

Mónica Guadalupe
Espinosa Plaza

“ Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal
Congénita: análisis de 5 años”

2023

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

**“Características epidemiológicas de pacientes con
Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años”**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad en

Pediatría Médica

Presenta

Med. Gral. Mónica Guadalupe Espinosa Plaza

Dirigido por:

Med. Esp. Ma. de Lourdes Ramírez Balderas

Co-Director:

Med. Esp. Patricia Núñez Macías

Querétaro, Querétaro. Noviembre 2023.



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales
de Información



Características epidemiológicas de pacientes con
Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años

por

Mónica Guadalupe Espinosa Plaza

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](#).

Clave RI: MEESC-284205



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad Médica en Pediatría

**“Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita:
análisis de 5 años”**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la
Especialidad Médica en Pediatría

Presenta:

Médico General Mónica Guadalupe Espinosa Plaza

Dirigido por:

Med. Esp. Ma. de Lourdes Ramírez Balderas

Co-dirigido por:

Med. Esp. Patricia Núñez Macías

SINODALES

Med. Esp Ma. de Lourdes Ramírez Balderas
Presidente

Med. Esp. Patricia Núñez Macías
Secretario

Med. Esp. Laura Mónica del Llano Feregrino
Vocal

Dr. en C.S Nicolás Camacho Calderón
Suplente

Med. Esp. José Luis Rivera Coronel
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro
Fecha de aprobación por el Consejo Universitario (Noviembre 2023)
México

RESUMEN

Objetivo: Describir las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con Hiperplasia Suprarrenal Congénita del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM) en Querétaro. **Método:** estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Recolección de datos en cédula diseñada, información obtenida del expediente clínico en el periodo de julio 2017 a diciembre 2022. **Resultados:** Se registraron un total de 15 casos con hiperplasia suprarrenal congénita, con predominio en el sexo masculino, y una media de presentación a los 33 días de vida. El principal déficit enzimático fue la 21 hidroxilasa, con predominio de presentación clásica, con un 80% del tipo perdedora de sal y un 20% virilizante simple. De los factores de riesgo, la consanguinidad y el antecedente familiar fueron los de mayor importancia. Dentro de los datos clínicos predominantes se encontró la macrogenitosomía, hiperpigmentación, presencia de genitales ambiguos e hipertrofia de clítoris. El principal estudio realizado fue el tamiz metabólico, seguido de las pruebas hormonales confirmatorias, así como la realización de cariotipo para una adecuada asignación del sexo. La principal causa de mortalidad fue la crisis adrenal ante un diagnóstico tardío en el sexo masculino. **Conclusión:** El conocer las características epidemiológicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en nuestra población, nos permite realizar un diagnóstico oportuno, con la sospecha clínica, e iniciar de forma temprana un adecuado control y tratamiento del paciente disminuyendo la morbi- mortalidad en este tipo de pacientes.

Palabras claves: *hiperplasia suprarrenal congénita, 21 – hidroxilasa, crisis adrenal, tamiz metabólico neonatal*

ABSTRACT

Objective: To describe the epidemiological characteristics of patients diagnosed with Congenital Adrenal Hyperplasia at the Children's and Women's Specialties Hospital (HENM) in Querétaro. **Method:** observational, cross-sectional, descriptive, and retrospective study. Data collection on a designed card, information obtained from the clinical record in the period from July 2017 to December 2022. **Results:** A total of 15 cases of congenital adrenal hyperplasia were recorded, with a predominance in the male sex, and an average of presentation at 33 days of life. The main enzymatic deficiency was 21 α -hydroxylase, with a predominance of classic presentation, with 80% of the salt-losing type and 20% of the simple virilizing type. The risk factors, consanguinity and family history were the most important. The predominant clinical data were: macrogenitosomia, hyperpigmentation, presence of ambiguous genitalia and clitoral hypertrophy. The main study performed was metabolic screening, followed by confirmatory hormonal tests, as well as performing a karyotype for adequate sex assignment. The main cause of mortality was adrenal crisis due to a late diagnosis in males. **Conclusion:** Knowing the epidemiological characteristics of congenital adrenal hyperplasia in our population allows us to make a timely diagnosis, with clinical suspicion, and to initiate adequate follow up and early treatment of the patient, reducing morbidity and mortality in these patients.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, 21 – hydroxylase, adrenal crisis, neonatal metabolic screening

DEDICATORIA

A la niña que un día soñó con ser médico, que jugaba a ser pediatra, que persiguió ese sueño a pesar de tener que dejar su casa, y estar a unos cuantos kilómetros de distancia, que tuvo que separarse de su familia, pasar noches sin dormir, que saco energía para estudiar cuando moría de cansancio, que las amistades tuvieron que ponerse en pausa y muchas veces dijo "no puedo, no tengo tiempo, tengo examen o me toca guardia"..... a esa niña decirle "lo logramos, si se pudo", a pesar de las dificultades, de los sube y baja de emociones... ya eres Pediatra... gracias por no rendirte.

A mis padres, mamá, papá, porque sin ellos definitivamente no estaría donde me encuentro ahora, gracias por siempre impulsarme, por enseñarme que para lograrlo hay que trabajarlo, y nunca rendirme, por siempre ser mi hombro y mi apoyo en todo este camino.

A mi abuelito Melchor, mi abuelito Eugenio, mi compadre – tío Geme, mi padrino Pipe y mi tía Rosy, que, aunque ya no estén conmigo físicamente, sé que siempre creyeron en mí y me han acompañado en cada paso.

A mi tía Pacita y mi tía Perita que desde niña han estado conmigo, y son unas segundas mamas, gracias por su amor, por los valores que me dieron y sus oraciones, porque sé que también gracias a ustedes lo he logrado.

AGRADECIMIENTOS

A Dany, que nos hemos acompañado desde el inicio de esta aventura, gracias por escucharme, por motivarme, por ser mi impulso, por aguantarme en los días malos, por levantarme y ayudarme en cada momento, sin duda uno de mis grandes pilares.

A mis amigas, Tania, Joanna, Gaby, gracias por siempre motivarme en los días malos, cuando ya quería tirar la toalla, gracias por esperarme, porque a pesar de la distancia, de casi no vernos, siempre han estado para mí, y me han enseñado el verdadero significado de la amistad.

A mis compañeras de residencia Karla, Adri, Marce, que, siendo completas desconocidas al entrar, nos volvimos grandes amigas, como siempre les dije mi segunda familia, tantas horas de convivencia, pláticas interminables, desvelos, risas y también lágrimas, gracias por su apoyo y compañía en este camino.

A la Dra. Roselia y Dra. Liz, las mejores maestras, tanto en enseñanza, como de vida, gracias por su dedicación, por sus consejos y su tiempo, por permitirnos conocer una parte de ustedes que pocos conocen, les tengo un gran cariño y siempre estaré agradecida con ustedes.

A todos los doctores, en especial a la Dra. Lulu, Dra. Mony Del Llano, Dra. Paty, Dra. Adry Reyes, Dra. Yuri, Dra. Nelly, Dra. Moreno, Dr. Víctor, Dra. Lily, Dra. Clau Zaldívar, Dra. Clau Vázquez.... que se tomaron su tiempo para compartirnos un poco de su conocimiento o simplemente escucharnos, eternamente agradecida.

Al personal de enfermería, internos, camilleros, rayos x, servicio social, a todos en general, gracias por su ayuda, palabras de ánimo, risas y amistad durante estos años.

ÍNDICE

Contenido	Página
Resumen	3
Summary	4
Dedicatoria	5
Agradecimientos	6
Índice	7
Índice de cuadros	9
Índice de figuras	10
Abreviaturas y siglas	11
I. Introducción	12
II. Fundamentación teórica	13
II.1 Epidemiología	13
II.2 Tamizaje Neonatal	14
II.3 Cribado de segundo nivel bioquímico	17
II.4 Cribado Genético – molecular de segundo nivel	18
II.5 Esteroidogenesis	19
II.6 Regulación de la secreción hormonal	20
II.7 Formas Clínicas	23
II.8 Crisis Adrenales	29
II.9 Evaluación Bioquímica	30
II.10 Evaluación Genética	31
II.11 Diagnóstico Prenatal	33
II.12 Tratamiento	34
II.12.1 Sustitutivo con Glucocorticoides	34
II.12.2 Sustitutivo con Mineralcorticoides	35
II.12.3 Prenatal	36

III. Objetivos	37
III.1 General	37
III.2 Específicos	37
IV. Material y métodos	37
IV.1 Tipo de investigación	37
IV.2 Población o unidad de análisis	38
IV.3 Muestra y tipo de muestra	38
IV.3.1 Criterios de Selección	38
IV.4 Variables estudiadas	39
IV.5 Técnicas e instrumentos	39
V. Procedimientos	39
V.1 Análisis estadístico	40
VI. Consideraciones éticas	41
VII. Resultados	42
VIII. Discusión	55
IX. Conclusiones	59
X. Propuestas	60
XI. Bibliografía	61
XII. Anexos	63
XII.1 Cedula de recolección de datos	63
XII.2 Registro del Comité de Investigación del HENM	64
XII.3 Registro del Comité Universitario	65
XII.3 Identificación de reporte de similitud	66

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadros	Página
VII.1.1 Sexo de pacientes	42
VII.1.2 Tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y diagnóstico	44
VII.2.2 Antecedente Familiar	45
VII.3.1 Tipo de deficiencia enzimática	46
VII.3.2 Presentación: Clásica o No clásica	46
VII.4.1 Hiperpigmentación	47
VII.4.2 Macrogenitosomia	48
VII.4.3 Hipertrofia de Clítoris	48
VII.4.4 Genitales Ambiguos	49
VII.4.5 Hipoglucemia	49
VII.4.6 Deshidratación	50
VII.4.7 Desequilibrio Hidroelectrolítico	50
VII.4.8 Datos de Choque	51
VII.4.9 Datos Clínicos	51
VII.4.10 Datos Clínicos Asociados en Presentación	52
VII.5.1 Crisis Adrenal	52
VII.6.1 Tamiz Metabolico Neonatal	53
VII.6.2 Diagnóstico Hormonal	53
VII.6.3 Cariotipo	54
VII.7.1 Defunciones	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Hiperplasia Suprarrenal Congénita por Déficit de 21 – hidroxilasa	18
2	Síntesis de Hormonas Adrenales	19
3	Deficiencia de 21 alfa hidroxilasa	22
4	Estadios de Prader	25
5	Clasificación de las mutaciones del gen CYP21	33
6	Algoritmo diagnóstico y terapéutico, a nivel prenatal del déficit de 21- OH forma clásica	34
7	Lugar de Origen	43
8	Consanguinidad	45
9	Clásica: Tipo Perdedora de Sal o Virilizante	47

ABREVIATURAS Y SIGLAS

21OH	21 hidroxilasa
HSC	Hiperplasia Suprarrenal Congénita
HENM	Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer
17 OHP	17 hidroxiprogesterona
DHEA	Dehidroepiandrosterona
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
CYP450	Citocromo P450
HSDs	Deshidrogenasa esteroidea
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
3b HSD	3b hidroxiesteroide deshidrogenasa
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein
HLA	Sistema del antígeno leucocitario humano
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
SESEQ	Secretaría de Salud del Estado Querétaro
UAQ	Universidad Autónoma de Querétaro
DHE	Desequilibrio Hidroelectrolítico

I. INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita comprende un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, como resultado de mutaciones en genes que codifican enzimas para las vías de biosíntesis de cortisol en la corteza adrenal: 21-hidroxilasa (21OH), 11 β -hidroxilasa (11 β OH), 17 α -hidroxilasa (17OH; también conocida como 17, 20-liasa), 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3 β HSD2), proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR), enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (SCC) P450 y oxidorreductasa P450 (POR). (J.I Labarta, 2004)

