

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES
CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR
DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA DEL
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. CYNTHIA KARENINA OSORTO CONTRERAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:
ENDOCRINOLOGIA

ASESOR DE TESIS:
DRA. ALMA VERGARA LOPEZ
DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ



NO. REGISTRO DE PROTOCOLO

239-2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de culminar este logro tan importante para mi vida, supliendo cada una de mis necesidades, dándome fortaleza paz y consuelo en momentos de dificultad y cuidar de mi familia a cada instante.

A mi madre maravillosa mujer, a quien le debo la vida, por tu apoyo, esfuerzo, sacrificio, amor y dedicación sin condiciones tanto a mí como a mis hijas, por tus oraciones y palabras de ánimo en mis momentos de desesperación. A tía Argentina por creer siempre en mí, animándome siempre a seguir adelante, a Tì por ser parte importante en mi vida.

A Cynthia Pamela y Ángela María, por haber aceptado este tiempo de orfandad materna, permitiéndome alejarme sin pedir su aprobación, siendo fuertes y obedientes en mi ausencia, son la razón que impulsa mi vida y la llena de amor y sonrisas.

A mis maestros Dr. Guillén por sus enseñanzas tanto para mi vida profesional, como personal, por el amor hacia los pacientes, a la Dra. Alma Vergara por su dedicación, y confianza, por esa inversión en tiempo y esfuerzo para hacer de nosotros apasionados por la endocrinología, al Dr. Escudero por su paciencia, a la Dra. Karlita de quien me llevo más que conocimientos un profundo cariño por esa amistad y apoyo incondicional.

A quienes en inicio vi como compañeros de curso, teniendo la capacidad de entrar en mi vida para no salirse más, mis amigos, ángeles puestos por Dios en mi vida: Lidia arce, Miriam Vargas, Javier Macías y Aldo García, compartiendo buenos y malos momentos, eternamente agradecida, así como Alicia, Mónica, Karina, Ángel y Edgar, a Emmanuel Rivera ejemplo de humildad y sabiduría.

A los pacientes a quienes nos debemos, por su confianza y abandono total en nuestras manos.

Dra. Aura Argentina Erazo Valle

Dr. Miguel Ángel Guillén González

Dra. Alma Vergara López

Dra. Cynthia Karenina Osorto Contreras

INDICE

AGRADECIMIENTOS-----	2
INDICE-----	4
RESUMEN-----	6
INTRODUCCION-----	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	14
JUSTIFICACIÓN-----	14
PROTOCOLO DE INVESTIGACION-----	15
HIPÓTESIS-----	15
OBJETIVOS-----	15
GENERAL-----	15
ESPECIFICOS-----	16
MATERIAL Y MÉTODOS-----	16
DISEÑO DEL ESTUDIO-----	16
UNIVERSO-----	16
METODO DE MUESTRA-----	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA-----	17
UNIDAD DE OBSERVACIÓN-----	17
GRUPO CONTROL-----	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN-----	17

PRUEBA PILOTO-----	18
RECOLECCION DE DATOS-----	18
ASPECTOS ETICOS-----	18
ANALISIS ESTADISTICO-----	18
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES-----	19
RESULTADOS-----	19
DISCUSION-----	22
CONCLUSIONES-----	24
BIBLIOGRAFIA-----	30
ANEXOS-----	32

RESUMEN

INTRODUCCION- La HSC (Hiperplasia suprarrenal congénita, es un grupo de trastornos enzimáticos de la glándula suprarrenal autosómicos recesivos caracterizados por afectación de la síntesis de cortisol y aldosterona, con acumulo de precursores androgénicos, pudiéndose encontrar, desde un trastorno de la diferenciación sexual en el momento del nacimiento asociado o no asociado a un síndrome adrenogenital en el período neonatal, hasta amenorrea primaria e hipertensión arterial en la adolescencia.

OBJETIVO - Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con HSC por déficit de 21OH del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre, que acudieron al consulta externa en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2010

MATERIAL Y METODOS: Es un estudio observacional, descriptivo, con recolección de datos de manera retrospectiva, basado en información obtenida de la revisión de expedientes de los pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología de Enero 1995 a Diciembre 2010 con hiperplasia suprarrenal congénita. Se analizaron las principales variables demográficas y sus variedades, así como el grado de frenación de andrógenos de acuerdo a las tablas de referencia internacional de valores bioquímicos ajustados para la edad y sexo La forma de muestreo fue no aleatoria.

