Recientemente se ha desarrollado un tipo de gránulos de Hidrocortisona por parte de Diurnal Ltd UK

para la administración en pediatría. Infacort® fue el nombre del producto en el programa de desarrollo, pasándose a denominar posteriormente Alkindi. Se trata de una formulación de HC en gránulos multi-particulados, contenidos en una cápsula de hidromelosa. La cápsula se abre y se administran los gránulos secos o mezclados con una cantidad pequeña de comida, directamente a la boca del neonato- niño (Figura 1), seguido de una bebida. Los gránulos son menores de 2 mm de diámetro, por lo que son seguros. Poseen unos excipientes aceptados para pediatría que enmascaran el gusto amargo de la HC. La caducidad del fármaco es mayor de dos años. Alkindi® se proporciona en cápsulas conteniendo dosis de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg de HC.

En el estudio de fase I publicado por Whitaker MJ en 2015 en se demostró buena tolerabilidad y palatabilidad, así como bioequivalencia respecto a los comprimidos de HC en voluntarios sanos adultos<sup>14</sup>. El estudio fase 3 abierto, no controlado, publicado por Neuman en 2018, avaló la correcta absorción, palatabilidad y seguridad de Alkindi® en 24 niños menores de 6 años<sup>25</sup>. Se les proporcionó una dosis equivalente a lo que tomaban, y el aumento de cortisol a los 60 min fue de  $575,8 \pm 299$  nmol/L, alcanzando niveles similares a sanos. Todos alcanzaron niveles de cortisol  $\geq 150$  nmol/L a la hora. A las 4 h, 41,7% tenían concentraciones de cortisol  $< 50$  nmol/L y 8,7%  $\geq 150$  nmol/L. El 80% de los niños evaluables calificaron de muy buena o neutra la palatabilidad. El 95,5% de los padres y cuidadores prefirieron Alkindi.

Alkindi® se aprobó en Europa en 2018 a través de la ruta PUMA (*Pediatric Use Marketing Authorisation*). En UK y Alemania ya está disponible la prescripción. En España permanece en el momento actual en fase de valoración.

Figura 1. Alkindi®.



## Hidrocortisona de liberación modificada

### Chronocort®

Chronocort es una formulación de HC de liberación modificada que pretende replicar el ritmo circadiano del cortisol y suprimir el pico de ACTH nocturno que conlleva al exceso de andrógenos en HSC.

Inicialmente la empresa Phoqus pharmaceuticals, UK, diseñó un prototipo de HC con liberación retrasada y mantenida, ideado para la administración nocturna, que se testó en HSC<sup>26</sup>, pero este proyecto no avanzó. Se retomó el proyecto con la compañía Diurnal Ltd, UK, mediante una tecnología basada en multiparticulados. Se trata de un núcleo inerte microcristalino cubierto de una capa de fármaco y luego recubierto de capas poliméricas que modifican la liberación del fármaco. Posee un recubrimiento entérico con umbral de pH 6,8, que permite poca disolución intestinal. El régimen de dos veces al día (10 mg a las 7:00 h y 20 mg a las 23:00 h) asemeja el ritmo fisiológico del cortisol.

En un estudio fase II se comparó Chronocort® vs tres dosis de HC en 16 pacientes con HSC y hubo una reducción de la dosis equivalente de HC, una menor androstendiona en 24 h, y una reducción de la 17OHP matutina<sup>27</sup>. Se ha llevado a cabo un estudio fase III en Europa incluyendo a 122 pacientes adultos con HSC clásica, pendiente de publicación, pero comentaremos los datos preliminares disponibles.

### Plenadren®

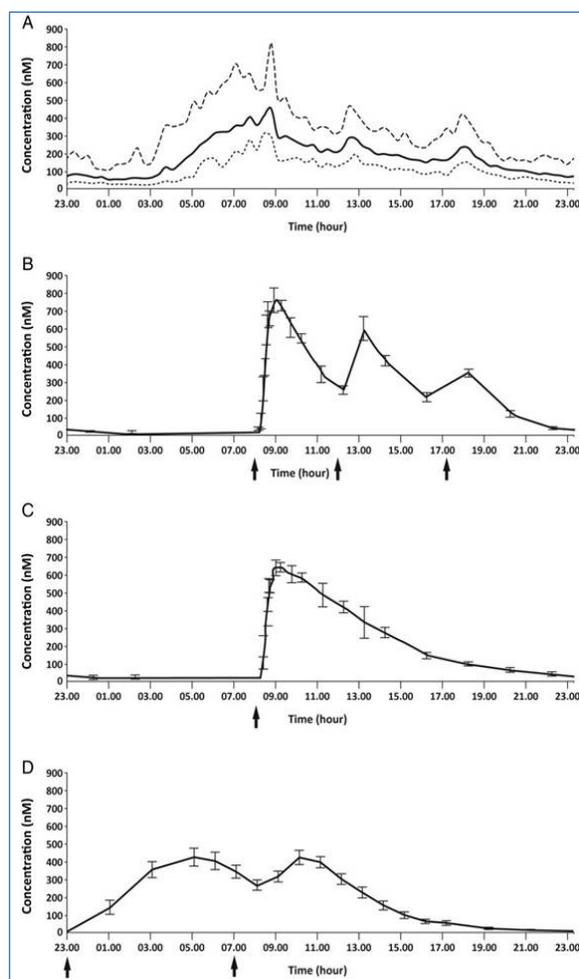
Plenadren, que se ha denominado también Duocort® (DuocortPharma adquirida por ViroPharma) es otra HC de liberación modificada, tipo dual, con una capa recubrimiento de liberación inmediata y un núcleo de liberación extendida, apto para el uso en una vez al día.

La farmacocinética de Plenadren® no va dirigida a bloquear el aumento de ACTH nocturno, por lo que inicialmente no se había estudiado en HSC. Actualmente consta en curso un ensayo fase 4 en HSC clásica (ver NCT03760835 en *ClinicalTrials.gov*).

En los estudios fase I se reportaron concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes a la media hora tras la dosis de 20 mg a primera hora de la mañana en ayunas<sup>28</sup>. Un desayuno copioso retrasa la absorción de HC, aunque aumentaría la biodisponibilidad un 30%. Tras el pico inicial hay un descenso progresivo del cortisol a lo largo de 12 h, evitando los picos que se generan con las pautas de dosis múltiples de HC (Figura 2). La exposición total es un 19% en 24 h. La vida media de eliminación es de 3,5-4 h.

En 2012 Johannsson et al<sup>29</sup> publica un estudio con 64 Addison, de diseño cruzado de Plenadren® vs HC en tres dosis. Se demostraron beneficios en cuanto a peso, metabolismo glicémico, y tensión arterial. En el estudio de Isidori<sup>30</sup>, 89 pacientes con ISR se aleatorizaron a tratamiento estándar vs Plenadren, mostrando a los 6 meses una reducción de peso significativo (- 4 kg). Además, con Plenadren® los perfiles celulares inmunológicos se acercaron a la normalidad<sup>30</sup>. La seguridad se ha comprobado a largo plazo<sup>31</sup>, con tasas de enfermedades intercurrentes estables. Ante una situación de estrés se recomienda doblar o triplicar la dosis de mantenimiento, cada 8 h ± 2 h. La comodidad de la pauta es la preferida por los pacientes, y también las escalas de calidad de vida son favorables en algunos estudios.

Figura 2. Perfiles de cortisol con diferentes preparados de HC.



A. Cortisol en voluntarios sanos; B. Hidrocortisona 20-40 mg en pacientes con insuficiencia adrenal; C. Plenadren® 20-40mg en pacientes con insuficiencia adrenal; D. Chronocort® 20 mg a las 23:00 y 10 mg a las 7:00 h en pacientes con HSC. Las flechas representan la hora de la administración. Extraído de: Porter J, Blair J, Ross RJ. Arch Dis Child 2017;102:199-205.

Plenadrén está comercializado en algunos países europeos, y en España se puede gestionar como medicación extranjera en casos seleccionados. Se presenta en comprimidos de 5 mg y 20 mg. La dosis de mantenimiento habitual en adultos es de 20-30 mg/día.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias bibliográficas

1. Swerdlow AJ, Higgins CD, Brook CG, Dunger DB, Hindmarsh PC, Price DA, et al. Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. *J Pediatr*. 1998;133(4):516-20.
2. Dörr HG, Wollmann HA, Hauffa BP, Woelfle J, German Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):37.
3. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4429-38.
4. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5110-21.
5. Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees DA, 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 (CaHA-SE). *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):887-93.
6. 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.
7. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):719-29.
8. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic- pituitary – adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:3787-94.
9. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3882-8.
10. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Sweep FCGJ, Hermus ARMM. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):209-20.
11. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 3:U77-82.
12. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP. Corticosteroid Replacement Therapy: Twice Or Thrice Daily? *J R Soc Med*. 1988;81(9):514-6.
13. Howlett TA. An Assessment of Optimal Hydrocortisone Replacement Therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(3):263-8.
14. Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D, Huatan H, Eckland D, Johnson TN, et al. Development and testing in healthy adults of oral hydrocortisone granules with taste masking for the treatment of neonates and infants with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1681-8.
15. Merke DP, Cho D, Calis KA, Keil MF, Chrousos GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):441-5.
16. Neumann U, Baur D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):239-42.
17. Santovena A, Llabre's M, Farina JB. Quality control and physical and chemical stability of hydrocortisone oral suspension: an interlaboratory study. *Int J Pharm Compd*. 2010;14(5):430-5.
18. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Serum Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone Interrelation in Clas-

- sis 21-Hydroxylase Deficiency: Is Current Replacement Therapy Satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4679-85. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7972>.
19. Peacey SR, Guo C-Y, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 46(3):255-61.
  20. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z. Control of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia and Sleep Activity and Quality with Morning or Evening Glucocorticoid Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4707-10.
  21. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):483-92.
  22. Løvås K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):109-12.
  23. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of Altered Hydrocortisone Pharmacokinetics in a Boy with Congenital Adrenal Hyperplasia Using a Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3477-80.
  24. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):45-50.
  25. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, et al. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(1):21-9.
  26. Verma S, VanRyzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort TM) vs. conventional hydrocortisone (Cortef TM) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):441-7.
  27. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley L-A, Digweed D, et al. A Phase 2 Study of Chronocort, a Modified-Release Formulation of Hydrocortisone, in the Treatment of Adults with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1137-45.
  28. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):119-30.
  29. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):473-81.
  30. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):173-85.
  31. Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, et al. Long-term safety of once-daily, dual-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency: a phase 3b, open-label, extension study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):715-25.

## Otras aproximaciones: inhibidor de ACIL-COA aciltransferasa 1, ATR-101

Rogelio García Centeno

*Endocrinología y Nutrición. Hospital G. U. Gregorio Marañón. Madrid*

En el hospital General Universitario Gregorio Marañón estamos participando en un ensayo fase IIB de un fármaco llamado nevanimibe. El código del ensayo es ATR-101-202. Se trata de un ensayo clínico internacional multicéntrico abierto, usando nevanimibe para el tratamiento de la Hiperplasia adrenal congénita forma clásica. Esta molécula en desarrollo inhibe de forma selectiva la acil-CoA aciltransferasa 1, (ACAT1), por lo que está investigándose en enfermedades con disfunción en la esteroidogénesis adrenal. Nevanimibe HCl inhibe la esterificación de colesterol libre a éster colesterol, inhibiendo su acumulación, necesaria para la normal esteroidogénesis adrenal (Figura 1). A altas dosis el mismo mecanismo de acción demuestra un efecto apoptótico de células adrenales, incluidas las tumorales. A dosis inferiores muestra inhibición de esteroidogénesis.

El déficit de 21-hidroxilasa diagnosticado de forma universal con la prueba de detección precoz de screening neonatal, conlleva alteraciones en la síntesis normal de cortisol, resultando en niveles elevados de ACTH. Dosis elevadas suprafisiológicas deberían de administrarse en la mayoría de pacientes para lograr suprimir ACTH y andrógenos elevados, con las consiguientes consecuencias negativas de recibir corticoides a altas dosis de forma crónica. Se describe una prevalencia en torno al 80% de pacientes con 17-hidroxiprogesterona por encima de los límites superiores de normalidad.

La hiperplasia adrenal congénita tiene un importante impacto en la morbilidad del paciente desde la

infancia hasta la edad adulta debido al exceso de andrógenos o corticoides según el paciente esté infra o sobretratado. Con alteraciones tales como genitales ambiguos, talla baja, hiperandrogenismo, infertilidad, Cushing iatrogénico (hipertensión, resistencia a insulina, obesidad, etc.), depresión, etc.

El objetivo del tratamiento de esta enfermedad es restaurar el balance entre andrógenos y cortisol gracias a dosis fisiológicas de corticoides exógenos. Nevanimibe trata de lograr este objetivo difícil de lograr en muchas ocasiones, buscando disminuir andrógenos, minimizando dosis de corticoides exógena.

Esta molécula a dosis bajas tiene actualmente dos ensayos fase II en curso: en hiperplasia adrenal congénita y en síndrome de Cushing. Previamente también usada en un ensayo fase I en Carcinoma suprarrenal en 60 pacientes a dosis mucho más elevadas, buscando su efecto apoptótico antitumoral, mostrando su seguridad y buena tolerabilidad.

En hiperplasia adrenal congénita esta molécula mostró en un ensayo fase IIA reducción de 17-hidroxiprogesterona en 7/10 pacientes. El 70% de los sujetos experimentaron una reducción de al menos 50% en algún momento del periodo del estudio. Demostró buena tolerancia en todos los pacientes.

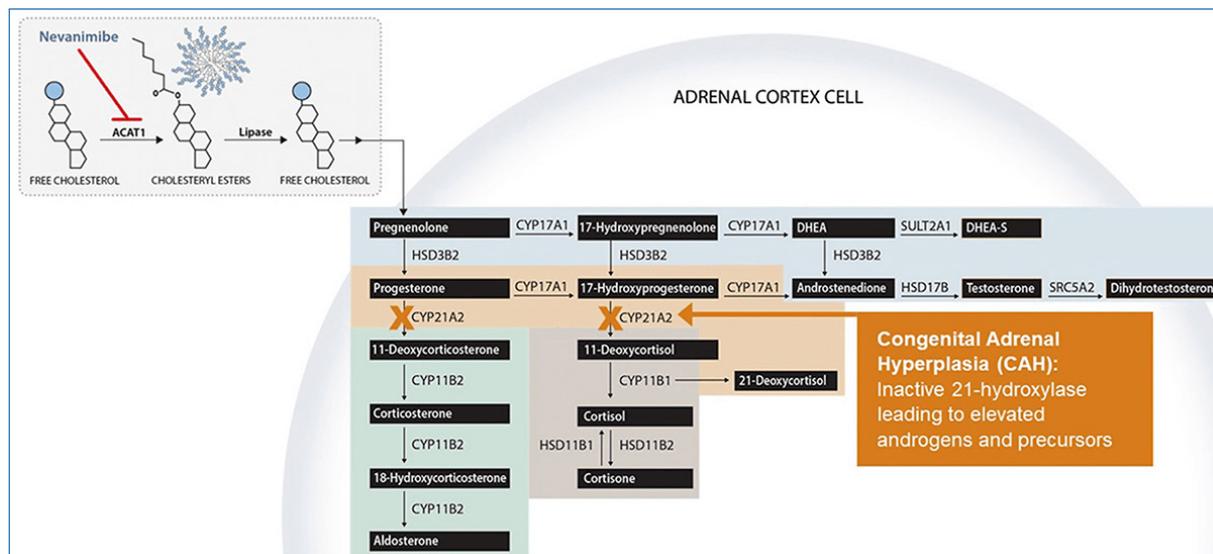
El actual ensayo fase IIB en marcha consiste en 12 semanas de tratamiento. Estudio abierto en 10 centros entre España, Francia, Republica Checa, e Israel. Se estima un tamaño muestral de 22-24 sujetos. Serán pacientes adultos con hiperplasia adrenal congénita clásica y se podrán incluir 2 subpoblaciones: Cohorte 1: 17-hidroxiprogesterona > 4 LSN, Cohorte 2: 17-hidroxiprogesterona < 4 LSN. El objetivo primario del estudio es porcentaje de pacientes con 17-hidroxiprogesterona < 2 LSN.

---

### Correspondencia:

Rogelio García Centeno  
Endocrinología y Nutrición  
Hospital G. U. Gregorio Marañón  
Madrid

Figura 1. Mecanismo de acción nevanimibe.



### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias bibliográficas

1. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S. United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study, E-Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5110-21.
2. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:190-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.01.039>.
3. Auchus RJ. Comparison of representative glucocorticoid preparations. In LK Nieman (Ed.), *UpToDate.* 2017. Retrieved November 11, 2017, from [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/64138&source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/64138&source=history_widget).
4. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, Rosenthal IM. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(5): 1328-33. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.5.7962325>.
5. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3070-78. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7668>.
6. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem.* 2010;56(8):1245-51. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.146035>.
7. LaPensee CR, Mann JE, Rainey WE, Crudo V, Hunt SW, Hammer GD. ATR-101, a Selective and Potent Inhibitor of Acyl-CoA Acyltransferase 1, Induces Apoptosis in H295R Adrenocortical Cells and in the Adrenal Cortex of Dogs. *Endocrinology.* 2016; 157(5):1775-88. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-2052>.

# Talla adulta en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa diagnosticados en la edad pediátrica

M.B. Roldán<sup>1</sup>, J. Cruz<sup>2</sup>, A.C. Barreda<sup>3</sup>, G. Martos<sup>4</sup>, B. Ezquieta<sup>5</sup>, P. Ros<sup>6</sup>, I. González<sup>3</sup>, R. Barrio<sup>1</sup>, J. Sánchez Del Pozo<sup>2</sup>, J. Argente<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>2</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

<sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>4</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

<sup>5</sup>Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>6</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

Los datos publicados sobre talla final y crecimiento puberal en los pacientes diagnosticados de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa forma no clásica (HSCNC) son escasos, siendo difícil establecer la influencia del tratamiento con glucocorticoides y el genotipo sobre los mismos.

Con el objetivo de analizar un número suficiente de pacientes, cinco hospitales de Madrid se reunieron y recogieron los resultados a talla final de sus series históricas de pacientes con HSCNC diagnosticados durante la edad pediátrica. Además, se analizó de forma retrospectiva la relación de la talla final con el tratamiento y las mutaciones encontradas en *CYP21A2*.

Se incluyeron 95 pacientes que habían alcanzado la talla final (71 niñas y 24 niños), recogiendo datos al diagnóstico, al inicio de la pubertad y al alcanzar la talla adulta. Setenta y nueve pacientes

habían recibido tratamiento con hidrocortisona. No se incluyeron pacientes que hubieran sido tratados con fármacos distintos de los glucocorticoides. Se realizó el estudio molecular en 85 casos.

Los resultados de este estudio no han sido publicados, motivo por el que se reserva su comunicación durante la "III Jornada Hiperplasia Suprarrenal Congénita". Las conclusiones más destacadas fueron el hallazgo de que los pacientes con HSCNC alcanzaron una talla final inferior a la población general pero dentro de su potencial genético y que no se encontró que el tratamiento con hidrocortisona o las mutaciones en *CYP21A2* influyeran sobre la talla final en los pacientes que habían sido tratados.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

---

### Correspondencia:

M.B. Roldán  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid

# Talla final y caracterización clínica, bioquímica y molecular en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

Verónica Sánchez Escudero<sup>1</sup>, Beatriz García Cuartero<sup>1</sup>, Amparo González Vergaz<sup>1</sup>, Carolina Bezanilla López<sup>2</sup>, Lucía Sentchordi Montané<sup>3</sup>, María J. Ceñal González-Fierro<sup>4</sup>, Carmen M. Rivas Mercado<sup>4</sup>, María J. Alcázar Villar<sup>5</sup>, Begoña Ezquieta Zubicaray<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

<sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Leonor. Madrid

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

<sup>5</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

<sup>6</sup>Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital Materno Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## Introducción

En la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) los distintos grados de actividad enzimática de 21-hidroxilasa dan lugar a un espectro clínico variado de la enfermedad: formas clásicas (pierde sal y virilizante simple), de mayor gravedad, y formas no clásicas o tardías. El desarrollo de los estudios genéticos ha permitido avanzar en el conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo. Está bien establecida la afectación de la talla en las formas clásicas, quedando claro la necesidad de terapia con corticoides en éstas. Sin embargo, en las formas no clásicas (HSCNC) los estudios son más limitados por lo que el tratamiento queda reservado sólo para casos seleccionados.

