

21

FARMACOTERAPIA ENDOCRINOLÓGICA

Beatriz Sánchez Lerma, Ana Benito Reyes, Casilda Ortega de la Cruz

Hipocrecimiento	422	Hipotiroidismo adquirido	436
Introducción	422	Introducción	436
Causas	423	Tratamiento farmacológico	437
Tratamiento farmacológico: hormona del crecimiento	425	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica en el hipotiroidismo	437
Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica	428	Hiperplasia suprarrenal congénita	438
Diabetes mellitus tipo 1 en la infancia y adolescencia	428	Introducción	438
Introducción	428	Etiología	438
Epidemiología	429	Formas clínicas	438
Etiopatogenia	429	Epidemiología	438
Clínica	430	Clínica	439
Tratamiento farmacológico: insulino terapia	430	Tratamiento farmacológico	439
Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica	434	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica	440
Hipotiroidismo congénito	435	Bibliografía	440
Introducción	435		
Clasificación	435		
Epidemiología	435		
Etiología	435		
Diagnóstico	435		
Tratamiento farmacológico	436		

Existen múltiples patologías del sistema endocrino que se manifiestan desde edades precoces, a veces incluso de forma congénita. Este capítulo se centra, por su relevancia en la edad pediátrica, en el déficit de crecimiento (hipocrecimiento), la diabetes tipo I, el hipotiroidismo y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

HIPOCRECIMIENTO

Introducción

El crecimiento longitudinal es un proceso biológico complejo en el que intervienen tanto factores endógenos (genéticos, hormonales y metabólicos) como exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales). La importancia relativa de cada grupo es difícil de medir, pero se estima que en la talla adulta los factores endógenos pueden influir entre un 50 y un 80% (1).

La progresión pondoestatural a lo largo del crecimiento presenta sucesivamente unos valores que configuran para cada edad cronológica la zona de normalidad. La distribución de estos valores se realiza según una campana de Gauss, es decir, se trata de una distribución normal, típica de variables sobre las que influyen de manera aleatoria varios factores. La talla de un niño en cada momento del desarrollo admite una variabilidad, existiendo un valor promedio (media o mediana) que resulta el más probable para esa edad. La amplitud de la campana la determina la desviación típica o estándar (DE). Hasta una separación de ± 2 DE se considera que un valor se encuentra dentro de la normalidad (2).

El hipocrecimiento se define como una condición en la que el niño presenta una talla inferior a 2 DE de la talla media para su edad, sexo y grupo de población de referencia.

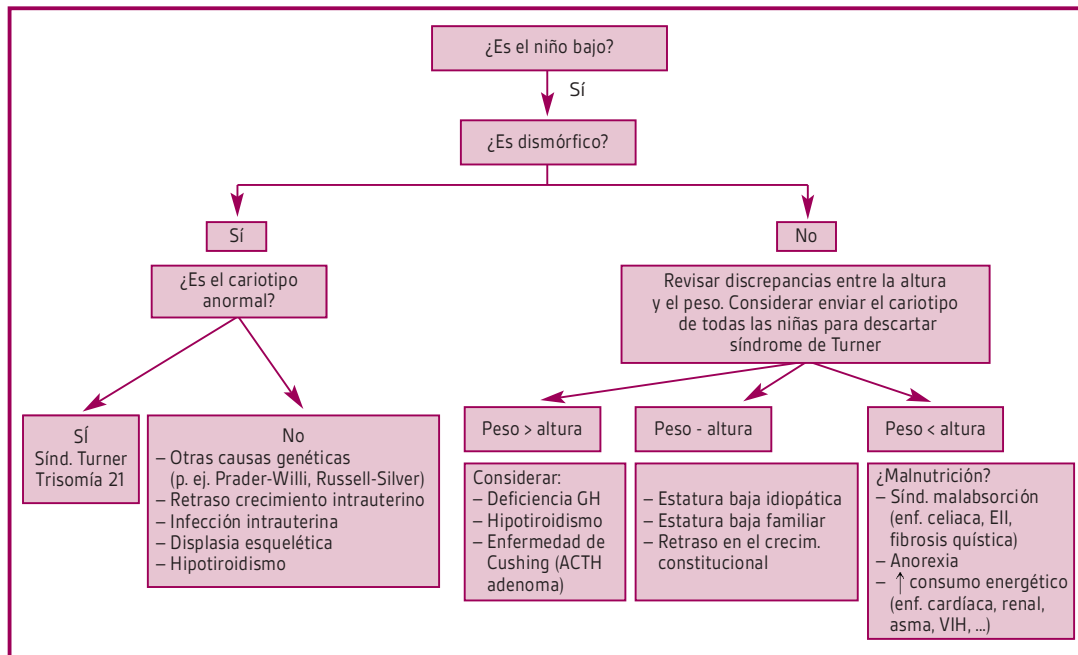


Figura 1. *Criterios diagnósticos del hipocrecimiento (3)*

Causas

Las alteraciones del crecimiento pueden clasificarse en primarias o secundarias según su localización. Las primeras las suele ocasionar un defecto intrínseco del hueso o tejido conectivo de origen prenatal o genético y se manifiestan a menudo como rasgos dismórficos. Las secundarias tienen que ver con enfermedades no relacionadas con el tejido óseo o conectivo, como alteraciones hormonales, renales, etc. (1). Es importante diferenciar un retraso en el crecimiento constitucional y la estatura baja familiar de otras causas patológicas de baja estatura. Las posibles causas de hipocrecimiento se recogen en la figura 1.

La mayor parte de los niños que acuden a la consulta de Endocrinología Pediátrica presentan una talla baja sin causa conocida o "talla baja idiopática" (TBI) (1). El diagnóstico se realiza por exclusión y además deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Talla al nacimiento normal para su edad gestacional.

- Sin evidencia de alteraciones endocrinológicas, enfermedades crónicas ni trastornos psiquiátricos.
- Alimentación correcta.
- Velocidad de crecimiento normal o enlentecida.

Entre las posibles causas de la TBI están la disminución de la secreción endógena de hormona del crecimiento (HC), alteraciones en la molécula o una menor sensibilidad de sus receptores (1).

La HC o somatropina se sintetiza en condiciones normales en la adenohipófisis, concretamente en las células somatotropas. Sus receptores se hallan principalmente en el hígado, pero también en múltiples células del organismo. Entre sus efectos están una potente acción anabólica y promotora del crecimiento, así como un efecto diabético cuando se encuentra en exceso. Posee un patrón de secreción pulsátil con picos que

se dan fundamentalmente en la fase profunda del sueño, aunque también durante las horas de vigilia, pero con menor intensidad. Este patrón de secreción de 24 horas es el resultado de la interacción de unos factores (sueño, ejercicio, vigilia, alimentación, etc.) que inducen o inhiben la producción de hormonas hipotalámicas, neurotransmisores y neuropéptidos (2).

Aparte del déficit de HC, otras condiciones patológicas, como hipotiroidismo, malabsorción o enfermedades crónicas (insuficiencia renal y cardíaca, etc.), pueden explicar las discordancias entre el peso y la altura del niño.

En otros casos, la apariencia dismórfica del paciente puede orientar definitivamente el diagnóstico hacia un trastorno del crecimiento por causa genética, como en el síndrome de Turner (ST) o el síndrome de Prader-Willi (SPW).

El ST es un trastorno cromosómico que se caracteriza por monosomía total o parcial del cromosoma X y unos rasgos fenotípicos característicos (talla baja, disgenesia gonadal con infantilismo sexual, implantación baja del cabello, aumento de pliegues de la piel, sobre todo en cuello, etc.). Su prevalencia está alrededor de 1/2.000 nacidos vivos fenotípicamente niñas (4). La mayoría de los fetos con cariotipo 45,X no llega a término y suele dar lugar a un aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo (5). En la infancia es característica la presentación de un soplo cardíaco, motivo por el cual toda niña con talla corta que presenta esta alteración cardíaca debe considerarse para el diagnóstico diferencial de ST. Durante la adolescencia son frecuentes el retraso o la detención de la pubertad, con escaso desarrollo mamario y amenorrea primaria. No obstante, algunas mujeres con ST tienen menarquia. En las mujeres adultas suele manifestarse como infertilidad o alteraciones en la menstruación.

La presencia de hipocrecimiento en el ST puede deberse a la haploinsuficiencia o ausencia

de genes presentes en el cromosoma X, por lo que estas pacientes son candidatas al tratamiento con HC. Además suele prescribirse tratamiento estrogénico sustitutivo para la disgenesia gonadal con el fin de estimular el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el inicio de la pubertad (4, 5).