En 1865, Luigi De Crecchio, patólogo italiano, describió el caso de un hombre, al que se le realizó autopsia, encontrando anatomía interna femenina y glándulas suprarrenales grandes, siendo el primer caso conocido de una probable hiperplasia suprarrenal congénita. Sin embargo, el tratamiento para la hiperplasia suprarrenal congénita no se introdujo hasta el otro siglo, cuando se administró cortisona para lo que entonces se conocía como síndrome adrenogenital. (Diala El- Maouche, 2017)

El déficit de cortisol es algo común en todas ellas, ya que por un mecanismo de retroalimentación negativa, produce un aumento de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente una hiper-estimulación e hipertrofia/hiperplasia de la corteza adrenal, provocando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. (Labarta Aizpún JI, 2019)

Por lo tanto de acuerdo al déficit enzimático se conocen 7 formas clínicas de HSC, de aspecto clínico y genético, identificando formas graves y moderadas, esto en función del grado de afectación enzimática. En las formas graves o clásicas, el déficit será completo e inician sus manifestaciones desde la vida fetal. En las formas moderadas o no clásicas, el déficit es parcial, con manifestaciones en la infancia o adolescencia, e incluso pasar desapercibida hasta la vida adulta. (Labarta Aizpún JI, 2019)

La forma más común es la causada por la mutación en CYP21A2, gen encargado de la codificación para la síntesis de 21 hidroxilasa citocromo P450C21 (21 – OH), correspondiendo al 90 - 99% de los casos, el cual compromete la biosíntesis del cortisol y aldosterona, provocando la elevación anormal de su sustrato esteroideo 17 – OHP y de andrógenos adrenales. (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022)

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

II.1 EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia estimada a nivel mundial es de 1:16,000 nacimientos. (Pública, 2014) (Christine M. Trapp, 2011)

Se estima que la incidencia de hiperplasia suprarrenal congénita clásica varía entre 1:10,000 a 1:20,000 recién nacidos y la forma perdedora de sal tiene una incidencia de 1:13,000 y ocurre en 75% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. La frecuencia de la forma virilizante simple es cerca de 1:40,000 recién nacidos y sucede en 25% de los casos. (Mirna Angélica Hinojosa- Trejo, 2018)

En los Estados Unidos, la hiperplasia suprarrenal congénita es más común en los nativos americanos y los esquimales yupik con una incidencia de 1:280 nacimientos y en la Isla de Reunión de 1:2,100. (Social, 2014). Entre los blancos, la incidencia es de aproximadamente 1 en 15.000. Ambos sexos se ven igualmente afectados. (J.I Labarta, 2004)

En Europa se reporta una frecuencia 1:14,970. Una prevalencia de 1:25,000 en Bélgica, 1:11,661 Italia, 1:11,612 en Suecia y 1:14,700 en Holanda. En Alemania es de 1:13,806, Francia 1:15,699 y Suiza 1:10,749. En Asia, en Japón se reporta una prevalencia de 1:19,111, Arabia Saudita 1:3,333, y Filipinas 1:7,000. En Cuba se reporta una incidencia 1:15,931. En Brasil la incidencia es variable, de 1:10,300 a 1:19,939. En México, el Instituto Nacional de Seguro Social reporta a nivel nacional una incidencia de 1:8,743 . (Social, 2014)

Los programas de tamizaje neonatal están considerados en los sistemas sanitarios de nivel mundial como actividades esenciales de prevención en materia de salud pública, para la detección e identificación temprana de determinadas enfermedades genéticas, metabólicas o endócrinas del recién nacido y su posterior tratamiento. (Social, 2014)

En nuestro país se han dado avances significativos en la detección oportuna de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, ya que a partir del 2005, el Instituto Mexicano del Seguro Social incorporó el tamiz para la hiperplasia suprarrenal congénita. (Social, 2014)

II.2 TAMIZAJE NEONATAL

En México se realiza la búsqueda intencionada de defectos metabólicos endócrinos posterior al nacimiento. (Amparo Rodríguez, 2017)

El objetivo de este tamizaje es anticiparse a la aparición de crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal, y así evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina, la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados y poder diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples, evitando la hiperandrogenización durante la infancia que puede determinar una talla final baja. (Labarta Aizpún JI, 2019) (Pública, 2014)

Con relación a la forma no clásica, su detección no es motivo de un programa de screening neonatal, pero en ocasiones se pueden detectar con el mismo programa. (Labarta Aizpún JI, 2019)

Se basa en la determinación de 17-OHP en sangre total en papel filtro, a partir del tercer al quinto día de vida en el recién nacido a término y en el recién nacido prematuro se debe realizar al mes de vida, y la toma se realiza por punción del talón. (Pública, 2014) (Social, 2014). En los casos positivos se debe medir posteriormente la 17-OHP en suero para confirmar o no el diagnóstico y realizar finalmente un diagnóstico genético. (Labarta Aizpún JI, 2019) (Christine M. Trapp, 2011)

En lugares en donde no existe el tamiz neonatal, se ha observado una relación de 4:1 a favor del sexo femenino lo que sugiere que los casos en varones sean subdiagnosticados. (Social, 2014)

Estudios reportan que la sensibilidad de la sospecha clínica para HSC es menor al 53%, al compararla con la sensibilidad del tamiz que es de 97%. (Social, 2014)

En México, se utilizan diferentes metodologías para el tamiz neonatal, las usadas por las instituciones públicas de salud son Fluoroinmunoensayo y ELISA. (Social, 2014)

El Instituto Mexicano del Seguro Social en un análisis con una muestra de 48,678 recién nacidos tamizados en el año 2013, determinó los puntos de corte de 17-OHP por ELISA para caso probable: (Social, 2014)

- 250 nmol/L en RN <1500 gramos
- 180 nmol/L en RN de 1500-2499 gramos de peso
- 80 nmol/L para RN con peso mayor a 2500 gramos

En la actualidad, se sugiere que el resultado del tamiz neonatal para 17-OHP se obtenga en los primeros 7 a 10 días de vida, con la finalidad de optimizar la prueba diagnóstica en la segunda semana de vida y evitar el riesgo de crisis adrenal en caso de HSC perdedora de sal. (Social, 2014)

Es importante recordar que los niveles de 17-OHP normalmente son altos en al momento del nacimiento y disminuyen en los días posteriores, mientras que, en los bebés afectados con HSC, los niveles de 17-OHP aumentan durante el transcurso de varios días. (Christine M. Trapp, 2011)

Los niveles de 17-OHP también tienden a ser más bajos en las niñas en comparación con los niños, lo que reduce la sensibilidad de la prueba de detección. Además, los bebés prematuros, enfermos o estresados (síndrome de aspiración de meconio, asfixia perinatal, sepsis) tienden a tener niveles más altos de 17-OHP en comparación con los bebés nacidos a término sanos y esto puede resultar en un mayor número de pruebas

de detección falsas positivas. (Mirna Angélica Hinojosa- Trejo, 2018) Para hacer frente a estos problemas, la mayoría de los laboratorios de Estados Unidos utilizan puntos de corte ajustados al peso al nacer, como la propuesta por el Instituto Mexicano del Seguro Social; sin embargo, se ha demostrado que el uso de la edad gestacional puede mejorar la sensibilidad de la prueba, ya que los niveles de 17-OHP se correlacionan mejor con la edad gestacional que con el peso, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99.95%. (Christine M. Trapp, 2011) (Social, 2014)

Para garantizar un alto nivel de sensibilidad, los valores de corte para 17-OHP se establecen bajos, de modo que aproximadamente el 1 % de todas las pruebas se notifiquen como positivas. Esto permitirá una situación en la que solo 1 de cada 100 recién nacidos con una prueba de detección positiva tendrá Hiperplasia Suprarrenal Congénita. (Christine M. Trapp, 2011)

En un recién nacido con una prueba de tamizaje positiva, más evidentes alteraciones electrolíticas o inestabilidad hemodinámica, se requiere de una prueba de estimulación con corticotropina (cosintropina), en estos RN la corteza suprarrenal esta estimulada y los esteroides estarán significativamente elevados. (Pública, 2014)

Para la prueba de estimulación con cosintropina se requiere una dosis de 0,125 a 0,25 mg. Se debe considerar que la enzima 17-OHP puede estar elevada por otros defectos enzimáticos como la deficiencia de 11 β -hidroxilasa. Por ello se recomienda la medición también de 17- OHP, cortisol, desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, 17-OH -pregnenolona, la dehidroepiandrosterona (DHEA), y después de estimulación la androstenediona. (Pública, 2014)

Si se sospecha el diagnóstico de HSC después de la infancia, es importante obtener un nivel inicial de 17-OHP, de preferencia por la mañana. El grado de elevación en 17-OHP indicará el diagnóstico. Si el nivel de 17-OHP está marcadamente elevado (>10,000 ng/dl), es probable que se diagnostique HSC clásica, mientras que los niveles superiores a 2000 ng/dl, pero valores inferiores a 10,000 ng/dl hablan de una enfermedad no clásica. (Christine M. Trapp, 2011)

Es importante mencionar que, ante un tamiz negativo, con antecedente de uso de esteroides prenatales, se sugiere repetir el estudio. (Social, 2014)

La tasa de mortalidad en pacientes con HSC con pérdida de sal no detectados se encuentra entre el 4 y 10% en Estados Unidos. (Pública, 2014)

El análisis costo-beneficio del tamizaje neonatal para la HSC generalmente asume que el único resultado adverso del diagnóstico tardío de la HSC es la muerte, especialmente en los hombres, y por lo tanto que el beneficio es mejor cuantificado en años de vida, es decir, por niños salvados ante un diagnóstico precoz, multiplicado por la esperanza de vida. (Mirna Angélica Hinojosa- Trejo, 2018)

II.3 CRIBADO DE SEGUNDO NIVEL BIOQUIMICO

Debido a que la 21OHD es una enfermedad rara, el valor predictivo positivo del cribado neonatal es bajo, aunque la especificidad y la sensibilidad de las pruebas son muy altas. (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022)

El análisis bioquímico directo de esteroides en muestras de sangre mediante LC-MS/MS puede evitar los problemas de especificidad de los inmunoensayos. La medición de 21-desoxicortisol en lugar de 17OHP puede mejorar la precisión del diagnóstico. (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022)

La medición de las proporciones de esteroides mejora aún más la especificidad de detección de LC-MS/MS. Tales proporciones han incluido 17OHP+androstenediona/cortisol, 17OHP/11-desoxicortisol y 17OHP+21-desoxicortisol/cortisol, con un valor predictivo del 71%. (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022)

II.4 CRIBADO GENETICO – MOLECULAR DE SEGUNDO NIVEL

Las mutaciones de CYP21A2 se pueden detectar en el ADN extraído de las mismas gotas de sangre utilizadas para la detección hormonal. Debido a que >90 % de los alelos mutantes portan 1 o más de un número discreto de mutaciones, podemos suponer con un 99 % de confianza que las muestras que no portan ninguna de estas mutaciones no se ven afectadas. Varios estudios de genotipificación de muestras de programas de cribado han sugerido que este es un complemento potencialmente útil para las mediciones hormonales, pero no existe ningún estudio a gran escala de su eficacia como cribado de segundo nivel. (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022) (Christine M. Trapp, 2011)