RESULTADOS: Durante el periodo comprendido de Enero de 1995 a Diciembre 2010 se incluyeron 113 pacientes con diagnostico de hiperplasia suprarrenal congénita en sus diferentes variedades de los cuales fueron eliminados 8 pacientes por no cumplir criterios de inclusión y uno por ser reclasificado como pubertad precoz idiopática, quedando como universo para el estudio 104 pacientes, correspondiendo a la variedad clásica el 22.1% (23 pacientes), a la variedad virilizante simple el 36.5%(38 pacientes) y a la variedad de inicio tardío el 41.4%(43 pacientes). Del total de los pacientes se realizó cariotipo a 55

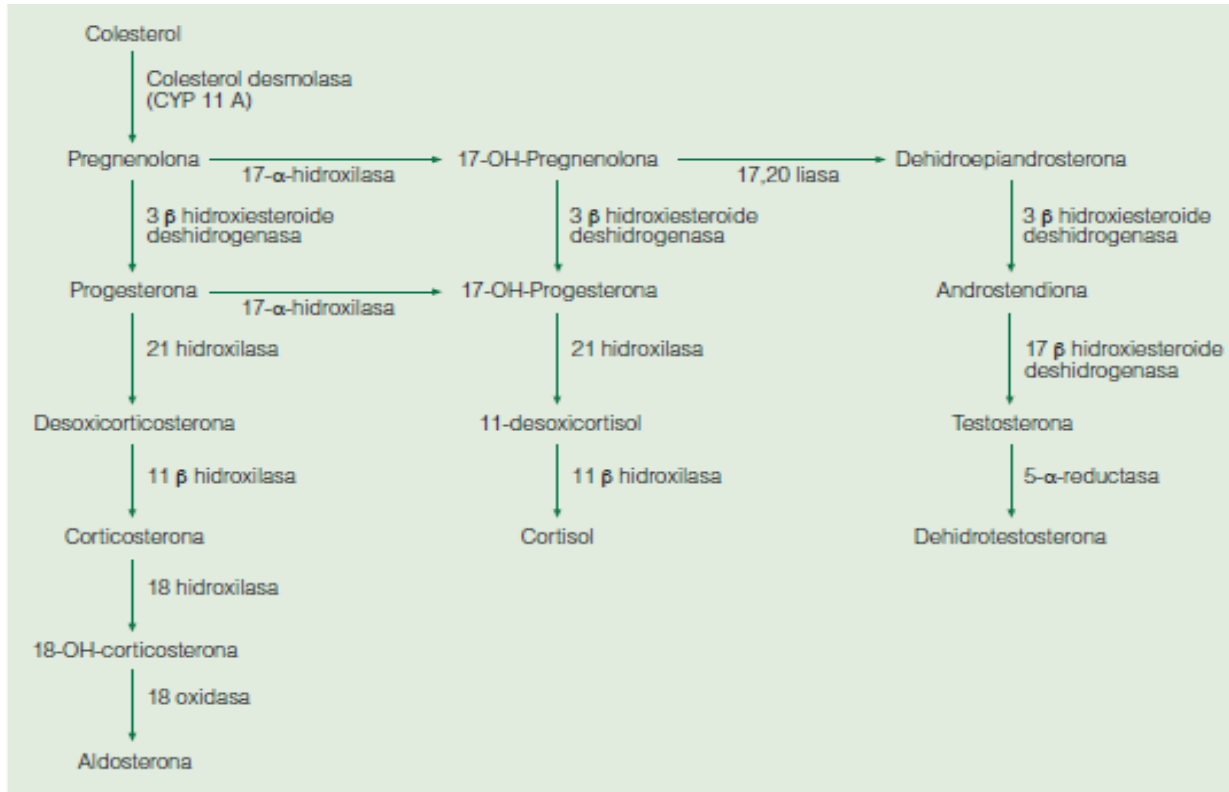
pacientes, de los cuales se encontraron concordantes fenotípica y genotípicamente a 53 pacientes. En el caso de las mujeres se realizaron 43 cariotipos siendo concordantes el 100% (43 pacientes). En el caso de los pacientes fenotípicamente masculinos se realizaron 12 cariotipos siendo concordantes 10 de ellos y 2 varón fenotípicamente cuyo cariotipo fue 46XX. Se evaluó el grado de frenación y control de acuerdo al valor de andrógenos y características clínicas como grado de virilización, alteraciones menstruales.

CONCLUSIONES: La causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita en el serbio de Endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es la variedad de inicio tardío, se encontró un valor promedio de testosterona control de 1.39 nmol/L demostrando el adecuado control de los pacientes, el tamiz neonatal es una herramienta diagnóstica importante en la población pediátrica enviada a nuestro servicio.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia suprarrenal congénita, andrógenos, grado de frenación.