El objetivo principal del trabajo consistió en determinar la talla final de pacientes con HSCNC y compararla con la población general y con su talla genética. También se analizaron los posibles factores clínicos, bioquímicos y moleculares implicados.

### Correspondencia:

Verónica Sánchez  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario Severo Ochoa  
Madrid

## Materiales y métodos

Estudio descriptivo y longitudinal en el que se incluyeron 38 pacientes diagnosticados de HSCNC en consultas de endocrinología pediátrica de 5 hospitales de la Comunidad de Madrid entre 1994 y 2016: 34 confirmados por estudio genético (con alteraciones del gen *CYP21A2* en ambos alelos) y 4 con un diagnóstico clínico y un test de ACTH con valores de 17-OH progesterona por encima de 15 ng/mL sin diagnóstico molecular por ser previos a la generalización de dicho estudio.

Los datos antropométricos fueron expresados en desviaciones estándar (DE) según las gráficas del Estudio Español de Crecimiento de 2010 para peso y talla y las gráficas de Hernández et al. 1988 para el IMC. La talla final corregida en DE fue definida por: DE talla final - DE talla media parental. Se consideró talla final cuando la velocidad de crecimiento fue inferior a 1 cm al año o existía un cierre completo de las epífisis. La edad ósea fue analizada según los estándares de Greulich y Pyle.

Los niveles de 17-OH progesterona fueron analizados por ELISA. Se recogieron las concentraciones basales en todos los pacientes y a los 60 minutos tras estímulo con 250 mcg de ACTH en 28 de ellos.

El estudio molecular del gen *CYP21A2* (NM\_00500.5) fue realizado en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular del Hospital Universitario Gregorio Marañón. La segregación de alelos se estableció mediante análisis de ADN parentales por PCR-ASO y, en aquellos casos en los que se precisó, estudio complementario de dosis génica mediante técnica de *Southern* o análisis MLPA. El cribado neonatal de la HSC se realizó a todos los recién nacidos en dicho hospital.

Para el análisis estadístico se utilizó el sistema SPSS 21.0. Se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$ .

## Resultados

De los 38 pacientes diagnosticados de HSCNC, 19 llegaron a talla final, 18 aún mantienen seguimiento y uno dejó de acudir a consulta.

El 76,3% fueron mujeres. La antropometría al nacimiento fue normal en todos ellos (excepto un caso de PEG) al igual que el screening neonatal. Destacan 5 parejas de hermanos.

La edad media al diagnóstico fue 8,5 años (1,7-16,5), con un 61,5% de pacientes prepuberales. Un 25,6% presentaba obesidad. El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz (50%), seguido de telarquia/pubertad precoz y antecedente de hermano con HSCNC. Entre los síntomas presentados al diagnóstico o en la evolución de la enfermedad están la pubarquia precoz (85,7%), axi-

larquia precoz (28,5%), clitoromegalia (13,7%), acné (33,3%), hirsutismo (28,5%) u oligomenorrea (22,7%). La edad media de inicio de la pubertad y la menarquia fueron de 9 años ( $\pm 1,26$ ) y 11,5 años ( $\pm 1,06$ ) respectivamente. Cabe destacar que un 17,5% de los pacientes desarrollaron pubertad precoz (6 mujeres, 1 varón) y en 4 de los 7 se pautó tratamiento frenador con análogo de GnRh. La edad ósea estaba acelerada en un 64,7% de los casos con una media de +2,04 años ( $\pm 1,45$ ).

En cuanto a los valores de 17-OH progesterona basal la media fue 14,58 ng/mL ( $\pm 8,53$ ; rango 2,4-38,7) y tras estimulación con 250 mcg de ACTH fue 47,08 ng/mL ( $\pm 32,16$ ; rango 9,7-141). En 3 pacientes los niveles basales fueron inferiores a 5 ng/mL y en 4 inferiores a 15 ng/mL tras estimulación, coincidiendo en un único caso ambos hallazgos.

En el estudio molecular p.Val282Leu (c.844G>T) en homocigosis resultó ser la variante más frecuentemente encontrada (54,2%). Un 23,5% presentaba en uno de los alelos una variante severa.

El 71,1% de los pacientes recibió tratamiento con corticoides orales (hidrocortisona) a una dosis media de 9,9 mg/m<sup>2</sup>/día  $\pm 3,3$  y una edad de inicio de 8,0  $\pm 1,7$  años. Teniendo en cuenta el genotipo, la indicación de dicha terapia fue inferior para el grupo de leve/leve versus leve/severa (64 y 75% respectivamente).

La media de talla final de los pacientes con HSCNC fue de -0,87 DE respecto a la de la población general: 156,0 cm  $\pm 4,2$  (-2,36 DE) para varones y 158,9

Tabla 1. Análisis comparativo de variables clínico-analíticas según el genotipo.

Variable	Leve/leve x(dt)	Leve/severa x(dt)	Significación
TMP (DE) <sup>a</sup>	-0,40 (0,69)	-0,1 (0,94)	$P=0,16$
Edad al diagnóstico (años)	8,48 (3,26)	8,97 (3,24)	$P=0,86$
Talla al diagnóstico (DE)	0,80 (1,23)	1,29 (1,71)	$P=0,15$
TFC (DE) <sup>b</sup>	-0,11 (0,46)	-0,42 (0,50)	$P=0,21$
Aceleración de edad ósea (años)	1,79 (1,32)	3,35 (1,31)	$P=0,01$
Menarquia (años)	11,43 (1,06)	11,18 (1,04)	$P=0,17$
Inicio pubertad (años)	9,16 (1,63)	8,68 (0,70)	$P=0,92$
17-OHp basal (ng/mL) <sup>c</sup>	14,86 (9,01)	17,49 (6,41)	$P=0,32$
17-OHp tras ACTH (ng/mL) <sup>d</sup>	52,35 (34,31)	45,30 (30,34)	$P=0,57$

a: talla media parental en SDS (*Z-score*); b: talla final corregida en SDS (*Z-score*); c: valores de 17-hidroxiprogesterona basal; d: valores de 17-hidroxiprogesterona tras ACTH.

cm  $\pm$  6,4 (-0,71 DE) para mujeres. Sin embargo, la media de talla final corregida por su talla genética fue de -0,19 DE  $\pm$  0,47. El IMC final medio fue de 0,77 DE  $\pm$  1,1. Se analizó la posible influencia de distintas variables en la TFC como fue el sexo, el tratamiento con corticoides y el momento de inicio, la obesidad, la coexistencia o no de pubertad precoz y el genotipo. Cabe destacar un peor pronóstico de talla de forma significativa según el sexo: varones -1 DE  $\pm$  0,35 versus mujeres -0,09 DE  $\pm$  0,39, y según el momento de inicio del tratamiento: pre-puberales -0,12 DE  $\pm$  0,29 versus puberales/post-puberales -0,27 DE  $\pm$  0,27. La talla corregida fue de -0,11 DE  $\pm$  0,46 para el genotipo leve/leve frente a -0,42 DE  $\pm$  0,5 en genotipo leve/severo ( $p=0,21$ ).

Se analizaron así mismo posibles diferencias entre los pacientes con ambos alelos leves frente al genotipo de variante leve/severa (Tabla 1), destacando la aceleración de edad ósea del segundo grupo respecto al primero de forma significativa.

La indicación de tratamiento corticoide fue fundamentalmente el adelanto de edad ósea, observando una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes que recibió tratamiento (aceleración media de 2,3 años) frente a los pacientes que no (aceleración media de 0,8 años). Se objetivó además una correlación positiva entre la TFC y la dosis de corticoide recibida al inicio, siendo el rango de 6 a 15 mg/m<sup>2</sup>/día.

## Conclusiones

Los pacientes con la forma no clásica de HSC evaluados en nuestro estudio mostraron una talla final de -0,87 DE respecto a la población general. Sin embargo, la talla final corregida por su talla genética fue de -0,19 DE, lo que supondría unos 2 cm inferior respecto a su potencial genético. El sexo varón y el inicio del tratamiento una vez la pubertad está presente podrían ser factores de peor pronóstico. Estos resultados están en concordancia con la literatura previa.

Como conclusión señalaremos que el presente estudio muestra cómo la talla final corregida en pacientes pediátricos con HSCNC es similar a su potencial genético con un probable factor beneficioso de los corticoides en aquellos casos en los que está indicado. La aceleración de la edad ósea y/o el genotipo con heterocigosis compuesta que incluya una alteración leve y otra severa dentro de estas formas deberían ser factores a tener en cuenta a la hora de iniciar dicho tratamiento.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

## Referencias bibliográficas

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365:2125-2136.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-91
3. Hannah-Shmouni F, Morisette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W. Revisiting the prevalence of non classic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and caucasians. *Genet Med*. 2017;19(11):1276-9. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.46>.
4. 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: 4133-60.
5. Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, et al. Monogenic and polygenic models detected in steroid 21-hydroxylase deficiency-related paediatric hyperandrogenism. *Horm Res* 2009; 71 (1): 28-37.
6. Santomé JL, Cirujano A, Ferreiro B, Casado C, Muñoz-Pacheco R, Ezquieta B. Simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia: adaptation and prospective validation of the molecular screening. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(5): 195-201.
7. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad Mh, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4161-72.
8. Bretones P, Riche B, Pichot E, David M, Roy P, Tardy V. Growth curves for congenital adrenal hyperplasia from a national retrospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(12): 1379-88.
9. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30 (Suppl):79-88.

10. Cameron FJ, Tebbutt N, Montalbo J, Yong ABW, Zacharin M, Best JD, et al. Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1996; 74:406-11.
11. Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S, Israel S, Weintrob N. Adult height of subjects with non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 2013; 102: 419-23.
12. Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4429-38.
13. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Peretzlan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:188-95.
14. Einaudi S, Napolitano E, Restivo F, Motta G, Baldi M, Tuli G, et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 660-4.
15. Pijnerburg-Kleizen KJ, Borm GF, Otten BJ, Schott DA, van den Akker EL, Stokvis-Brantsma WH, et al. Absence of clinically relevant growth acceleration in untreated children with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 164-9.
16. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, Heinrich U. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. *Horm Res* 2003; 60: 84-90.
17. Krone N, Rose IT, Willis DS, Hodson J, Wild SH, Doherty EJ, et al. Genotype-phenotype correlation in 153 adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: analysis of the United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E346-54. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3343>.
18. Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Non classical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotrophic hormone -stimulated 17 hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr* 2002; 91:892-8.
19. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110 (7): 2611-6.
20. Skordis N, Shammas C, Efstathiou E, Kaffe K, Neocleus V, Phylactou LA. Endocrine profile and genotype-phenotype correlation in unrelated patients with non classical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Biochem*. 2011; 44: 959-63.
21. Zhang B, Lu L, Zhaolin L. Molecular diagnosis of chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis genotype-phenotype correlation. *Intern J Med Res*. 2017; 45(2):481-92.
22. Mermejo L, Colei-Lachinni F, Turatti W, Elamid M, Parente R, Martinelli C, et al. Molecular variability determines subtle adrenal biosynthetic defect in non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. 19th European Congress of Endocrinology. 2017 (49).

# Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico

S. Berrade Zubiri<sup>1</sup>, M.G. Grau Bolado<sup>2</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>3</sup>, M.I. Berthol Zuber<sup>4</sup>, I. Díez López<sup>5</sup>, A. Sarasúa Miranda<sup>5</sup>, E. Lizarralde Atristain<sup>2</sup>, C. Pérez Méndez<sup>6</sup>, F.J. Núñez Rodríguez<sup>7</sup>, V. Cancela Muñiz<sup>8</sup>, B. Mayoral González<sup>9</sup>, C. Fernández Ramos<sup>7</sup>, M. Chueca Guindulain<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

<sup>2</sup>Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

<sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués Valdecilla. Santander

<sup>5</sup>Hospital Universitario de Álava. Vitoria

<sup>6</sup>Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón

<sup>7</sup>Hospital Universitario Basurto. Bilbao

<sup>8</sup>Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

<sup>9</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

## Resumen

La Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) es una entidad relativamente frecuente que tiene una clínica variable, tanto en su presentación como evolución. Presentamos un estudio retrospectivo de pacientes con HSCNC diagnosticados en distintos hospitales del Norte de España. La muestra consta de 95 pacientes (27 varones/68 mujeres) de 8 años de edad media al diagnóstico y pubarquia precoz como principal motivo de consulta. La mayoría de los casos fueron caracterizados genéticamente y 43 de ellos eran portadores de una mutación severa. La talla final fue similar a la talla diana, sin diferencias significativas en relación a sexo, tipo mutación o tratamiento corticoide.

## Introducción

El término de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) agrupa a un conjunto de enfermedades con

patrón de herencia autosómica recesiva que afectan a la esteroidogénesis suprarrenal.

El 90-95% de los casos son debidos a la alteración del gen *CYP21A2* que origina un déficit del enzima 21-hidroxilasa (21OH). Existen diferentes presentaciones clínicas en función del grado de actividad residual enzimática: forma severa o clásica, con actividad enzimática nula o menor del 1% y que origina un cuadro de insuficiencia adrenal y virilización de genitales externos al nacimiento, y forma no clásica o tardía, con el 25-30% de la actividad enzimática conservada<sup>(1,2)</sup>.

El déficit 21OH es una enfermedad relativamente prevalente, con una frecuencia descrita en población española de 1:10000 para las formas clásicas y 1:225 para las no clásicas (HSCNC)<sup>(3)</sup>. La clínica de estas formas leves se debe al exceso de andrógenos suprarrenales e incluye un amplio abanico de manifestaciones, desde casos asintomáticos (formas crípticas detectadas en estudio familiar) hasta casos con distinto grado de hiperandrogenismo y que puede manifestarse en cualquier etapa de la vida. En edad infantil la clínica típica es la pubarquia precoz y adelanto de la maduración ósea. En adolescentes y mujeres adultas predominan los trastornos menstruales (oligomenorrea y anovulación), hir-

---

### Correspondencia:

S. Berrade Zubiri  
Complejo Hospitalario de Navarra  
Pamplona

sutismo, obesidad y acné quístico. Otros trastornos como clitoromegalia, alopecia y hábito masculino son menos frecuentes. El adelanto madurativo óseo puede conducir a una pubertad temprana con compromiso de la talla final, aunque la talla baja no es un dato característico de la enfermedad<sup>(4,5)</sup>.

El diagnóstico bioquímico se puede establecer ante valores basales elevados de 17 hidroxiprogesterona (17-OH), o más específicamente con el valor pico tras estímulo con ACTH<sup>(6)</sup>.

El estudio genético molecular permite en la mayoría de casos confirmar la enfermedad y es imprescindible para ofrecer un adecuado consejo genético, especialmente si se documentan mutaciones graves (presentes en 40-60% de los casos de HSCNC). Aunque en una gran mayoría de los casos el diagnóstico se realiza con paneles que incluyen las alteraciones moleculares más frecuentes, hay que tener presente que se trata de un gen de alta complejidad y se debe remarcar la necesidad de su realización en laboratorios especializados que aseguren una adecuada interpretación de los resultados<sup>(7,8,9)</sup>.

Respecto al tratamiento, la indicación de glucocorticoides en la infancia se reserva a los casos muy sintomáticos, sobre todo si se acompaña de adelanto madurativo óseo que pueda comprometer la talla final<sup>(10)</sup>.

El objetivo de esta revisión fue describir una serie amplia de pacientes afectados de HSCNC con crecimiento finalizado, analizando características fenotípicas y genotípicas al diagnóstico, evolución clínica y antropométrica, complicaciones y tratamiento recibido.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con HSCNC diagnosticados entre 1990-2017 en consultas de Endocrinología pediátrica de 9 hospitales de España.

Se recogieron las siguientes variables: edad, motivo de consulta y analítica al diagnóstico, antecedentes familiares (talla del padre, madre y diana), antropometría (al diagnóstico y al finalizar el crecimiento), estudio genético molecular, edad de inicio de desarrollo puberal, tratamiento, evolución clínica y complicaciones.

Se registró la desviación estándar de las medidas de talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y talla diana, tomando como referencia las tablas del Estudio Español de Crecimiento 2010 y la edad ósea se calculó según el método Greulich y Pyle.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 21.0. Se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron 95 pacientes (27 varones y 68 mujeres) diagnosticados en los siguientes hospitales del Norte de España: Complejo Hospitalario de Navarra (24 casos), Hospital Universitario (HU) Miguel Servet (20 casos), HU Marqués de Valdecilla (14 casos), HU de Álava (11 casos), HU de Cruces (10 casos), HU de Gijón (6 casos), HU Basurto (4 casos), HU Donosti (4 casos) y HU Oviedo (3 casos).

### Estudio descriptivo

Al diagnóstico, la edad media fue de  $8 \pm 2,2$  años y la media de la talla estaba en  $0,77 \pm 1$  SDS, del peso en  $0,99 \pm 1,3$  SDS y del IMC en  $0,54 \pm 1$  SDS. La media de la talla diana era  $-0,7 \pm 0,91$  SDS (talla paterna  $-0,55 \pm 0,89$  SDS y materna  $-0,57 \pm 0,88$  SDS).

El 85% de los casos acudieron a consulta por pubarquia precoz. Otros motivos de consulta fueron: adelanto madurativo óseo (3 casos), hipertrofia de clítoris (3 casos), estudio familiar (2 casos), screening neonatal (2 casos), acné severo (2 casos), oligomenorrea (1 caso) y obesidad (1 caso).

La mayoría presentaba un adelanto de la maduración ósea al diagnóstico, con una media de  $2,09 \pm 1$  años, rango (-1, +4,5 años).

El valor medio de 17OHP basal fue de  $23,5 \pm 22,5$  ng/mL, de androstendiona  $2,6 \pm 1,8$  ng/mL y DHEAS de  $151,5 \pm 116$  mcg/dL. Al 76% le fue practicado un test de ACTH con un pico medio de respuesta de 17OHP de  $51,1 \pm 38,2$  ng/mL.

La mayoría de los casos fueron caracterizados genéticamente, 45 casos con mutación leve en ambos alelos (el 90% homocigosis Val 282Leu). Siete casos se quedaron sin confirmación diagnóstica molecular: tres por negativa familiar al estudio genético y cuatro con resultado no concluyente, detectándose en todos ellos un único alelo mutado (tres casos mutación leve y un caso mutación severa).

El 67% de los pacientes recibieron tratamiento con hidrocortisona (18 hombres y 44 mujeres), a una edad media de  $7,7 \pm 1,9$  años y adelanto madurativo óseo de  $2,09 \pm 1$  años. La dosis media de inicio fue de  $10,7 \pm 3,6$  mg/m<sup>2</sup>/día y sólo en 7 casos se suspendió antes de finalizar el crecimiento (mayoritariamente al comenzar pubertad). El IMC al inicio del mismo fue de  $0,47 \pm 1$  SDS y al final de  $0,7 \pm 1,3$  SDS. Cabe destacar que hubo un mayor porcentaje

de casos tratados con hidrocortisona en el periodo 1990-2004 (38/47, lo que supone un 78% del total) que en pacientes diagnosticados entre 2005-2017 (tratamiento en sólo el 45 % de los casos).

El 60% de los pacientes desarrollaron una pubertad normal, el 36% pubertad adelantada y sólo el 4% presentó pubertad precoz (todas mujeres). La edad media de la menarquia fue de 11,8 años.

Por otro lado, el 50% de las mujeres ha tenido alguna clínica de hiperandrogenismo en la adolescencia: 31% hirsutismo, 16% acné severo y 28% trastornos menstruales. El 33% recibió algún tratamiento relacionado con el hiperandrogenismo: análogos LHRH (17%), metformina (7%), acetato de ciproterona (6%), anticonceptivos orales (6%) y flutamina (3%).