FIGURA 1. Hiperplasia Suprarrenal Congénita por déficit 21 α hidroxilasa

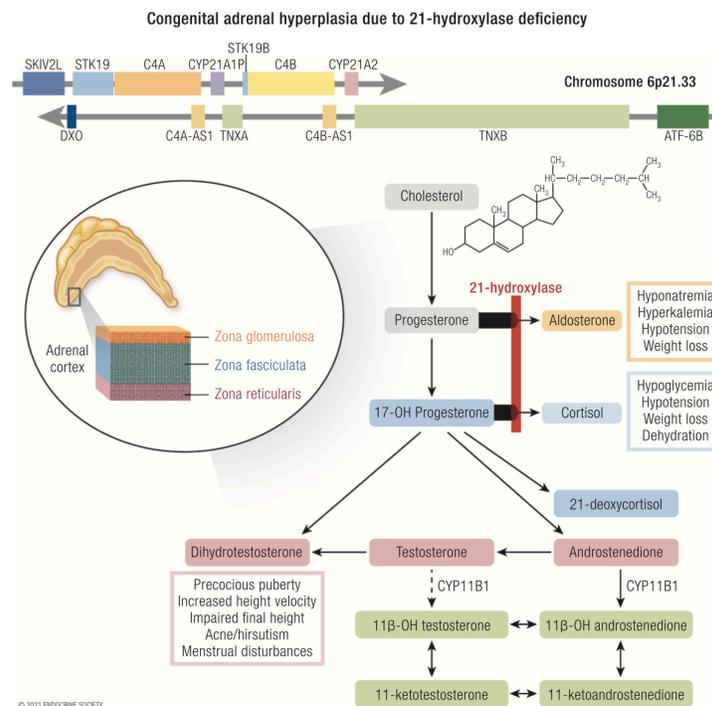


Figura 1. Se observan las principales alteraciones genéticas y hormonales en la hiperplasia suprarrenal congénita (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022)

III.5 ESTEROIDOGENESIS

La esteroidogénesis tiene lugar en 3 zonas concéntricas de la corteza suprarrenal: la zona glomerulosa, más externa, que representa el 16% del peso del órgano (biosíntesis de mineralocorticoides, como la aldosterona), la zona fasciculada representa el 75% del peso de la corteza (biosíntesis de glucocorticoides, como el cortisol) y la zona reticular más interna que representa el 10% del peso de la glándula (biosíntesis de precursores de esteroides sexuales, como la dehidroepiandrosterona DHEA). (Rafal Podgórski, 2018) (Arlt, 2012)

FIGURA 2. Síntesis de Hormonas Adrenales

Vía	Zona	Estímulo	Hormona	Consecuencia
Mineralocorticoide	Glomerular	Hiperpotasemia Hiponatremia Angiotensina II	Aldosterona	Aumenta sodio y agua Disminuye potasio Aumenta volemia y presión arterial
Glucocorticoide	Fascicular	Descarga simpática ACTH	Cortisol	Aumenta glucemia Disminuye respuesta inmune Antiinflamatorio Aumenta función cardíaca Aumenta la tasa de filtración glomerular Disminuye secreción Aumenta ADH
Andrógenos	Reticular	Hormona luteinizante ACTH	DHEA Testosterona	Desarrollo de caracteres sexuales secundarios masculinos

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; ADH: hormona antidiurética; DHEA: dehidroepiandrosterona.

Figura 2. Síntesis de Hormonas Adrenales. De acuerdo con la zona, se describen la glomerular con síntesis mineralocorticoide como la aldosterona, zona fascicular con síntesis de glucocorticoides como el cortisol y la zona reticular con síntesis de andrógenos como la testosterona (Sergio Latorre, 2016)

Los esteroides adrenales se sintetizan a partir del colesterol, el cual se esterifica y almacena en gotas de lípidos citoplasmáticas, que son movilizadas hacia la membrana mitocondrial interna por acción de una esterasa y la proteína StAR como respuesta a la estimulación por la ACTH. En la mitocondria, el colesterol desmolasa, convierte al colesterol en pregnenolona, el cual es el sustrato base para la diferenciación en cada esteroide. (Sergio Latorre, 2016)

El proceso de la conversión de colesterol en hormonas esteroideas activas involucra muchas enzimas, cofactores y proteínas accesorias. (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022) (Deborah P. Merke, 2020)

Se pueden distinguir 2 tipos de enzimas en este proceso:

- **Citocromo P450 (CYP450):** grupo de enzimas oxidativas, de 500aa con 1 grupo hemo, en su forma reducida y compleja con monóxido de carbono, absorbe la radiación electromagnética a 450nm, por lo que se denomina P450. El genoma humano incluye genes para 57 enzimas del citocromo P450 y se denominan genes CYP, la mayor parte localizados en el retículo endoplásmico de las células hepáticas, donde tiene lugar la oxidación inespecífica de toxinas, fármacos y xenobióticos endógenos. Todas las oxidasas P450 operan en correlación con el sistema de transferencia de electrones mitocondrial. Los electrones de NADPH se transfieren al CYP450 y lo reducen en 2 tipos: Tipo I P450 en las mitocondrias y Tipo II P450 en el retículo endoplásmico liso. (Rafal Podgórski, 2018)
- **Deshidrogenasas esteroideas (HSDs):** grupo de enzimas con peso molecular entre 35 – 45 kD, cada una codificada por un gen distinto, requieren de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH/NAD⁺ o NADPH/NADP⁺) para su actividad. Los HSD oxidativos convierten los hidroxisteroides en cetoesteroides, mientras que los HSD reductores usan NADPH para reducir los cetoesteroides en hidroxisteroides. (Rafal Podgórski, 2018)

II.6 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL

La secreción de hormonas de la corteza suprarrenal siempre se correlaciona con la síntesis de novo de esteroides, a diferencia de otras glándulas secretoras, ya que no tienden a acumular reservas de hormonas. Como resultado conlleva a la necesidad de una respuesta inmediata a la demanda y producción. (Rafal Podgórski, 2018)

Es regulado por la hormona adrenocorticotrópica ACTH, a través de: (Rafal Podgórski, 2018)

1. Acción trófica: como resultado de la estimulación a largo plazo.
2. Crecimiento fisiológico de las células suprarrenales.
3. Mediadores celulares (cAMP): estimulan la expresión de genes que codifican enzimas involucradas en la esteroidogénesis (principalmente el gen CYP11A1 que codifica P450scc).
4. Aumentar la producción y activación de StAR (proteína reguladora aguda esteroidogénica) que es responsable de la transferencia de colesterol libre desde el citosol o la membrana mitocondrial externa a la membrana mitocondrial interna.

Como resultado, el colesterol y el P450scc se ponen en contacto para iniciar la biosíntesis. Esta es la etapa más importante del proceso de regulación que limita la velocidad de toda la biosíntesis de esteroides. (Rafal Podgórski, 2018)

FIGURA 3. Deficiencia 21 alfa hidroxilasa

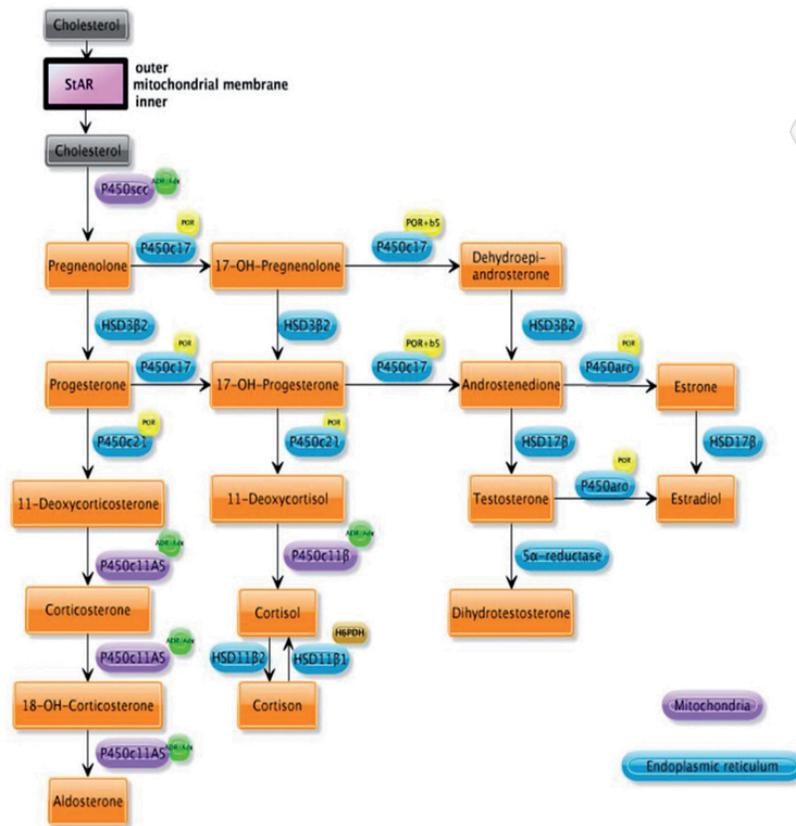


Figura 3. La deficiencia de 21-hidroxilasa afecta la conversión de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol y de progesterona en 11-desoxicorticosterona, que son los precursores clave en la vía de síntesis del cortisol y aldosterona. (Rafal Podgórski, 2018)

La acumulación excesiva de 17-hidroxiprogesterona (antes de este punto, la biosíntesis de esteroides funciona normalmente) amplifica la vía de producción de andrógenos, en la que P450c21 no está involucrado. (Rafal Podgórski, 2018)

Según la gravedad de las mutaciones y la pérdida de funcionalidad de la 21-hidroxilasa, la hiperplasia suprarrenal congénita puede adoptar dos formas clínicas: una severa - clásica y una leve - no clásica. (Rafal Podgórski, 2018)

II. 7 FORMAS CLINICAS

En función del déficit enzimático se conocen siete formas clínicas de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. En las formas graves o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal, en las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y adolescencia e incluso hasta la edad adulta. (J.I Labarta, 2004)

II.7.1 Déficit de 21 – hidroxilasa: P450c21

Es la forma más frecuente de HSC, presentándose en el 95% de los casos. Tiene 2 características principales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, derivando directamente o indirectamente de la incapacidad de transformar 17 – OH progesterona (17 – OHP) en 11 – desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en 11-desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona) y del acúmulo de 17-OHP, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos. (Richard J. Auchus, 2012)

- **Forma clásica:** aproximadamente 1/15,000, como pérdida salina o virilizante simple, se manifiesta desde el nacimiento, implica la existencia de 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, desde una hipertrofia de clítoris hasta un grado máximo, determinando incorrectamente el sexo como varón. (J.I Labarta, 2004). Una niña con genitales perfectamente diferenciados, sin hiperpigmentación ni rugosidad de labios, descarta la variedad clásica de HSC. (Social, 2014)

En el período crítico de diferenciación de los órganos genitales externos, el cojinete genital es muy sensible a la acción de este exceso de testosterona y dihidrotestosterona. (María del Carmen Valdés Alonso, 2014)

El hiperandrogenismo en las niñas produce una virilización de los genitales externos que conlleva a la aparición de genitales ambiguos. En las mujeres afectadas, cuando la glándula suprarrenal fetal comienza a producir andrógenos en cantidades elevadas, el seno urogenital se encuentra en proceso de septación y los niveles aumentados de andrógenos pueden impedir la formación de la vagina y uretra como estructuras separadas e independientes. Posteriormente, los andrógenos actuarán sobre sus receptores induciendo hipertrofia de clítoris, fusión de los labios mayores y migración rostral del orificio uretral y vaginal. Por lo tanto, el máximo grado de virilización dará lugar a un fenotipo masculino con hipertrofia del clítoris, hipospadias perineal y labios mayores escrotalizados, con ausencia de testículos. (A. Rodríguez Sánchez, 2015)