INTRODUCCION

La HSC (Hiperplasia suprarrenal congénita, es un grupo de trastornos enzimáticos de la glándula suprarrenal autosómicos recesivos caracterizados por afectación de la síntesis de cortisol y aldosterona, con acumulo de precursores androgénicos, pudiéndose encontrar, desde un trastorno de la diferenciación sexual en el momento del nacimiento asociado o no asociado a un síndrome adrenogenital en el período neonatal, hasta amenorrea primaria e hipertensión arterial en la adolescencia. La glándula suprarrenal sintetiza a partir del colesterol tres tipos de hormonas: glucocorticoides (zona fascicular), mineralocorticoides (zona glomerular) y andrógenos (zona reticular). En esta síntesis participan una serie de enzimas, alguna de las cuales son comunes y otras específicas de cada una de ellas (véase fig. 1)



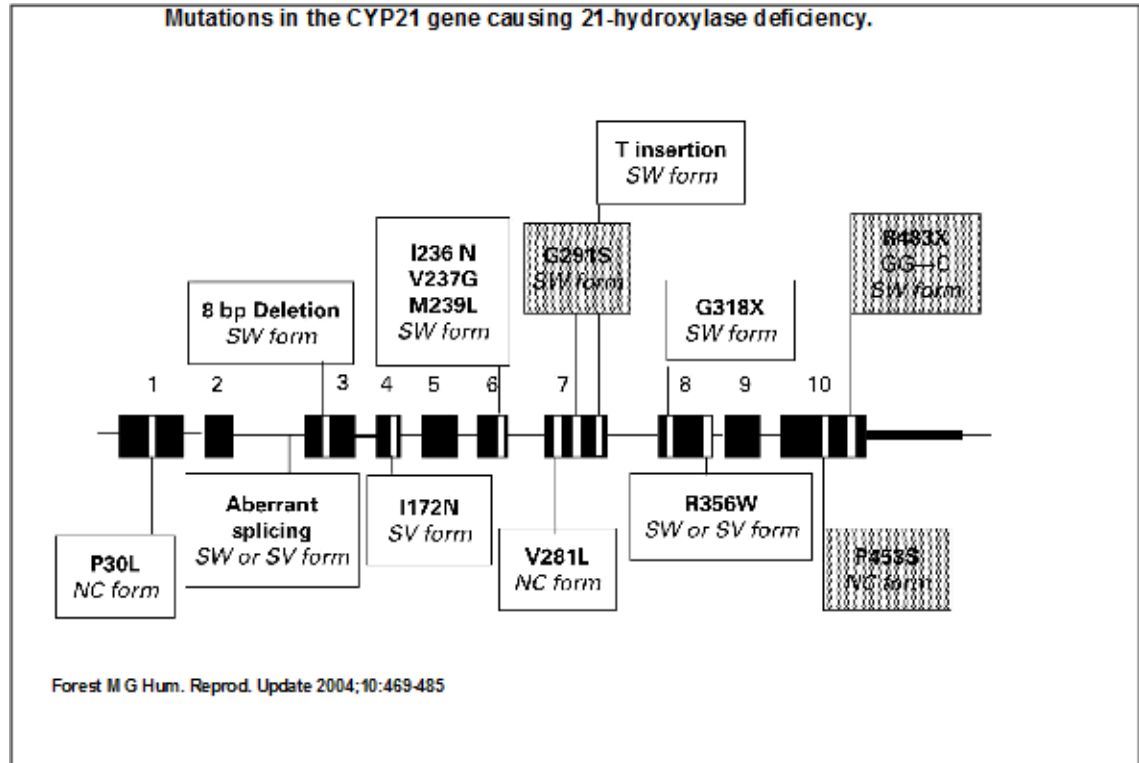
La HSC engloba cinco diferentes déficit de grupos enzimáticos que por orden de frecuencia son:

- 21- α -hidroxilasa.
- 11- β -hidroxilasa.
- 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.
- 17- α -hidroxilasa/17-20 liasa.
- STAR (steroidogenic acute regulatory protein): esencial para el transporte de colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona)

El bloqueo en la acción de alguna de las enzimas implicadas produce una disminución de la síntesis del cortisol y, secundariamente, un aumento de la secreción de ACTH. Este aumento intenta compensar la deficiente producción de cortisol y, paralelamente, activa al resto de enzimas funcionantes, estimulando la síntesis de otros esteroides que darán lugar a diversas manifestaciones clínicas

La incidencia oscila entre 1:10.000 a 1:20.000 nacimientos ⁽¹⁾, asimismo, se estima una incidencia de portadores de la mutación de 1 de cada 60 individuos homocigotos, es más frecuente en algunos grupos étnicos, en particular en regiones geográficas remotas (por ejemplo, yupiks de Alaska).