El SPW es una enfermedad genética que se caracteriza por la ausencia física o funcional de genes que se expresan sólo a partir del cromosoma 15 paterno y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno (6). Parece que estos genes están implicados en la síntesis de proteínas importantes para el desarrollo del SNC y su ausencia provoca disfunción hipotalámica. Su incidencia aproximada es de 1/15.000 nacidos vivos (7). No existen diferencias por sexo o raza.

En cuanto a sus manifestaciones clínicas, se caracteriza por una hipotonía grave en el período neonatal que dificulta la alimentación; posteriormente el niño presenta hiperfagia, que resulta en obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, retraso mental e hipogonadismo. Aproximadamente el 90% de los pacientes con SPW presenta talla baja. El mayor retardo del crecimiento se produce en la época puberal, ya que en este momento se añade el factor agravante del hipogonadismo, que hace que el desarrollo puberal no aparezca de forma espontánea o lo haga muy tardíamente. Por otro lado, la composición corporal también se encuentra alterada, con un incremento notable de masa grasa junto con una disminución de la masa muscular. La combinación de retardo de crecimiento, composición corporal anormal y disfunción hipotalámica en el SPW sugiere la existencia de un déficit de HC. Esta hipótesis se ve refrendada por la efectividad de la HC en estos pacientes, tanto en términos de incremento de talla como de disminución del índice de masa corporal (7).

Por otro lado, el crecimiento intrauterino retardado (CIR) tiene como resultado un déficit pon-

doestatural en el recién nacido que, si bien en la mayoría de los casos se resuelve en los primeros meses de vida extrauterina, en otros aislados permanece y se traduce en hipoprecimiento en la etapa infantil. Un recién nacido se clasifica como afecto de CIR después de compararlo con los estándares auxológicos adecuados para su sexo y edad gestacional (también se les denomina "pequeños para la edad gestacional"). La incidencia es difícil de evaluar, ya que la definición resulta poco precisa y depende de muchos factores fácilmente modificables, pero aproximadamente estaría en el 3-4% de la población (8). Las causas que pueden producir un CIR se clasifican en:

- Causas fetales: cromosopatías, síndromes polimalformativos, deficiencias genéticas hormonales y displasias esqueléticas.
- Causas maternas: hipertensión arterial crónica, eclampsia, ingesta de alcohol, tabaco y medicamentos (inmunosupresores), enfermedades sistémicas graves y talla baja materna.
- Causas placentarias: anomalías en la vascularización, fibromas, metrorragias recidivantes y anomalías cromosómicas placentarias.

El tratamiento con HC se ha mostrado efectivo para inducir la recuperación (*catch-up*) de crecimiento, que se traduce en una evidente mejoría de la talla final (8).

Finalmente, los niños con insuficiencia renal crónica suelen mostrar un retraso en el crecimiento, que se presenta precozmente y conduce a un alto porcentaje de pacientes a una talla final muy por debajo de la zona de normalidad. También la patología del crecimiento puede persistir en el niño trasplantado, sobre todo por el empleo de los corticoides como terapéutica antirrechazo y la menor funcionalidad del órgano sometido a trasplante (9).

Entre los factores patogénicos que determinan un retardo del crecimiento se encuentran (9):

- Malnutrición calórico-proteica: la anorexia en estos niños suele ser habitual. Por otra parte, se recomienda una dieta baja en proteínas, ya que la ingesta elevada puede producir sobrecarga de fosfatos y productos de la degradación proteica, con elevación de urea en la sangre y daño renal directo.
- Trastornos hidroelectrolíticos: la acidosis crónica debida a una tubulopatía proximal (pérdida de bicarbonato), distal (alteración de la excreción de hidrogeniones) o secundaria a la retención de radicales ácidos por la insuficiencia renal existente constituye una importante etiología. Este fenómeno provoca elevación de la secreción de la paratohormona por las pérdidas urinarias de calcio y también interfiere en la actividad del cartílago en crecimiento, en la mineralización y maduración ósea y en la síntesis y maduración del colágeno.
- Osteodistrofia: puede ser motivo de enanismo renal cuando se trata de enfermos que llevan tiempo en insuficiencia renal y no han recibido tratamiento preventivo adecuado.

Tratamiento farmacológico: hormona del crecimiento

La importancia de la glándula pituitaria en el crecimiento se reconoció por primera vez en 1886, cuando se relacionaron los signos y síntomas de acromegalia con tumores pituitarios. En cualquier caso, la presencia de una hormona promotora del crecimiento en la hipófisis no se demostró hasta 1909, cuando en experimentos con animales se evidenció que el crecimiento se retardaba en ausencia de dicha glándula (10). Inicialmente, los científicos trataron de utilizar en clínica una preparación de HC extraída a partir de hipófisis procedentes de cadáveres. Algunos de los problemas que surgieron con estas preparaciones fueron:

- Presencia de otras hormonas hipofisarias como impurezas.
- Generación de anticuerpos capaces de inhibir el efecto.

INDICACIÓN	DOSIS	ESPECIALIDADES CON ESTA INDICACIÓN EN ESPAÑA
Déficit clásico de HC	0,025-0,035 mg/kg/día Obesos: 0,7-1 mg/m ² sup. corporal/día	Genotonorm®, Humatrope®, Norditropin®, Nutropin®, Omnitrope®, Saizen® y Zomacton®
Síndrome de Turner	1,4 mg/m ² sup. corporal/día	
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050 mg/kg/día o 1,4 mg/m ² sup. corporal/día	
Síndrome de Prader-Willi	1 mg/m ² sup. corporal/día (máx. 2,7 mg/día)	Genotonorm®, Omnitrope®
Crecimiento intrauterino retardado	0,035-0,067 mg/kg/día (no se recomienda sobrepasar 0,050 mg/kg/día)	Genotonorm®, Humatrope®, Norditropin®, Omnitrope® y Saizen®
Déficit de crecimiento por alteración del gen SHOX	0,045-0,050 mg/kg/día	Humatrope®

Tabla 1. *Indicaciones y posología de las especialidades de hormona del crecimiento*

Los métodos de extracción y purificación se fueron perfeccionando, de manera que para principios de la década de los 80 ya se había obtenido una preparación de HC de origen pituitario capaz de ser efectiva y muy poco antigénica, pero con los defectos de todo producto biológico: escasez de materia prima y posibilidad de transmisión de alguna enfermedad. De hecho, en 1985 apareció el primer caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en un adulto estadounidense que había sido tratado con esta preparación.

La aplicación de la tecnología del ADN recombinante para la obtención de HC supuso un gran avance, ya que permitió asegurar la producción ilimitada de un medicamento de alta pureza, en lotes reproducibles y con mejor perfil de seguridad (menor capacidad inmunogénica y ausencia de agentes infecciosos transmisibles).

ACCIONES FISIOLÓGICAS

La HC estimula el crecimiento del cartílago y el hueso. Además, afecta a muchos procesos metabólicos que tienen lugar en las células somáticas. Sin embargo, su efecto no se distribuye

de la misma forma entre los distintos compartimentos. Así, el contenido proteico corporal aumenta, disminuye la grasa corporal y existe una movilización de ácidos grasos libres desde los compartimentos periféricos hacia el hígado y el plasma. La actividad lipogénica de la insulina es antagonizada por la HC (10).

EFICACIA DEL TRATAMIENTO

La HC ha demostrado ser muy efectiva en niños si se administra a edades precoces; sin embargo, en algunos adolescentes puede que no se obtenga la respuesta deseada debido a que pueden presentar cierre parcial de las epífisis óseas. Cuando se da el cierre completo, el tratamiento con HC deja de ser efectivo.

Entre los factores que pueden ayudar a predecir la respuesta a la HC se encuentran (10):

- Sexo (los varones crecen más).
- Edad de inicio del tratamiento (a mayor edad, menos crecimiento).
- Inicio de la pubertad (cuanto más tarde, mayor crecimiento).
- Edad al final del crecimiento (cuanto mayor, mayor crecimiento).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN ESPAÑA

En la actualidad las indicaciones de la HC oficialmente aprobadas son las siguientes (11):

1. Niños con talla baja patológica secundaria a:

- Déficit clásico de HC.
- ST.
- Insuficiencia renal crónica en niños en el período prepuberal.
- SPW.
- CIR.
- Deficiencia del crecimiento por alteración del gen SHOX.

2. Tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia marcada de HC.

POSOLOGÍA

La dosis de HC ha de calcularse individualmente para cada paciente y normalmente en niños se realiza basándose en su peso o superficie corporal. En la tabla 1 se muestran los rangos posológicos oficialmente autorizados en España para cada indicación (11), así como las especialidades disponibles en cada caso.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

La obtención de HC recombinante ha marcado un antes y un después en la seguridad de este fármaco al eliminar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Sin embargo, los nuevos preparados de HC siguen presentando algunos inconvenientes, entre ellos la generación de anticuerpos, si bien en menor grado que los primeros preparados de origen extractivo, y sin efecto neutralizante de la acción de la HC.

El uso de la HC en pacientes deficitarios de esta hormona parece seguro a juzgar por la experiencia acumulada en todos estos años (12), pero para el resto de las nuevas indicaciones no se puede aseverar lo mismo, dado que el inicio de su empleo se remonta a tan sólo un par de décadas (ST) o menos (SPW y CIR), lo que conlleva la necesidad de seguimiento sobre su seguridad a corto, medio y largo plazo.

En este sentido, existen varios estudios farmacoepidemiológicos importantes, entre ellos el KIGS (13), iniciado en 1987 y que recopila datos de más de 56.000 pacientes pediátricos de Europa, Asia y Australia tratados con HC, lo que representa 173.000 años de experiencia; o el NCGS (14), iniciado en 1985 en EE. UU. y que acumula unos 50.000 niños (171.000 años de seguimiento).

Se distinguen dos tipos de efectos adversos en función del horizonte temporal en el que suelen aparecer (12):

1. Efectos adversos a corto plazo:

- Reacciones locales en la zona de inyección.
- Cefalea e hipertensión craneal benigna.
- Problemas ortopédicos (escoliosis y desplazamiento de la cabeza del fémur).
- Intolerancia a la glucosa y diabetes.
- Alteración de las hormonas tiroideas.

2. Efectos adversos a largo plazo: la terapia con HC se considera un tratamiento crónico, por lo que es importante seguir los posibles efectos adversos a largo plazo, tanto de niños que dejan el tratamiento al llegar a adultos como de los que al ser deficitarios de esta hormona deben continuarlo (12). La posible aparición de neoplasias a largo plazo se ha relacionado con el tratamiento con HC dada su actividad estimulante del crecimiento y la proliferación celular. Los datos procedentes del estudio KIGS indican que no existe una incidencia incrementada en pacientes sin riesgo (1,33; IC 95%: 0,8-2) pero sí en pacientes con factores de riesgo (19; IC 95%: 12,9-27). Entre los posibles factores de riesgo parece encontrarse haber sufrido una leucemia previa, como se demostró en otro estudio importante que analizó la presentación de recidivas y segundos tumores en niños supervivientes de cáncer y tratados con HC (15).

A finales de 2010 la Agencia Europea de Medicamentos ha iniciado un procedimiento de revisión de la seguridad de la somatropina tras conocer los resultados preliminares de un estudio epidemiológico en Francia que sugerían mayor índice de mortalidad en adultos tratados con HC durante su infancia respecto al de la población general (16). A buen seguro, los resultados de este estudio contribuirán a aumentar el conocimiento de la seguridad de la HC a largo plazo.

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

La utilización de HC en España está sometida a unos criterios de uso racional que ha establecido el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de su Comité Asesor para la HC (11). A su vez, existen Comités autonómicos que, siguiendo las directrices del Ministerio, evalúan el inicio de los nuevos tratamientos, así como su continuación. Por tanto, para que un niño inicie el tratamiento debe cumplir todos los criterios auxológicos y analíticos para cada indicación. Así mismo, ha de cumplimentar el protocolo de empleo y remitirlo al Comité junto con las gráficas de crecimiento y el consentimiento informado. A la luz de todos estos datos el Comité decide si un paciente es candidato a iniciar tratamiento con HC y lo autoriza durante un tiempo limitado (normalmente 6 meses o 1 año). Posteriormente de forma periódica se envía el protocolo de seguimiento al Comité con los datos auxológicos y analíticos actualizados, a fin de que valore la continuación del tratamiento o su eventual suspensión.

Son criterios de suspensión:

- Velocidad de crecimiento anual inferior a 2 cm.
- Edad ósea adulta.
- Efectos adversos graves relacionados con la HC (escoliosis, diabetes, etc.).
- Patologías graves concomitantes (enfermedad sistémica grave, proceso tumoral activo, etc.).
- Incumplimiento del tratamiento.

En este sentido, hay que indicar la importancia de la atención farmacéutica en la adherencia al tratamiento. Las características de la administración (inyecciones subcutáneas diarias en régimen ambulatorio) hacen que en ocasiones sea difícil mantener un buen cumplimiento. Algunos preparados comerciales ya incluyen sistemas de monitorización del tratamiento que facilitan al profesional sanitario la evaluación del cumplimiento. No obstante, resulta indispensable una buena información antes y durante el tratamiento, para la cual, aparte del material educativo que suelen suministrar los laboratorios, el farmacéutico debe aplicar diferentes estrategias de educación sanitaria, como la entrevista al paciente o la información oral y escrita, con especial hincapié en los aspectos técnicos (conservación, manipulación, etc.) y de seguridad del tratamiento.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Bajo dicha denominación se engloba un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica consecuencia de una deficiencia en la secreción de la insulina, de la acción periférica de la insulina o de ambas. Si bien se afecta el metabolismo de todos los principios inmediatos, el mal control metabólico y el desarrollo de complicaciones a largo plazo se relacionan principalmente con la hiperglucemia mantenida (17, 18).

Los criterios diagnósticos se basan en la determinación de la glucemia en el plasma venoso. Habitualmente se hace por la mañana tras un período de ayunas superior a 8 horas. En la actualidad se considera que un paciente tiene DM si presenta repetidamente una glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl o a 200 mg/dl en cualquier otro momento del día. Una única determinación anormal en una persona, por lo demás asintomática, no permite efectuar el diagnóstico pero es suficiente en caso de que haya síntomas clásicos (poliuria, polidipsia y

pérdida de peso). Otro criterio diagnóstico es la glucemia a las 2 horas en la prueba de sobrecarga oral a la glucosa igual o superior a 200 mg/dl, pero no es una prueba rutinaria en niños y adolescentes. La determinación de la hemoglobina glicada se utiliza habitualmente para valorar el grado de control metabólico en pacientes diabéticos ya diagnosticados y en tratamiento. Su medida no se recomienda para el diagnóstico, aunque algunos estudios han demostrado su utilidad para este fin (17, 19).

La clasificación etiológica de la DM comprende cuatro grandes grupos (20):

- DM tipo 1, por destrucción de células β de los islotes pancreáticos; se subdivide a su vez en tipo 1A, autoinmunitaria, y tipo 1B, idiopática.
- DM tipo 2, relacionada con una menor sensibilidad a la insulina y, más tardíamente, con un descenso en la producción de insulina.
- Otros tipos específicos de diabetes, como alteraciones genéticas de la función de las células β (diabetes MODY y mitocondrial), o alteraciones genéticas de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), endocrinopatías (síndrome de Cushing, acromegalia e hipertiroidismo), inducidas por fármacos o sustancias químicas (glucocorticoides, tiazidas, pentamidina, agonistas β -adrenérgicos, ácido nicotínico, hormonas tiroideas, etc.), infecciones (rubéola congénita y citomegalovirus), formas infrecuentes mediadas por alteraciones inmunológicas u otros síndromes genéticos (aparición de diabetes en el síndrome de Down, el SPW, el síndrome de Klinefelter, el ST, el síndrome de Wolfram, ataxia de Friedrich, corea de Huntington, distrofia miotónica y porfiria).
- Diabetes gestacional.

Epidemiología

La DM tipo 1 es la endocrinopatía más frecuente en el niño, y en la infancia y adolescencia,

una de las primeras causas de enfermedad crónica. Su incidencia anual en España está en torno a 11 casos/100.000 niños de 0-14 años (19).

A escala mundial existen grandes variaciones geográficas en cuanto a la frecuencia. Se ha señalado una incidencia elevada en los países escandinavos, intermedia en los centroeuropeos y baja en los próximos al Ecuador. Estas cifras son las mismas para ambos sexos y la máxima incidencia se observa en el momento de la pubertad, aunque parece registrarse un incremento de la incidencia en los primeros 5 años de vida (17, 19). Este fenómeno sugiere el papel, aún mal conocido, de los factores de riesgo perinatales, que intervendrían muy precozmente en la vida. Así, la edad materna elevada, la preeclampsia, la dificultad respiratoria neonatal, las infecciones neonatales y las isoimmunizaciones antieritrocitarias durante el embarazo se relacionan positivamente con la aparición de la DM tipo 1 (17).