### Estudio comparativo

Aunque la talla al diagnóstico (TDx), tanto de mujeres ( $0,79 \pm 1$  SDS) como varones ( $0,7 \pm 1$  SDS) es significativamente mayor ( $P=0,000$ ) que la talla diagnóstica (TD) ( $-0,67 \pm 0,9$  SDS en mujeres y  $-0,82 \pm 0,7$  SDS en los varones;  $P=0,000$ , *T-Student*), la talla fi-

nal (TF) es similar a la TD, tanto en mujeres ( $-0,62 \pm 0,9$  SDS) como en varones ( $-0,87 \pm 0,8$  SDS versus  $-0,82 \pm 0,7$  SDS).

Se comparó el grupo de pacientes que presentan mutación leve en ambos alelos (grupo L-L: 45 casos) y el grupo portador de una mutación severa (grupo L-S: 43 casos). Al diagnóstico no se encontraron diferencias significativas ni en la edad cronológica, el adelanto madurativo óseo, talla, peso o IMC. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de pacientes tratados con hidrocortisona, edad de la menarquia ni en la talla final. Los valores de 17OHP (tanto basal como pico tras test ACTH) fueron significativamente más elevados en el grupo L-S ( $P<0,05$ , *T-Student*). [Tabla 1](#).

### Conclusiones

La HSCNC ha tenido como principal y casi único motivo de consulta la pubarquia precoz. El 67% de los pacientes recibieron tratamiento con hidrocortisona, aunque se aprecia un descenso en el porcentaje de tratados en los últimos años (80% en el periodo 1990-2004 frente al 48% entre 2005-2017).

Tabla 1. Comparativa según genotipado.

	TOTAL		Grupo L-L (n=45)	Grupo L-S (n=43)	
	Media $\pm$ DE	Rango (mín.; máx.)	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	
<b>Diagnóstico</b>					
• Edad (años)	8,0 $\pm$ 2,2	(2,2; 14,6)	8,3 $\pm$ 2	7,7 $\pm$ 2,4	ns
• EO-EC (años)	2,0 $\pm$ 1,0	(-1; +4,5)	1,9 $\pm$ 1	2,3 $\pm$ 1	ns
• Talla (SDS)	0,77 $\pm$ 1,0	(-1,6; +3,4)	0,7 $\pm$ 1	0,98 $\pm$ 0,9	ns
• Peso (SDS)	0,99 $\pm$ 1,3	(-1,1; +5,2)	0,97 $\pm$ 1,4	1 $\pm$ 1,2	ns
• IMC (SDS)	0,54 $\pm$ 1,0	(-1,9; +2,9)	0,49 $\pm$ 1,1	0,53 $\pm$ 0,99	ns
<b>Laboratorio</b>					
• 17OHP basal (ng/mL)	23,5 $\pm$ 22,5	(2,4; 100)	18,9 $\pm$ 14,7	29,2 $\pm$ 26,5	$P<0,05$
• 17OH pico (ng/mL)	51,1 $\pm$ 38,2	(8,4; 2W00)	41,4 $\pm$ 23,7	69,2 $\pm$ 48,4	$P<0,05$
• Androstendiona (ng/mL)	2,6 $\pm$ 1,8	(0,3; 8)	2,3 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 1,8	ns
• DHEAS (mcg/dL)	151,5 $\pm$ 116	(25; 880)	136,4 $\pm$ 128	156 $\pm$ 106	ns
<b>Tratamiento</b>					
• Frecuencia (%)	67%		64%	72%	ns
• Edad inicio (años)	7,7 $\pm$ 1,9	(2,2; 12,8)	7,9 $\pm$ 1,5	7,4 $\pm$ 2,2	ns
• Dosis inicio (mg/m <sup>2</sup> )	10,7 $\pm$ 3,6	(5; 20)	10 $\pm$ 3,7	11,1 $\pm$ 4	ns
• Dosis final (mg/m <sup>2</sup> )	11,1 $\pm$ 4,0	(5; 25)	9,9 $\pm$ 3,1	11,4 $\pm$ 5,8	ns
<b>Datos finales</b>					
• Talla final (SDS)	-0,69 $\pm$ 0,8	(-2,6; +1,9)	-0,5 $\pm$ 0,14	-0,78 $\pm$ 0,11	ns
• TF-TH (SDS)	0,02 $\pm$ 0,8	(-1,7; +2,1)	0,06 $\pm$ 0,1	0,04 $\pm$ 0,14	ns
• IMC (SDS)	0,62 $\pm$ 1,2	(-1,3; +5,3)	0,5 $\pm$ 0,18	0,7 $\pm$ 0,2	ns
• Edad menarquia (años)	11,8 $\pm$ 0,1	(10; 16)	11,7 $\pm$ 0,19	12,2 $\pm$ 0,2	ns

Las principales complicaciones se deben al hiperandrogenismo, sin afectación reseñable en la talla final, siendo las mujeres las que presentan por tanto mayor número de complicaciones.

El estudio genético molecular ha confirmado el diagnóstico en un 95% de los casos. La mutación más frecuente ha sido p.Val282Leu y casi el 50% de los pacientes son portadores de mutación severa.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias Bibliográficas

1. Speiser PW, DuPont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
2. Azziz R, Dewailly D, Owebach D. Clinical review 56: nonclassic adrenal hyperplasia: current Concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(4):810-5.
3. Ezquieta B, Ruano MLF, Dulin E, Arnao MDR, Rodríguez A. Estimación de la prevalencia de enfermedades recesivas frecuentes en población española mediante análisis de ADN en muestras del cribado neonatal. *Med.Clin (Barc)*. 2005;125:493-5.
4. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30 (Suppl): 79-88.
5. Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S, Israel S, Weintrob N. Adult height of subjects with non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 2013; 102: 419-23.
6. Falhammar H, Nordenström A. *Endocrine* (2015) 50: 32. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50(1):32-50. doi: <https://10.1007/s12020-015-0656-0>.
7. Ezquieta B, M Beneyto, R Muñoz-Pacheco, R Barrio, M Oyarzabal, JL Lechuga, C Luzuriaga, F Hermoso, S Quinteiro, S Martínez. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2006; 26:1172-8.
8. Simonetti L, Bruque CD, Fernandez CS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, et al. CYP21A2 mutation update: comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mutat*. 2018; 39:5-22.
9. Pignatelli D, Carvalho B, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro S, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase deficiency. *Front Endocrinol*. 04 July 2019.
10. Speiser P, Arlt W, Auchus J, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043-88.

## Propuesta de recogida de datos en hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica

Arancha Escribano

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia*

Los estudios publicados sobre la evolución y tratamiento de pacientes afectados de forma no clásica de déficit de 21-hidroxilasa (HSC-NC) muestran resultados variables.

En el estudio de Eyal O. (2013), en 122 pacientes con talla final (TF) alcanzada, encontraron que el SDS de TF y el SDS de la talla final corregida ( $SDS\ TFC = SDS\ TF - SDS\ talla\ media\ parental$ ) eran significativamente menores en aquellos que presentaban edad ósea adelantada al diagnóstico frente a los que no, y en los portadores de genotipo leve + grave (L/G) frente a los que combinaban mutaciones leves (L/L).

Trapp C. (2012) publicaba que la mayoría de los pacientes alcanzan su TFC, siendo los que no lo logran aquellos con pubarquias muy precoces o edad ósea adelantada. En esta línea se ha reportado que tanto el momento de inicio de la pubertad como el pico de crecimiento puberal se adelantarían en los pacientes no tratados, afectando a su TFC.

En general podemos decir que, aunque el tratamiento es controvertido, un diagnóstico y comienzo precoces pueden tener implicaciones positivas en el crecimiento y ser relevantes para prevenir y reducir los síntomas que provoca el exceso de andrógenos mantenido a lo largo del tiempo (hirsutismo, acné, problemas de fertilidad, etc.).

---

**Correspondencia:**  
Arancha Escribano  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Virgen de la Arrixaca  
Murcia

Las últimas guías recomiendan tratar sólo a los niños con signos evidentes de hiperandrogenismo con edad ósea adelantada que afecte al pronóstico de talla final, utilizando dosis de estrés si su respuesta al test de ACTH es escasa ( $<14-18\ mcg/dL$ ) y suspender el tratamiento cuando alcanzan la talla final.

En España disponemos de 3 estudios (aunque sólo uno de ellos publicado) que suman un número de pacientes con Talla Final alcanzada relevante ( $n=209$ ), en los que no se han encontrado diferencias significativas en la TFC, independientemente del tratamiento con corticoides y cuál sea el genotipo de los pacientes.

Ante estos resultados y teniendo en cuenta que la frecuencia estimada de la HSC-NC en nuestro país es del 0,3%, parece conveniente disponer de un registro nacional que nos proporcione una visión más amplia de la evolución de los pacientes atendidos en nuestros hospitales. Se trataría de una base de datos estática en la que se incluirían pacientes con talla final alcanzada (velocidad de crecimiento  $<1\ cm/año$ ) y genética confirmada de HSC-Forma No Clásica. Recogeríamos los siguientes datos:

- Al nacimiento:
  - Fecha de nacimiento, sexo, etnia, edad gestacional, somatometría neonatal (peso y longitud al nacimiento – PN y LRN), cribado neonatal si está disponible.
  
- Al Diagnóstico:
  - Fecha, edad cronológica, variables somatométricas (peso, talla, IMC), estadio de

- Tanner, velocidad de crecimiento (VC).
  - Antecedentes familiares de HSC, talla de los progenitores, talla media parental.
  - Clínica: motivo de consulta.
  - Genotipo.
  - Edad ósea.
  - Analítica: 17OHP y cortisol basales y tras estímulo, DHEAS,  $\Delta 4$  androstenediona, testosterona, DHT.
- Pubertad: edad cronológica y ósea al inicio, edad de la menarquia, patrón de ciclos, signos clínicos de hiperandrogenismo en niñas post-menarquia (escala Ferriman-Gallwey).
  - Tratamiento (sí/no):
    - Fecha de inicio: edad cronológica (EC), edad ósea (EO), estadio de Tanner, somatometría (peso, talla, IMC, VC), dosis y frecuencia.
    - Fecha de fin: EC, EO, estadio de Tanner, somatometría (peso, talla, IMC, VC).
    - Dosis máxima: EC y EO en ese momento, así como somatometría y estadio de Tanner.
    - Efectos secundarios.
    - Hospitalizaciones por descompensación en tratados.
  - Otros tratamientos: Hormona de crecimiento (GH), análogos de GnRH, inhibidores de la aromataasa, antiandrógenos (flutamida, ciproterona), metformina, anticonceptivos orales....
  - Al alcanzar talla final: EC, EO, peso, talla, VC (<1 cm/año), talla final corregida (TFC).
4. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Pertzalan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency and childhood: the effect of time initiation of therapy on puberty and final height. *Eur Journal Endocrinol.* 1997;136:188-95.
  5. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5680-8.
  6. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002; 87:139-44.
  7. Bretones P, Riche B, Pichot E, David M, Roy P, Tardy V, Kassai B, Gaillard S, Bernoux D, Morel Y et al. Growth curves for congenital adrenal hyperplasia from a national retrospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1379-88.
  8. Bonfig W, Bechtold Dalla Pozza S, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(10):3882-8.
  9. Maria I. New. Extensive clinical experience. Non-classical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11): 4205-14.
  10. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale H, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel S, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update.* 2017. p.1-20. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>.
  11. Speiser P, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer Bahlburg HF, Miller WL, Murad M., Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia due to steroid 21-Hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11): 4043-88.
  12. Sánchez V, García B, González A, Bezanilla C, Sentchordi L, Ceñal M, Rivas CM, Alcázar MJ, Ezquieta B. Talla final en población Pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias Bibliográficas

1. Nordenström A., Falhammar H. Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur Journal Endocrinol.* 2019;180:127-45.
2. Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S., Israel S, Weintrob N. Adult height of subjects with non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 2013; 102: 419-23.
3. Trapp C, Oberfield S. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroid.* 2012; 77(4): 342-6.

2017; 8(3):20-8. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Nov.427>.

13. Berrade S, Grau G, De Arriba A, Berthol ML, Díez I, Lizarralde E, Pérez C, Núñez FJ, Cance-la V, Mayoral B, Fernández C, Chueca M. Características Genéticas y Fenotípicas de HSC Forma No Clásica. Estudio multicéntrico. Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2018; 9 (Suppl 1):82. doi: <http://www.endocrinologia-pediatria.org/revistas/P1-E25/P1-E25-S1469-A471.pdf>.
14. Alonso M., Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012;3 Suppl(1):61-73. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.98>.

# Registro internacional de hiperplasia suprarrenal congénita (I-CAH registry)

## International registry for congenital adrenal hyperplasia (I-CAH registry)

Laura Audí

*Endocrinología Pediátrica. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III. Barcelona*

### Resumen

Los registros de datos médicos permiten la colaboración entre profesionales, así como con los pacientes y entidades sociales con el objetivo de mejorar el conocimiento epidemiológico, diagnóstico y terapéutico. Existe un Registro Internacional de información médica relativa a personas portadoras de un desarrollo sexual diferente (DSD) (I-DSD Registry) que contiene un módulo específico para la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) (I-CAH Registry). Estos registros han sido incorporados como registros de DSD e HSC en el marco de los Registros Europeos de Enfermedades Endocrinas Raras (EuRRECa: *European Registries for Rare Endocrine Conditions*) que están al servicio de la Red Europea de Enfermedades Endocrinas Raras (Endo-ERN: *European Reference Network for Rare Endocrine Conditions*). A partir de la información almacenada se elaboran trabajos de investigación epidemiológica, clínica, molecular y terapéutica.

**Palabras clave:** *Desarrollo sexual diferente (DSD), hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), registros*

### Abstract

Registries containing medical data allow collaborative work among professionals as well as with patients and stakeholders aiming at increasing epidemiologic, diagnostic and therapeutic knowledge. The International Registry containing medical information derived from persons with a different sex development (DSD) (I-DSD Registry) has a specific module for the congenital adrenal hyperplasia (I-CAH Registry). These registries had been approved as Registries for DSD and CAH within the European Registries for Rare Endocrine Conditions (EuRRECa) in the framework of the European Reference Network for Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). Epidemiologic, clinical, molecular and therapeutic research works are built from analyses of stored information.

**Key Words:** *Different sex development (DSD), congenital adrenal hyperplasia (CAH), registries*

La complejidad de los procesos biológicos que llevan al desarrollo de los sexos genético, gonadal y genital femeninos y masculinos hace que a día de hoy se conozcan muchos genes, proteínas y hormonas que intervienen durante la vida fetal. Cada etapa conocida puede no funcionar adecuadamente, anulándose entonces, total o parcialmente, sus efectos así como las etapas subsiguientes. Se conocen cambios/alteraciones en casi todos los genes, proteínas y hormonas a día de hoy conocidos,

---

#### Correspondencia:

Laura Audí  
Endocrinología Pediátrica  
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)  
Instituto de Salud Carlos III, Barcelona

por lo que será posible su detección/diagnóstico y la consideración de si será necesaria o aconsejable alguna acción terapéutica<sup>1-4</sup>. Sin embargo, los equipos de profesionales multidisciplinares no consiguen conocer la causa en el 40-50% de los casos de DSD, sobre todo en aquellos portadores de un cariotipo 46,XY<sup>5</sup>. Cada año se describen nuevos genes que presentan alteraciones (mutaciones) que pueden ser la causa de algún tipo de desarrollo sexual diferente (DSD)<sup>6,7</sup>. Es evidente que, ante tal diversidad, complejidad y necesidad de investigar causas desconocidas, los profesionales necesitan compartir conocimientos, experiencia y preguntas. En el campo de los DSD esto requiere compartir información sobre los fenotipos, la clínica, la bioquímica y la genética en personas con DSD, dicho de otro modo, información almacenada en Registros<sup>4, 5, 8-17</sup>.

Los Registros con información de tipo considerado médico y relativo a personas deben cumplir con los requisitos éticos emanados de las guías de bioética. Los elementos más importantes y cruciales inicialmente son el Consentimiento Informado (CI) de la persona afectada o de sus padres o tutores en el caso de los menores, la anonimización (imposibilidad de identificación) de la identidad de la persona cuyos datos van a ser registrados y que el organismo que centraliza y mantiene el Registro garantice la seguridad informática. Los Registros permiten el estudio de factores de interés para el diagnóstico, la evolución, el pronóstico o la respuesta a tratamientos y, por lo tanto, mejorar la atención a las personas que lo requieran; también permiten programar investigaciones orientadas a la búsqueda de nuevas causas de DSD.

Está activo, y a nuestro alcance, un Registro Internacional de DSD (I-DSD Registry) que comprende uno específico para la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (I-CAH Registry). El Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) elaboró un documento-guía para el establecimiento de Registros con datos de personas afectadas<sup>18</sup> y asesoró y revisó las bases de funcionamiento de los Registros, los Consentimientos Informados (CI) y las Hojas de Información que se crearon por los Grupos de Trabajo sobre DSD y sobre Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) de la SEEP para este Registro Internacional.

El actual Registro Internacional (*International DSD Registry: I-DSD Registry*)<sup>19</sup> que comprende un módulo específico para la HSC (I-CAH Registry) tiene sede en Glasgow, tuvo sus inicios como DSD *Scottish Registry*, fue ampliado durante los años 2006-2008 con el apoyo estratégico de la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) y su Grupo de Trabajo sobre DSD (*DSD Working Group*) para transformarse en *European DSD Registry*<sup>20</sup>, se

constituyó como una de las bases de trabajo del Proyecto Europeo FP7-201444 "*Investigation of the molecular pathogenesis and pathophysiology of Disorders of Sex Development (DSD)*" durante los años 2008-2012 y pasó a denominarse *International DSD Registry* en el 2012<sup>21</sup>.

El I-DSD Registry está aprobado por el *National Research Ethics Service* del Reino Unido. A partir del 2013 participó en el proyecto europeo COST (*European Cooperation in Science and Technology*) BM1303, "*DSD-net: A systematic elucidation on Differences of Sex Development*"<sup>22</sup> del Programa *Horizon 2020* (2013-2018) integrado por Grupos de 22 países europeos (entre ellos España), 2 países vecinos (Egipto y Rusia) y 7 Grupos internacionales (3 australianos, 2 japoneses, 1 indonesio y un norteamericano). Con la creación de la Red Europea de Referencia para Enfermedades Endocrinas Raras (*European Reference Network for Rare Endocrine Conditions*, Endo-ERN)<sup>23</sup>, se ha creado en el 2018 el organismo EuRRECa (*European Registries for Rare Endocrine Conditions*)<sup>24</sup> dirigido por el Prof. Faisal Ahmed, bajo el patrocinio del Programa de Salud de la Unión Europea (*EU Health Programme*), la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) y la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE): entre las enfermedades endocrinas raras están los diferentes tipos de DSD, así que el I-DSD Registry y su módulo para la HSC (*I-CAH Registry*) son los incorporados para DSD e HSC como registros de trabajo para la Endo-ERN.

Cualquier clínico afiliado a una sociedad profesional médica que trabaje sobre los DSD puede registrarse e introducir información. Se requiere primero un registro como usuario del Registro que tiene que ser aprobado por el Comité Gestor del Registry (*Steering Committee*) y satisfacer una cuota anual por Centro (actualmente de 100 €). Si hay más de un clínico registrante por Centro, uno de ellos debe ser reconocido como coordinador. Los registros están al servicio de edades pediátricas y adultas. Se requiere que exista un Consentimiento Informado (CI) firmado por la persona afectada o por los padres/tutores de un menor de acuerdo con el tipo de información que se desee compartir (el propio centro de trabajo, el país, la Unión Europea o a nivel internacional global). El paciente (mayor de 16 años) o los tutores (menores de 16 años) informan también de si quieren tener acceso a sus datos en el registro, en cuyo caso deben indicar un correo electrónico en el CI, con el fin de poder ser reconocidos por el Registro, en caso de solicitar un acceso a través del clínico responsable del paciente. Los CI no se remiten al Registro y quedan bajo la custodia del clínico registrante.