Siendo el déficit de 21- α -hidroxilasa ó CYP21 la forma más frecuente de HSC causante del 90-95% de los casos, causada por mutaciones en CYP21A2, el gen encontrado junto al complejo mayor de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano(HLA) en el cromosoma 6. ⁽²⁾, este gen presenta la peculiaridad de tener dos formas: el gen activo CYP21A2 y el pseudogén inactivo CYP21A1P ⁽³⁾.



Así, la gravedad de la enfermedad se correlaciona con el tipo de mutación que porta el individuo afecto, presentando un espectro fenotípico variado.

(Tabla I).

<i>Defecto enzimático</i>	<i>Clinica en niños</i>	<i>Clinica en niñas</i>	<i>Genética</i>	<i>Mutaciones</i>
21-hidroxilasa, forma clásica pierde sal	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Síndrome pierde sal en periodo neonatal - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Síndrome pierde sal en periodo neonatal 	Cromosoma 6, p21.3	<ul style="list-style-type: none"> 656 A/C-G (intrón 2) G110 Δ 8nt (exón 3) Cluster (exón 6) Q318X (exón 8) R356W (exón 8)
21-hidroxilasa forma clásica virilizante simple	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Pene alargado - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Posible infertilidad 	Cromosoma 6, p21.3	<ul style="list-style-type: none"> 656 A/C-G (intrón 2) I172N (exón 4) R356W (exón 8)
21-hidroxilasa forma no clásica o de presentación tardía	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Clitoromegalia - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	Cromosoma 6, p21.3	<ul style="list-style-type: none"> P30L (exón 1) 656 A/C-G (intrón 2) V281L (exón 7)

La 21- α -hidroxilasa es un citocromo microsomal p450 que regula la hidroxilación de progesterona a desoxicorticosterona, precursor de aldosterona, en la zona glomerulosa, y 17-hidroxiprogesterona en 11- desoxicortisol, precursor de cortisol, en la zona fasciculada (Fig. 1).

El déficit enzimático presenta tres consecuencias importantes: déficit de cortisol, déficit de aldosterona e hiperproducción de andrógenos adrenales por la hiperestimulación de ACTH (progesterona, dehidroepiandrosterona, androstendiona, testosterona y dihidrotestosterona).

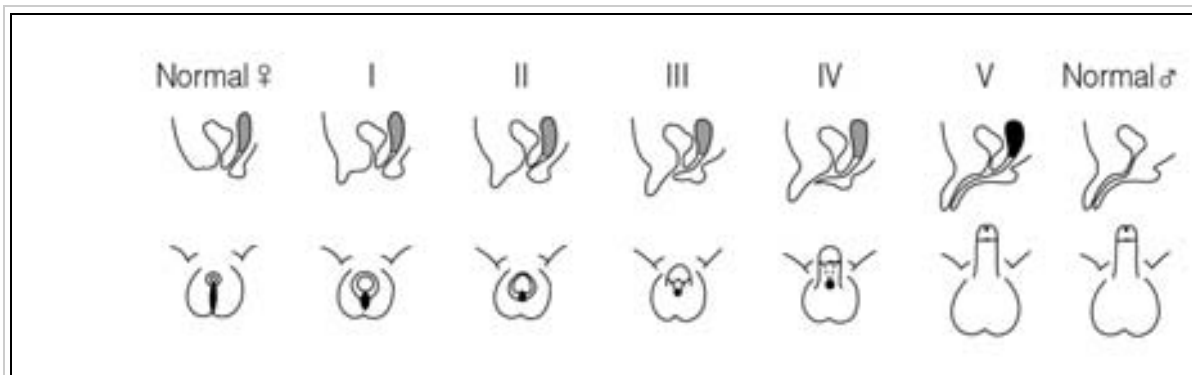


Figure 2. Diferentes grados de virilización de acuerdo a la escala de Prader

Estadio I: Clitoromegalia sin fusión labial

Estadio II: Clitoromegalia y fusión labial posterior

Estadio III: Mayor grado de Clitoromegalia, orificio urogenital único y fusión labial completa

Estadio IV: aumento de crecimiento del falo, seno urogenital en la base del clítoris y fusión labial completa

Estadio V: clitoris peneano, meato uretral en la punta del falo, escroto y labios (como en niños sin palpar gónadas)

La deficiencia enzimática causa las siguientes variedades de HSC:

Variedad Clásica

Esta forma presenta una incidencia de 1 de cada 16.000 nacidos vivos. A su vez, existen dos formas, dependiendo del grado de actividad enzimática, que permitan cierto grado de secreción de cortisol y aldosterona.