Etiopatogenia

La DM tipo 1A es una enfermedad autoinmune en la que uno o más estímulos ambientales desencadenan en ciertas personas genéticamente predispuestas una reacción autoinmunitaria que destruye selectiva y progresivamente las células β pancreáticas, productoras de insulina, durante meses o años a lo largo de un período preclínico denominado "prediabetes". Cuando más del 80% de células β se ha destruido se inicia la fase de diabetes clínica, caracterizada por una grave deficiencia de insulina y que precisa tratamiento indefinido con insulina para prevenir la cetosis y mantener la vida del paciente (17, 18).

Aunque la destrucción autoinmunitaria está esencialmente mediada por linfocitos T, la aparición de la enfermedad la indica la presencia de uno o varios anticuerpos circulantes, que pueden identificarse desde el principio mediante marcadores inmunológicos (17).

Las personas con riesgo de DM tipo 1 presentan diferentes marcadores genéticos. Se ha

propuesto un número elevado de regiones cromosómicas que albergan los genes de sensibilidad de la diabetes; la región de susceptibilidad número uno localizada en el brazo corto del cromosoma 6 es la de mayor importancia. Se ha estimado que en los parientes de primer grado de un niño diabético el riesgo de diabetes es aproximadamente del 6% frente a un 0,2% en la población general (17-19).

En el niño la destrucción selectiva de las células β secretoras de insulina es un fenómeno más rápidamente progresivo que en el adulto; probablemente se produce en unos meses, como sugiere la intensidad de la respuesta inmunitaria humoral a los diferentes antígenos de la célula β . Se conocen mal el efecto y la naturaleza del factor o factores desencadenantes. Entre estos factores se han implicado principalmente los enterovirus y la albúmina bovina. Entre otros implicados estarían las infecciones por coxsakievirus y citomegalovirus y la introducción precoz de la leche de vaca en la alimentación del lactante. La leche materna y los suplementos de vitaminas son fuentes importantes de antioxidantes y, en teoría, pueden reducir la concentración de radicales libres y, por tanto, el riesgo de la lesión de las células β (17, 19).

Clínica

Generalmente la DM tipo 1 en niños es una enfermedad de comienzo relativamente agudo. Más del 80% de los pacientes afectados presenta una historia clínica de menos de 3 semanas de evolución y en ocasiones inferior a 1 semana. En el resto de los casos la historia clínica puede ser más prolongada, con síntomas intermitentes o moderados de meses o años de duración (17).

El cuadro clínico es muy constante y los síntomas iniciales son poliuria, polidipsia y pérdida de peso. La poliuria se manifiesta habitualmente con nicturia o enuresis nocturna o ambas en un niño que antes controlaba sus esfínteres. Se produce cuando la hiperglucemia supera el dintel renal para la glucosa (generalmente de

180 mg/dl) y aparece glucosa en la orina. La poliuria produce un incremento de la osmolaridad plasmática que estimula el centro de la sed y produce polidipsia. La polifagia, muy frecuente en la diabetes del adulto, suele faltar en el niño, donde la anorexia es frecuente debido a la existencia de cetosis. La pérdida de peso se debe fundamentalmente a la existencia de glucosuria y al incremento de la lipólisis. Otros síntomas que se pueden presentar son dolor abdominal, astenia, disminución del rendimiento escolar, alteraciones del comportamiento, trastornos de la visión, cefaleas y ansiedad. Si la enfermedad no se trata adecuadamente, en una fase posterior podrán apreciarse síntomas de deshidratación y cetoacidosis, polipnea, vómitos y progresivamente depresión del SNC, que puede llegar a la somnolencia y el coma; ésta es la forma cetoacidótica que, con diversos grados de gravedad, representa entre el 10 y el 30% de los casos al inicio de la diabetes (17, 19) y se asocia a una mortalidad del 0,5-3% y a un mayor riesgo de secuelas neurológicas, relacionadas sobre todo con la aparición de edema cerebral (18).

Tratamiento farmacológico: insulino terapia

Los pilares básicos del tratamiento lo constituyen una alimentación y un ejercicio adaptados junto con una correcta insulino terapia y educación diabetológica a fin de lograr un desarrollo físico y psíquico normal, ausencia de complicaciones agudas, como hipoglucemias graves y episodios de descompensación cetoacidóticos, y evitar la aparición de complicaciones crónicas micro- y macrovasculares (18).

La administración subcutánea de insulina constituye la base principal terapéutica de la diabetes tipo 1. El objetivo del tratamiento insulínico es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena.

En los últimos 20 años se han llevado a cabo importantes cambios en el tratamiento insulínico. La insulina humana producida por recombinación de ADN está siendo desplazada por

CLASE/NOMBRE	INICIO	MÁXIMO EFECTO	DURACIÓN
Análogos de acción rápida			
Lispro	15 min	60 min	2-3 horas
Aspártico	15 min	60 min	2-3 horas
Glulisina	15 min	60 min	2-3 horas
Insulina regular	30-60 min	2-4 horas	4-6 horas
Insulina de acción intermedia			
Insulina NPH	30-60 min	4-6 horas	8-16 horas
Análogos de acción prolongada			
Glargina	90 min	Poco pico	20-24 horas
Detemir	90-120 min	Poco pico	12-20 horas

Tabla 2. Características de las principales insulinas utilizadas en niños (21, 22)

nuevos análogos sintéticos que poseen el mismo poder hipoglucemiante sin aumentar su capacidad inmunógena y un perfil farmacocinético más fisiológico. Existen análogos de acción rápida (AAR) y prolongada (AAP). La combinación de ambos permite imitar mejor el perfil de secreción fisiológica de la insulina con menor riesgo de hipoglucemia y se adapta mejor al estilo de vida de un niño o un adolescente. Los avances en los aparatos de infusión continua de insulina también han contribuido a mejorar su liberación subcutánea (21).

Se distinguen varios tipos de insulinas de acuerdo con sus propiedades farmacocinéticas. Las características de sus perfiles de acción se recogen en la tabla 2, aunque hay que tener en cuenta que existe variabilidad de acción intere intraindividual y es dependiente de dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y ejercicio físico, por lo que se requieren un control y un ajuste periódicos para alcanzar las metas propuestas (21).

INSULINA REGULAR

Se obtiene tras un proceso de cristalización de la insulina en medio ácido. Se puede usar asociada a la insulina de acción intermedia o a un AAP como bolo preingestión. Para este propósito debe inyectarse unos 20-30 minutos antes de la comida y hay que ingerir cierta cantidad de hidratos de carbono tras 2-3 horas de su

administración para evitar las hipoglucemias tardías. Está indicada también para el tratamiento por vía intravenosa de la cetoacidosis diabética.

La insulina rápida regular (Humulina Regular® y Actrapid®) no imita la secreción fisiológica de la insulina. Su inicio de acción es tardío, con un pico importante y una duración prolongada (21).

ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA

Presentan cambios de ciertos aminoácidos en su estructura. El primer AAR comercializado fue la insulina lispro (Humalog®), le siguió la insulina aspart (Novorapid®) y el último comercializado en España es la insulina glulisina (Apidra®), aunque de momento está indicada únicamente para niños mayores de 6 años (21).

Estos análogos presentan unas ventajas frente a la insulina regular humana: inicio de acción más rápido que permite su administración inmediatamente antes, durante o incluso después de las comidas (importante para la mejora de la calidad de vida), mejor control glucémico posprandial (suelen ser de elección para sistemas de infusores continuos) y menor riesgo de hipoglucemias, en especial nocturnas, debido a una rápida disminución de su concentración en el suero. Como inconvenientes están: mayor coste, posibilidad de necesitar

un incremento de dosis o del número de inyecciones de insulina basal y que su seguridad y sus beneficios a largo plazo no están totalmente establecidos (18, 21, 23).

INSULINAS DE ACCIÓN INTERMEDIA

Son NPH (Humulina NPH®, Insulatard NPH®) y NPL (Humalog basal®). Se obtienen tras la adición de protamina a la molécula de insulina. La insulina NPH se ha empleado mucho en el régimen basal/bolo en combinación con AAR o con insulina regular. Tiene un perfil de acción eficaz inferior a 16 horas, lo que hace que deba administrarse varias veces al día. A este problema se le añade una gran variabilidad de absorción, así como la existencia de un pico de acción pronunciado que incrementa el riesgo de hipoglucemias tardías, especialmente durante la noche, y obliga a establecer unos horarios de comida más rigurosos (21). La insulina NPL (lisproprotamina) presenta un perfil de actividad muy similar al de la insulina NPH.