Las estructuras derivadas del conducto de Wolf requieren concentraciones locales mucho más altas de testosterona que los genitales externos para lograr su diferenciación completa. Las estructuras mullerianas se desarrollan con normalidad, por lo que el desarrollo del útero, trompas y los 2/3 internos de la vagina son normales, 21OHD es la causa más frecuente de alteración de la diferenciación sexual en el recién nacido con cariotipo 46XX. (A. Rodríguez Sánchez, 2015)

Por el contrario, en el feto masculino, que tiene una secreción testicular normal, un aporte suplementario de testosterona/dihidrotestosterona carece de efecto sobre su diferenciación sexual, pero sí influye en el tamaño del pene por acción de los andrógenos. (María del Carmen Valdés Alonso, 2014)

FIGURA 4. Estadios de Prader

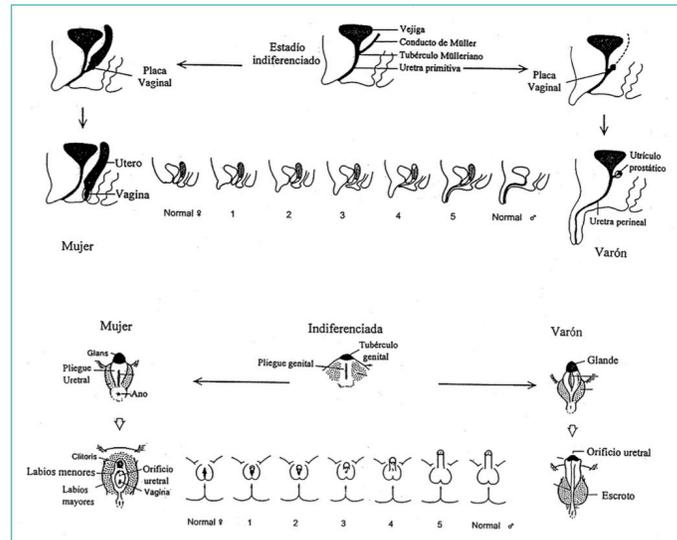


Figura 4. Se describen los grados de virilización: estadios de Prader. (J.I Labarta, 2004)

En la forma clásica con pérdida salina, siendo la expresión más grave de la enfermedad, con una actividad enzimática de 0 – 1%, hay un déficit importante de cortisol y aldosterona, manifestándose en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en el período neonatal. (A. Rodríguez Sánchez, 2015).

La pérdida de sal puede ser evidente hasta la 2^o semana de vida o antes en caso de factores desencadenantes, como las infecciones. (Social, 2014)

En la forma clásica virilizante simple, la afectación enzimática no es tan grave y hay un mínimo de actividad enzimática residual, de 1 – 2%, que determina que la síntesis de aldosterona y de cortisol no estén tan gravemente alteradas, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no presentan crisis de pérdida salina, pero si una virilización prenatal, atribuible a las altas concentraciones de andrógenos. (Social, 2014)

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 evidentes los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz. (J.I Labarta, 2004)

Los signos de hiperandrogenismo incluyen: pubarquia, axilarquia, aumento del olor corporal, acné severo, crecimiento exagerado del pene, hipertrofia de clítoris, aceleración de la velocidad de crecimiento y, más aún, de la maduración ósea, con resultado de talla adulta baja. En ocasiones, si se activa el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, puede añadirse un cuadro de pubertad precoz central. (A. Rodríguez Sánchez, 2015)

- **Forma No Clásica:** existe un hiperandrogenismo de aparición posnatal, con una actividad enzimática de hasta el 50%. (A. Rodríguez Sánchez, 2015)

Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y de la edad ósea con afectación variable de la talla adulta, y en las niñas una moderada hipertrofia del clítoris. (J.I Labarta, 2004)

En la adolescencia y edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad. Los hombres pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces suelen ser asintomáticos. (J.I Labarta, 2004)

No existe síndrome de pérdida salina ni virilización prenatal. (A. Rodríguez Sánchez, 2015)

- **Formas Crípticas:** cursan unicamente con hallazgos hormonales o alteraciones genético – moleculares comparables a los que tienen síntomas, aunque podrian presentar algun signo clínico de hiperandrogenismo, llamandose formas oligosintomáticas. (J.I Labarta, 2004)

II.7.2 Déficit de 11b – hidroxilasa: P450c11

Es la segunda forma más frecuente, del 3 – 5% , gen CYP11B1- 8q21, incidencia 1/100,00. (Gómez, 2015)

Se caracteriza por una deficiente conversión de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona, respectivamente; ello produce un déficit de cortisol y un aumento de los niveles plasmáticos 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona. (J.I Labarta, 2004)

- **Forma clásica:** virilización de los genitales externos, no presentan pérdida salina, pero si tendencia a la hipertensión, ya que cursa con frenación del eje renina-angiotensina. (J.I Labarta, 2004)
- **Forma no clásica:** es muy rara y generalmente asintomática, cuando se expresa es con leves cambios por estimulación sexual con pubertad precoz, hirsutismo, alteraciones del ciclo menstrual o SOP. (Gómez, 2015)

El diagnóstico hormonal se confirma por un aumento de los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona, bien basales o tras estímulo con ACTH. (J.I Labarta, 2004)

II.7.3 Déficit de 3 β – hidroxisteroide deshidrogenasa

Es una forma poco frecuente, que afecta la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralcorticoides y andrógenos), a nivel suprarrenal como gonadal, por deficiencia de la enzima 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) tipo 2 (gen *3BHSD2*, 1p3). (Gómez, 2015)

- **Forma clásica:** es muy grave, con insuficiencia suprarrenal, pérdida salina, y elevación de los niveles de renina. Los varones con sexo genético masculino, presentan insuficiente masculinización (micropene e hipospadias) por defecto de la síntesis de testosterona a nivel del testículo fetal. En las mujeres hay presencia de virilización moderada intraútero por acúmulo de dehidroepidandrosterona (DHEA) y conversión periférica a nivel extrarrenal por acción de la 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1. (J.I Labarta, 2004)
- **No clásica:** es muy poco frecuente, con clínica leve, presentando alteración sexual y menor medida afección mineralocorticoide y glucocorticoide. (Gómez, 2015)

El diagnóstico hormonal se realiza en base al perfil hormonal en el que destaca un acúmulo significativo de los Δ 5-esteroides, especialmente de 17-OH pregnenolona y DHEA. (J.I Labarta, 2004)

II.7.4 Déficit de 17 α – hidroxilada: P450c17

Es muy poco frecuente. La enzima P450c17 (gen *CYP17A1*, 10q24.3) se expresa en la glándula suprarrenal y en la gónada, tienen actividad la 17 α -hidroxilasa y la 17-liasa y por ello cursa también con infantilismo sexual y ausencia de desarrollo puberal por bloqueo de la síntesis de DHEA y de androstenediona. La elevación de la 11-desoxicorticosterona con acción mineralocorticoide produce hipertensión, inhibición del sistema renina-angiotensina y evita la pérdida salina.

Tanto los pacientes 46,XX como 46,XY presentarán fenotipo femenino, y se manifiestan en la edad puberal como mujeres sin desarrollo de los caracteres sexuales secundarios e hipogonadismo hipergonadotropo. (J.I Labarta, 2004)

El diagnóstico se confirma por niveles bajos de todos los esteroides posteriores a la 17 α -hidroxilasa y la elevación de la pregnenolona, la progesterona, la 11-desoxicorticosterona y la corticosterona. (J.I Labarta, 2004)

II.7.5 HSC lipoidea: déficit de la proteína StAR

Es la más rara y grave de todas, por defecto de la *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) (gen *STAR*, 8p11.2), la cual es una proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria, presentando un déficit grave de todos los esteroides suprarrenales y gonadales, con secundaria toxicidad celular por acúmulo de colesterol y muerte celular. (Sergio Latorre, 2016)

En este caso, los recién nacidos presentan genitales externos femeninos, independientemente del cariotipo (en los XY el defecto de la esteroidogénesis a nivel gonadal produce una ausencia de testosterona). (Diala El- Maouche, 2017)

Se manifiesta como un cuadro agudo y grave de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal, en el período inmediato neonatal. Los niveles de ACTH y renina están muy elevados, mientras que todos los esteroides suprarrenales están disminuidos y no se incrementan con la administración exógena de ACTH. (Labarta Aizpún JI, 2019)

II.7.5 Deficiencia de la enzima P450 scc (*side – chain cleavage*)

Se han descrito muy pocos casos en la literatura. Es una enzima encargada de catalizar el paso del colesterol a pregnenolona dentro de la mitocondria, llamandose 20 – 22 desmolasa. En cuestión de clínica y bioquímicamente es idéntica a la forma lipoidea, pero en estos casos, los pacientes presentan una atrofia adrenal y gonadal. (Labarta Aizpún JI, 2019)

II.7.6 Deficiencia de la enzima P450 OR (oxidorreductasa)

La enzima POR (gen *POR*, 7q11.2) interviene en la actividad de enzimas como P450c21, P450c17 y la aromatasa, su deficiencia produce una insuficiencia múltiple, de cortisol y esteroides, pero los mineralocorticoides no se ven afectados. (Labarta Aizpún JI, 2019)

Su presentación es variable y se asocia a anomalías genitales y esqueléticas como craneostenosis, hipoplasia medio facial y sinostosis radio – humeral principalmente. (Labarta Aizpún JI, 2019)

II. 8 CRISIS ADRENALES

La crisis adrenal se refiere a una crisis de insuficiencia suprarrenal, que tiene suma importancia en cuanto a la morbimortalidad si no se instaura un tratamiento oportuno y adecuado. (Labarta Aizpún JI, 2019)

Se caracterizan principalmente por hipoglucemia e hiponatremia grave, pudiendo afectar el desarrollo neurológico del paciente, u ocasionar la muerte. Suelen aparecer principalmente en la segunda o tercera semana de vida, y sus principales manifestaciones clínicas son vómitos, ausencia de ganancia ponderal y progresivamente entran en deshidratación hiponatémica con evolución hacia un estado de choque (hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis). (Labarta Aizpún JI, 2019)

II.9 EVALUACION BIOQUIMICA

Es importante determinar los niveles de hormonas esteroideas y sus precursores para el diagnóstico y manejo de la HSC. Actualmente, la determinación de hormonas esteroideas se basa en técnicas analíticas basadas en el principio del inmunoensayo o en métodos cromatográficos acoplados a la espectrometría de masas. (Hedi L. Claahsen - van der Griten, 2022)

El diagnóstico hormonal del déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) se basa en la demostración de niveles plasmáticos elevados de 17-OHP. (Labarta Aizpún JI, 2019) (Hindmarsh, 2009)

En el déficit clásico de 21-OH, la 17-OHP basal está muy elevada y se encuentra generalmente por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida, aunque se alcanzan valores superiores a 30-100 ng/ml, así como se elevan los niveles de andrógenos, androstendiona y testosterona. (Social, 2014)

Es importante mencionar que en los recién nacidos con estrés o en los prematuros, los niveles de 17 – OHP, raramente exceden los 20 ng/ml a las 48hrs de vida. (Yanire Mejía, 2014)

El cortisol puede ser normal o bajo, con elevación de ACTH. Esta última determinación es muy vulnerable a las condiciones de toma, traslado y procesamiento y no se requiere para el diagnóstico. (Social, 2014)

La prueba de estimulación con ACTH intravenoso, se realiza con una dosis de 0,125 - 0,250mg, con posterior determinación de 17 – OHP sérica basal a los 60 min, teniendo una elevación post estímulo mayor o igual a 40ng/mL, es el gold standard para el diagnóstico. (Yanire Mejía, 2014)

En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona:renina estará disminuida. (Yanire Mejía, 2014)