Variedad perdedora de Sal

El 75% de los pacientes, afectos de la forma clásica. En esta situación, la mutación de la 21- α -hidroxilasa produce un grado máximo de inactividad enzimática que conlleva un déficit total de cortisol y aldosterona. La ausencia de aldosterona producirá una excreción excesiva de sodio por la orina, así como disminución de la eliminación urinaria de potasio, produciendo hiponatremia e hiperpotasemia. La eliminación de sodio arrastra agua y bicarbonato asociado usualmente a hipovolemia, hipotensión, deshidratación y acidosis metabólica, disminución del tono vascular e hipoglucemia, presentándose entre los días 5-15 de vida en el neonato, el cual acude con historia, de vómitos, diarrea, hipoglucemia, deshidratación, falta de apetito. Por otro lado, la elevación de los andrógenos (por encima del bloqueo enzimático) desde la semana 7^a de gestación produce en el sexo femenino un trastorno de la diferenciación sexual: aumento del tamaño del clítoris, fusión parcial o completa de los labios mayores, vagina en apertura común con la uretra (seno urogenital). El útero, ovarios y trompas de Falopio tendrán un desarrollo normal. Contrariamente a lo que ocurre en las niñas, el exceso de andrógenos en los niños puede producir hiperpigmentación escrotal, aumento leve del pene o pasar desapercibido. Por tanto, la ausencia de síntomas claros en un recién nacido 46, XY complica el diagnóstico, con el consiguiente riesgo de la aparición de un síndrome pierde sal que puede poner en peligro la vida del neonato afecto. Para evitar esta circunstancia, disponemos del screening metabólico ⁽⁴⁾.

Forma virilizante simple

Se da en el 25% de los casos, la mutación de la 21- α -OH permite la producción suficiente de cortisol y aldosterona como para no desarrollar un síndrome perdedor de sal, por lo tanto, el diagnóstico clínico depende del exceso de andrógenos por encima del bloqueo enzimático. Así, las niñas afectadas presentan trastorno de la diferenciación sexual en el momento del nacimiento, mientras que los niños pueden presentar signos de virilización (hiperpigmentación, pene elongado) o pasar desapercibidos inicialmente y presentar manifestaciones clínicas con posterioridad: aparición precoz de vello púbico, vello axilar, pene alargado, así como aceleración de la velocidad de crecimiento ⁽⁵⁾.

Forma no clásica o tardía

En esta forma de presentación, existe suficiente grado de actividad enzimática para producir adecuadamente cortisol y aldosterona y para que la producción de andrógenos no sea excesiva. Presenta una incidencia de 1 cada 500 recién nacidos vivos, siendo más frecuente en grupos étnicos judíos del este europeo. Habitualmente, los recién nacidos son asintomáticos, apareciendo los síntomas con posterioridad. Así, las niñas, durante la infancia, pueden presentar adrenarquia prematura (vello púbico y/o axilar), acné, aceleración del crecimiento y de la edad ósea. En la adolescencia, predominan los siguientes síntomas: acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, amenorrea. En los niños suele manifestarse por adrenarquia prematura, acné y aceleración del crecimiento, con edad ósea avanzada. A veces, el diagnóstico se realiza en la etapa adulta por problemas de infertilidad ⁽⁶⁾. No obstante, existe un grupo de pacientes, cuya incidencia desconocemos, que permanecen asintomáticos.

Tratamiento

El tratamiento se sustenta en la terapia sustitutiva con corticoides y mineralocorticoides. En los casos en que se presenta insuficiencia suprarrenal

aguda será necesario un manejo hidroelectrolítico muy fino junto con corticoterapia intravenosa a dosis más elevadas.

Forma virilizante simple del déficit de 21-hidroxilasa: deben recibir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides a dosis inferiores que el síndrome pierde sal, 8-10 mg/m²/día, monitorizando estrechamente la velocidad de crecimiento, el peso, los niveles de 17-hidroxiprogesterona, androstendiona y testosterona. En esta situación parece existir cierto grado de déficit de aldosterona, sin ser lo suficientemente importante como para producir un síndrome pierde sal. Por tanto, la mayoría de autores considera inadecuada la asociación de mineralocorticoides.

Forma no clásica del déficit de 21- hidroxilasa: hay que individualizar a cada paciente y, sólo aquellos que presenten aceleración del crecimiento, con incremento de la edad ósea y empeoramiento del pronóstico detalla, se beneficiarán de tratamiento sustitutivo con hidroaltesona a la dosis 8-10 mg/m²/día.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa (HSC 21OH) del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre?