El Registro es totalmente anonimizado. Sólo el médico registrante puede conocer la correspondencia

entre la identidad de la persona registrada y el código que el Registro genera. Tal como se ha dicho existen módulos distintos para DSD y uno específico para HSC. La Hoja de Información para adolescentes de 12 a 16 años y el modelo de CI españoles (creados por los Grupos de Trabajo sobre DSD y sobre HSC de la SEEP, bajo el asesoramiento del Grupo de Trabajo sobre Bioética de la SEEP, se encuentran en la web<sup>25</sup>, junto con los modelos aprobados por diversos países (21 a fecha de hoy). Cuando el menor alcanza los 16 años, el Registro solicita al clínico la obtención de un nuevo CI como adulto.

Datos que entran en el Registro son: los datos iniciales del clínico registrante y, para el diagnóstico, los datos clínicos, bioquímicos, genéticos, terapéuticos y familiares iniciales. En el I-CAH Registry siguen módulos de seguimiento para cada control con datos antropométricos, bioquímicos, terapéuticos (farmacológicos y quirúrgicos) y de posibles comorbilidades.

Este registro ha permitido la realización de trabajos colaborativos, tanto a nivel clínico como molecular (<https://home.i-dsd.org/research-output/>)<sup>8-10,12-17,26-33</sup>. En la web<sup>34</sup> se detallan los trabajos de investigación realizados y en curso utilizando la base de datos del I-DSD Registry, entre los cuales se hallan 7 estudios relacionados con la HSC y activos en la actualidad:

1. *Management of Fludrocortisone and salt therapy in 0-3 year-old children with congenital adrenal hyperplasia (CAH)*

- Investigador Principal (IP): Claahsen-van der Grinten.
- Centro: Radboudumc Amalia Children's Hospital, Charite University of Berlin.
- Activo desde enero 2016.
- Presentaciones: Poster en ESPE 2017, Oral en I-DSD 2017, Oral en I-DSD/CAH user group meeting, Athens Sept 2018.

2. *A Web-Based Platform For Patient Reported Outcome Research In CAH (PRO-CAH)*

- IP: Ali.
- Centro: University of Glasgow.
- Activo desde: junio 2016.
- Presentaciones: Oral at I-DSD/CAH user group meeting, Athens Sept 2018.

3. *Defining the dose, type and timing of glucocorticoid treatment in children and adults with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)*

- IP: N. Krone.
- Centro: Sheffield Children's NHS Foundation Trust, University of Sheffield.

- Activo desde octubre 2016 & prorrogado enero 2019.
- Presentaciones: Poster at ESPE 2017.

4. *Changes in surgical practice in CAH*

- IP: A. Springer.
- Centro: Medical University of Vienna.
- Activo desde marzo 2017.
- Presentaciones: Oral at DSDnet, Lubeck, Feb 2018

5. *Optimizing mineralocorticoid replacement in patients with CAH*

- IP: Tomlinson.
- Centro: Oxford.
- Activo desde junio 2018.

6. *Adverse Events in Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)*

- IP: Ali.
- Centro: University of Glasgow.
- Activo desde agosto 2018.

7. *Clinical care and outcomes in rare forms of congenital adrenal hyperplasia: analysis of data available within the International-CAH Registry*

- IP: Bacila.
- Centro: University of Sheffield.
- Activo desde septiembre 2019.

El Registro organiza una reunión internacional sobre DSD cada dos años, siendo la última el "7th I-DSD Symposium" que se celebró en Sao Paulo del 4 al 6 de Julio del 2019 (<https://home.i-cah.org/i-dsd-symposium-2019/>). La próxima reunión tendrá lugar en Berna (Suiza) el 2021.

## Conclusiones

1. Existe un Registro Internacional (I-CAH Registry) que almacena datos clínicos, bioquímicos y genéticos de personas portadoras de una HSC. Para la HSC se pueden registrar los datos clínicos y bioquímicos de seguimiento clínico (antropometría, bioquímica, terapéutica y comorbilidades).
2. Este registro reconoce los CI y la Hoja de Información para el paciente elaborados por los Grupos de Trabajo de DSD y de HSC de la SEEP.
3. Los datos registrados pueden ser utilizados, según el permiso establecido por el clínico registrante, sólo por el Centro del clínico, sólo a

nivel del país del Centro, a nivel de Europa o a nivel mundial.

4. La extracción de datos de interés para la elaboración de trabajos planificados debe ser solicitada al registro, el cual debe aprobarlo y evaluar su coste.
5. Otros clínicos o investigadores que deseen realizar trabajos utilizando datos registrados por otros clínicos deberán solicitar permiso al Centro registrante.
6. El I-CAH Registry ofrece la posibilidad de realizar estudios de investigación (epidemiología, clínica, bioquímica, genética, terapéutica farmacológica y quirúrgica, calidad de vida, etc.) que permiten mejorar el conocimiento de los equipos multidisciplinares que atienden a las personas con HSC.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias Bibliográficas

1. Guerrero-Fernández J, Azcona-San-Julían C, Barreiro-Conde J, Bermúdez-de-la-Vega JA, Carcavilla-Urquía A, Castaño-González LA, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD). [Consultado 15 Ag 2019]. Disponible en: [https://www.seep.es/images/site/gruposTrabajo/gads/GUIA\\_MANEJO\\_ADS\\_DSD\\_SEEP.pdf](https://www.seep.es/images/site/gruposTrabajo/gads/GUIA_MANEJO_ADS_DSD_SEEP.pdf).
2. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquía A, Castaño González LA, Martos Tello JM, Rodríguez Estévez A, Yeste Fernández D, Martínez Martínez L, Martínez-Urrutia MJ, Mora Palma C, Audí Parera L. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD). *An Pediatr (Barc)*. 2018 Nov;89(5):315.e1-315.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.009>. Epub 2018 Jul 20.
3. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Jul;14(7):415-29. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8>. Review. PMID: 29769693.
4. Hiort O, Cools M, Springer A, McElreavey K, Greenfield A, Wudy SA, Kulle A, Ahmed SF, Dessens A, Balsamo A, Maghnie M, Bonomi M, Dattani M, Persani L, Audi L; COST Actions DSDnet and GnRH Network as well as the European Reference Network for Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). Addressing gaps in care of people with conditions affecting sex development and maturation. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Aug 12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0238-y>. [Epub ahead of print]. Review. PMID:31406344.
5. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev*. 2019 Jul 31. pii: er.2019-00049. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2019-00049>. [Epub ahead of print]. PMID: 31365064.
6. Audi L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, Holterhus PM, Greenfield A, Bashamboo A, Hiort O, Wudy SA, McGowan R; The EU COST Action. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *Eur J Endocrinol*. 2018 Oct 1;179(4):R197-R206. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0256>. Review. PMID: 30299888; PMCID:PMC6182188.
7. Baetens D, Verdin H, De Baere E, Cools M. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr 13. pii: S1521-690X(19)30014-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.04.005>. [Epub ahead of print]. Review. PMID: 31005504.
8. Ahmed SF, Rodie M, Jiang J, Sinnott RO. The European disorder of sex development registry: a virtual research environment. *Sex Dev*. 2010;4:192-8.
9. Hiort O, Wunsch L, Cools M, Looijenga L, Cuckow P. Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. *J Pediatr Urol*. 2012;8:624-8.
10. Ahmed SF, Bryce J, Hiort O. (in Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD), Karger 2014) International networks for supporting research and clinical care in the field of disorders of sex development. *Endocr Dev*. 2014;27:284-92.
11. Sandberg DE, Callens N, Wisniewski AB. Disorders of Sex Development (DSD): Networking and Standardization Considerations. *Horm Me-*

- tab Res. 2015 May;47(5):387-93. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548936>. Epub 2015 May 13. Review. PMID: 25970713.
12. Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, Iotova V, Juul A, Krawczynski M, Nordenskjöld A, Rozas M, Sanders C, Hiort O, Ahmed SF. Current models of care for disorders of sex development - results from an international survey of specialist centres. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;11:155 doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0534-8>.
  13. Kourime M, Bryce J, Jiang J, Nixon R, Rodie M, Ahmed S. An assessment of the quality of the I-DSD and the I-CAH registries - international registries for rare conditions affecting sex development (2017). *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:56. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0603-7>.
  14. Kodra Y, Posada de la Paz M, Coi A, Santoro M, Bianchi F, Ahmed F, Rubinstein YR, Weinbach J, Taruscio D. Data Quality in Rare Diseases Registries. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:149-164. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_8).
  15. Kourime M, Ahmed SF. Virtual Networks for Exchanging Information and Biomaterials: Future Directions. *Sex Dev.* 2018;12:140-144. doi: <https://doi.org/10.1159/000486872>.
  16. Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, Coi A, Lemonnier L, van Enckevort D, Roos M, Jacobsen A, Cornet R, Ahmed SF, Bros-Facer V, Popa V, van Meel M, Renault D, von Gizycki R, Santoro SM, Landais P, Torreri P, Carta C, Mascalonzi D, Gainotti S, Lopez E, Ambrosini A, Müller H, Reis R, Bianchi F, Rubinstein YR, Lochmüller H, Taruscio D. Recommendations for improving the quality of rare disease registries. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15(8)1644; doi: <https://doi.org/10.3390/ijer-ph15081644>.
  17. Ali SR, Bryce J, Cools M, Korbonits M, Beun JG, Taruscio D, Danne T, Dattani M, Dekkers OM, Linglart A, Netchine I, Nordenstrom A, Patocs A, Persani L, Reisch N, Smyth A, Sumnik Z, Visser WE, Hiort O, Pereira AM, Ahmed SF. The current landscape of European registries for rare endocrine conditions. *Eur J Endocrinol.* 2019 Jan 1;180(1):89-98. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0861>. PMID: 30407922; PMCID: PMC6347278.
  18. SEEP. Informe del Grupo de Trabajo de Bioética al Grupo de Trabajo de Trastornos de la Diferenciación Sexual sobre Registros de Pacientes (marzo 2007). <https://www.seep.es/index.php/grupos-de-trabajo/bioetica>.
  19. International DSD Registry (I-DSD Registry). <https://home.i-dsd.org/>.
  20. Ahmed SF, Rodie M, Jiang J, Sinnott RO. The European disorder of sex development registry: a virtual research environment. *Sex Dev* 2010; 4:192-198.
  21. Hiort O, Wunsch L, Cools M, Looijenga L, Cucukow P. Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. *J Pediatr Urol* 2012; 8:624-8.
  22. DSD-net "A systematic elucidation on Differences of Sex Development". <http://www.dsdnet.eu/>.
  23. Red Europea de Referencia de Enfermedades Endocrinas Raras. <https://endo-ern.eu/es/>.
  24. European Registries for Rare Endocrine Conditions. <https://eurreca.net/>.
  25. Consentimientos Informados e Información para pacientes en I-DSD Registry (marzo 2007). <https://home.i-dsd.org/information-consent-forms-2/>.
  26. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, Jiang J, Sinnott RO, Hughes IA, Darendeliler F, Hiort O, van der Zwan Y, Cools M, Guran T, Holterhus PM, Bertelloni S, Lisa L, Arlt W, Krone N, Ellaithi M, Balsamo A, Mazen I, Nordenstrom A, Lachlan K, Alkhawari M, Chatelain P, Weintrob N. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics* 2014; 134:e710-5.
  27. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, Arlt W, Audi L, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Darendeliler F, Drop S, Ellaithi M, Guran T, Hiort O, Holterhus PM, Hughes I, Krone N, Lisa L, Morel Y, Soder O, Wieacker P, Ahmed SF. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E348-55.
  28. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, Bryce J, Jiang J, Rodie M1, Sinnott R, Boroujerdi M, Lindhardt-Johansen M, Hiort O, Holterhus PM, Cools M, Guaragna-Filho G, Guerra-Junior G, Weintrob N, Hannema S, Drop S, Guran T, Darendeliler F, Nordenstrom A, Hughes IA, Acerini C, Tadokoro-Cuccaro R, Ahmed SF. The long term outcome of boys with partial androgen insensitivity syndrome and androgen receptor gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3959-67. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1372>.

29. Hornig NC, Ukat M, Schweikert HU, Hiort O, Werner R, Drop SL, Cools M, Hughes IA, Audi L, Ahmed SF, Demiri J, Rodens P, Worch L, Wehner G, Kulle AE, Dunstheimer D, Müller-Roßberg E, Reinehr T, Hadidi AT, Eckstein AK, van der Horst C, Seif C, Siebert R, Ammerpohl O, Holterhus PM. Identification of an AR-mutation negative class of androgen insensitivity by determining endogenous AR-activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4468-77. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1990>.
30. Poyrazoglu S, Darendeliler F, Ahmed SF, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Hiort O, Hannema SE, Bertelloni S, Lisa L, Guran T, Hughes IA, Cools M, Claahsen-van der Grinten HL, Nordenstrom A, Holterhus PM, Köhler B, Niedziela M, Krone N. Birth Weight in Different Etiologies of Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1044-50 doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3460>.
31. Dessens A, Guaragna-Filho G, Kyriakou A, et al. Understanding the needs of professionals who provide psychosocial care for children and adults with disorders of sex development. *BMJ Paediatrics Open* 2017;1:e000132. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000132>.
32. Sanders C, Hall J, Sanders C, Dessens A, Bryce J, Callens N, Cools M, Kourime M, Kyriakou A, Springer A, Audi L, Balsamo A, Iotova V, Mladenov V, Krawczynski M, Nordenskjöld A, Rozas M, Claahsen-van der Grinten H, Hiort O, Riedl S, Ahmed SF. Involving individuals with disorders of sex development and their parents in exploring new models of shared learning: Proceedings from a DSDnet COST action workshop. *Sex Dev* 2018 Jun 23. doi: <https://doi.org/10.1159/000490081>.
33. Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, Hannema SE, Audi L, Köhler B, Holterhus PM, Riedl S, Wisniewski A, Flück CE, Davies JH, T'Sjoen G, Lucas-Herald AK, Evliyaoglu O, Krone N, Iotova V, Marginean O, Balsamo A, Verkauskas G, Weintrob N, Ellaithi M, Nordenström A, Verrijn Stuart A, Kluivers KB, Wolffenbuttel KP, Ahmed SF, Cools M. Management of Gonads in Adults with Androgen Insensitivity: An International Survey. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(4):236-246. doi: <https://doi.org/10.1159/000493645>. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30336477.
34. Trabajos de investigación realizados y en curso con I-DSD Registry: <https://home.i-dsd.org/ongoing-studies/>

## Cribado neonatal y genotipado

Begoña Ezquieta<sup>1</sup>, Elena Dulín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Diagnóstico Molecular Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>2</sup>Laboratorio Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Recogemos en este resumen los aspectos más relevantes de la Editorial dedicada al cribado neonatal y genotipado de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC, Dulín y Ezquieta 2018). Remitimos a ella para su lectura completa incluyendo el material complementario aportado en dicha publicación relativo al análisis *CYP21A2* como herramienta de confirmación y para descartar la enfermedad en las sospechas neonatales y cribado neonatal. El resumen incluye también las observaciones relativas al cribado neonatal, determinación de 17OH progesterona y genotipado *CYP21A2* en la HSC por deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (HSC-21OHD) de la Huía consenso de Recomendaciones clínicas recientemente publicada.

### Cribado neonatal HSC

La HSC, entidad de herencia autosómica recesiva, se produce por la deficiencia enzimática en la esteroidogénesis. La 21OHD (OMIM #201910) constituye el 95% de las posibles hiperplasias. La disminución en la síntesis de cortisol provoca aumento de ACTH con acúmulo de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), metabolito previo al bloqueo enzimático. Si la deficiencia enzimática afecta la vía de síntesis de aldosterona dará lugar a la alteración del balance hidrosalino. Como consecuencia del bloqueo enzimático se

produce un aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales, vía metabólica no afectada.

La incidencia de la enfermedad (formas clásicas) varía dependiendo de las poblaciones estudiadas, oscilando entre 1/10.000 y 1:20.000. La detección precoz de las formas clásicas de la HSC está incorporada en los Programas de Cribado Neonatal en numerosos países, y cumple los criterios clásicos de inclusión (Wilson y Junger 1968). La enfermedad produce una severa morbilidad (posible mortalidad), no siendo fácilmente reconocible clínicamente en el periodo neonatal; existe un tratamiento eficaz, inmediato y de fácil realización; la intervención médica adecuada reduce la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas; su frecuencia es relativamente alta (>1/10.000-15.000) y se dispone de un parámetro de cribado cuyo procedimiento analítico es además de sensible y específico, simple, fiable, rápido y económico.

La detección se basa en la medición de la 17OHP en la muestra de sangre capilar obtenida del talón e impregnada en papel absorbente, extraída a las 48 h de vida. El procedimiento analítico utilizado es un inmunoanálisis por fluorescencia a tiempo retardado (AutoDelfia, PerkinElmer Life Sciences). Los resultados del seguimiento de los pacientes detectados en dicho cribado se presentan también en esta Jornada dedicada a la HSC.

Los objetivos de la detección precoz de la HSC son: Identificar las formas clásicas severas, evitando la instauración de cuadros graves de deshidratación, shock y muerte, especialmente en los recién nacidos varones con formas pierde sal; evitar la

---

#### Correspondencia:

Begoña Ezquieta  
Laboratorio Diagnóstico Molecular Servicio de Bioquímica  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid

asignación incorrecta de sexo en las recién nacidas niñas con genitales muy virilizados y las secuelas derivadas y detectar las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización.

La detección precoz de HSC se recomienda internacionalmente con un nivel de evidencia 1/++7. Son factores clave, imprescindibles para la implementación de este cribado: la garantía de un tiempo de respuesta corto (7-8 días) ya que la crisis de pérdida salina puede aparecer a partir de ese momento y el establecimiento de unos puntos de corte propios, por semanas de gestación y sexo para evitar un incremento de los falsos positivos. La HSC es una de las enfermedades candidatas a incorporar en los programas de cribado neonatal. En España, las transferencias de las competencias en materia de Salud Pública a las CC. AA. permitieron a lo largo de los años la incorporación de nuevos programas de detección precoz que difieren en la oferta de las enfermedades a cribar. La Comunidad de Madrid incorporó la detección precoz de HSC en 1990.

### **Aportaciones del genotipado CYP21A2 en el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.**

El análisis genético es una herramienta de confirmación diagnóstica para las enfermedades monogénicas en que existe una fuerte correlación genotipo/fenotipo. Podrá además descartar la enfermedad si garantiza un alto rendimiento diagnóstico libre de datos de interpretación incierta (ver anexo 1 del material suplementario de la editorial referida). Aunque el marcador analizado es la 17OHP, se pueden detectar también otros déficits, incluso aquellos cuyas enzimas implicadas se sitúan por encima del metabolito. Esta capacidad es ventajosa porque facilita detectar otras formas raras de HSC, aunque está también poniendo de manifiesto que existen interferencias analíticas.

Los falsos positivos en los inmunoanálisis directos son un hecho reconocido en las muestras perinatales (ver más abajo las observaciones relativas a este tema en la Guía 2018). Se considera que, en una enfermedad recesiva, el genotipo permitirá descartar la enfermedad en >95% de los casos si abarca, en la población analizada, no menos del 80% de las alteraciones causales (dos alelos a caracterizar,  $0,2 \times 0,2 = 0,04$ ; <5% falsos negativos del genotipado). A diferencia de la HSC (incluida en cribado neonatal a comienzos de los años 90), la fibrosis quística fue implementada en el 2000 cuando ya se conocían las alteraciones moleculares causales y el genotipado *CFTR* fue incluido en el propio cribado. Frente a *CFTR*, *CYP21A2* tiene la ventaja de que una batería limitada de alteraciones

frecuentes (puntuales y delecciones) garantiza una cobertura superior (>90%) y es menor la frecuencia de portadores. *CYP21A2* tiene en contra la complejidad del locus a analizar, una mala adaptabilidad a las técnicas de alto rendimiento y la necesidad de contar con una experiencia en este locus concreto.