ANÁLOGOS DE ACCIÓN PROLONGADA

Se han sintetizado con la idea de conseguir una concentración de insulina basal sin picos. La modificación del punto isoeléctrico de la insulina o la potenciación de su unión a proteínas (albúmina) a través de la adición de ácidos grasos a la molécula de insulina permite una lenta liberalización desde el tejido celular subcutáneo en el que se depositan (21).

El primer AAP comercializado en España fue la insulina glargina (Lantus®) y posteriormente la insulina detemir (Levemir®). Ambas presentan ventajas frente a la insulina de acción intermedia, NPH (clásicamente la más empleada en niños y adolescentes): menor variabilidad de acción inter- e intraindividual gracias a una farmacocinética más estable, administración 1-2 veces/día (generalmente dos veces en pediatría por las bajas dosis utilizadas), mejor control de la glucemia plasmática en ayunas, disminución del riesgo de hipoglucemias nocturnas y menor ganancia de peso (referida al detemir). En cuanto a los inconvenientes: no se pueden mezclar en la misma jeringa con

otras insulinas (se necesitan dos inyecciones), más dolor en el lugar de inyección (referida a la glargina), no están aprobadas para su uso en menores de 6 años (puede considerarse con el correspondiente consentimiento informado) y su seguridad y su beneficio a largo plazo no se han establecido totalmente (18, 21, 23).

ESQUEMAS DE ADMINISTRACIÓN: PAUTAS Y DOSIS

En la persona no diabética hay una sincronía estrecha entre los niveles plasmáticos de insulina y de glucosa entre comidas y durante la noche (secreción basal) y en respuesta a la ingesta de alimentos (secreción prandial). Asimismo, en relación con el ejercicio existe una disminución en la secreción. Este comportamiento de la insulina endógena debe tenerse presente para programar la terapia sustitutiva (21).

La actuación frente a la DM en el niño se divide en dos fases: una fase inicial de insulino terapia y otra de tratamiento a largo plazo.

Generalmente en el primer día de tratamiento, cuando sólo existe hiperglucemia y glucosuria sin cetonuria, la cantidad necesaria de insulina para llegar a la compensación metabólica suele ser escasa, alrededor de 0,5 UI/kg/día (repartido en 4-6 dosis), debido a que se mantiene la sensibilidad a esta hormona. La existencia añadida de cetosis, aún sin cetoacidosis, expresa cierta resistencia a la insulina y se pueden necesitar hasta 1,5 UI/kg/día (21). El tratamiento puede iniciarse con insulina regular o AAR (equipotentes desde un punto de vista molar pero con distinta farmacocinética). Tras 24-48 horas de la insulinización se calcula la cantidad de insulina requerida en las primeras 24-36 horas y posteriormente se repartirá en un 40-60% como insulina basal y el resto como insulina rápida (18). Estas dosis se ajustarán según los valores de las glucemias capilares preprandiales y posprandiales. Si en el momento del diagnóstico el niño presenta cetoacidosis, especialmente si es intensa, las necesidades de insulina serán elevadas, incluso superiores a 2 UI/kg/día administradas por vía i.v. continua (21).

	GLUCEMIAS PREPRANDIALES	GLUCEMIAS ANTES DE ACOSTARSE
Menores de 6 años	100-180 mg/dl	110-200 mg/dl
Niños de 6-12 años	90-180 mg/dl	100-180 mg/dl
Adolescentes de 13-19 años	90-130 mg/dl	90-150 mg/dl

Tabla 3. *Glucemias apropiadas preprandiales y antes de acostarse en niños y adolescentes (22)*

En cuanto al tratamiento a largo plazo, existen multitud de regímenes de insulino terapia subcutánea pero en la actualidad el de elección es el basal/bolos. Los requerimientos basales de insulina a lo largo de las 24 horas se cubren preferentemente con análogos de insulina de acción prolongada. Las elevaciones preprandiales de la glucemia se tratan con bolos de insulina de acción rápida, generalmente AAR, para cubrir las diferentes comidas a lo largo del día, según las características y circunstancias del paciente (18). Aunque este régimen proporciona mayor flexibilidad horaria, hay que tener en cuenta que supone mayor número de administraciones de insulina (como mínimo cuatro) e incremento en la monitorización de la glucosa.

La insulina glargina es la más usada en pacientes pediátricos. Se recomienda una administración al día, generalmente al irse a la cama, aunque si aparecen hipoglucemias nocturnas que no sean por exceso de dosis se puede administrar en el desayuno o en la comida. Si no se consiguen las glucemias basales deseadas puede repartirse en 2 veces/día (22). Cuando se cambia de una pauta con insulina NPH a insulina glargina la dosis inicial de ésta debe ser del 80% de las unidades aportadas como insulina NPH (18). La pauta con insulina detemir se suele iniciar con 2 dosis/día. Las hipoglucemias nocturnas y las graves parecen ser menores cuando se utiliza ésta como insulino terapia basal. Al cambiar de insulina NPH a detemir la dosis inicial se calcula igual a las unidades aportadas como insulina NPH (18).

Un ajuste apropiado de la dosis de insulina es imprescindible para conseguir los objetivos glucémicos, especialmente en la edad pediátri-

ca, durante la cual los requerimientos hormonales varían con el crecimiento, la pubertad, los cambios de actividad e ingesta y las enfermedades intercurrentes. En general las necesidades de insulina en el niño oscilan entre 0,5 y 1 UI/kg/día. Los menores de 5 años usualmente requieren menores dosis y durante la pubertad, al existir cierta resistencia a la insulina, atribuida parcialmente al aumento de GH, se incrementan hasta 1,5 UI/kg/día (21).

Los objetivos glucémicos óptimos los estableció la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (año 2000), aunque después los han revisado la American Diabetes Association (ADA) y otras sociedades científicas. Estos objetivos se recogen en la tabla 3.

La realización diaria de glucemias capilares preprandiales y posprandiales y nocturnas resulta imprescindible. Se aconseja una media de 5-6 controles/día (18). Los incrementos de dosis correctoras deben ser aproximadamente del 10% y esperar 2-3 días para valorar el efecto, salvo casos de hipoglucemia grave, que precisan cambios más rápidos (18, 21).

La corrección de hiperglucemias accidentales debe hacerse con AAR. Puede emplearse para ello el cociente: glucemia actual – glucemia ideal/índice de sensibilidad (equivale a 1800/dosis total de insulina al día) (18, 21).

El tratamiento con bombas de infusión subcutánea continua de insulina se está incrementando entre la población pediátrica. Supone una alternativa para pacientes motivados que no logran un buen control glucémico con otras pautas de insulino terapia, en caso de hipoglu-

cemias graves recurrentes, ante un importante fenómeno del alba o incluso para mejorar la calidad de vida de pacientes con 6 o más dosis/día (18, 22). Se trata de un sistema abierto que se programa para liberar insulina (preferentemente AAR) de forma continua en el tejido celular subcutáneo según las necesidades basales de cada momento y permite, mediante activación instantánea, la administración de bolos de insulina para cubrir las comidas y corregir las hiperglucemias. Aporta mayor flexibilidad horaria, cálculos más precisos de la dosis de insulina, menor tendencia a la hipoglucemia y la posibilidad de conocer las cantidades de insulina administradas en cualquier momento del día. Como inconveniente presentan mayores costes y cierto aumento de riesgo de cetoacidosis e infecciones. En niños pequeños se precisa la supervisión continua de un adulto (21).

En general el tratamiento con insulina no está exento de complicaciones, algunas bien conocidas, como las crisis hipoglucémicas por sobredosificación de insulina o cetoacidosis diabética, complicación precoz más frecuente y grave de la diabetes infantil, donde la glucemia supera los 300 mg/dl, los cuerpos cetónicos en el suero son superiores a 3 mmol/l y existe acidosis con pH menor a 7,3 y/o bicarbonato menor de 15 mEq/l. Entre las complicaciones locales están la lipohipertrofia, aumento de grasa subcutánea en los lugares de inyección cuya profilaxis y tratamiento consisten en variar éstos, y las reacciones alérgicas, excepcionales pero que pueden causar lesiones locales o sistémicas graves (21).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

A través de una correcta atención farmacéutica se consigue hacer un seguimiento farmacológico del paciente responsabilizándose junto con él de que el tratamiento con insulina le va a hacer el efecto deseado y de que aparezcan los mínimos efectos adversos. Para ello hay que tener en cuenta que la absorción subcutánea de insulina puede modificarse por

factores como el lugar y la profundidad de la administración.