JUSTIFICACION

La HSC-21 OH no es problema frecuente en nuestra población. Esta entidad se puede tener diversas presentaciones y algunas de ellas se relacionan con una elevada morbi-mortalidad. En estos casos es muy importante hacer una detección temprana para ofrecer un tratamiento oportuno. En los casos de presentación tardía, la HSC puede deteriorar la calidad de vida de las pacientes por lo que también es muy importante detectar estos casos e iniciar un tratamiento adecuado. La importancia de describir las características clínicas y bioquímicas de

esta población de pacientes en nuestra institución permitirá revisar nuestros procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La difusión de estos resultados facilitará el envío oportuno de estos pacientes para su estudio, tratamiento y consejo genético que beneficiará a la descendencia.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

HIPOTESIS

Los pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, tienen las mismas características demográficas, clínicas, forma de presentación y respuesta al tratamiento, que los pacientes reportados en la literatura.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con HSC 21OH del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre, que acudieron a consulta externa en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2010

ESPECIFICOS

- Describir la presentación clínica inicial de los pacientes con HSC 21OH del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre, que acudieron a

- Clasificar a los pacientes de acuerdo a su presentación clínica inicial en:
HSC 21 OH variedad Clásica
HSC 21 OH simple virilizante
HSC 21OH de inicio tardío
- Describir las alteraciones clínicas y bioquímicas iniciales que condujeron al diagnóstico del paciente.
- Describir la conducta terapéutica en cada caso.
- Evaluación de los resultados del tratamiento a través de mejoría en el cuadro clínico y de corrección de alteraciones bioquímicas
- Describir el protocolo de diagnóstico que condujo a la confirmación del mismo

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, descriptivo, con recolección de datos de manera retrospectiva.

UNIVERSO

Todos los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa que hayan acudido al servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de Noviembre, durante el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del

METODO DE MUESTRA

La forma de muestreo fue no aleatoria, por conveniencia de todos los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa que hayan acudido al servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de Noviembre, durante el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2010.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica debido a que el muestreo fue por conveniencia

UNIDAD DE OBSERVACION

Expedientes clínicos

GRUPO CONTROL

No hubo grupo control

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de cualquier edad y género con diagnóstico de HSC 21OH
- Pacientes que estén registrados en el SIAH de la consulta externa del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Expedientes de pacientes que después del protocolo de estudio se determinó otro diagnóstico

- Expedientes de pacientes en los que no se ha concluido el estudio y por tanto no se ha establecido con certeza el diagnóstico de HSC 21OH

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes en los que no sea posible tener acceso a todos los datos de su expediente

PRUEBA PILOTO

No requirió prueba piloto

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se obtuvo la información necesaria del expediente clínico tanto electrónico como físico de pacientes con el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa del servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre. En el apartado de anexos se muestra la hoja de recolección de datos.

ASPECTOS ÉTICOS

Dado a que este es un estudio retrospectivo en el cual se obtendrá la información solo de expedientes, no se considera investigación con riesgo alguno según la declaración de Helsinki.

Los investigadores se comprometen a mantener la información personal de los pacientes de manera confidencial, solo se publicará la información en conjunto.

No se requiere formato de consentimiento informado

ANALISIS ESTADISITICO

El procesamiento de la información estadística fue llevado mediante la herramienta de estadística descriptiva del programa Microsoft Excel del sistema office Enterprise 2007 para Windows vista, Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS, expresados como porcentaje de cada grupo o como media \pm desviación estándar.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

Médico Residente quien realizó la revisión de expediente y captura en base de datos

RECURSOS MATERIALES

Computadora personal del investigador principal
Material común de papelería

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido desde 1993 hasta la fecha se encontraron 113 pacientes de los cuales fueron eliminados 8 pacientes por no cumplir criterios de inclusión y uno por ser reclasificado como pubertad precoz idiopática, quedando como universo para el estudio 104 pacientes, al momento del estudio la edad media de los pacientes fue de 17.7 ± 14.11 años, con un valor mínimo de 1 año y máximo de 60 años, con edades comprendidas entre 0-1 mes, 27.9% entre 1.1-12 meses, 26% entre 12.1-24

meses, 3.8% entre 2.1-4 años, 4.8% entre 5-9 años, 10.5% entre 10.1-19 años, 13.5% y > 19 años, 18.3%. El sexo de los pacientes en nuestra muestra correspondió al 77.9% al sexo femenino y 22.1% al sexo masculino. Del total de los pacientes se realizó cariotipo realizado a 55 pacientes de estos cariotipos realizados se encontraron concordantes fenotípica y genóticamente en el 89% de los pacientes. Los 2 casos discordantes se trataron de pacientes diagnosticados fenotípicamente como varones pero con cariotipo XX. De estos 2 pacientes, 1 fue intervenido quirúrgicamente para reducir los signos de virilización y en 1 paciente debido al grado de virilización se optó por colocación de prótesis testiculares.