En nuestra experiencia de más de 20 años hemos podido constatar esta aportación del genotipado para confirmar, clasificar o descartar la enfermedad en las sospechas neonatales establecidas en base a determinaciones de 17OHP progesterona realizadas mediante análisis directos (procedimiento habitual y todavía en curso en nuestro medio). Como se describe en Huidobro, et al 2011; Dulin y Ezquieta 2018 y se presenta en esta Jornada, el genotipo *CYP21A2* ha resultado de ayuda para descartar o confirmar la enfermedad, no solo en los positivos del cribado neonatal, también en las sospechas clínicas neonatales con elevación de 17OH progesterona. No queremos dejar de señalar que la determinación de 17OH progesterona por técnicas más específicas como puede ser tándem masas tras cromatografía líquida es la herramienta de elección como ya anteriormente reflejamos (Ezquieta, et al 2009).

El genotipo *CYP21A2* es notablemente informativo para la HSC y puede ser utilizado en los casos positivos del cribado neonatal (con o sin clínica) para descartar, confirmar y clasificar la enfermedad; sin embargo, es imprescindible disponer de un análisis e interpretación de expertos, dadas las especiales características del locus.

### **Observaciones relativas al cribado neonatal y al genotipado CYP21A2 en la Guía clínica HSC-21OHD de noviembre de 2018**

La 17OH progesterona, tradicionalmente determinado mediante inmunoanálisis de tipo directo, es el marcador empleado para diagnosticar este déficit congénito en los pacientes y es también el marcador empleado para la detección precoz en el cribado neonatal de esta enfermedad. La Guía relativa a la HSC-21OHD publicada en noviembre de 2018 nos recuerda que debemos ser conscientes de que los inmunoanálisis directos de esteroides constituyen una fuente de falsos positivos en el período neonatal. Esta Guía señala que resulta imprescindible que la determinación de esteroides neonatales se realice tras purificación y que el método más preciso es la utilización de tándem masas tras cromatografía líquida.

La Guía HSC 2018 se refiere al potencial del genotipado *CYP21A2* como complemento a los programas de cribado descrito por varios autores, pero también recalca que el genotipado *CYP21A2* puede estar "plagado" de errores. La compleja estruc-

tura del locus *CYP21A2*, en el que existe un pseudogén homólogo duplicado en tándem en el que preexisten las alteraciones más frecuentes, obliga a garantizar la especificidad, lo que exige utilizar abordajes que faciliten la amplificación específica del gen, incluyan el estudio de dosis génica y sean sometidos a una interpretación experta de los resultados. Este complejo locus génico no se adapta bien a las nuevas tecnologías de secuenciación masiva que en los últimos años han pasado a sustituir a los abordajes monogénicos por su alto rendimiento, pero que resultan contraproducentes (fragmentación y un proceso de hibridación múltiple) en locus complejos como el mencionado. Son ya múltiples, y provenientes de poblaciones diversas, aunque siempre en base a estudios monogénicos específicos, las publicaciones que recogen la alta correlación genotipo-fenotipo existente en la enfermedad, poniendo en evidencia la fiabilidad de este tipo de estudios moleculares.

La Guía 2018 enfatiza el hecho de que el genotipo es la única aproximación posible para la confirmación diagnóstica en pacientes con tratamiento ya instaurado o con datos bioquímicos *borderline*, también lo sería en los estudios prenatales y en la sospecha ecográfica y resulta imprescindible en el caso de emplearse inmunoanálisis directos (como es todavía el caso en nuestro medio). Y también señala que supera a la 17OH progesterona en el imprescindible asesoramiento genético a aportar, no solo en los familiares sino también en las formas clínicas leves, también recesivas y alélicas con las clásicas, que en un alto porcentaje (50-70%) son heterocigotas compuestas con alteración grave y en las parejas a riesgo, solo puede ser llevado a cabo en base al genotipo, como la Guía recoge. El genotipo *CYP21A2* es por tanto la herramienta para confirmar y descartar la existencia de alteraciones genéticas que constituyen la base de esta enfermedad genética y es imprescindible garantizar el uso de las técnicas adecuadas e interpretación experta debido a las especiales características del locus.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias Bibliográficas

1. GUÍA HSC-21OHD 2018. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11):4043-88.
2. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Datos acumulados de Programas de Cribado Neonatal en España, actualizado a diciembre de 2016. [Consultado 30 Sep 2016]. Disponible en: <http://aecne.es/datos.html>.
3. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Iñiguez E, Espada M, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. S. Canario de la Salud; 2013.
4. Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21:1-6.
5. Dulín Iñiguez E, Espada M, Eguileor Gurtubai I. Programas de Cribado Neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4:61-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(06\)73590-9](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(06)73590-9).
6. Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, et al. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: The importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2006;26:1172-8.
7. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet.* 1995;96:198-204.
8. Ezquieta B, Oyarzábal M, Jariego CM, Varela JM, Chueca M. A novel frameshift mutation in the first exon of the 21-OH gene found in homozygosity in an apparently nonconsanguineous family. *Horm Res.* 1999;51:135-41.
9. Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo JL, López-Siguero JP, Oliver A, et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify 'apparently mild' *CYP21A2* alleles which associate neonatal salt-wasting disease. *Prenat Diagn.* 2010;30:758-63.
10. Ezquieta B, Catón B, Ferrero B, Huidobro B, Santomé L. Diagnóstico bioquímico y genético de la HSC en el periodo perinatal. Actualizaciones en Endocrinología Perinatal. 15º Curso de Formación Postgrado de la SEEP. Albacete 2009. ISBN 978-84-95182-52-4.
11. Grosse SD, van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for conge-

- nital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007;67:284-9.
12. Honour JW. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. *Ann Clin Biochem.* 2014;51:424-40.
  13. Huidobro Fernández B, Echeverría Fernández M, Dulín Iñiguez E, Ezquieta Zubicaray B, Roldán Martín MB, Rodríguez Arnao MD, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: Transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:155-62.
  14. Kolaoudou M, Mohammadi Z, Kolaoudou P, Tajamolian M, Khanahmad H. Pitfalls in molecular diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *Adv Biomed Res.* 2015;4:189-98.
  15. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: Implications for neonatal screening. *Horm Res.* 2005;63:22-8.
  16. Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1505-9.
  17. Paz-Valiñas L, Varela-Lema L, Atienza G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática, Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Agencia de Avaluación de TecnoloXias Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
  18. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4 Suppl(1):87-100. doi. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.167>.
  19. Santomé Collazo JL, Cirujano Segura A, Ferreiro Fernández B, Casado Fúnez C, Muñoz-Pacheco R, Ezquieta Zubicaray B. [Simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia: adaptation and prospective validation of the molecular screening]. *Med Clin (Barc).* 2010;135:195-201.
  20. Soriano Guillén L, Velázquez de Cuellar Paracchi M, Ezquieta B. [Usefulness of molecular analysis in the differential diagnosis of congenital 21-hydroxylase deficiency detected in neonatal screening]. *Med Clin (Barc).* 2011;136:313-4.
  21. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15-30.
  22. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21:245-91.
  23. World Health Organization, Wilson JMG, Jungner G. The principles and practice of screening for disease. World Health Organization. 1966. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208882>.

## Seguimiento de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal

M. Sanz Fernández, M. Mora Sitja, E. González Ruiz De León, D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez

*Endocrinología Pediátrica. Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid*

Los Programas de Cribado Neonatal del defecto de 21-hidroxilasa (21OHD) han permitido el diagnóstico precoz de la forma clásica con pérdida salina (PS) antes de su expresión clínica de modo que se puede prevenir la crisis suprarrenal, así como acortar el tiempo de asignación incorrecta de sexo al nacimiento. El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles como discapacidad intelectual por daños cerebrales secundarios a la hiponatremia.

### Evaluación y seguimiento de los pacientes con resultado positivo en el programa de cribado

Una vez detectado un caso como probable positivo por el Laboratorio de Cribado Neonatal, el paciente es visto de forma urgente en la Unidad Clínica de Seguimiento. Se realiza historia clínica completa, exploración física rigurosa con especial atención al estado de hidratación, ganancia ponderal, pigmentación y exploración genital (en las niñas con genitales virilizados se clasifican según estadio de Prader y en los niños se mide el pene y se palpan los testículos). Se solicita equilibrio ácido-base, iones, glucosa, función renal, andrógenos suprarrenales y actividad de renina plasmática (ARP). En caso de ambigüedad genital se extrae muestra para FISH y

cariotipo. A todos los pacientes se les realiza estudio genético molecular para 21OHD.

Según cuál sea el estado de salud del recién nacido y la sospecha diagnóstica, la conducta a seguir varía:

- a) Recién nacido con sospecha de PS: ingresa en Neonatología con determinaciones cada 8 horas de iones, tensión arterial, diuresis, control de alimentación y de peso. Se inicia tratamiento médico con hidrocortisona intravenosa (25 mg/6-8 horas), 9 $\alpha$ -fluorhidrocortisona vía oral (0,05 mg/12 horas), cloruro sódico (4-5 mEq/kg/día) y sueroterapia según el grado de deshidratación (al menos necesidades basales).

En las mujeres además, el Servicio de Cirugía Pediátrica realiza una valoración inicial de los genitales. A lo largo del seguimiento, se llevarán a cabo pruebas de imagen (ecografía y genitografía) en base a establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico. En algunos casos es preciso llevar a cabo la reasignación legal del sexo.

- b) Recién nacido sin sospecha de PS: tras la valoración clínica y analítica inicial, si no hay datos sugestivos de pérdida salina, se realizan revisiones cada 2-3 días según el estado del paciente. Se informa a la familia de las posibilidades diagnósticas: forma virilizante simple (VS), forma no clásica o elevación transitoria de 17-OHP. Si se confirma la forma VS se inicia tratamiento con hidrocortisona. En consultas sucesivas, se evalúa periódicamente la ARP y si ésta se eleva se asocia al tratamiento fludrocortisona.

---

#### Correspondencia:

M. Sanz Fernández  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital G.U. Gregorio Marañón  
Madrid

tisona. Si se trata de una forma no clásica, se adopta actitud expectante. Si fuera una elevación transitoria de 17OHP normalizará los valores antes del año de vida y nunca recibirá tratamiento.

### Plan de seguimiento de los pacientes con formas clásicas de 21OHD

El plan de seguimiento para todas las formas clásicas de 21OHD (pierde sal y virilizante simple) es revisión mensual hasta los 6 meses de edad, bimensual hasta los 18 meses, cada 3-4 meses hasta la adolescencia y después semestralmente. En cada revisión, se lleva a cabo la exploración física con medición de peso, talla, velocidad de crecimiento, toma de tensión arterial y analítica si precisa (iones y hormonas). Las determinaciones hormonales se realizan cada 6-12 meses. En cada consulta se facilita información continua a las familias.

En las niñas que precisen tratamiento quirúrgico se realizará en torno a los 10-12 meses de edad, con una posterior reevaluación quirúrgica peripuberal a los 10-12 años.

A partir de los 24 meses se solicita edad ósea anual.

En varones, a partir de los 10 años, ecografía testicular cada 3-5 años.

### Control del tratamiento

Los parámetros de vigilancia más importantes son los datos clínicos: peso, talla, velocidad de crecimiento y la edad ósea.

Los parámetros analíticos (iones, cortisol, ACTH, andrógenos suprarrenales) pueden afectarse por la hora de la toma de muestra, el decúbito o la bipedestación, el tiempo transcurrido desde la última dosis administrada, el ritmo circadiano y otros factores como el estrés, la capacidad de absorción del medicamento o el ciclo menstrual. Los marcadores que mejor se relacionan con el control clínico son la androstendiona y la testosterona; esta última solo será útil en mujeres o en varones prepuberales.

Las dosis de glucocorticoides se adaptan en cada consulta dependiendo de la superficie corporal, la velocidad de crecimiento, la maduración ósea y los niveles de andrógenos en el suero.

La dosis de mineralocorticoides debe ser la suficiente como para mantener los niveles de electrolitos y el balance hídrico sin hipertensión.

Cuando reciben un tratamiento adecuado, el desarrollo de la pubertad tiene lugar a la misma edad que en la población normal.

### Cohorte de pacientes en seguimiento en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

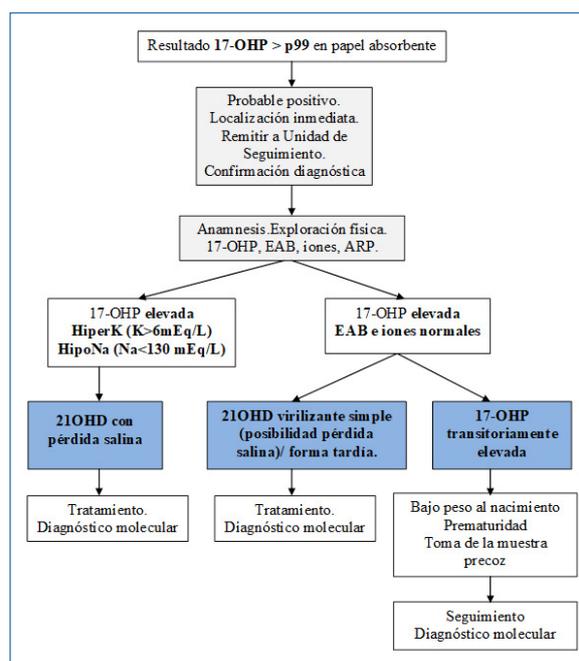
Se han estudiado los pacientes con formas clásicas en seguimiento en nuestra unidad desde 1990 a 2015. Están en seguimiento 49 niños con formas clásicas por 21OHD (39 formas pérdida salina y 10 virilizante simple).

En la mayoría de los pacientes la enfermedad no había sido sospechada antes del resultado del cribado neonatal. De las 14 mujeres estudiadas, en 6 se había realizado asignación incorrecta de sexo varón al nacimiento.

En nuestra experiencia, las dosis elevadas de hidrocortisona en el primer año de vida repercuten negativamente en la talla en los primeros años de vida pero no se relacionan de forma directa con la talla adulta.

Los factores que más influyen en la talla adulta son la maduración ósea presentada en la pubertad y la utilización de mineralocorticoides. A mayor maduración ósea en la pubertad peor talla adulta y a mayor dosis de mineralocorticoides en la pubertad mejor talla adulta.

Tabla 1. Algoritmo de actuación en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento.



## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

## Referencias Bibliográficas

- Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A. Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(2):116.e1-116.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.002>. Epub 2017 Feb 1.
- RJ Auchus SW, KR Leight, J Aisenberg, R Azziz, TA Bachega. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010:1-17
- 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.
- Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4048-53.
- Sharon Chan MD. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(3):129-38.
- Matsubara YO, M; Miyai, K; Takizawa, F; Takasawa, K; Onishi, T; Kashimada, K; Mizutani, S; Longitudinal analysis of growth and body composition of Japanese 21-OHD patients in childhood. *Endocr J* 2013;60 (2):149-54.
- Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Du-lín Iñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4 Suppl(1):87-100. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.167>.
- Janzen N PM, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2581-9.
- Van der Kamp HJ NK, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*. 2001;108(6):1320-4.
- Kawano A KH, Miyako K. A Retrospective Analysis of the Growth Pattern in Patients with Salt-wasting 21-Hydroxylase Deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014;23(2):27-34.
- Balsamo A CE, Piazzi S, Cassio A, Bozza D, Pizzoli P. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics*. 1996;98(3):362-7.
- Hayashi G FC, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E. Weight-adjusted neonatal 17OHPregesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras*. 2011;55(8):632-7.
- Bizzarri C IN, Maggioli C, Capalbo D, Roma S, Porzio O, Salerno M, Cappa M. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Pract*. 2017;23(5):546-56
- Bonfig W SH, Schwarz HP. Growth patterns in the first three years of life in children with classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed by newborn screening and treated with low doses of hydrocortisone. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:32-7.
- Takasawa K OM, Miyai K, Matsubara Y, Takizawa F, Onishi T, Kashimada K, Mizutani S. Initial high dose hydrocortisone (HDC) treatment for 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) does not affect linear growth during the first three years of life. *Endocr J*. 2012;59(11):1001-6.
- Bonfig W SH. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(6):871-5.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5110-21.

# Estudio colaborativo de crecimiento desde nacimiento a talla adulta en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa

Maria Clemente

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall de Hebron. Barcelona*

## Introducción

El abordaje terapéutico en pacientes afectados de formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) requiere un ajuste preciso de la dosis de hidrocortisona que evite la hiperproducción androgénica sin provocar los efectos deletéreos de las dosis excesivas de glucocorticoides.

## Objetivo

Evaluar el crecimiento desde el nacimiento a la talla adulta en pacientes afectados de HSC forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa y estudiar su relación con la dosis de glucocorticoides recibida.

## Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico longitudinal y retrospectivo de pacientes afectados de HSC forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa con fecha de nacimiento posterior al 31-12-1980. Centros hospitalarios: Hospital Universitario Vall de Hebron, Hospital de Murcia y Hospital de Pamplona.

---

**Correspondencia:**  
Maria Clemente  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Vall de Hebron  
Barcelona

Evaluación de parámetros auxológicos, clínicos y analíticos cada seis ( $\pm 2$ ) meses de vida desde nacimiento a talla adulta. Programa Auxolog (<http://www.estudiosdecrecimiento.es/software.html>). Estudio de patrones de crecimiento en diferentes períodos: 0-3 años; 3 años-Inicio del brote puberal y brote de crecimiento puberal. En cada grupo de edad se clasificó a los pacientes en función de la dosis de hidrocortisona recibida 10-12; 12-15; 15-18;  $\geq 18$  mg/m<sup>2</sup>/día. Programa estadístico SPSS 20.0.

## Resultados

Estudio de 45 pacientes a talla final (34 sexo femenino). Treinta y cinco con pérdida salina y 10 forma virilizante simple (todas de sexo femenino).

Estadios madurativos: muy temprano 11 (6 niñas y 5 niños), temprano 9 (7 niñas y 2 niños), intermedio 10 (9 niñas y 1 niño), tardío 10 (9 niñas y 1 niño) y muy tardío 5 (3 niñas y 2 niños).

El promedio de la talla final en las pacientes de sexo femenino fue de  $156,5 \pm 5,5$  cm (168,5-139,1) y en el sexo masculino de  $167,3 \pm 7,9$  cm (185,1-157,8).

El Z-score de talla final fue de  $-1,56 \pm 1,03$  en pacientes con pérdida salina y de  $-1,19 \pm 0,86$  en pacientes con forma virilizante simple. Sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

El Z-score de talla final de acuerdo al **grupo madurador** fue de  $-1,96 \pm 0,67$  en los muy tempranos,

Tabla 1. Z-score de la talla y dosis de hidrocortisona en diferentes momentos del crecimiento.

Edad	1 año	3 años	7 años	Prepuberal	2 años de brote puberal	T. Final	Talla final - T parental
SDS Talla	-1,98 ± 1,4 (0,57; -6)	-1,35 ± 1,08 (2,22; -3,45)	-0,67 ± 1,20 (1,92; -3,19)	-0,61 ± 1,22 (1,87; -2,9)	-0,73 ± 1,15 (1,69; -3,89)	-1,48 ± 1,00 (1,11; -4,14)	-0,82 ± 1,19 (2,32; -3,37)
Mujeres	-1,76 ± 1,34 (0,57; -4,5)	-1,29 ± 1,18 (2,22; -3,45)	-0,70 ± 1,17 (1,92; -3,19)	-0,69 ± 1,17 (1,87; -2,9)	-0,82 ± 1,15 (1,16; -3,89)	-1,39 ± 0,86 (0,35; -4,1)	-0,86 ± 0,96 (1,03; -2,42)
Hombres	-2,52 ± 1,48 (-0,59; -6,04)	-1,52 ± 0,77 (-0,13; -2,66)	-0,56 ± 1,34 (1,38; -2,57)	-0,35 ± 1,42 (1,80; -2,6)	-0,46 ± 1,17 (1,69; -2,49)	-1,74 ± 1,37 (1,1; -3,5)	-0,62 ± 2,00 (2,3; -3,4)
Dosis hidrocortisona (mg/m <sup>2</sup> /día)	21,5 ± 4,8 (37,7; 13,7)	19,4 ± 4,1 (30,8; 10)	19,6 ± 3,6 (26,3; 10,6)	16,9 ± 4,6 (33; 7,6)	16,1 ± 4,7 (25; 6,6)		

SDS: *standard deviation score* (Z score). Valores: media ± DE (máx; mín).