La absorción es más rápida en el abdomen, seguido de los brazos, glúteos y muslos. Estas diferencias resultan menos pronunciadas tanto en los AAR como en los AAP, por lo que se recomienda administrar la insulina regular y AAR en el abdomen y la retardada en los muslos o glúteos. En niños muy pequeños debe evitarse la inyección en los brazos debido al escaso tejido subcutáneo en esas zonas; la administración en glúteos puede ser útil (24, 25).

Cuanto más profundo se inyecta la insulina, como ocurre en la vía intramuscular, más rápidamente se absorbe. Las agujas cortas reducen el riesgo de la inyección intramuscular. En general los niños y adolescentes han de usar agujas de 8 mm con una técnica de pinchazo con inclinación de 45° y los niños más pequeños agujas de 5 o 6 mm (24, 25).

Cuando una inyección es especialmente dolorosa o se observa líquido claro o sangre al retirar la aguja se debe aconsejar al paciente que aplique presión en esa zona durante 5-8 segundos sin frotar; ese día la monitorización de glucemias se realizará con mayor frecuencia (25).

Es necesario que se cambie el lugar del pinchazo cada día pero dentro de la misma zona para evitar la lipodistrofia.

Es deseable que la insulina la inyecte el propio niño en cuanto sea posible. La edad de iniciación depende de cada uno y puede estimarse hacia los 8-10 años. A pesar de que el niño pueda ser autosuficiente en su tratamiento, se aconseja que la familia conozca la técnica y acepte la responsabilidad del tratamiento durante toda la edad pediátrica.

Cuando no se consigue un control aceptable de la glucemia a pesar de una buena educación y atención a los reajustes de insulina hay que considerar la existencia de problemas psicosociales no detectados, enfermedades intercu-

rrentes, deficiencias en las técnicas de inyección o cambios en las costumbres o los hábitos dietéticos.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HTC) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría y, a su vez, la primera causa de discapacidad psíquica prevenible, ya que las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral al actuar tanto en el período prenatal como en el postnatal (26). Para prevenir el retraso mental los niños afectados deben tratarse lo más precozmente posible tras el nacimiento, porque después del parto el recién nacido queda desprotegido de las hormonas tiroideas maternas (26, 27).

La glándula tiroides produce tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), mecanismo regulado por la tirotrópina hipofisaria (TSH), que a su vez está controlada por los niveles circulantes de T_3 y T_4 y por el factor hipotalámico liberador de tirotrópina (TRH). Las hormonas T_3 y T_4 se almacenan en el folículo tiroideo, en la molécula de tiroglobulina, y tras su liberación al torrente circulatorio se transportan unidas a proteínas. La hormona activa es la T_3 , que, salvo en un 10%, que proviene de la secreción directa tiroidea, se produce por la desyodación periférica de la T_4 circulante, según las necesidades locales de cada tejido (27).

Clasificación

El hipotiroidismo es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por una producción deficiente, bien por resistencia a su acción en los tejidos diana o alteración de su transporte o de su metabolismo (26, 27).

En función de la localización del trastorno causal el HTC se puede clasificar en tres grandes grupos: primario o tiroideo cuando la alteración radica en la propia glándula tiroides; hipotálamo-hipofisario o central cuando la causa se localiza en la hipófisis (déficit de TSH), en cuyo

caso se denomina "hipotiroidismo secundario", o en el hipotálamo (déficit de TRH), que se conoce como "hipotiroidismo terciario"; y periférico, cuando lo produce la resistencia a las hormonas tiroideas.

A su vez, el HTC puede ser esporádico y hereditario y, bajo el punto de vista evolutivo, permanente y transitorio (26, 27).

Epidemiología

Los programas de cribado neonatal han evidenciado una incidencia de HTC primario de 1 caso/3.000-3.500 recién nacidos (26). Los casos de HTC central e HTC periférico no se detectan en estos programas de cribado neonatal; su incidencia es mucho más baja: 1 caso/50.000-100.000 recién nacidos y 1 caso/50.000 recién nacidos, respectivamente (27). Debido a ello nos centraremos en el HTC primario.

Etiología

Alrededor del 90% de los casos de HTC primario son permanentes. Pueden estar causados por disgenesias tiroideas (80-90%) o por dishormonogénesis (10-20%). Las primeras se definen como alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroidea (agenesias, ectopia e hipoplasia), son habitualmente esporádicas y rara vez tienen causa genética. Las dishormonogénesis constituyen un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en el bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Las causas del HTC primario transitorio (10% restante de casos) pueden ser iatrogenia, déficit de yodo y alteraciones inmunitarias y genéticas (26, 27).

Diagnóstico

La ausencia de sintomatología clínica en la mayoría de los niños hipotiroideos durante los primeros meses de vida impide su sospecha y, en consecuencia, el diagnóstico clínico sería sinónimo de diagnóstico tardío y fracaso terapéutico. Por ello uno de los avances más importantes en el manejo del HTC es la puesta en

marcha de los programas de cribado neonatal a partir de la segunda mitad de la década de los años 70, ya que están permitiendo, mediante la detección y el tratamiento precoces, evitar el retraso mental de los niños que lo padecen. El otro gran avance experimentado en los últimos años lo está aportando la biología molecular con la identificación de los trastornos genéticos causantes del HTC (26).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento del HTC primario consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas. Actualmente el fármaco de elección es la levotiroxina administrada por vía oral. No se ha demostrado que añadir T_3 a la pauta de tratamiento mejore los resultados (28).

Los tres elementos fundamentales en el tratamiento son: inicio precoz, administración de una dosis inicial adecuada en el recién nacido y riguroso control evolutivo basado en el control clínico y en la monitorización de los niveles de T_4 libre y TSH séricos. Sólo así se consigue un crecimiento normal, un desarrollo intelectual y físico óptimo y una función neurocognitiva dentro de los rangos normales (26).

Del inicio precoz del tratamiento depende en gran medida el cociente intelectual (CI) futuro del niño, ya que la protección de la T_4 materna desaparece tras el nacimiento (27). Se debe instaurar el tratamiento con levotiroxina lo antes posible y en ningún caso más tarde de las 2 primeras semanas de vida (29). Diferentes estudios han puesto de manifiesto un CI total normal en niños con HTC respecto al grupo control, relacionado con un inicio precoz de la terapia a dosis adecuadas (30, 31).

La dosis inicial apropiada en el recién nacido es la que permite normalizar y elevar el nivel de T_4 lo más rápidamente posible y disminuir y normalizar el nivel de TSH en el primer mes, logrando un óptimo desarrollo del CI. Esta dosis es de 10-15 mcg/kg/día; dosis menores no consiguen estos objetivos y pueden provocar déficit cognitivos y motores (26).

Una revisión de 10 estudios evaluó el efecto de diferentes dosis iniciales de levotiroxina en el CI (32): en dos no se vio influencia y en otros dos las dosis más altas parecían tener un efecto negativo. Sin embargo, en los seis estudios restantes se puso de manifiesto que con dosis iniciales de levotiroxina de 10-15 mcg/kg/día se obtiene mejor CI que con dosis de 6-8 mcg/kg/día.

Respecto a la monitorización de los niveles séricos de T_4 y TSH, la Academia Americana de Pediatría y las Sociedades Europea y Española de Endocrinología Pediátrica proponen como protocolo para su realización:

- A las 2 y 4 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Cada 1-2 meses durante los primeros 6 meses de vida.
- Cada 3-4 meses entre los 6 meses y los 3 años.
- Cada 6 meses hasta completar el crecimiento.
- A intervalos más frecuentes cuando se duda del cumplimiento o se obtienen valores anormales.
- Cuatro semanas después de cualquier cambio de dosis.

Las dosis de mantenimiento varían en función de la edad y la gravedad del hipotiroidismo y han de individualizarse en cada paciente basándose en la clínica y en los valores de T_4 y TSH (29). El tratamiento debe mantenerse a lo largo de toda la vida, excepto en aquellos casos en los que en la reevaluación diagnóstica a los 3 años se confirme hipotiroidismo transitorio (29).

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Introducción

A diferencia del HTC, aparece en edades más tardías de la vida y no ocasiona deterioro men-

tal permanente, si bien el retraso en el diagnóstico afecta al desarrollo físico del niño. Con frecuencia el trastorno es reversible y su tratamiento no siempre es de por vida (27).

Una de las causas es la tiroiditis, que puede deberse a agentes infecciosos o a mecanismos inmunológicos. Nos centraremos en la tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) o enfermedad de Hashimoto porque es la tiroiditis más prevalente en pediatría y también la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en niños y adolescentes (26).