En las formas no clásicas el bloqueo es menos grave y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable. Cuando el nivel de 17-OHP es superior a 10 ng/ml el diagnóstico está establecido y si es inferior a 2 ng/ml se puede excluir la enfermedad. Si los niveles no son concluyentes se aconseja la realización de un test de ACTH en el que se demuestre la elevación de los niveles pico de 17-OHP por encima de 10-20 ng/ml. (Labarta Aizpún JI, 2019)

II. 10 EVALUACION GENETICA

Como se ha mencionado, la HSC tiene un patrón de herencia autosómica recesiva, resultando de la alteración de uno de los genes que codifica para alguna de las 5 enzimas requeridas para la biosíntesis del cortisol y aldosterona. (Sergio Latorre, 2016)

El gen responsable del déficit de 21 OH se denomina *CYP21B*, también llamado *CYP21/ CYP21A2*, localizado en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA, los alelos se heredan de los padres portadores y las mutaciones *de novo* en el transcurso de la gametogénesis son excepcionales. (Laura García Alonso, 2020)

La prevalencia de portadores de la mutación en la población general es de 1/60. (Sergio Latorre, 2016)

Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen *CYP21B*, por lo que en la actualidad todos los pacientes deberán tener un diagnóstico genético, además del diagnóstico hormonal y clínico. (S. Berrade Zubiri, 2019)

El gen *CYP21B* está situado muy próximo al gen *CYP21A* (seudogén o gen no funcional), ambos comparten una gran homología estructural, hasta del 98%, la diferencia es que el *CYP21A* tiene una serie de mutaciones que impiden su traducción a una proteína funcional. (S. Berrade Zubiri, 2019)

La mayoría de las mutaciones que causan el 21OHD surgen a partir de dos tipos de recombinación entre el gen y el pseudogen: (Sergio Latorre, 2016)

- Conversión de genes (75%): transferencia de mutaciones del pseudogen al gen durante la mitosis. Mutaciones puntuales, la más frecuente es la 656 A/C por G en el intrón 2 en las formas con pérdida salina, la Ile172Asn en formas virilizantes simples y la Val281Leu en las formas no clásicas.
- Recombinación asimétrica meiótica 25 - 30 %: duplicación, deleción y conversión génica, produce un pseudogen quimérico no funcional.
- Se han descrito otras mutaciones del gen *CYP21B* no atribuibles al mecanismo de microconversión génica, representando el 5-10% de los alelos estudiados, así como mutaciones *de novó* en el 1% de los casos.

La correlación genotipo/fenotipo en el déficit de 21 OH es alta, ya que la gravedad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático, que a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen *CYP21*. (S. Berrade Zubiri, 2019) (Amparo Rodríguez, 2017)

Por lo tanto, el estudio genético permite realizar un consejo genético adecuado, tanto para el caso índice como para los portadores de mutaciones graves. (S. Berrade Zubiri, 2019)

FIGURA 5. Clasificación de las mutaciones del gen CYP21

Afectación enzimática	Mutación	Actividad enzimática <i>in vitro</i>
Completa	Deleción	—
	Conversión	—
	Exón 3 del8pb	—
	306insT	—
	Triple mutación exón 6	—
	Gln318Stop	—
	Arg356Trp	—
Casi completa	Intrón 2 G	Casi indetectable (< 1%)
Grave	Ile172Asn	1-2%
Parcial	Val281Leu	7-25-75%
	Pro30Leu	25-60%
	Pro453Ser	66%

Figura 5. Clasificación de las principales mutaciones del gen CYP21 (J.I Labarta, 2004)

II.11 DIAGNOSTICO PRENATAL

En las guías de la sociedad de endocrinología, actualmente está indicada la realización de exámenes prenatales con el fin de realizar diagnósticos oportunos que reduzcan morbilidad neonatal, sin embargo estos deben realizarse bajo atención especializada en centros médicos de alto nivel y por ahora el tratamiento prenatal aun continua bajo estudios experimentales. (Gómez, 2015)

En algunos centros especializados se realiza el diagnóstico a finales del primer trimestre, mediante análisis del ADN obtenido por biopsia de vellosidades coriónicas (entre la semana 10 -12) o en el segundo trimestre por amniocentesis (a la semana 15). (Yanire Mejía, 2014)

Esto se realiza de preferencia en los casos donde los padres tiene un hijo previo afectado o si son portadores de mutaciones (heterocigotos, homocigotos o heterocigotos compuestos). Se analiza el gen CYP21 en busca de mutaciones frecuentes. (Yanire Mejía, 2014)

FIGURA 6. Algoritmo diagnóstico y terapéutico, a nivel prenatal del déficit de 21-OH forma clásica.

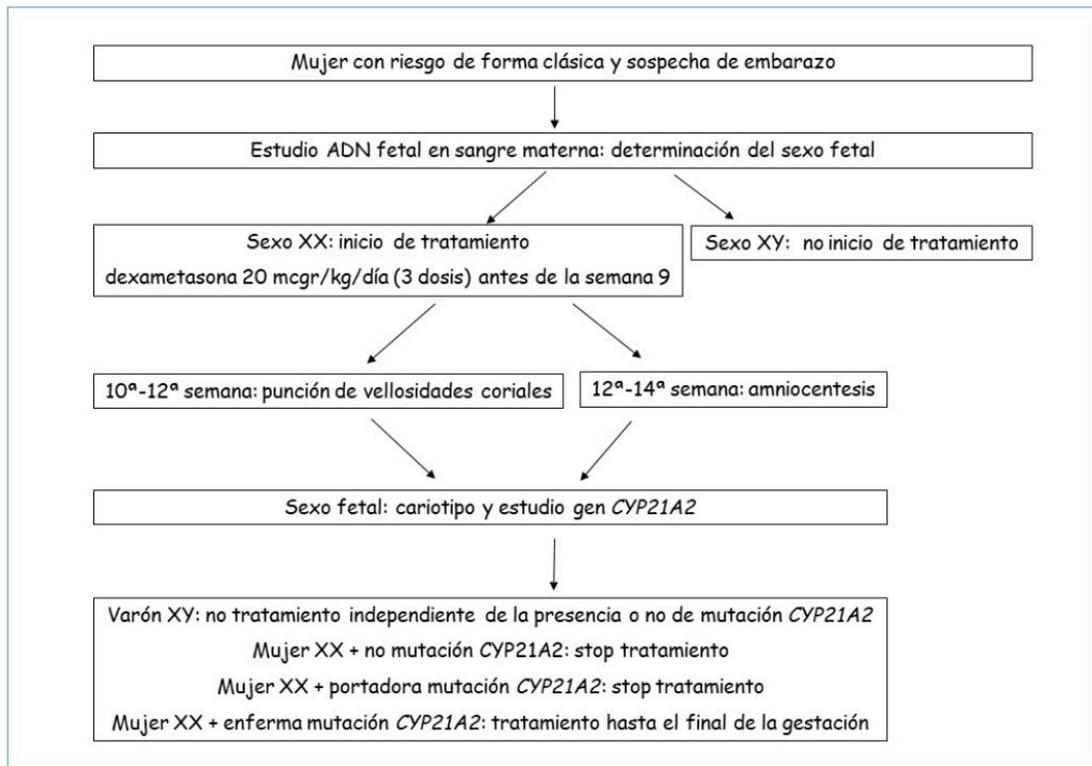


Figura 6. Algoritmo diagnóstico y terapéutico, a nivel prenatal del déficit de 21- OH forma clásica. (Labarta Aizpún JI, 2019)

II.12 TRATAMIENTO

II.12.1 SUSTITUTIVO CON GLUCORTICOIDES

El tratamiento con glucocorticoides está indicado en todos los pacientes con déficit clásico de 21- alfa- hidroxilasa y pacientes sintomáticos con formas no clásicas, logrando suprimir el exceso de secreción de CRH y ACTH, sustituyendo la deficiencia de cortisol y reduciendo el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. (Yanire Mejía, 2014) (Ashwini Mallappa, 2022)

La hidrocortisona es el tratamiento mas fisiológico, teniendo una potencia similar al cortisol endógeno, por su corta vida biológica, minimizando la afectación sobre el crecimiento y otros efectos adversos. (Anna Casteras, 2019)

La dosis recomendada de hidrocortisona es de 10 a 15 mg/m²sc/día, variando de acuerdo a la edad y el estadio puberal del paciente. En la primera infancia y pubertad, se llegan a requerir dosis de 20mg/m²sc/día, así como en neonatos pueden requerir dosis suprafisiológicas para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollo de insuficiencia suprarrenal, manejando dosis de 5mg/día o 25mg/m²sc/día dividida en 3 dosis. (A. Rodríguez Sánchez, 2015) (Anna Nordenstrom, 2022)

En adolescentes se recomiendan dosis moderadas de prednisona, con una dosis desde 5 – 7.5mg/día o 6mg/m²sc/día, o dexametasona de 0.25 – 0.5 mg/día o 0.3mg/m²sc/día, sin exceder el equivalente de 20mg/m²sc/día de hidrocortisona. (A. Rodríguez Sánchez, 2015)

II.12.2 SUSTITUTIVO CON MINERALOCORTICOIDES

En pacientes con forma de pérdida salina, el tratamiento se basa en la administración de mineralocorticoides, el más utilizado es 9 alfa-fluorhidrocortisona, a dosis de 0.05 – 0.2mg/día dividido en 2 o 3 dosis. Se deben administrar suplementos de cloruro de sodio de 1 – 2 gr/día en el primer año de vida, posteriormente con un mantenimiento de 70 – 90 mcg/m²sc/día. (J.I. Labarta Aizpún, 2019)

En pacientes con forma virilizante simple, a pesar de que secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no presentan crisis de pérdida salina, pueden llegar a necesitar con frecuencia tratamiento con mineralocorticoide, ya que presentan cifras elevadas de renina. (Ashwini Mallappa, 2022)

Una dosificación inadecuada o excesiva de 9 alfa- fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento. (Ashwini Mallappa, 2022)

II.12.3 PRENATAL

El tratamiento prenatal estará indicado en las pacientes embarazadas con alto riesgo de hiperplasia suprarrenal virilizante, con el objetivo de frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y así disminuir la ambigüedad genital. (J.I. Labarta Aizpún, 2019)

El tratamiento consiste en la administración de dexametasona a la madre embarazada, a una dosis de 20mcg/kg/día, dividida en dos o tres, máximo 1.5mg/día, comenzando a partir de la séptima u octava semana de gestación. (J.I Labarta, 2004)

Al contar con el resultado confirmatorio de sexo, es decir si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no esta afectada, se debe interrumpir el tratamiento con dexametasona, para minimizar los riesgos elevados de toxicidad. (J.I Labarta, 2004)

En el caso de familias con riesgo de déficit de 11- b - hidroxilasa, se administrará el tratamiento, ante el riesgo elevado de presentar un feto hembra con virilización severa. (Yanire Mejía, 2014)

III. OBJETIVOS

III.1 Objetivo general

Describir las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con hiperplasia suprarrenal congénita en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en el período comprendido de 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre del 2022.

III.2 Objetivos específicos

1. Conocer la incidencia de Hiperplasia Suprarrenal Congénita del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer.
2. Identificar la deficiencia enzimática más común en nuestra población.
3. Identificar del tipo de deficiencia enzimática 21- hidroxilasa, las formas clásicas y no clásicas.
4. Determinar el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de HSC.
5. Describir los síntomas debutantes al momento de la sospecha diagnóstica.
6. Determinar el tipo de método por el que se hizo el diagnóstico.
7. Identificar la prevalencia en cuestión de género, edad, origen y tipo de deficiencia enzimática.
8. Identificar las causas de mortalidad en pacientes con HSC.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1 Tipo de investigación

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, que consistió en la obtención de información de la base de datos del Servicio de Endocrinología de pacientes que fueron diagnosticados con Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el período del 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre del 2022.