-1,51 ± 1,33 en los tempranos, -1,22 ± 0,66 en los intermedios, -1,33 ± 1,36 en los tardíos y de -1,17 ± 0,40 en los muy tardíos. Observándose valores significativamente inferiores en los maduradores muy tempranos comparado con los intermedios y los muy tardíos.

Al analizar por separado cada una de las gráficas de crecimiento se identificaron cinco **patrones diferentes de crecimiento**:

1. Crecimiento distorsionado en pubertad: cinco niñas y un niño (n=6).
2. Aceleración de velocidad de crecimiento (brote adrenal) entre los 6 y los 8 años de vida con pubertad normal: en un niño y una niña (n= 2).
3. Aceleración de velocidad de crecimiento (brote adrenal) entre los 6 y los 8 años de vida con pubertad distorsionada: en 10 niñas y 5 niños (n=15; 33,3 %).
4. Crecimiento normal: en 12 niñas y 2 niños (n=14).
5. Pérdida durante los 3 primeros años de vida con pubertad normal: en 5 niñas y 2 niños (n=7, todos ellos con pérdida salina)

El Z-score de talla final en cada uno de los distintos patrones de crecimiento fue de: -1,57 ± 1,28 en el patrón 1; -1,43 ± 0,37 en el patrón 2; -2 ± 1,01 en el patrón 3; -0,75 ± 1,07 en el patrón 4 y -1,84 ± 0,59 en el patrón 5.

Patrones según sexo: El 45% (n=5) de los niños presentaron un patrón 3 de crecimiento frente al 29,4% de las niñas. Presentaron crecimiento normal (patrón 4) 2/11 niños frente a 12/34 de las niñas.

En relación a la **dosis de corticoides** recibida, de 32 pacientes se dispone de datos en cada visita de seguimiento.

No se observó correlación significativa entre la dosis de corticoide y Z-score de talla en ninguno de los temporales puntos analizados. Cinco pacientes recibieron dosis de corticoides elevadas durante todo su seguimiento y presentaron crecimiento normal (≥15 mg/m<sup>2</sup>/día). Sin embargo, aquellos pacientes que recibieron dosis ≥18 mg/m<sup>2</sup>/día presentaron velocidad de crecimiento significativamente inferior en los primeros 3 años de vida y a los 2 años de inicio de pubertad.

### Conclusiones

- Los pacientes de nuestro estudio presentan globalmente una pérdida de talla en el primer año de vida con recuperación parcial hasta el inicio de la pubertad pese a las dosis elevadas de hidrocortisona.
- En pubertad la disminución de la dosis de hidrocortisona no consigue evitar la pérdida de z-score de talla con respecto al inicio de la pubertad. Aunque dosis superiores a 18 mg/m<sup>2</sup>/día se correlacionan con peor talla final.
- En pubertad la pérdida de talla se produce fundamentalmente en 2ª fase de brote de crecimiento puberal.
- No se observaron diferencias en la talla final en función de la presencia o no de pérdida salina.
- Es fundamental la observación de los patrones de crecimiento durante el seguimiento de los pacientes con HSC. Una aceleración de la ve-

locidad de crecimiento prepuberal puede condicionar una pérdida de talla final.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias Bibliográficas

1. Bizzarri C IN, Maggioli C, Capalbo D, Roma S, Porzio O, Salerno M et al. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Pract.* 2017;23:546-56.
2. Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M, Clemente M, Fernández M. Pubertal growth of 1,453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr (Barc)* 2018;89:144-52.
3. Vignoli G, Novato I, Andrade EM, Das Chagas AJ. Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:2.
4. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001;55:161-71.
5. Labarta JL, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, Ferrández-Longás A. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An Pediatr* 2003;58(Suppl 2):12-34.
6. Kawano A KH, Miyako K. A Retrospective Analysis of the Growth Pattern in Patients with Salt-wasting 21-Hydroxylase Deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014;23(2):27-34.

# Hiperplasia suprarrenal congénita: transición desde endocrinología pediátrica a adultos

Rafael Espino Aguilar

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla*

Frente al antiguo concepto de “transferencia” puramente administrativa, las Sociedades Científicas Internacionales propugnan que la “transición” debe ser un proceso planificado y negociado entre el paciente, la familia y los equipos asistenciales pediátricos y de adultos que permita minimizar su impacto negativo. Es un proceso educativo y terapéutico, no exclusivamente administrativo.

“El objetivo de la transición es asegurar un cuidado médico de alta calidad sin interrupción, mientras el individuo pasa de la adolescencia a la edad adulta. La transición es un proceso dinámico, no un evento, debe ser gradual y multidisciplinar”.

Un número importante de pacientes pediátricos necesitará seguimiento durante la vida adulta. Actualmente, la edad no es el criterio principal de derivación a endocrinología de adultos sino la patología del paciente. La transición es específica para cada persona y aunque idealmente debería ocurrir entre los 18 y 21 años de edad, la mayoría de casos se transfieren antes, dependiendo de cada Comunidad Autónoma y los protocolos establecidos, en su caso. Cualquier proceso de transición a adultos debe estar basado en una adecuada relación con la unidad de adultos siendo la confianza y el trabajo en equipo claves en el momento del tránsito asistencial.

La HSC (201910) corresponde a un grupo de trastornos autosómicos recesivos hereditarios que se originan por una esteroidogénesis defectuosa debida a la deficiencia en uno o varios enzimas de la biosíntesis del cortisol. La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OHD) representa más del 95% de los casos. La HSC clásica tiene una prevalencia estimada de 1 en 15.000 nacimientos, siendo un 75% la forma de pérdida de sal (PS) y un 25% la forma virilizante simple (VS), según el grado de deficiencia de aldosterona. Se estima que 1 de cada 1.000 nacimientos pueden presentar la forma no clásica.

Los problemas de manejo dependen de la edad y el sexo. En la infancia, los objetivos principales del tratamiento médico son prevenir la pérdida salina, lograr una estatura normal y lograr una pubertad normal.

Completado el crecimiento, los objetivos cambian, por lo tanto, el régimen de glucocorticoides (GC) debe reevaluarse. En la edad adulta, los objetivos del tratamiento médico son sustituir el cortisol y, cuando sea necesario, la deficiencia de aldosterona, garantizar la fertilidad y evitar las consecuencias a largo plazo del uso de GC en el hueso, el metabolismo y en riesgo cardiovascular (CV).

De hecho, se ha demostrado que el tratamiento excesivo produce supresión del crecimiento, obesidad y disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Por otro lado, la ausencia de una adecuada supresión androgénica expone al paciente al riesgo de crisis suprarrenal, pubertad precoz, avance de la edad ósea y pérdida de potencial de crecimiento en la infancia, y a crisis suprarrenal e infertilidad en la edad adulta. En esta intervención, hay una ventana terapéutica estrecha a través de la cual se pue-

---

#### Correspondencia:

Rafael Espino Aguilar  
Unidad de Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario de Valme  
Sevilla

den lograr los resultados deseados. Un estudio reciente ha demostrado que en el momento de la transición el estado de salud de los jóvenes con HSC era inferior al ideal, mostrando control bioquímico deficiente, talla final reducida y mayor riesgo CV con un índice de masa corporal elevado y la presión arterial (PA) y la salud reproductiva reducida.

El manejo de la HSC clásica en adolescentes y adultos es especialmente complejo. Problemas específicos de la mujer incluyen alteraciones de la fertilidad y sexualidad; las consecuencias de la cirugía de feminización también son una preocupación importante durante la transición. La cirugía puede incluir clitoroplastia, vaginoplastia y labioplastia. Se han notificado casos de incontinencia urinaria, estenosis vaginal e introito inadecuado, resultado estético deficiente, anorgasmia y relaciones sexuales dolorosas; actualmente siguen siendo temas relevantes. Hasta la fecha, la elección del momento de la cirugía (cirugía temprana o tardía) sigue siendo cuestión de debate.

El período de transición de la atención de salud pediátrica a la de adultos coincide con el momento de la maduración sexual que ocurre durante la adolescencia. Es importante la provisión de educación detallada relacionada con la HSC por parte del endocrino pediátrico al paciente antes de la transferencia a un profesional de adultos. En particular, para las mujeres con HSC, la comprensión de su anatomía genital y la historia quirúrgica es esencial. Una mejor sexualidad, fertilidad y fecundidad dependerá en gran medida de los avances quirúrgicos en la reconstrucción genital, el tratamiento precoz, el cumplimiento optimizado de la terapia, la disponibilidad de apoyo psicológico, la organización de la transición de la atención pediátrica a la atención especializada de adultos, la procuración del control del ciclo menstrual y el bienestar sexual.

Los pacientes masculinos con HSC pueden presentar una función gonadal anómala, problemas de fertilidad y desarrollar tumores testiculares por restos ectópicos de células adrenales (TARTs, por sus siglas en inglés) por lo que se recomienda una evaluación ecográfica sistemática desde la etapa inicial de la pubertad. También se han comunicado problemas de adaptación psicosocial y de bienestar sexual.

De especial interés es la vigilancia de las posibles consecuencias del tratamiento prolongado con GC en cuanto a la repercusión sobre los factores de riesgo CV, DMO y calidad de vida.

El manejo de los adolescentes con HSC presenta desafíos únicos. Los principales objetivos del tratamiento durante el tránsito de la atención pediátrica a la de adultos son permitir un seguimiento a largo

plazo de este proceso crónico para garantizar que el paciente comprenda los problemas del seguimiento en la edad adulta y minimizar las complicaciones a largo plazo de la terapia con GC, mantener la fertilidad y optimizar la calidad de vida además de no perder el seguimiento (Tabla 1). Un estudio reciente en el Reino Unido estimó que el número de pacientes con HSC que asistían a servicios especializados para adultos se encontraba entre el 2 y el 5%. La transición inadecuada a los servicios para adultos se destacó como una posible explicación.

Algunos pacientes con HSC no clásica son diagnosticados durante la infancia con aparición rápida y progresiva de pubarquia / aceleración de la edad ósea o en mujeres adolescentes con hirsutismo. La *Endocrine Society* aconseja interrumpir la terapia, cuando ha sido necesaria, cuando los síntomas se resuelven, y que los hombres adultos no requieren atención endocrina. En cambio, las mujeres adultas pueden presentar hirsutismo, acné y problemas de fertilidad; con frecuencia pueden ser tratadas con éxito con anticonceptivos orales combinados o con un tratamiento antiandrogénico (acetato de ciproterona o espironolactona). La terapia con GC puede estar indicada en mujeres que desean quedar embarazadas; se ha demostrado que previene la infertilidad y los abortos espontáneos recurrentes.

Por último, es esencial genotipar a la pareja de pacientes con HSC no clásica que tienen una mutación grave, para predecir el riesgo de HSC clásica en la descendencia y ofrecer asesoramiento genético. Por lo tanto, la transición de la atención pediátrica a la de adultos también es importante y está justificada en mujeres con HSC no clásica diagnosticada durante la infancia.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias Bibliográficas

1. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A; en representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. En representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. 2017 Feb 1. pii: S1695-4033(16)30339-3. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87:116.e1-116.e10.

Tabla 1. Manejo de pacientes con HSC clásica durante la transición y edad adulta.

Objetivos que deben conocer los pacientes con HSC en transición:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprender que padecen una enfermedad que se hereda genéticamente.</li> <li>• Comprender para que toman los medicamentos y autogestionar las dosis en situaciones de estrés.</li> <li>• Conocer su historia quirúrgica y lo que implica en el sexo femenino.</li> <li>• Conocer la problemática relacionada con la fertilidad y las experiencias sexuales.</li> </ul>
Monitorizar la eficacia de la terapia de reemplazo con GC:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar (8-9 am) 17-OHP, delta 4-androstenediona, testosterona total y SHBG, cada 6-12 m.</li> </ul>
Monitorizar la eficacia de la terapia de reemplazo con mineralocorticoide:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial.</li> <li>• Electrolitos plasmáticos.</li> <li>• Concentración de actividad de renina plasmática (8-9 horas).</li> </ul>
Medir periódicamente o monitorizar en el seguimiento:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso.</li> <li>• Perfil lipídico.</li> <li>• Presión arterial.</li> <li>• Glucemia.</li> <li>• Densidad mineral ósea.</li> </ul>
Evaluación de la función gonadal y fertilidad en el hombre:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía para detectar restos adrenales en el testículo.</li> <li>• Análisis espermático.</li> <li>• Preservación de la fertilidad.</li> <li>• Determinaciones hormonales: LH, FSH, testosterona total.</li> </ul>
Evaluación de la función gonadal y fertilidad en la mujer:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuidados ginecológicos.</li> <li>• Hiperandrogenismo clínico y biológico, ciclo menstrual.</li> <li>• Sexualidad.</li> <li>• Determinaciones hormonales: progesterona, estradiol, FSH.</li> </ul>
Asesoramiento genético
Apoyo psicológico

2. Auchus RJ: The classic and nonclassic congenital adrenal renal hyperplasias. *Endocr Pract* 2015; 21: 383-9.
3. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P: Management of endocrine disease: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017 Apr;176(4):R167-R181. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0888>. Epub 2017 Jan 23.
4. Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP: Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4429-38.
5. Auchus RJ: Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 408: 190-7.
6. Bachelot A, Golmard JL, Dulon J, Dahmoune N, Leban M, Bouvattier C, Cabrol S, Leger J, Polak M, Touraine P: Determining clinical and biological indicators for health outcomes in adult patients with childhood onset of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 175-84.
7. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS: Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 2-11.
8. Reisch N: Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 33-45.

9. Falhammar H, Friesen L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A: Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3520-8.
10. Gleeson H, Davis J, Jones J, O'Shea E, Clayton PE: The challenge of delivering endocrine care and successful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: experience in a single center over 18 years. *Clin Endocrinol* 2013; 78: 23-8.
11. Merke D, Poppas DP: Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 341-52.
12. Wang LC, Poppas DP: Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: what every endocrinologist should know. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 137-44.
13. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, Nordenskjöld A, Frisén L, Nordenström A: Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1425-32.
14. Chihaoui M, Kanoun F, Chaker F, Yazidi M, Bouchrit K, Mizouni H, Feki M, Kharrat M, Slimane H: Testicular adrenal rest tumors in young adult males with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and impact on testicular function. *Andrologia* 2016; 48:45-50.
15. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, Zilio M, De Toni P, Luisetto G, Zaninotto M, Greggio NA, Boscaro M, Scaroni C, Camozzi V: Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 101-6.
16. Bachelot A, Vialon M, Baptiste A, Weaver I, Elie C, Polak M, Touraine P: Impact of transition of life in patients with congenital adrenal hyperplasia diagnosed during childhood. *Endocr Connect* 2017; 6: 422-9.
17. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-60.
18. Godbout A, Weaver I, Malivoir S, Polak M, Touraine P: Transition from pediatric to adult healthcare: counseling of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 247-55.
19. Choi JH, Yoo HW: Management issues of congenital adrenal hyperplasia during the transition from pediatric to adult care. *Korean Journal of Pediatrics* 2017; 60: 31-37.
20. Bachelot A: Transition of Care from Childhood to Adulthood: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrine Development* 2018; 33: 17-33.

# La guía consenso 2018: debate de los aspectos controvertidos

Belén Roldán Martín

*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid*

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva causada en aproximadamente un 95% de los casos por mutaciones en *CYP21A2*, el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa (P450c21).

Después de la publicación en 2010 de la Guía de Práctica Clínica de la *Endocrine Society* sobre HSC por déficit de 21-hidroxilasa se han producido cambios en el manejo de la enfermedad que han llevado a su actualización en 2018<sup>1,2</sup>. La metodología utilizada en ambas versiones se ha basado en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) que permite establecer recomendaciones y sugerencias basadas en la calidad de la evidencia (alta o baja) y la fuerza de la recomendación (fuerte o no). A lo largo del texto, los autores han introducido además consejos y propuestas derivadas de su experiencia en un intento de dar cobertura a temas controvertidos.

La guía de 2018 se articula en 10 epígrafes, siendo los aspectos revisados los citados a continuación:

## 1. Cribado neonatal

Los métodos de cribado deben ser mejorados y utilizar la edad gestacional, además del peso al nacimiento, para interpretar los puntos de corte. La cro-

matografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) ha de ser utilizada como prueba del segundo escalón del cribado. La determinación de los niveles séricos de 17-hidroxiprogesterona continúa siendo el estándar para la confirmación del diagnóstico y se aconseja la realización de un test de ACTH en algunos casos. Se revisa la utilidad de la determinación de los niveles de 21-deoxicortisol para la identificación de portadores y la monitorización del tratamiento.

## 2. Tratamiento prenatal de la HSC

El tratamiento con dexametasona durante la gestación es motivo de preocupación por los datos obtenidos en estudios en humanos y animales. No existe un registro internacional sobre resultados a largo plazo en los sujetos tratados. Aun cuando el diagnóstico prenatal no invasivo del sexo fetal se realiza de forma habitual, se ha publicado un solo estudio para validar la realización del genotipado de HSC y su uso no está disponible de forma rutinaria. La guía incluye protocolos detallados para el manejo de las mujeres adultas, especialmente para las embarazadas.

## 3. Diagnóstico de la HSC

No se han modificado los criterios para el diagnóstico de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa. En los pacientes con valores límites de 17-hidroxiprogesterona se recomienda realizar un perfil suprarrenal completo (17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxi-pregnenolona, dehidroepiandrosterona y androstenediona, determinados mediante LC-MS/MS) tras estimulación con ACTH para así diferenciar el déficit de

---

**Correspondencia:**  
Belén Roldán Martín  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Universidad de Alcalá  
Madrid

21-hidroxilasa de otros defectos enzimáticos, y utilizar ratios de los metabolitos así como su determinación en orina cuando sea necesario. Se sugiere realizar el genotipado de los pacientes con HSC cuando los resultados del test de ACTH no sean concluyentes (p. ej. en pacientes en tratamiento con glucocorticoides) o cuando se quiera realizar consejo genético.

#### 4. Tratamiento de la HSC forma clásica

Se sugiere la utilización de dosis menores de corticoides para el tratamiento de las situaciones de estrés o cirugía menor.

#### 5. Tratamiento de la HSC forma no clásica

Se sugiere tratar con glucocorticoides a los niños diagnosticados a edades muy tempranas y con una rápida progresión de la pubarquia o la edad ósea y a las adolescentes con signos de hiperandrogenismo. Se puede dar la opción de suspender el tratamiento cuando los pacientes alcancen la talla final.

En mujeres adultas con hiperandrogenismo o infertilidad se sugiere el tratamiento con glucocorticoides, aunque este tratamiento aislado no es suficiente para el control del hirsutismo.

#### 6. Manejo a largo plazo de los pacientes con HSC

Se destaca la importancia de realizar una transición adecuada de los pacientes a los servicios de adultos, de dar un consejo genético de acuerdo con la probabilidad de transmitir un alelo grave, de establecer un adecuado consejo sobre fertilidad y utilizar glucocorticoides que no atraviesen la placenta en las mujeres en la etapa previa a una gestación, y de realizar el seguimiento a largo plazo de posibles comorbilidades y complicaciones asociadas a la HSC y su tratamiento. Recomiendan que se apliquen las guías convencionales utilizadas en población general para monitorizar el riesgo cardiovascular en los pacientes con HSC en edad pediátrica y adulta<sup>3</sup>.

#### 7. Cirugía reparadora de la anatomía funcional en pacientes con HSC

A lo largo del tiempo, se han incorporado más decisiones compartidas entre los padres, pacientes, cirujanos, endocrinólogos y servicios de salud mental. Se favorece la creación de grupos de apoyo. Se defiende que la HSC no debe igualarse en su tratamiento y guías clínicas con otros trastornos de la

diferenciación sexual, sean 46,XX o XY. El objetivo ha de ser conservar la funcionalidad de la anatomía y la fertilidad<sup>4</sup>.