Las variedades de HSC por etiología se distribuyó de la siguiente forma: 22.1% a hiperplasia suprarrenal clásica, 36.5% virilizante simple y el 41.3% a hiperplasia de aparición tardía. Del 22.1% pacientes con hiperplasia suprarrenal variedad clásica el 100% presentó tamiz neonatal alterado con un promedio de 2.034 ± 1569.13 con un valor mínimo de 20 y un valor máximo de 8,377 ng/dl.

En el momento de evaluación inicial se evaluaron parámetros como edad ósea a 89 pacientes, 85% que comprendieron edades en crecimiento longitudinal, siendo acorde en el 65% de los pacientes con la edad del paciente al momento del diagnóstico. El promedio total de la testosterona fue 1.39 nmol/L con un valor mínimo de 0.05 nmol/L y máximo de 15 nmol/L, de androstenediona $\Delta 4$ un promedio de 8.42 ± 21.47 nmol/L con un valor mínimo de 0.14 y máximo de 183 nmol/L y de Dehidroepiandrosterona sulfatada (DEHAS) tuvieron un promedio de 8.42 ± 21.47 nmol/L con un valor mínimo de 0.14 y máximo de 183 nmol/L.

El 100% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita variedad clásica fueron enviados por alteración de tamiz neonatal, de estos el 69.6% presentó episodio de crisis adrenal en al menos una ocasión, con 0% de mortalidad.

La causa principal de envío al servicio de endocrinología en el 41.3% de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita variedad no clásica o de inicio tardío fueron las irregularidades menstruales en el 71.4%, teniendo un 26% asociación de comorbilidades como Síndrome de ovarios poliquísticos en 26.2%, síndrome metabólico en 26.2%, obesidad en el 45% de los casos.

Se presentaron 5 casos de familiares afectados en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita variedad clásica; lo cual corresponde al 22% de los familiares de dichos pacientes, mientras que en pacientes con formas virilizantes simples y formas no clásicas, la prevalencia de casos conocidos fue de 4 y 5 casos en familiares, correspondiendo únicamente a 11% y 12% de los familiares respectivamente.

PREVALENCIA DE SINTOMAS

El 71.4% de las pacientes con hiperplasia suprarrenal de inicio tardío tuvo como manifestación principal irregularidades menstruales, virilización en 47.1%, hirsutismo en 26%, siendo éstas características evaluadas en cada consulta así como nivel de andrógenos como factores determinantes en modificación/ inicio de tratamiento, se realizó clitoroplastia en el 63% de las

pacientes femeninas que cursaron con clitoromegalia, en el caso de los pacientes con hiperplasia suprarrenal en edades escolares y preescolares se encontró índice de obesidad en el 35% de los casos, y una marcada disminución de la velocidad de crecimiento en el 82% tratados a dosis elevadas de esteroides iniciadas en sus unidades médicas de adscripción.

DISCUSION

La variedad más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita fue la de inicio tardío por tratarse de un servicio de atención de adultos estrictamente, siendo la causa más frecuente de envío en éste grupo de pacientes irregularidades menstruales, en los pacientes de edad escolar la causa más frecuente de envío fue el inicio de cambio compatibles con pubertad precoz, de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita variedad clásica fueron enviados por alteración en tamiz neonatal, enviados de forma oportuna para estudio, e inicio inmediato de tratamiento. Como es reportado en la literatura encontramos como afectadas más frecuentemente a pacientes del sexo femenino en 77.9%.

Debido a la transmisión mendeliana autosómica recesiva conocida de la enfermedad, la diferencia de prevalencias entre la variedad más severa y las formas menos severas y por lo tanto clínicamente menos evidentes, puede deberse a la existencia de familiares no diagnosticados aún. La trascendencia de llevar a cabo el diagnóstico en familiares asintomáticos pero afectados genéticamente radicaría sobretodo en las hermanas de los afectados; quienes eventualmente requerirían manejo oportuno y adecuado en el embarazo para evitar la virilización en las formas virilizantes simples de los fetos femeninos en gestación. Debido a la diferencia de prevalencias observadas (22% vs 11%) entre las variedades mencionadas, hasta 1 de cada 2 mujeres familiares potencialmente afectadas de manera subclínica podrían beneficiarse de un diagnóstico oportuno

pregestacional. La costo-efectividad de realizar un escrutinio a las familiares de primer grado de los pacientes afectados queda por determinarse y será útil estudiarse en otros estudios.