IV.2 Población o unidad de análisis

Se obtuvo registro de 16 pacientes de acuerdo con la base de datos del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer de Querétaro en el período del 1 julio del 2017 al 31 de diciembre del 2022.

IV.3 Muestra y tipo de muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico de asignación consecutiva de acuerdo con los registros con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita que proporcionó el archivo clínico del HENM, SESEQ.

IV.3.1 Criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por tamizaje neonatal y prueba confirmatoria, con seguimiento en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en el período del 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre del 2022.

Criterios de Exclusión

- Expediente no localizable.

Criterios de Eliminación

- Expediente con menos del 90% de información requerida.
- Pacientes con pérdida de seguimiento y/o abandono de tratamiento, definido como un período de 6 o más meses sin acudir a consulta externa del Servicio de Endocrinología, HENM, SESEQ.

IV.4 Variables estudiadas

En el formato de recolección de datos del paciente se identificaron: edad, sexo, lugar de origen, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, tamiz neonatal, pruebas hormonales de confirmación, consanguinidad, antecedentes familiares de HSC, tipo de deficiencia enzimática, síntomas clásicos y no clásicos, presencia de crisis adrenal, mortalidad y causa de muerte.

IV.5 Técnicas e instrumentos

Se realizó la recolección de la información de acuerdo con el formato de recolección de datos diseñada (Véase Anexo 1) durante el período de enero a diciembre 2022, posteriormente se elaboró una base de datos electrónica en el programa de Excel para Windows. Se realizó el análisis estadístico con apoyo del programa Statistical Program for Social Science (SPSS), donde se realizó el análisis descriptivo, mismo que se hizo con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y a través de medias. Los resultados se presentan mediante tablas y gráficas de acuerdo con el tipo de variable.

V. Procedimientos

Aprobado el protocolo por el Comité de Investigación del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer y el Consejo de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina UAQ, se solicitaron los expedientes clínicos de pacientes registrados con diagnóstico de HSC al Departamento de Estadística del archivo clínico del período comprendido entre julio del 2017 a diciembre del 2022 y se completó la recolección de información para la base de datos.

De los expedientes clínicos solicitados, se encontraron 15 de ellos, de los cuales todos cumplieron con el 95% de la información requerida, eliminándose 1 caso al no encontrarse el expediente clínico, con un total final de la muestra de 15 expedientes.

Se realizó el llenado y recolección de información mediante la cédula de datos con las variables previamente mencionadas. Con dichas variables, se realizó una base de datos electrónica en el programa de Excel para Windows para realizar su análisis estadístico posterior en el programa SPSS V.25

V.1 Análisis estadístico

Los datos fueron procesados mediante el programa informático SPSS V 20.0. Para las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizó media.

VI. Consideraciones éticas

Para el presente estudio se solicitó la autorización de los Comités Locales de Investigación y Ética en Salud de la SESEQ, así como del Consejo de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina de la UAQ.

El estudio se desarrolló con estricto apego a los principios éticos para investigación en seres humanos: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia.

El estudio se llevó a cabo en consideración a lo establecido en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en base al artículo 4to, párrafo tercero de la Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos en referencia al desarrollo de la Investigación para la salud.

En base al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, se considera que este estudio no tiene riesgo y la información obtenida de los expedientes clínicos fue para uso exclusivamente académico. No se registró ningún dato personal que pueda vincular la identidad del sujeto y el resguardo de la información se realizó en base codificada con acceso exclusivo por el investigador, coinvestigador y asesor metodológico.

Así mismo se procuró el cumplimiento de los principios éticos de la Asamblea Médica Mundial establecidos en la Declaración de Helsinki, Finlandia en 1964 y a las modificaciones hechas por la misma asamblea en Tokio, Japón en 1975.

VII. RESULTADOS

En el periodo de julio 2017 a diciembre 2022 se reportaron 16 pacientes con diagnóstico de HSC, por tamiz neonatal en el HENM. El 93.7% cumplieron con los criterios de inclusión, solo 1 caso se excluyó al no localizar el expediente clínico.

VII.1 Características demográficas

De los 15 casos que se incluyeron en el estudio, 7 pertenecieron al sexo femenino y 8 al masculino, donde se observa una distribución del 46.6% para el femenino y 53.3% para el sexo masculino. (Véase cuadro VII.1.1)

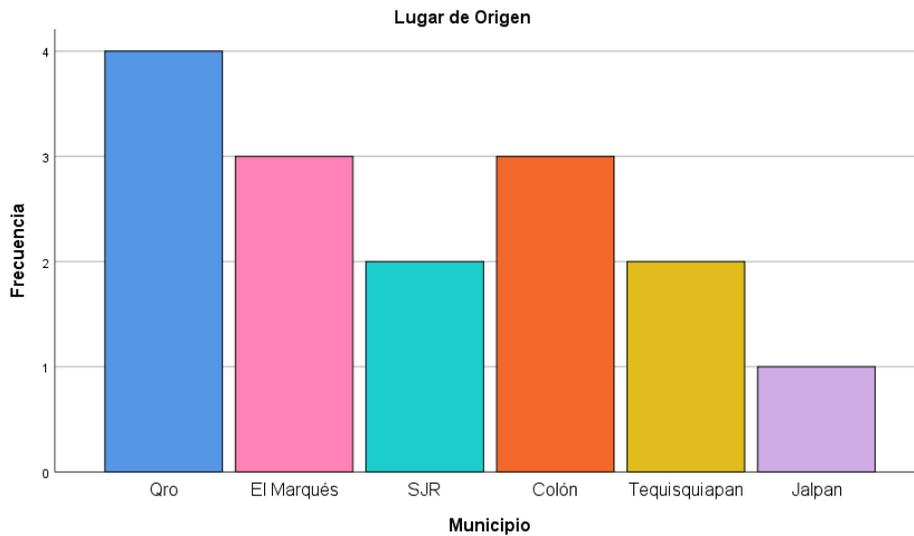
CUADRO VII.1.1 Sexo de pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	8	53.3
Femenino	7	46.7
Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

Respecto al lugar de origen, se encontraron 4 (26.7%) pacientes procedentes del municipio de Querétaro, 3 (20%) de El Marqués, 3 (20%) de Colón, 2 (13.3%) de San Juan del Río, 2 (13.3%) de Tequisquiapan y 1 (6.7%) de Jalpan. (Véase Figura 7)

FIGURA 7. Lugar de Origen



Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y diagnóstico, variable analizada cuantitativamente, reportó como tiempo mínimo 10 días y máxima 90 días respectivamente, con una media de 33 días. (Véase cuadro VII.1.3).

CUADRO VII.1.3 Tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y diagnóstico

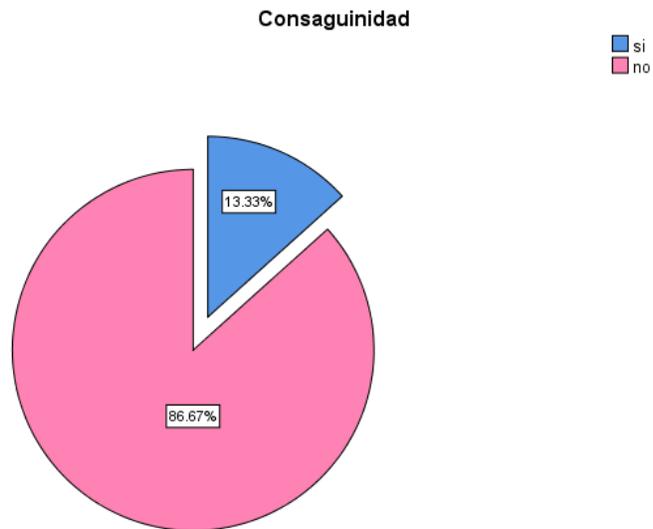
		Frecuencia	Porcentaje
Días	10	1	6.7
	14	1	6.7
	15	1	6.7
	21	1	6.7
	22	2	13.3
	30	1	6.7
	32	1	6.7
	35	3	20.0
	40	1	6.7
	45	1	6.7
	60	1	6.7
	90	1	6.7
	Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

VII.2 Factores de Riesgo

Dentro de los factores de riesgo asociados, se identifica la consanguinidad, la cual estuvo presente en 2 de los 15 pacientes, representando un 13.3% del total de la muestra. (Véase figura 8)

FIGURA 8. Consaguinidad.



Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

Otro factor de riesgo que se identifica es el antecedente familiar de HSC, el cual se presentó en 4 de los 15 pacientes, representando el 26.6% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.2.2)

CUADRO VII.2.2 Antecedente Familiar

Antecedente Familiar de HSC

		Frecuencia	Porcentaje
Presente	Si	4	26.7
	No	11	73.3
	Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

VII.3 Tipo de Deficiencia enzimática y Presentación

De acuerdo a los datos clínicos de los 15 pacientes, en el 100% se identificó con el tipo de deficiencia enzimática 21 – hidroxilasa. (Véase cuadro VII.3.1)

CUADRO VII.3.1 Tipo de deficiencia enzimática

Deficiencia enzimática		
	Frecuencia	Porcentaje
Tipo 21 - Hidroxilasa	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

En base al tipo de deficiencia enzimática 21 – hidroxilasa, de los 15 pacientes, se identificaron el 100% de presentación clásica. (Véase cuadro VII.3.2).

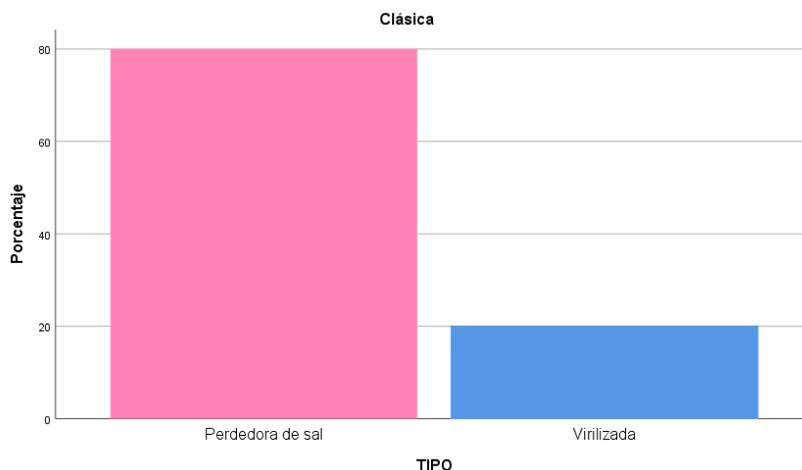
CUADRO VII.3.2 Presentación: Clásica o No Clásica

Presentación: Clásica o No Clásica		
	Frecuencia	Porcentaje
Presentación Clásica	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

De acuerdo con la presentación clásica, se identificaron 12 pacientes del tipo perdedora de sal y 3 pacientes del tipo virilizada, correspondiendo al 80% y 20% respectivamente del total de la muestra. (Véase figura 9).

FIGURA 9. Clásica: Tipo Perdedora de Sal o Virilizada



Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo “Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años”.

VII. 4 Datos Clínicos

En relación con los datos clínicos al momento de la sospecha diagnóstica se encontró la hiperpigmentación en 9 de los 15 pacientes, representando un 60% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.1).

CUADRO VII.4.1 Hiperpigmentación.

		Hiperpigmentación	
		Frecuencia	Porcentaje
Presente	Si	9	60.0
	No	6	40.0
	Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo “Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años”.