#### 8. Terapias experimentales y direcciones futuras

Se revisan nuevas formas para mejorar la liberación de los glucocorticoides, tratamientos con antagonistas de andrógenos (flutamida) o inhibidores de la aromataza (testolactona) e inhibidores de la síntesis (acetato de abiraterona). También se hace referencia a la revisión y metaanálisis sobre talla final que acompaña a la guía publicada en 2010 y se proponen mejoras en la dosificación de los glucocorticoides y mineralocorticoides, así como la necesidad de realizar estudios prospectivos sobre el uso de la hormona de crecimiento y otros fármacos para promover el crecimiento en pacientes con una talla inferior a  $-2.25$  DE<sup>5</sup>. Se revisan los resultados publicados sobre otros fármacos que se han utilizado asociados con la terapia convencional como el NBI-77860 (antagonista selectivo del receptor tipo 1 de la CRH), mitotano (adrenolítico potencialmente teratogénico) y ATR-101 (que comparte mecanismo de acción con el mitotano). Se contraindica la realización de una adrenalectomía bilateral en los pacientes con HSC. Se proponen vías para mejorar la calidad de vida (QOL) de los pacientes con HSC.

#### 9. Salud mental

Se da una gran importancia al seguimiento y mejora de la salud mental de los pacientes y sus familias.

#### 10. Objetivos para la investigación en un futuro

Se destaca la importancia de encontrar, para el cribado neonatal, otros metabolitos además de la 17-hidroxiprogesterona, en determinación aislada o combinada y pruebas genéticas para mejorar la sensibilidad y especificidad de los programas. Se enfatiza la creación de registros nacionales e internacionales y la realización de estudios de seguimiento a largo plazo de los neonatos tratados prenatalmente.

También es necesario demostrar la utilidad de los paneles de esteroides suprarrenales para el diagnóstico de la HSC.

Se requiere la optimización de los tratamientos a través de ensayos prospectivos, definir la utilidad de los nuevos biomarcadores, sobre todo el 21-deoxicortisol, en la monitorización del tratamiento.

Es necesario profundizar en temas relacionados con la fertilidad de las mujeres con HSC formas clásicas y no clásicas, en el manejo a largo plazo de los pacientes, en la cirugía (indicaciones, técnicas y tiempos para su realización).

En relación con salud mental, es preciso desarrollar y validar las herramientas para evaluar la QOL de los pacientes (y sus familias) para facilitar el asesoramiento futuro.

Finalmente, la guía de 2018 se completa con la publicación de dos revisiones sistemáticas y metanálisis encargados por el comité redactor: el primero, sobre morbilidad cardíaca y metabólica asociada a HSC, y el segundo para determinar si (y cuando) los clínicos deberían realizar una cirugía genital<sup>3,4</sup>.

La revisión sobre morbilidad cardiovascular y cardíaca resume 20 estudios observacionales y demuestra un aumento pequeño, pero significativo, de la presión sistólica y diastólica, de la insulinoresistencia, y del grosor de la íntima carotídea en pacientes con HSC en comparación con la población sin HSC<sup>3</sup>. La calidad de la evidencia fue baja por el tipo de estudios incluidos, el riesgo de sesgo y la heterogeneidad. Los estudios además mostraron una mayor prevalencia de hipertensión, hiperlipidemia y diabetes tipo 2 en adultos con HSC en que en el grupo control.

La revisión sobre la cirugía reconstructiva en las mujeres con HSC y genitales ambiguos recoge 29 estudios observacionales que incluyen pacientes en las que se realizó la cirugía a una edad media de 3 años<sup>4</sup>. Se evalúan las técnicas quirúrgicas utilizadas, el nivel de satisfacción de pacientes y cirujanos, y el resultado funcional. La calidad de la evidencia fue baja y con alto riesgo de sesgo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

## Referencias Bibliográficas

1. 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;95:4133-60.
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase defi-

ciency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:4043-88.

3. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, Murad MH. Cardiovascular and metabolic outcomes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4097-103.
4. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4089-96.
5. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4161-72.

## Ventajas e inconvenientes de las distintas opciones correctoras quirúrgicas

María Fanjul, Esther Molina

*Cirugía Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la causa más frecuente de las alteraciones del desarrollo y diferenciación sexual (DSD).

La función adrenal comienza en la 7 semana, y la organogénesis genital en la semana 9. En las niñas con HSC, por la influencia hormonal masculina se desarrolla el crecimiento del clítoris, fusión y escrotalización de labios mayores y migración rostral del orificio perineal uretral y vaginal (seno urogenital). El grado de virilización de los genitales externos es muy variable (Clasificación de Prader), teniendo indicación quirúrgica Prader 3/5.

Desde 1996 el tratamiento quirúrgico de estas niñas en nuestro hospital consiste en realizar una cirugía feminizante de los genitales externos (reducción del falo, plastia de los labios mayores y descenso completo del seno urogenital), si es posible precoz (antes de los 2 años) y en un solo tiempo<sup>(1)</sup>. En la pubertad se realiza una revisión bajo anestesia y posible corrección de estenosis del introito vaginal.

Las pruebas diagnósticas previas a la cirugía son:

- Ecografía pélvica, para valorar anatomía del útero, ovarios y vagina proximal.

- Genitografía, que consiste en introducir contraste desde el orificio único perineal, para conocer la longitud del canal común (seno urogenital) y de la uretra, el tamaño de la vagina y su distancia a periné, y la anatomía de la vejiga.
- Uretrocistoscopia, siendo importante determinar la altura y el tamaño de la desembocadura de la vagina en uretra.

La cirugía es individualizada para cada paciente, debiendo realizar:

- **Reducción del falo** (si >2 cm) La técnica que empleamos consiste en movilizar la piel del falo desde el glande, seccionándola dorsalmente en la línea media, para crear dos colgajos que nos servirán de labios menores; respetar el paquete vasculonervioso que irriga e inerva el glande; extirpar parcialmente los cuerpos cavernosos; y fijar el glande, que a veces también hemos de reducir parcialmente, a la zona de inserción de los cuerpos cavernosos.
- **Apertura de la fusión labioescrotal**, seccionando en la línea media para separar labios mayores, lo que nos permite colocar el clítoris y los dos colgajos obtenidos de la piel del falo.
- Con respecto al **seno urogenital** es muy importante la longitud de la uretra proximal y del canal común, existiendo un amplio espectro: la vagina puede unirse a la uretra cerca del periné (canal común corto), o hacerlo en la uretra proximal (canal común largo).

---

### Correspondencia:

María Fanjul  
maria.fanjul@salud.madrid.org  
Cirugía Pediátrica  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

En función de esto, las opciones quirúrgicas pueden ser:

- Plastia perineal posterior.
- Descenso en bloque del seno urogenital (evitando dejar una uretra muy corta).
- Neovagina de intestino.

La cirugía tiene como objetivos<sup>(2)</sup>:

- Restaurar la anatomía genital para permitir relaciones sexuales.
- Reducir complicaciones urológicas (infecciones, incontinencia).
- Evitar retención de fluidos en cavidad vaginal/uterina.
- Evitar estigmatización por anatomía atípica.
- Permitir desarrollo como individuo y ser social.
- Responder a los deseos paternos de criar a su hija en las mejores condiciones posibles.

Esta patología debe ser manejada en centros de experiencia con equipos multidisciplinares y precisa seguimiento a largo plazo. En la adolescencia estas pacientes requieren una evaluación ginecológica y apoyo psicológico<sup>(3)</sup>.

Analizando nuestra experiencia y los objetivos de la cirugía, la evolución de la sociedad y la legislación, es posible que **en un futuro próximo debemos modificar las técnicas, en especial las irreversibles y los tiempos de la cirugía.**

Existe actualmente un agitado debate sobre las indicaciones quirúrgicas y el momento de las cirugías. En este debate se deben tomar en consideración varios aspectos<sup>(4)</sup>.

1. Éticos: teniendo en cuenta los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía del paciente (consentimiento), mejor interés para el menor y la posibilidad de un futuro abierto.
2. Psicosociales: facilitando el desarrollo psicosocial y sexual.
3. Médicos: evitar las complicaciones derivadas de la virilización facilitando la función.

La moratoria a la cirugía precoz para incluir a los pacientes en la toma de decisiones en las alteraciones de la diferenciación sexual se planteó por primera vez hace en 1998 pero no es hasta hace un lustro

que empieza a tener impacto en el manejo de estas patologías. Se considera que el límite de tiempo para plantear la cirugía (si se decide hacerla) es la edad de la menarquia, pero **¿son los problemas derivados de postponer la cirugía menos lesivos que aquellos consecuencia de la cirugía precoz?**<sup>(5)</sup>

Ante la falta de evidencia se están desarrollando estudios que evalúan el efecto de la cirugía diferida y que comparan los resultados psicológicos con y sin cirugía durante el crecimiento<sup>(6,7)</sup>.

Además del debate generado dentro de la comunidad médica, recientemente se ha producido un marcado aumento de las iniciativas de los gobiernos y organismos conexos para desarrollar marcos éticos y jurídicos para la atención de la salud<sup>(8)</sup>. Organizaciones como Naciones Unidas (2013), El Consejo de Europa (2015) y Human Right Watch (2017) entre otras hacen un llamamiento a la moratoria de la genitoplastia en menores de edad. En Madrid, (B.O.C.M. 2016, núm 98, art.15): *El sistema sanitario público de Madrid velará por la erradicación de las prácticas de modificación genital en bebés recién nacidos atendiendo únicamente a criterios quirúrgicos y en un momento en el que se desconoce cuál es la identidad real de la persona.*

Varias sociedades médicas y organizaciones de pacientes se muestran contrarias a estos posicionamientos desde este tipo de organizaciones ya que consideran que deben ser los padres, pacientes y profesionales, y no los legisladores, los que deberían tomar decisiones medicas informadas para los niños con HSC.

Estas cuestiones y controversias (cirugía precoz vs diferirla hasta que el individuo pueda tomar sus propias decisiones) ya aparecen reflejadas en las nuevas guías de manejo de DSD pero, **¿es la HSC una DSD?** Incluir a la HSC dentro de este grupo de patologías resta importancia a los problemas médicos relacionados con la insuficiencia suprarrenal. La mayoría de las pacientes y familiares no se identifican con el término DSD a pesar de no haberlo oído nunca y creen que usarlo tiene un efecto negativo<sup>(9)</sup>.

Por tanto, en las pacientes femeninas con HSC debería valorarse la posibilidad de ser excluidas de este grupo, lo que simplificaría enormemente la toma de decisiones.

**Las recomendaciones de manejo de la guía de HSC de 2018 son**<sup>(10)</sup>:

- Informar a los padres sobre las distintas opciones quirúrgicas, incluido diferir la cirugía hasta que el niño sea mayor y considerar la opción de renunciar a la misma.

- Considerar la cirugía temprana para reparar el seno urogenital en las pacientes femeninas severamente virilizadas.
- En las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita para las que se elige la cirugía, sugerir de elección la movilización urogenital y, cuando se decide, la clitoroplastia con preservación neurovascular para la clitoromegalia severa.

## Conclusión

Actualmente no hay suficiente información ni evidencia acerca del impacto personal, parental y social de realizar una cirugía precoz vs retrasar la cirugía. Por tanto no hay suficiente información para apoyar retrasar la cirugía, pero sí para ofrecerla como una opción, informando de los pros y contras.

Las guías endocrinas y quirúrgicas actuales todavía recomiendan una reparación temprana en una sola etapa tras el consentimiento informado (explicando de todas las opciones, incluida la no quirúrgica) de los padres o tutores.

El futuro ideal sería conseguir un cambio en la sociedad más que cambiar el individuo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

## Referencias Bibliográficas

1. Piaggio LA. Congenital Adrenal Hyperplasia: Review from a Surgeon's Perspective in the Beginning of the Twenty-First Century. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;1:1-7. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2013.00050>.
2. Mouriquand, PDE, Gorduza DB, Gay GL, Meyer-Bahlburg HFL, Bake, L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *Journal of Pediatric Urology*. 2016;12(3):139-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.04.001>.
3. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017;165:137-144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.021>.
4. Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GHG, Thyen U. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 2010;169(6):671-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-009-1086-x>.
5. Jesus LE. Feminizing genitoplasties: Where are we now? *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14(5): 407-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.03.020>.
6. Bougnères P, Bouvattier C, Cartigny M, Michala L. Deferring surgical treatment of ambiguous genitalia into adolescence in girls with 21-hydroxylase deficiency: a feasibility study. *Int J Pediatric Endocrinol*. 2017;2017(1): 3-7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-016-0040-8>.
7. Harris RM, Chan YM. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. *Cur Opin Endocrinol Diab Obesity*. 2019;26(1):49-53. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000460>.
8. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Witchel S. Global disorders of sex development update since 2006: Perceptions, approach and care. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 85(3): 158-180. doi: <https://doi.org/10.1159/000442975>.
9. Lin-Su K, Lekarev O, Poppas DP, Vogiatzi MG. Congenital adrenal hyperplasia patient perception of 'disorders of sex development' nomenclature. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015; 2015(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-015-0004-4>.
10. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society\* clinical practice guideline. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018; 103. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>.

# Actualización en el tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

J.I. Labarta Aizpún<sup>1</sup>, B. Puga González<sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>1</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>1</sup>,  
M. Vara Callau<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>2</sup>Centro "Andrea Prader". Gobierno de Aragón. Zaragoza

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol y todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo. El déficit de 21 hidroxilasa es la forma más frecuente de HSC ya que supone el 95% de los casos. Presenta dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17-OH progesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en 11-desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona) y del acúmulo de 17OHP, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos. Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en dos formas: a) clásicas (pérdida salina y virilizante simple) y, b) no clásicas (sintomática y oligosintomática). La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15.000 y de las formas no clásicas de 1/1.000, si bien existen variaciones geográficas importantes<sup>(1,2)</sup>.

La forma clásica implica la existencia de un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer (estadios de Prader) que puede oscilar

entre una hipertrofia de clítoris hasta un grado máximo que puede determinar la asignación de sexo incorrecta como varón. En la forma pérdida salina (PS), que es la expresión más severa de la enfermedad, existe un déficit de importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. En la forma clásica virilizante simple la afectación enzimática no es tan severa como en la forma PS y hay un mínimo de actividad enzimática residual que determina que la síntesis de aldosterona y de cortisol no estén tan severamente alterados, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados, pero sí una virilización prenatal. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños, y aquellas niñas con una virilización leve, suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz.

## Objetivos y protocolo de actuación

El tratamiento prenatal tiene como objetivo reducir la virilización del feto 46,XX afecto de HSC forma severa y la estigmatización que ello supone y evitar la necesidad de una cirugía correctora de los genitales<sup>(1,3)</sup>. El protocolo de diagnóstico y tratamiento prenatal se plantea en el feto que presenta riesgo documentado de padecer una forma clásica (grave) de enfermedad; es decir cuando ambos progenitores son portadores de mutaciones severas y/o

### Correspondencia:

J.I. Labarta Aizpún  
Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría  
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet  
Zaragoza

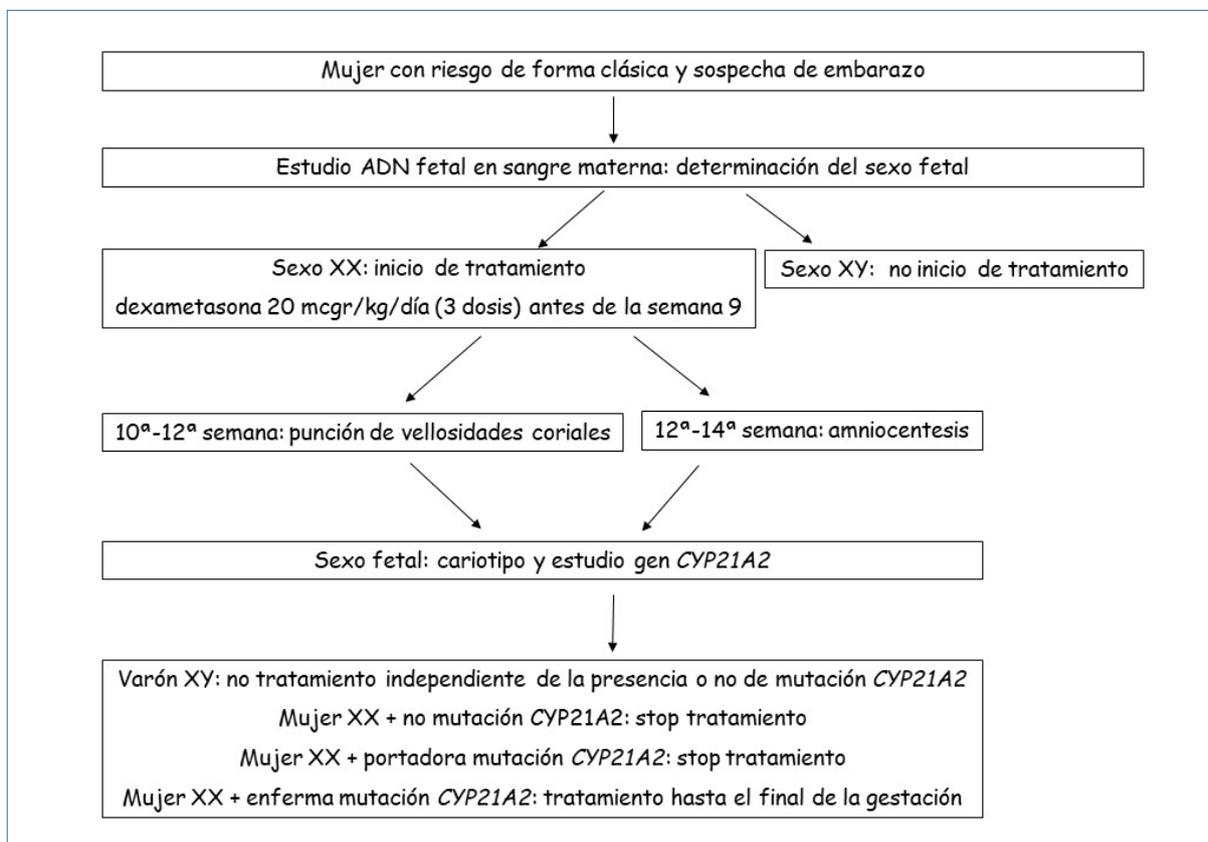
existe un antecedente de un miembro diagnosticado de forma clásica en la familia<sup>(2,4)</sup>. Es necesario realizar un estudio completo familiar antes de programar un embarazo y tener el caso índice caracterizado genéticamente. En la **figura 1** se presenta el algoritmo del diagnóstico y tratamiento prenatal del déficit clásico de 21 hidroxilasa. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en las familias con riesgo de déficit de 11β-hidroxilasa ya que un feto hembra puede presentar una severa virilización.

En las gestaciones con riesgo de tener un feto afecto de HSC virilizante se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante, previniendo la virilización genital del feto mujer afecta (riesgo de 1/8 en cada embarazo) y evitando la cirugía correctora<sup>(6-7)</sup>. El tratamiento se basa en la administración de dexametasona antes de la semana 7ª de gestación (< semana 9ª de amenorrea), a una dosis de 20 µg/kg/día, dividido preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/día. Para garantizar la eficacia del tratamiento se debe administrar antes de que se inicie la diferenciación de los genitales externos. A diferencia de la hidrocortisona la dexametasona cruza la placenta ya que no es metabolizada de manera significativa por la 11β-hidro-

xiesteroide deshidrogenasa placentaria. El tratamiento debe ir acompañado siempre de un diagnóstico prenatal (sexo y genética molecular *CYP21A2*) que se realiza habitualmente a partir de ADN extraído de las vellosidades coriales (10-12 semana) o de amniocitos (12-15 semana). Si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no es afecta (es sana o portadora), se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad; únicamente se continúa el tratamiento hasta el final de la gestación cuando es una mujer y afecta (XX y genotipo confirmativo). El inconveniente de la punción de vellosidades coriales frente a la amniocentesis es un mayor riesgo de muerte fetal.