La TLC es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por una infiltración linfocitaria del tiroides y destrucción progresiva de la glándula (tiroiditis atrófica). Se presenta con más frecuencia en pacientes con cromosomopatías (ST, síndrome de Down y síndrome de Klinefelter) y enfermedades autoinmunes y endocrinológicas. Hasta un 20% de los pacientes con diabetes tipo 1 puede presentar anticuerpos antitiroideos (26). Al igual que en los adultos, es más prevalente en el sexo femenino (2:1); antes de los 5 años resulta excepcional y se produce un pico hacia los 10 años (27).

La presencia de bocio supone una de las manifestaciones más precoces de la enfermedad y aparece en más del 60% de los casos.

Los niños con TLC pueden permanecer eutiroideos o presentar hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo grave. En ocasiones se presenta una corta fase de tirotoxicosis (1-5 meses) (26).

Los síntomas son: desaceleración del crecimiento, cambios mixedematosos de la piel, estreñimiento, intolerancia al frío, hipoactividad, retraso puberal y amenorrea en adolescentes. El rendimiento escolar no suele afectarse, incluso en los niños con hipotiroidismo grave.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la TLC depende del tipo de afectación tiroidea. Así, aunque en los niños con hipotiroidismo subclínico el uso de levoti-

roxina es controvertido, hay autores que recomiendan tratar a estos pacientes para optimizar su crecimiento y desarrollo (26).

Respecto al tratamiento de niños con bocio eutiroideo, la levotiroxina también es tema de controversia. El estudio de Svensson (33) evaluó el efecto del tratamiento con levotiroxina en niños y adolescentes con TLC y aconsejó su utilización especialmente en casos de hipotiroidismo, pero también en niños eutiroideos.

Los pacientes hipotiroideos requieren terapia de reemplazo con levotiroxina. Las dosis diarias recomendadas en función de la edad son: 4-6 mcg/kg en niños de 1-3 años, 3-5 mcg/kg de 3-10 años y 2-4 mcg/kg en mayores de 10 años (34).

Con independencia del tipo de afectación tiroidea es necesario el seguimiento clínico y analítico en todos los casos (35).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica en el hipotiroidismo

La atención farmacéutica se ha de centrar en proporcionar información a los padres sobre la forma de administración y la importancia del cumplimiento terapéutico para la consecución de un óptimo desarrollo intelectual en caso de HTC y de un óptimo desarrollo físico en ambos tipos de hipotiroidismo.

El tratamiento se administra en dosis única diaria unos 30 minutos antes de la toma de alimento para no interferir su absorción. Se dispone de dos formas de presentación por vía oral: comprimidos y, como medicamento extranjero, gotas (1 gota = 5 mcg), de más fácil administración en recién nacidos y lactantes. En estas edades, si se utilizan comprimidos, pueden triturarse y mezclarse con una pequeña cantidad de agua, leche materna o leche comercial sin soja. En caso de vómitos o intolerancia digestiva puede utilizarse levotiroxina parenteral a dosis del 50-75% de las empleadas por vía oral (36).

En cuanto a las interacciones, en niños alimentados con fórmulas infantiles que contienen soja se debe aumentar la dosis de levotiroxina hasta obtener niveles hormonales séricos adecuados a la edad (37). La absorción también puede reducirse en diversas circunstancias: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles con semilla de algodón o nueces), procesos digestivos que reducen la superficie de absorción (intestino corto y cirrosis hepática) y fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, colestiramina, sulfato y gluconato ferroso y propranolol). Otros fármacos, como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, aumentan el metabolismo de la T_4 (26).

Las modificaciones en la dosis basándose en los resultados de la monitorización de los niveles séricos de T_4 y TSH se realizan aumentando o disminuyendo a razón de 12,5 mcg/día de levotiroxina (38).

No se han encontrado efectos adversos relevantes con la utilización de dosis de inicio entre 10 y 15 mcg/kg/día (29).

La hiperdosificación mantenida de levotiroxina puede producir hipertiroidismo subclínico inicialmente (analítico) y posteriormente síntomas de hipertiroidismo (tirotoxicosis). Entre los 8-13 años y raramente en la primera infancia se ha descrito la presentación de pseudotumor *cerebri*, que precisa tratamiento con dexametasona y acetazolamida (38).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un conjunto de enfermedades hereditarias de carácter autosómico recesivo que implican un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal y que se deben a deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en la síntesis de cortisol (39, 40).

El déficit de cortisol, hecho común a todas ellas, produce por un mecanismo de retroali-

mentación negativa un aumento de la producción de corticotropina (ACTH) y, secundariamente, una hiperestimulación e hipertrofia/hiperplasia del córtex adrenal, motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático (39, 40).

La síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos puede alterarse global o parcialmente, dando lugar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos que pueden manifestarse en el período neonatal, durante la infancia o incluso más tardíamente, durante la adolescencia y la edad adulta (39, 40).

Etiología

Se han descrito cinco déficit enzimáticos implicados en la aparición de HSC: déficit de 21-hidroxilasa (21-OH), 11- β -hidroxilasa, 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17- α -hidrolasa/17-20 liasa y déficit de proteína StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory protein*). La deficiencia de 21-OH es responsable del 90-95% de los casos de HSC (39), motivo por el cual será el único que se aborda en este tema.

Formas clínicas

La enfermedad presenta dos formas clínicas: formas clásicas o graves, de presentación neonatal, y formas no clásicas o moderadas, que se manifiestan en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta. Las formas clásicas se dividen a su vez en pérdida salina y forma virilizante simple. Las formas no clásicas se subdividen en forma sintomática y forma asintomática o críptica (41, 42).

Epidemiología

La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15.000 recién nacidos y la de las formas no clásicas de 1/1.000 recién nacidos (39), si bien existen variaciones geográficas importantes. Los datos también varían según se extraigan de diagnósticos clínicos o de datos de programas de detección precoz, en los que las formas con pérdida salina representan el 75% y las virilizantes simples el 25% (41).

Clínica

La forma clásica implica la existencia de un hiperandrogenismo en época fetal que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos femeninos (estadios de Prader): desde una simple hipertrofia clitoriana hasta una masculinización completa con criptorquidia bilateral (39, 41). En la forma pérdida salina (expresión más grave de la enfermedad) existe un déficit tanto de cortisol como de aldosterona y se manifiesta en ambos sexos con crisis de insuficiencia suprarrenal en la época neonatal. Si no se diagnostican y tratan oportunamente evolucionan en poco tiempo a un cuadro grave de deshidratación hipotónica, shock y muerte. En la mayoría de los pacientes tienen lugar entre los días 7 y 14 de vida, por lo que los varones afectados son los de mayor riesgo, ya que generalmente tienen una apariencia fenotípica normal, lo que contribuye a un retraso en el diagnóstico y a un mayor índice de mortalidad (39, 41). En la forma clásica virilizante simple, a diferencia de la anterior, el déficit de aldosterona es menor, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no se presentan crisis de pérdida salina. Las niñas se identifican precozmente por la virilización de genitales externos. En niños el diagnóstico es complicado ya que puede no haber signos claros de hiperandrogenización hasta que no se da una virilización posnatal a los 2-4 años (39).

En ambos sexos el exceso de andrógenos sin tratamiento da lugar a: aumento progresivo del pene/clítoris, pubarquia precoz, incremento del desarrollo muscular y aceleración del crecimiento lineal con cierre precoz de epífisis, lo que da lugar a una estatura final baja (41).

La forma no clásica sintomática se caracteriza por la aparición tardía de síntomas hiperandrogénicos. Los síntomas más frecuentes en la infancia en ambos sexos son pubarquia precoz, acné quístico y aceleración del crecimiento y de la maduración ósea. En la adolescencia y la edad adulta las mujeres pueden presentar hirsutismo, irregularidades menstruales, acné, cal-

vicie e infertilidad. En los varones a veces se diagnostica una disminución de la fertilidad, aunque la mayoría son asintomáticos (43).

Tratamiento farmacológico

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON GLUCOCORTICOIDES

Todos los niños con déficit clásico de 21-OH, así como los pacientes sintomáticos de las formas no clásicas, deben tratarse con glucocorticoides (39, 40). El objetivo del tratamiento es reemplazar la deficiente producción de cortisol y disminuir la secreción de ACTH, minimizando así el exceso de secreción de andrógenos. El glucocorticoide de elección en niños en crecimiento es la hidrocortisona oral por su potencia, superponible a la del cortisol endógeno, y vida media biológica corta (42). Las dosis se han de ajustar en función de los niveles de andrógenos, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea (41).