La macrogenitosomia estuvo presente en 8 de los 15 pacientes, representando el 53.3% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.2)

CUADRO VII.4.2 Macrogenitosomia

		Macrogenitosomia	
		Frecuencia	Porcentaje
Presente	Si	8	53.3
	No	7	46.7
	Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

La hipertrofia de clítoris estuvo presente en 7 de los 15 pacientes, representando el 46.7% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.3)

CUADRO VII.4.3 Hipertrofia de Clítoris

		Hipertrofia de Clítoris	
		Frecuencia	Porcentaje
Si		7	46.7
No		8	53.3
Total		15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

Los genitales ambiguos se identificaron en 7 de los 15 pacientes, representando el 46.7% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.4)

CUADRO VII.4.4 Genitales Ambiguos

Genitales Ambiguos

	Frecuencia	Porcentaje
Si	7	46.7
No	8	53.3
Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

”

La presencia de hipoglucemia se presentó en 3 de los 15 pacientes, representando el 20% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.5)

CUADRO VII.4.5 Hipoglucemia

Hipoglucemia

		Frecuencia	Porcentaje
Presente	Si	3	20.0
	No	12	80.0
	Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

La presencia de datos de deshidratación se presentó en 2 de los 15 pacientes, representando el 13.3% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.6)

CUADRO VII.4.6 Deshidratación

		Deshidratación	
		Frecuencia	Porcentaje
Presente	Si	2	13.3
	No	13	86.7
	Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

En cuanto a la presencia de desequilibrio hidroelectrolítico, solo estuvo presente en 2 de los 15 pacientes, representando el 13.3% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.7)

CUADRO VII.4.7 Desequilibrio Hidroelectrolítico

		DHE	
		Frecuencia	Porcentaje
Si		2	13.3
No		13	86.7
Total		15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

Respecto a los datos de choque, solo 2 de los 15 pacientes, fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos por tal motivo, representando el 13.3% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.8)

CUADRO VII.4.8 Datos de Choque

Datos de Choque		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	2	13.3
No	13	86.7
Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

En conclusión, se encontró la presencia de hiperpigmentación de genitales en un 60% (9), macrogenitosomia en el 53.5% (8), genitales ambiguos en un 40% (7), hipertrofia de clítoris en un 46.6% (7), hipoglucemia en un 20% (3), desequilibrio hidroelectrolítico en un 13.3% (2), deshidratación en un 13.3% (2) y datos de choque en un 13.3% (2). relación con la presencia de crisis adrenal, se reportó en 2 de los 15 pacientes, representando el 13.3% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.4.9)

CUADRO VII.4.9 Datos Clínicos

Síntomas	Hiperpigmentación genitales	Macrogenitosomia	Genitales ambiguos	Hipertrofia clítoris	Hipoglucemia	DHE	Choque	Deshidratación
Número	9	8	6	7	3	2	2	2
Porcentaje	60%	53.5%	40%	46.6%	20%	13.3%	13.3%	13.3%

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

De estos datos clínicos, 2 (13.3%) presentaron únicamente macrogenitosomia, 1 (6.6%) hipertrofia de clítoris con hiperpigmentación e hipoglucemia, 2 (13.3%) genitales ambiguos con hipertrofia de clítoris e hiperpigmentación, 2 (13.3%) con macrogenitosomia con hiperpigmentación, hipoglucemia, DHE, deshidratación y datos de choque, 4 (26.6%) con genitales ambiguos e hipertrofia de clítoris y 4 (26.6%) con hiperpigmentación y macrogenitosomia. (Véase cuadro VII.4.10)

CUADRO VII.4.10 Datos Clínicos asociados en presentación

SÍNTOMAS	NÚMERO	PORCENTAJE
Hipertrofia clítoris, hiperpigmentación genitales e hipoglucemia	1	6.6%
Macrogenitosomia	2	13.3%
Genitales ambiguos, hipertrofia clítoris e hiperpigmentación	2	13.3%
Hiperpigmentación, macrogenitosomia, hipoglucemia, DHE, deshidratación y choque	2	13.3%
Genitales ambiguos e hipertrofia clítoris	4	26.6%
Hiperpigmentación y macrogenitosomia	4	26.6%

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

VII.5 Gravedad de la enfermedad

En relación con la presencia de crisis adrenal, se reportó en 2 de los 15 pacientes, representando el 13.3% del total de la muestra. (Véase cuadro VII.5.1)

CUADRO VII.5.1 Crisis Adrenal

		Presencia de Crisis Adrenal	
		Frecuencia	Porcentaje
Presente	Si	2	13.3
	No	13	86.7
	Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

VII.6 Diagnóstico

De acuerdo con las pruebas diagnósticas, el 100% (15 pacientes) se realizó el tamiz metabólico, así como las pruebas hormonales confirmatorias correspondientes, siendo la medición de niveles plasmáticos elevados de 17 – OHP. (Véase cuadro VII.6.1 - 6.2).

CUADRO VII.6.1 Tamiz Metabólico Neonatal

Tamiz Metabólico Neonatal

	Frecuencia	Porcentaje
Si	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

CUADRO VII.6.2 Diagnóstico Hormonal

Diagnóstico Hormonal

	Frecuencia	Porcentaje
Estudio Hormonal	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

Se realizó de igual manera cariotipo en 7 de los 16 pacientes, representando el 46.7% del total de muestra. (Véase cuadro VII.6.3).

CUADRO VII.6.3 Cariotipo

Cariotipo		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	7	46.7
No	8	53.3
Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

VII. 7 Mortalidad

De acuerdo con los datos recabados, se pudo encontrar que 2 de los 15 pacientes fallecieron, representando el 13.3% del total de la muestra, uno de ellos secundario a presencia de crisis adrenal y el segundo se desconoce la causa. (Véase cuadro VII.7.1)

CUADRO VII.7.1 Defunciones

Defunciones		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	2	13.3
No	13	86.7
Total	15	100.0

Fuente: Cédula de recolección de datos del protocolo "Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años".

VIII. DISCUSIÓN

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita es la causa más frecuente de alteraciones en la diferenciación sexual. Pertenece al grupo de enfermedades detectadas por tamiz metabólico neonatal, siendo en frecuencia, la segunda mayormente diagnosticada, precedida del hipotiroidismo congénito, con una incidencia anual a nivel mundial de 1:16,000 nacimientos, y en México se reporta de 1: 8,743.

Es de característica autosómica recesiva, secundaria a mutaciones en genes que codifican enzimas para las vías de la biosíntesis de cortisol en la corteza adrenal. El déficit de cortisol, presente en todos los tipos, produce un aumento de la hormona adrenocorticotrópa, dando como resultado una hiperestimulación e hipertrofia de la corteza adrenal, que provoca elevación de la síntesis de esteroides previos al bloqueo enzimático.

Se conocen 7 presentaciones dependiendo del déficit enzimático y los datos clínicos, la más común es el déficit de 21 α hidroxilasa, representando un 90 a 99%. De acuerdo con el grado de afectación enzimática se dividen en formas graves o clásicas (el déficit enzimático es completo y se presenta desde la vida fetal) y moderadas o no clásicas (el déficit enzimático es parcial y su presentación es durante la infancia o adolescencia).

La forma clásica, tiene una incidencia de 1/15 000, encontrando 2 tipos la pérdida salina en un 75% o la virilizante simple en un 25%. El tipo de pérdida salina se considera la más grave, ya que al no detectarse a tiempo puede llegar a tener una mortalidad del 4 hasta el 10%.

Por lo tanto, el tamiz neonatal juega un papel importante para su diagnóstico precoz, seguido de la prueba confirmatoria con la toma de niveles plasmáticos de 17 – OH.

El asesoramiento genético y la toma de cariotipo se consideran de igual importancia, tanto para futuros embarazos, así como para brindar una asignación de sexo temprana.

Respecto al tratamiento, se basa en la suplementación de los esteroides afectados, principalmente con glucocorticoides como la hidrocortisona y prednisona, así como mineralocorticoides con 9alfa – fluohidrocortisona.

En el estudio realizado se identificaron 15 casos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, de los cuales el 53.3% corresponde a hombres y el 46.7% a mujeres. En nuestro estudio la incidencia predominó en el sexo masculino, con poca diferencia respecto a la literatura, donde se refiere una incidencia por igual en ambos sexos.

De acuerdo con el lugar de origen, predominó el municipio de Querétaro, con 26.6% (4), seguido de El Marques y Colón con 20% (3), Tequisquiapan y San Juan del Río 13.3% y Jalpan con 6.6%. No se encontró ningún reporte previo respecto a la prevalencia por municipios en el estado de Querétaro.

La media respecto al tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y diagnóstico fue de 33 días, siendo el tiempo mínimo 10 días y máximo 90 días. El de menor tiempo fue de tipo perdedora de sal con datos clínicos de hipoglucemia más hiperpigmentación e hipertrofia de clítoris y la de mayor tiempo fue de tipo virilizante simple. Similar a lo reportado por Social, 2014 donde el tipo perdedora de sal se hace evidente alrededor de la 2º o 3º semana, siendo la presentación de mayor gravedad y la virilizante simple, al tener una actividad enzimática residual, los datos clínicos son de menor relevancia, condicionando a un diagnóstico en etapa más tardía.

Respecto a los factores de riesgo asociados descritos son la consanguinidad y el antecedente familiar previo de HSC. La consanguinidad se presentó en el 13.3% (2 casos), siendo en ambos los padres primos de 3º generación. El antecedente familiar de HSC se presentó en un 26.7%, (4 casos), donde cabe mencionar uno de ellos tenía antecedente de una hermana finada por el mismo diagnóstico.

El tipo de deficiencia enzimática que se identificó fue el déficit de 21 hidroxilasa, la cual como se mencionó previamente representa del 90 – 99% de los casos, en nuestro estudio representó el 100%, de acuerdo con la clínica, edad de presentación y tamiz metabólico neonatal. En nuestro estudio no fue posible realizar el diagnóstico genético/molecular, al no contar con el recurso en la unidad, lo que nos limita en la identificación de la mutación enzimática en específico para la obtención estadística completa.

En base al tipo de presentación, el 100% fue de tipo clásica, todos diagnosticados en etapa neonatal o lactante temprano. De estos el 80% fue de tipo perdedora de sal y el 20% virilizada simple, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura por Mirna Angélica Hinojosa- Trejo, 2018 que refiere un 75% y un 25% respectivamente.

De acuerdo con los datos clínicos, la hiperpigmentación fue el de mayor relevancia en el 60%, seguido de la macrogenitosomia en un 53.5% en el sexo masculino, la cual, de acuerdo con A. Rodríguez Sánchez, 2015, el aporte suplementario de testosterona y dihidrotestosterona influye en el tamaño del pene por acción de los andrógenos.

En el sexo femenino se presentó mayormente genitales ambiguos en un 40% e hipertrofia de clítoris en un 46.6%, de acuerdo con lo referido por A. Rodríguez Sánchez, 2015 donde el hiperandrogenismo en las niñas produce una virilización de los genitales externos que conlleva a la aparición de genitales ambiguos con posterior acción de los andrógenos induciendo hipertrofia de clítoris. Cabe recalcar que en la última actualización se decide el cambio de terminología de genitales ambiguos a diferenciación sexual diferente.

Otros datos clínicos relevantes fueron la presencia de hipoglucemia en el 20% y datos de crisis adrenal en 2 de los 15 pacientes, con desequilibrio hidroelectrolítico, deshidratación y choque, representando el 13.3%, como lo explica A. Rodríguez Sánchez, 2015 siendo la expresión más grave debido a una actividad enzimática del 0-1 %, con un déficit importante de cortisol y aldosterona, manifestándose como crisis

adrenal con datos de desequilibrio hidroelectrolítico, hipoglucemia, deshidratación y choque.

Respecto a la presencia de crisis adrenal, como se mencionó, se presentó únicamente en el 13.3% (2 casos), manifestándose a los 30 días de vida y en el sexo masculino, los cuales hasta el momento de la clínica se realizó el tamiz metabólico junto con los niveles de 17 – OH, corroborando diagnóstico.