Debido a que la probabilidad de ser un feto femenino afecto es de 1 entre 8, siete de cada ocho gestaciones serán innecesariamente tratadas durante al menos varias semanas con dexametasona antes de que el sexo y el diagnóstico genético se conozcan. Esta aproximación probabilística del tratamiento hace que algunos autores planteen dudas de la relación riesgo/beneficio ya que no todos los fetos expuestos se benefician del tratamiento<sup>(8,9)</sup>. En actualidad se están haciendo avances en el diagnóstico prenatal no invasivo de manera que el diagnóstico prenatal no dependa de una amniocentesis o punción de las vellosidades coriales y se pueda realizar

**Figura 1.** Algoritmo del diagnóstico y tratamiento prenatal en el déficit de 21-OH forma clásica.



un tratamiento únicamente dirigido a las fetos-mujer afectas<sup>(10-12)</sup>. En la actualidad y con objeto de reducir la exposición innecesaria a fetos no afectados se realiza la detección del sexo en ADN fetal de sangre materna a partir de la semana 6ª; si el gen SRY es positivo indica sexo fetal masculino (no se inicia tratamiento) y si es negativo el feto es femenino (se inicia tratamiento y se debe repetirse la prueba en la semana 10ª momento en que la prueba alcanza una sensibilidad del 100%). El diagnóstico genético molecular (*CYP21A2*) en ADN fetal de sangre materna antes de la semana 9ª es posible por técnicas de secuenciación masiva de los haplotipos del probando, padres y feto, pero no está disponible en nuestro medio a nivel asistencial. El tratamiento está considerado como experimental y se aconseja un seguimiento estrecho por un equipo especializado, explicando los riesgos y beneficios y con el consentimiento informado de la madre. El diagnóstico genético preimplantacional puede ser una opción, pero no está disponible en todos los centros.

## Resultados y seguridad

El estudio de la literatura demuestra la eficacia del tratamiento al reducir significativamente la virilización<sup>(3,13,14)</sup>. El primer caso tratado fue realizado en 1978 por Forest *et al.*<sup>(15)</sup>. Las series más amplias provienen del grupo de New *et al.* y muestran que el grado de virilización de Prader en las mujeres tratadas prenatalmente fue significativamente inferior a las no tratadas (0,96 vs 3,7, respectivamente). Un meta análisis reciente reporta una reducción significativa de la virilización prenatal<sup>(16)</sup>. Aproximadamente, el 80-85% de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o mínimamente virilizados. Sin embargo, se han descrito fallos en los resultados del tratamiento en pacientes afectas que han precisado reconstrucción quirúrgica y que han sido atribuidos a un inicio tardío, a interrupción del tratamiento en mitad de la gestación, a incumplimiento terapéutico o a dosis subóptimas, pero en algunos casos no se ha encontrado una explicación al fallo terapéutico. La probabilidad de presentar una ambigüedad genital severa está claramente reducida en las que han recibido tratamiento prenatal respecto a sus hermanas no tratadas y a las niñas afectas con el mismo genotipo. En algunos casos, se ha observado que es más fácil conseguir una frenación postnatal adecuada de los andrógenos suprarrenales si las pacientes han recibido tratamiento prenatal.

La secreción endógena de cortisol fetal en el primer trimestre de la gestación es mucho más baja que la del niño y adulto y se plantean dudas sobre la acción fisiopatológica del tratamiento con dexametasona a una dosis farmacológica de adulto que supone casi 60 veces las necesidades del feto<sup>(1,9)</sup>. La

producción fetal normal de cortisol es muy inferior a la de niños y adultos; en muestras obtenidas durante fetoscopia, se obtienen niveles de cortisol en la vena umbilical de 20 nmol/L (0,72 mg/dL) a las 16-20 semanas de gestación. El tratamiento con dosis farmacológicas de un corticoide potente y de larga acción como la dexametasona podría alterar la fisiología fetal. Los riesgos potenciales que han sido descritos son hipertrofia cardíaca septal, anomalías de cierre del paladar, hidrometrocolpos e hidrocefalia<sup>(9,17,18)</sup>. Además, se desconocen los efectos en el desarrollo fetal de la retirada brusca de la dexametasona. En un 2% o menos de las gestaciones tratadas se ha observado retraso de crecimiento intrauterino y muerte fetal inexplicada, pero esta frecuencia es similar a la que ocurre en la población general. Estudios de seguimiento postnatal indican un crecimiento normal, pre y postnatal, y no se han observado mayor prevalencia de malformaciones y/o de muertes fetales y/o abortos. Se discute si la dosis podría ser reducida y modificar los protocolos de manera que se limitara la exposición de la dexametasona al periodo de diferenciación genital y/o disminuir la dosis en la segunda mitad de la gestación. Existe grupos que proponen una modificación del protocolo para limitar el tiempo de exposición<sup>(19,20)</sup>.

El riesgo de trastornos importantes en el feto humano parece ser bajo, comparado con las complicaciones observadas en un modelo animal de exposición intraútero a dosis altas de glucocorticoides (paladar hendido, retraso de crecimiento intrauterino y/o muerte). Estudios en animales de experimentación expuestos a dosis altas de dexametasona intraútero han descrito un efecto teratogénico<sup>(9)</sup>. En crías de ratas gestantes tratadas con dexametasona, se observó un peso al nacer 14% inferior al de los controles y aparición de hipertensión a los 6 meses de vida, que es la edad que se corresponde con la etapa adulta del ser humano. Se ha descrito que la administración de dexametasona a ratas gestantes hacia la mitad-final de la gestación altera los niveles de los factores de transcripción necesarios para el desarrollo del cerebro fetal. Igualmente se han descrito efectos adversos a nivel cerebral en relación con la memoria, modificaciones del eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal, paladar hendido, degeneración placentaria y retraso de crecimiento intrauterino. Los estudios en animales no son extrapolables al ser humano por motivos de farmacodinamia y de diferente sensibilidad de los receptores periféricos.

En los últimos años mucho se ha escrito sobre el posible efecto de la dexametasona administrada prenatalmente y el desarrollo neurocognitivo y de la personalidad<sup>(21)</sup>. En general no se han encontrado diferencias en el desarrollo intelectual entre la población tratada y no tratada. Trautman *et al.*<sup>(22)</sup> encuentran que la población tratada presenta una mayor timidez y mayor grado de dificultades sociales

que la población control; un estudio posterior por el mismo grupo no encuentra diferencias en el área cognitiva, desarrollo psicomotor y relaciones sociales<sup>(23,24)</sup>. El estudio sueco de Hirvikoski *et al.*<sup>(25)</sup> no encuentra diferencias en la inteligencia ni en la memoria a corto y largo plazo, pero es el primero en indicar que los niños no afectados expuestos presentan resultados inferiores a los controles en los test de memoria de trabajo verbal, más ansiedad y peor autoevaluación en el rendimiento escolar. Es importante destacar las limitaciones y las dificultades que presentan este tipo de pruebas y la dificultad de su valoración. Este mismo grupo, mediante entrevistas a los padres, encuentra que los casos tratados son más sociables que los controles sin diferencias significativas en los índices de psicopatología, rendimiento escolar o de trastornos adaptativos y de conducta<sup>(26)</sup>. Wallensteen *et al.*<sup>(27)</sup> indica que los sujetos no afectados expuestos no presentan diferencias en relación a problemas comportamiento, psicopatología, ansiedad social, adaptación social o de rendimiento escolar y que las niñas no afectas expuestas a dexametasona puntúan inferior en medidas inteligencia verbal y no verbal y en tareas de memoria verbal<sup>(28)</sup>. Más recientemente Karlsson *et al.* al analizar en la edad adulta a estas niñas expuestas y no afectas no encuentran diferencias significativas en el área cognitiva y de la psicopatología y reportan una mejora en la puntuación de la memoria verbal cuando estos casos son seguidos longitudinalmente y concluyen que el tratamiento no se acompaña en un déficit neuropsicológico ni de mayor índices de ansiedad, depresión o de rasgos de autismo y finalmente sugieren que los déficits encontrados en las funciones de ejecución durante la infancia tienden a mejorar con el tiempo<sup>(21)</sup>. Un meta análisis no ha encontrado diferencias significativas en los resultados neuropsicológicos al comparar la población expuesta y no expuesta a dexametasona<sup>(16)</sup>.

La incidencia de complicaciones maternas ocurre en alrededor del 10% de los caso<sup>(4,9,13)</sup>. Al evaluar los datos es importante ver la correlación entre los efectos adversos y la duración del tratamiento; todos los grupos encuentran mayor incidencia de efectos adversos en las gestantes tratadas durante toda la gestación, como signos cushingoides, ganancia excesiva de peso, estrías, hipertensión o hiperglucemia, en relación a las tratadas menos tiempo, si bien los síntomas suelen desaparecer al retirar el tratamiento. Con la disminución gradual de la dosis de dexametasona al final de la gestación se puede disminuir la incidencia de efectos secundarios maternos, aunque todavía no se dispone de datos que avalen la eficacia de esta pauta. Aquellas gestantes que reciben tratamiento durante un periodo corto presentan en un 10-20% alguno de los siguientes síntomas: edema, alteraciones gastrointestinales, cambios de humor, acné e hirsutismo. En

general se puede decir que el tratamiento es bien tolerado y no se evidencian mayor incidencia de complicaciones mayores tipo diabetes gestacional y/o hipertensión asociadas al uso de la dexametasona y los efectos son transitorios. Recientemente se ha demostrado que la nanoencapsulación de la dexametasona permite aumentar la biodisponibilidad al feto disminuyendo así los efectos adversos maternos.

A pesar de que la relación riesgo / beneficio es ampliamente positiva al prevenir la virilización de la niña afecta, el tratamiento supone exponer innecesariamente a 7 de cada 8 fetos en riesgo (todos los varones y 3 fetos femeninos no afectados)<sup>(29)</sup>. Existe un riesgo potencial de afectación a nivel del SNC, si bien los resultados no son consistentes ni uniformes y ello ha motivado que determinadas sociedades científicas hayan discontinuado el uso de este tratamiento<sup>(29)</sup>. Las guías de consenso internacionales recomiendan que el tratamiento prenatal con dexametasona sea considerado como un tratamiento experimental y se realice únicamente tras consentimiento informado, en centros de referencia con experiencia en el seguimiento multidisciplinar a largo plazo de este tipo de pacientes<sup>(1,2,4)</sup>.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias Bibliográficas

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hiperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-88.
2. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87:116.e1-116.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.002>.
3. New M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States Experience. *Endocr Metab Clin North Am* 2001; 30: 1-14.
4. Clemente León MC, Puga González B, Campos Martorell A, Yeste Fernández D. Tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (suppl 1): 26-9. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.456>.

5. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hiperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-7.
6. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hiperplasia: the controversial role of antenatal dexamethasone. *Austr N Zeal J Obstet Gynecol* 2016; 56: 225-32.
7. McCann-Crosby B, Placencia FX, Adeyemi-Fowode O, et al. Challenges in prenatal treatment with dexamethasone. *Pediatr Endocrinol Rev* 2018; 16: 186-93.
8. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hiperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2004 Nov;151 Suppl 3:U63-9. doi:<https://doi.org/10.1530/eje.0.151u063>.
9. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hiperplasia should not be done. *Best Pract Clin Res Endocrinol Metab* 2015; 29: 469-83.
10. Yau M, Khattab N, New MI. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hiperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2016; 45: 267-81.
11. Khattab A, Yuen T, Sun L, Yau M, Barhan A, Zaidi M, Lo YMD, New M. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hiperplasia. *Endocr Dev* 2016; 30: 37-41.
12. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hiperplasia using cell-free DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): E1022-30. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1118>. Epub 2014 Feb 28.
13. Lajic S, Nordenstrom A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev* 2011; 20: 96-105.
14. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hiperplasia. *Endocr Dev*. 2008;13: 82-98.
15. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hiperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984; 105: 799-803.
16. Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G. Prenatal treatment use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hiperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(4): 436-44.
17. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: e1-7.
18. Rijk Y, Van Alfen-Van der Velden J, Claahsen-Van der Grinten HL. Prenatal treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hiperplasia and orofacial cleft: a case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017; 15: 21-5.
19. Tardy-Guidollet V, Mensassa R, Costa JM. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hiperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1180-8.
20. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Congenital adrenal hiperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R167-R181.
21. Karlsson L, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment in the context of at risk CAH pregnancies: long-term behavioral and cognitive outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 91: 68-74.
22. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI. Effects of prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioural development of young children: results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 439-49.
23. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hiperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 610-4.
24. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hiperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 103-10.
25. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hiperplasia treated prenatally with dexa-

- methasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 542-8.
26. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Lajic S. Long-term follow up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 309-16.
27. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Evaluation of behavioural problems after prenatal dexamethasone treatment in swedish adolescents at risk of CAH. *Horm Behav* 2016; 85: 5-11.
28. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3838-46.
29. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen EM, Lajic S. Prenatal treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1881-3.

# Asociación española de pacientes HSC: iniciativas y necesidades

M<sup>a</sup> Dolores Pujante Navarro

*Presidenta. Asociación Nacional de HSC (AEHSC). Aljucer, Murcia*

Esta asociación se constituye sin ánimo de lucro, inscrita en el registro de Asociaciones en febrero de 2007 en Murcia de ámbito autonómico. En el año 2013 se constituye a nivel nacional, inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones con el nº 604722. Nuestro objetivo es el de aunar los esfuerzos e iniciativas de familias y profesionales médicos en aras de mejorar la vida de pacientes afectados por este trastorno.

Pretendemos que la iniciativa actual de un pequeño grupo de familiares se vaya acrecentando con la aportación de aquellos que nos vayan conociendo y se unan a nuestro proyecto. Posibilitando crear grupos de apoyo a familias y pacientes de nuestro país, que les permitan disponer de información adecuada ante un nuevo diagnóstico y obtener fuerza a través de experiencias compartidas e historias personales.

## Nuestros proyectos

### 1. Alerta médica en servicio de Urgencias

Consideramos que es necesario la existencia de una alerta médica para que cuando un paciente con HSC acuda a un servicio de Urgencias pueda

---

#### Correspondencia:

M<sup>a</sup> Dolores Pujante Navarro  
Presidenta  
Asociación Nacional de HSC (AEHSC),  
Aljucer, Murcia

ser identificado, teniendo el profesional que le atiende toda la información sobre las medidas de actuación, sobre todo, en la forma clásica. Fue presentada esta petición a la Consejería de Sanidad en la Comunidad de Murcia. En febrero de 2019 nos contestaron que ya estaba el proyecto en marcha y se había hecho extensivo a otras patologías.

### 2. Continuidad en Urgencias Infantiles para pacientes que han cumplido los 12 años y continúan su seguimiento médico en el endocrinológico infantil

Fue solicitada a la Consejería de Sanidad en la Comunidad Autónoma de Murcia, siendo su respuesta que ya habían sido informados los centros para que hicieran la inclusión de esta petición junto con los casos de otras patologías que son admitidas hasta los 14 años.

### 3. Inclusión de la HSC en el Cribado Neonatal

Tras exponer las causas por las que consideramos necesario esta inclusión tanto al Ministerio de Sanidad como a todas las Comunidades Autónomas, las respuestas fueron unánimes por parte de las CCAA que se incluiría cuando el Ministerio lo solicitara, a excepción de la CA de Murcia que nos comunicó que sería incluida para los presupuestos de 2018. Sin éxito hasta la fecha.

El Ministerio nos contestó que tras haber solicitado un estudio sobre el Cribado Neonatal sobre la HSC,

habían considerado su no inclusión por no cumplir con los requisitos económicos para ello. No obstante, volverían a retomar este tema.

#### 4. Acceso a medicamentos

Algunos medicamentos son beneficiosos para trastornos que se pueden presentar en la HSC, como es el caso de la Hormona de Crecimiento, a la que no tenemos acceso por no estar dentro del protocolo. Aun habiendo suficiente bibliografía y ensayos clínicos (EEUU) que apoyan el uso de este medicamento en la HSC. Incluso se está administrando de forma privada, siendo una exclusión para aquellas familias que no tienen poder adquisitivo para afrontar este gasto.

#### 5. Nuevos formatos de HIDROCORTISONA

Formatos con dosis pequeñas para niñ@s, que estén registrados por la Agencia Española del Medicamento, pudiendo ofrecer fiabilidad en las dosis, fecha de caducidad, intolerancias con otros medicamentos o alimentos.

#### 6. Inclusión en el listado de enfermedades graves endocrinas para el cuidado de un menor

Siendo una de las recomendaciones por parte de los especialistas a los niñ@s con HSC forma clásica que no asistan a guarderías o escuelas infantiles en los primeros años de vida, no siendo posible para los padres/tutores poder conciliar la vida profesional con la personal. En mayo de 2019 se consiguió que abriera esta lista, pudiendo tener la posibilidad de acceder con el informe del especialista, y así solicitar la reducción de jornada por cuidado de un menor sin afectar a la cotización.

#### 7. Poner en marcha en los Hospitales un “Equipo Multidisciplinar”

Equipo que valore a los pacientes con HSC. Solicitamos la figura del psicólogo (experto en el tema) para ayudar a los padres a afrontar la situación. El seguimiento a los niñ@s desde sus primeros años y de esta manera llevar un acompañamiento para los obstáculos que pudieran aparecer en la adolescencia o en la edad adulta.

#### 8. Necesidad de CSUR

Es importante que podamos tener un hospital de referencia, tanto para poder saber con números reales las personas que existen con esta patología y en

sus diferentes grados (“**un REGISTRO**”). Esta necesidad es primordial para que los especialistas puedan hacer estudios y llegar a conclusiones fiables.

#### 9. Redes Europeas

Al tratarse de un problema minoritario es necesario el contacto con Europa y no podemos formar parte si no tenemos CSUR.

#### 10. Unificación de Criterios para la valoración en Discapacidad en todo el Territorio Nacional

Actualmente se valora en cada CCAA de forma diferente, no pudiendo tener acceso a los beneficios que estas valoraciones implican. Ejemplo “prioridad para entrar a guarderías y colegios que tienen enfermería para poder administrar la medicación, teniéndose que desplazar los padres a los centros en horario de medicación. Esto supone un problema laboral para los padres.

#### 11. “INVESTIGACIÓN” en Terapia Génica, “INVESTIGACIÓN” en Células Madre

#### 12. Reuniones Psicosociales

Actualmente los miembros de la Asociación realizamos encuentros lúdicos cada dos años. Estas reuniones pretenden trabajar, a través de Psicólogos y Sociólogos expertos, las dificultades personales a las que se enfrentan tanto los pacientes como familiares. Han sido muy enriquecedoras, nos llenan de ganas para seguir adelante y nos muestran las herramientas para poder ayudar y ayudarnos. Las enfocamos de forma distinta diferenciando a los asistentes en grupos de trabajo, es decir, distintos grupos para niñ@s, adult@s y familiares. Nos encantaría que los profesionales se implicaran en este tipo de actos ya que las experiencias y vivencias que aportamos, nos hacen ver otros puntos de vista y ponernos en el lugar del otro.

En definitiva, **tratamos que las personas que tienen HSC tengan los mismos derechos y beneficios que cualquier otra patología no minoritaria.**

#### Propuestas para el grupo de trabajo en HSC

- Reuniones anuales Asociación HSC y Grupo de Trabajo. Necesitamos tener un equipo médico que nos oriente y cotejar nuestra información sobre temas específicos que tanto nos preocupan.

- Proponemos que se abran líneas de investigación en temas que tienen que ver con HSC.
- Queremos ofrecernos como una herramienta de la que los profesionales pueden apoyarse para conseguir objetivos conjuntos.

### **Agradecimientos**

Aprovechamos para Agradecer al Equipo de Trabajo de HSC de la SEEP su labor y apoyo en todos los temas que a largo de nuestra existencia hemos planteado.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.