Para el déficit clásico de 21-OH las dosis diarias de mantenimiento de hidrocortisona en función de las fuentes consultadas se encuentran entre 12-18 mg/m² (39, 44) y 10-15 mg/m² (40). Ambas fuentes recomiendan fraccionar la dosis en tres tomas.

En la HSC no clásica hay que individualizar a cada paciente; sólo los que presenten aceleración del crecimiento, aumento de la edad ósea y empeoramiento del pronóstico de talla se beneficiarán del tratamiento sustitutivo a dosis en torno a 10 mg/m²/día (42).

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON MINERALOCORTICOIDES

Se recomienda que todos los pacientes con HSC clásica reciban tratamiento con mineralocorticoides. El más utilizado es la 9- α -fluorhidrocortisona a dosis de 0,05-0,2 mg/día. Se requieren suplementos de cloruro sódico, 1-2 g/día, durante el primer año de vida (40).

SITUACIONES DE ESTRÉS

Los pacientes con HSC clásica no pueden incrementar la secreción de cortisol en respuesta

al estrés y requieren dosis superiores en situaciones tales como fiebre superior a 38,5 °C, gastroenteritis con deshidratación, cirugía bajo anestesia general y trauma mayor (40). Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona, siempre que exista una adecuada tolerancia oral (39). Si no la hay, se administra hidrocortisona parenteral. El ejercicio y el estrés psicológico no requieren el incremento de dosis de hidrocortisona (40).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

La atención farmacéutica ha de resaltar la importancia del cumplimiento terapéutico sobre el pronóstico de la enfermedad, así como la realización de los controles periódicos para el seguimiento clínico y la monitorización de niveles séricos hormonales para el ajuste de dosis.

Los pacientes y los padres deberían recibir información sobre cuándo y cómo se requiere la administración de "dosis de estrés" y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad.

A pesar de utilizar glucocorticoides de acción corta en períodos de crecimiento, la talla final en pacientes con HSC es generalmente inferior a -1 o -2 DE respecto a la media poblacional y/o a la talla media parental (45). Esto refleja los efectos secundarios de los glucocorticoides durante el crecimiento o un aumento de la secreción androgénica. Para disminuir las dosis de corticoides y minimizar los efectos androgénicos se ha estudiado como alternativa terapéutica la asociación de fludrocortisona, hidrocortisona (dosis de 8 mg/m²/día), flutamida (antiandrógeno) y testolactona (inhibidor de la aromatasas). También se han usado análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas para controlar el progreso de la edad ósea y el desarrollo de la pubertad. Asimismo, en pacientes con un descenso importante de la velocidad de crecimiento o mal pronóstico de talla final se ha utilizado HC. Las nuevas terapias parecen prometedoras; sin embargo, se siguen conside-

rando tratamientos experimentales y se necesita obtener resultados a largo plazo para comprobar sus verdaderos beneficios (40, 41, 44).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.** *Hipocrecimiento. 5.º Curso de formación de postgrado. [Monografía en internet]. J&C Ediciones Médicas: Barcelona; 1999. [Consultado el 25 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=Publicaciones/hipocrecimiento.pdf>.*
2. **Vicens-Calvet E.** *La complejidad del fenómeno del crecimiento humano. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 33-4.*
3. **Dobrito A, García A, González P, Hernández Y, Sánchez B.** *Farmacoterapia endocrina. En: Pla Poblador R (coord.). Curso de formación continuada en farmacoterapia. Arán: Madrid; 2007. p. 46-7.*
4. **Vicens-Calvet E.** *Estrategias para la promoción de talla en el síndrome de Turner. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 155-65.*
5. **Galán Gómez E.** *Protocolo diagnóstico-terapéutico del síndrome de Turner. Protoc diagn ter pediatr. 2010; 1: 101-6.*
6. **Asociación Española de Pediatría.** *Síndrome de Prader-Willi. Protocolo diagnóstico y consejo genético. Protoc diagn ter pediatr. 2010; 1: 64-70.*
7. **Nosás R, Corripio R, Gabán E.** *Síndrome de Prader-Willi y terapéutica con hormona del crecimiento. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 245-6.*
8. **Vicens-Calvet E.** *El problema de la talla baja en el retraso de crecimiento intrauterino. ¿Efectividad global de la terapéutica con hGH? En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 167-9.*
9. **Vicens-Calvet E.** *Insuficiencia renal crónica (IRC). Tratamiento con hormona del crecimiento de la deficiencia estatural. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 181-4.*

10. Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children. En: UpToDate, Rose BD (ed.). UpToDate, Waltham MA; 2011.
11. Comité Asesor para la hormona del crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios para la utilización racional de la hormona del crecimiento en niños. [Monografía en internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid; 2008. [Consultado el 25 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/pdf/criteriosHCninos020908.pdf>.
12. Ulied A. Seguridad del tratamiento con hormona del crecimiento recombinante. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 273-86.
13. Ranke MB. KIGS: 20 years. *Horm Res.* 2007; 68 Suppl 5: 40.
14. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1704-10.
15. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasm in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3136-41.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Inicio de la evaluación en Europa del perfil de seguridad de somatropina. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Madrid; 2010. [Consultado el 25 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2_2010-17_somatropina.htm.
17. Barreiro Conde J, Cabanas Rodríguez P, Castro Feijóo L, Pombo Arias M. Diabetes mellitus infantil: clasificación, diagnóstico, epidemiología y etiología. En: Pombo M. Tratado de endocrinología pediátrica. 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Madrid; 2009. p. 748-55.
18. Bermúdez de la Vega JA, Bernal Cerrato S, García Martín M, Gentil González J. Diabetes mellitus de tipo 1 en el niño y el adolescente. En: Herrera Carranza J. Atención farmacéutica en Pediatría. Elsevier: Madrid; 2007. p. 393-401.
19. Rodríguez Hierro F, Torres ML. Diabetes mellitus (I). Estudio general. En: Argente Oliver J. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2.ª ed. Doyma: Barcelona; 2000. p. 1203-25.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33 (Suppl. 1): 62-9.
21. López García MJ, Oyarzábal Irigoyen M, Rodríguez Rigual M, Barreiro J. Tratamiento de la diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia. En: Pombo M. Tratado de endocrinología pediátrica. 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Madrid; 2009. p. 756-70.
22. Levitsky L, Misra M. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA; 2011.
23. Aragón A, Olivan B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 41-9.
24. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Ura-kami T, Hanas R; ISPAD. Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium 2009. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12): 82-99.
25. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Insulinoterapia 2006. [Monografía en internet]. Lilly: Madrid; 2006. [Consultado el 18 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=Publicaciones/INSULINOTERAPIA.pdf>.
26. Mayayo E, Santisteban P, Labarta JI, Ferrández A. Hipotiroidismo congénito. En: Pombo M. Tratado de endocrinología pediátrica. 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Madrid; 2009. p. 367-85.
27. Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (dir.). Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2.ª ed. Doyma: Barcelona; 2000. p. 647-700.
28. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003; 111: 1055-60.
29. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica del hipotiroidismo congénito. Guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t: Santiago de Compostela; 2008. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_422_Hipotiroidismo_guia.pdf.
30. Weber G, Mora S, Prina Cerai LM, Siragusa V, Colombini J, Medaglioni S, et al. Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children. *Neurol Sci.* 2000; 21: 307-14.

- 31. Bongers-Schokking JJ, De Muinck Keizer-Schrama SM.** Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005; 147: 768-74.
- 32. LaFranchi SH, Austin J.** How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 559-78.
- 33. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al.** Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1729-34.
- 34. LaFranchi S.** Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA; 2011.
- 35. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Locher S; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/IS-PED).** The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006; 149: 827-32.
- 36. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric dosage handbook. Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations. 16.ª ed. Estados Unidos; 2009.
- 37. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL.** Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 37-40.
- 38. Rodríguez MD, Rodríguez A, Pose AF, Rodríguez J.** Tratamiento del hipotiroidismo. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 53-61.
- 39. Merke DP, Bornstein SR.** Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005; 365: 2125-36.
- 40. 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.
- 41. Sánchez T, Bilharinho de Mendonca B.** Hiperplasia suprarrenal congénita. En: *Pombo M. Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana; Madrid; 2009. p. 662-73.
- 42. Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M.** Hiperplasia suprarrenal congénita. En: *Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (dir.). Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* 2.ª ed. Doyma; Barcelona; 2000. p. 995-1042.
- 43. New MI.** Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4205-14.
- 44. Merke DP.** Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA; 2011.
- 45. White PC, Speiser PW.** Congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000; 21: 245-91.