En cuanto a los métodos diagnósticos, en el 100% de los pacientes se realizó el tamiz metabólico, siendo este positivo y realizándose posteriormente las pruebas hormonales con la medición de los niveles de 17 – OH, corroborando HSC. De igual manera, es importante recalcar que en este estudio se incluyeron únicamente a los pacientes diagnosticados por tamiz metabólico a nivel estatal, atendidos en Secretaría de Salud, de los cuales en los últimos 5 años, 100 de ellos fueron sospechosos, corroborándose diagnóstico hormonal en 16 pacientes, lo que representa de acuerdo a la literatura reportada para México, por el Instituto Mexicano del Seguro Social, una incidencia de 1:8,743, si tomamos en cuenta que a nivel estatal en Querétaro se reportan alrededor de 38,000 - 40,000 nacimientos por año, y de ellos alrededor de la mitad son atendidos en Secretaría de Salud, tendríamos una incidencia de 2 -3 : 20, 000 nacimientos, correspondiente a lo reportado por la literatura.

De acuerdo con las causas de mortalidad, se reportaron 2 defunciones, una de ellas secundaria a crisis adrenal, perteneciente al sexo masculino, y la segunda no se encontró más información en el expediente, por lo que se desconoce la causa aparente. De acuerdo con la literatura, se ha asociado mayor mortalidad en el género masculino, secundaria a crisis adrenal, debido al retraso en el diagnóstico, ya que en este tipo de pacientes los datos clínicos son menos evidentes, manifestándose la mayoría únicamente con macrogenitosomía e hiperpigmentación.

IX. CONCLUSIÓN

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el presente estudio arrojó una incidencia de 2 - 3 : 20,000 nacimientos, con el reporte de 15 casos en un periodo de 5 años, de julio 2017 a diciembre 2022. No hubo diferencia significativa en cuanto al sexo. El municipio con mayor incidencia fue Querétaro, con 3 casos y la media reportada entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 33 días. La consanguinidad y el antecedente familiar de HSC fueron los factores de riesgo mayormente asociados. El 100% de los diagnósticos se llevo a cabo por tamizaje metabólico, clínica y pruebas hormonales confirmatorias, predominando en todas ellas el déficit enzimático de 21 hidroxilasa, con presentación clásica, siendo 80% de tipo perdedora de sal y 20% virilizada simple. Por otra parte sólo en el 46.7% se realizó cariotipo, considerando que esta entidad se asocia a alteraciones en la diferenciación sexual, es necesario realizar este estudio en todos los casos con el fin de favorecer una identidad del paciente para su desarrollo e integración a la familia y la sociedad. Respecto a la mortalidad, la principal causa fue la crisis adrenal, secundaria a un diagnóstico tardío, evidenciando la importancia del tamiz metabólico neonatal, el primer cribado a realizarse, y de mayor importancia en el sexo masculino, ya que los datos clínicos en estos casos no son tan evidentes, retrasándose el inicio del tratamiento y aumentando las comorbilidades y riesgo de muerte.

Con este estudio se logró identificar las principales características epidemiológicas respecto a los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita, identificados por tamiz metabólico neonatal y con seguimiento en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, corroborando lo descrito previamente por la literatura.

X. PROPUESTAS

Con este estudio se conoció la incidencia de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita en nuestro hospital, así como las características demográficas, los principales datos clínicos de sospecha diagnóstica y la principal causa de mortalidad, ya que no se contaba con un estudio previo.

Se evidencia la necesidad de realizar un tamizaje metabólico universal y se refuerza la importancia de su difusión y promoción en tiempo y forma por parte del médico pediatra o del primer contacto, así como la capacitación continua para la identificación precoz de las manifestaciones clínicas, como el uso de la escala de Prader.

Una optimización en tiempos para la obtención de resultados y reporte de este a los padres podría agilizar su referencia adecuada para manejo y seguimiento por el equipo multidisciplinario, disminuyendo la morbi – mortalidad.

Al identificar los mismos, se lograría un seguimiento adecuado en conjunto por los servicios de Endocrinología, Genética, Psicología y Cirugía, ya que el manejo deberá de ser multidisciplinario, con el fin de una mejora en la calidad de vida del paciente y sus familiares.

El realizar este tipo de estudios de incidencia en determinadas patologías nos permite conocer mejor a nuestra población e identificar las áreas de oportunidad y mejora en la atención.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Labarta Aizpún JI, d. A. (2019). Hiperplasia suprarrenal congénita. *Asociación Española de Pediatría*, 141- 156.
2. Laura García Alonso, A. F. (2020). Hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa: a propósito de una nueva mutación en el gen CYP21A2. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 40-43.
3. Christine M. Trapp, P. W. (2011). Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 166-170.
4. A. Rodríguez Sánchez, M. S. (2015). Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 - hidroxilasa. *Pediatría Integral*, 488-497.
5. Amparo Rodríguez, B. E. (2017). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. *Asociación Española de Pediatría*, 116.e1- 116.e10.
6. Anna Casteras, E. M. (2019). Nuevas formulaciones de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 14-18.
7. Anna Nordenstrom, H. F. (2022). Current and Novel Treatment Strategies in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*, 1-13.
8. Arlt, W. (2012). Disorders of the Adrenal Cortex. En J. L. Jameson, *Harrison's Endocrinology* (págs. 124-126). New York : Mc Graw Hill.
9. Ashwini Mallappa, D. P. (2022). Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia . *Nature Reviews Endocrinology*, 337- 352.
10. Deborah P. Merke, M. R. (2020). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21- Hydroxylase Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 1248-1261.
11. Diala El- Maouche, W. A. (2017). Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*, 2194- 2210.
12. Gómez, A. H. (2015). Hiperplasia Suprarrenal congénita: origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*, 125- 132.

13. Hedi L. Claahsen - van der Griten, P. W. (2022). Congenital Adrenal Hyperplasia - Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocrine Reviews*, 23(1), 91 - 159.
14. Hindmarsh, P. C. (2009). Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 193-208.
15. J.I Labarta, E. B. (2004). Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinología Nutricional* , 359 - 373.
16. J.I. Labarta Aizpún, B. P. (2019). Actualización en el tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 59-64.
17. María del Carmen Valdés Alonso, J. M. (2014). Hiperplasia adrenal congénita en forma clásica virilizante simple. *Revista Cubana de Pediatría*, 381-389.
18. Mirna Angélica Hinojosa- Trejo, S. L.-V.-P.-P. (2018). Aspectos relevantes del tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediátrica*, 14-24.
19. Pública, M. d. (2014). Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Guía de Práctica Clínica*, 2-61.
20. Rafal Podgórski, D. A. (2018). Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochimica Polonica*, 25-33.
21. Richard J. Auchus, W. L. (2012). Congenital Adrenal Hyperplasia - More Dogma Bites the Dust. *Journals Clinical Endocrinology Metabolic* , 772-775.
22. S. Berrade Zubiri, M. G. (2019). Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 26-29.
23. Sergio Latorre, C. G. (2016). Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 79-88.
24. Social, I. M. (2014). Tamizaje, diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa. *Guía de práctica clínica*, 1-58.
25. Yanire Mejía, M. M. (2014). Manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita . *Revista Venezolana de Endocrinología*, 41-51.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Cédula de recolección de datos (HOJA EXCEL)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	fecha de nacimiento	nombre	edad al momento del dx	sexo	sx pibote	TIPO	consaguinidad	AHF de HSC	lugar de origen
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									

	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
1	tamiz neonatal	diagnostico hormonal	cariotipo	tiempo transcurrido entre el inicio de sx y d	tipo de deficiencia enzimatica	sx clasicos	sx no clasicos	crisis adrenal	mortalidad	causa de muerte	
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											

Anexo 2. Registro del Comité de Investigación del HENM



SECRETARÍA
DE SALUD - SESEQ
Hospital de Especialidades
del Niño y a Mujer

COMITÉ DE INVESTIGACION HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER

DICTAMEN

El H. Comité de Investigación del Hospital de especialidades del Niño y la Mujer de Querétaro, después de haber evaluado su protocolo de Investigación **CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA, ANALISIS DE 5 AÑOS** del servicio de PEDIATRIA en el HENM.

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA.

INVESTIGADOR: DRA. MONICA GUADALUPE ESPINOSA PLAZA
DIRECTOR; DRA. MA. DE LOURDES RAMIREZ BALDERAS
ASESOR: DRA. PATRICIA NUÑEZ MACIAS
ASESOR METODOLOGICO: DR. NICOLAS CAMACHO CALDERON

NUMERO DE REGISTRO.- -230/10-05-23/PED-HENM

DICTAMEN: -----**APROBADO**-----

Así mismo le comunicamos que al realizar este proyecto, adquiere el compromiso ineludible de informar a este Comité los avances de su proyecto, y en la publicación de este compartir créditos con la Secretaria de Salud del Estado de Querétaro.

El presente Dictamen se firma en la ciudad de Santiago de Querétaro, Qro. FECHA 10 DE MAYO DEL 2023.

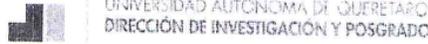
Dr. Manuel Alcocer Alcocer
Director

Dr. Gustavo Chávez Gómez
Jefe de Enseñanza

Ccp. archivo



Anexo 3. Registro del Comité de Investigación Universitario



Registro del Protocolo de Investigación del Estudiante de Posgrado

Trámite a realizar:	Nuevo registro (x)	Cambio ()
Fecha de Registro*:	04/10/2023	
No. Registro de Proyecto*:	14252	
Fecha de inicio de proyecto:	1 de Marzo 2022	Fecha de término de proyecto: 30 de Septiembre 2023

Espacio (*) exclusivo para la Dirección de Investigación y Posgrado

1. Datos del solicitante:

No. de expediente: 284205

Nombre:

Apellido Paterno: Espinosa
 Apellido Materno: Plaza
 Nombre(s): Mónica Guadalupe
 Dirección: Av. Santuarios de Guadalupe, 991, Int 12. Paseos del Bosque. 76910

Calle y número: Corregidora, Querétaro
 Colonia: 442 258 2734
 Estado: Teléfono:

2. Datos del proyecto:

Facultad: Universidad Autónoma de Querétaro
 Programa: Pediatría
 Tema específico del proyecto: Características epidemiológicas de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: análisis de 5 años



3. Nombres y firmas de:

 Dra. Ma. de Lourdes Ramirez Balderas Director o Directora de Tesis	 Dra. Patricia Nuñez Macías Co-director o Co-directora	 Dr. Nicolás Camacho Calderón Jefe o Jefa de Investigación y Posgrado de la Facultad
 Alumno o Alumna Dra. Mónica Guadalupe Espinosa Plaza	 Dra. Guadalupe Zaldivar Lelo de Larrea Director o Directora de la Facultad	 Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña Director o Directora de Investigación y Posgrado

Anexo 4. Identificación del Reporte de Similitud

Identificación de reporte de similitud: oid:7696:290279254

NOMBRE DEL TRABAJO

TESIS FINAL MONI 27.docx

RECuento DE PALABRAS	RECuento DE CARACTERES
12958 Words	73023 Characters
RECuento DE PÁGINAS	TAMAÑO DEL ARCHIVO
74 Pages	4.2MB
FECHA DE ENTREGA	FECHA DEL INFORME
Nov 28, 2023 1:45 PM CST	Nov 28, 2023 1:46 PM CST

- **25% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

 - 24% Base de datos de Internet
 - Base de datos de Crossref
 - 13% Base de datos de trabajos entregados
 - 5% Base de datos de publicaciones
 - Base de datos de contenido publicado de Crossref
- **Excluir del Reporte de Similitud**
 - Material bibliográfico
 - Material citado
 - Material citado