En los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita variedad clásica y simple virilizante diagnosticados por positividad del tamiz neonatal para 170H progesterona consideramos de vital importancia sea realizado a toda la población infantil como arma diagnóstica, y luego ser referidos a centros de alta especialidad, así como investigar hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes con irregularidades menstruales siendo ésta la causa más frecuente en las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, ya que ésta enfermedad se correlaciona a alta morbilidad, como observada en nuestro estudio la correlación con síndrome metabólico, obesidad e importante resistencia a la insulina.

Llama la atención la alta prevalencia de disminución de velocidad de crecimiento y obesidad en la población pediátrica debido a dosis elevadas de esteroides de larga evolución, características encontradas al recibir éstos paciente en el servicio de endocrinología en su evaluación inicial, por lo cual deberá tener en consideración el envío oportuno de éstos pacientes para en inicio de dosis adecuadas de esteroides calculadas por superficie corporal total, realizando ajustes de acuerdo a parámetros clínicos, androgénicos y de imagen como edad ósea.

Los valores de control adecuado de testosterona se encontraron en los niños, cabe mencionar que el valor mínimo de detección de testosterona en nuestro laboratorio es 0.693 nnol/L, lo cual engloba como normal, algunos pacientes cuyos valores de testosterona son menores a éste valor para su edad y sexo.

Los pacientes con mejor velocidad de crecimiento y menos efectos secundarios causados por hipercortisolismo endógeno fueron aquellos tratados con cortril, sin embargo es una pequeña población, en vista que el medicamento no se encuentra

disponible en la institución, para lo cual sugerimos el que pueda ser incluido en el cuadro básico para manejo de esta población en especial.

CONCLUSIONES

La hiperplasia suprarrenal congénita más frecuente en el servicio de endocrinología fue la variedad de inicio tardío

Los pacientes en edad escolar fueron enviados por presentar pubertad precoz

La prevalencia de afección en familiares de pacientes con HSc fue en familiares de primer grado.

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica fueron enviados por alteración en tamiz, constituyendo esto una importante herramienta diagnóstica

La disminución de velocidad de crecimiento y obesidad como complicación en los niños se asocio a dosis elevadas de esteroides iniciadas en otra institución.

Los efectos secundarios de hipercortisolismo endógeno se presentaron en menor proporción en los pacientes que utilizaron cortril como terapia.

Tablas

Tabla 1.- Distribución de las Variedades de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por sexo y momento de realización del diagnóstico.

Diagnóstico	n	%	Media de Edad al Diagnóstico	Mínimo	Máximo
Variedad Clásica	23	100.00	1a, 4m	1 d	6m, 13d
Femenino	11	47.83	21d	1 d	2m, 5d
Masculino	12	52.17	1m, 22d	1 d	6m, 13d
Virilizante Simple	38	100.00	6m, 11d	3 d	3a, 0m, 12d
Femenino	27	71.05	6m, 20d	3 d	2a, 5m, 1d
Masculino	11	28.95	5m, 1d	1m, 3d	3a, 0m, 12d
No clásica	43	100.00	18a, 3m, 6d	2a, 8m, 5d	47a, 1m, 18d
Femenino	42	97.67	18a, 6m, 1d	2a, 8m, 5d	47a, 1m, 18d
Masculino	1	2.33	6a, 9m, 1d	6a, 9m, 1d	6a, 9m, 1d
TOTAL	104	100.00	7a, 8m, 19d	1 d	47a, 1m, 18d
Femenino	80	76.92	10a, 1m, 17d	1 d	47a, 1m, 18d
Masculino	24	23.08	3m, 10d	1 d	6a, 9m, 1d

Tabla 2.- Edad al momento del diagnóstico por subtipo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

Diagnóstico	Edad	Femenino	Masculino	Total
Variedad Clásica	R.N. - 1 mes	10	7	17
	1-12 meses	1	5	6
	12-24 meses			
	2-4 años			
	5-9 años			
	10-19 años			
	>19 años			
	Subtotal		11	12
Virilizante Simple	R.N. - 1 mes	9	3	12
	1-12 meses	13	7	20
	12-24 meses	4		4
	2-4 años	1	1	2
	5-9 años			
	10-19 años			
	>19 años			
	Subtotal		27	11
No clásica	R.N. - 1 mes			
	1-12 meses			
	12-24 meses			
	2-4 años	3		3
	5-9 años	10	1	11
	10-19 años	15		15
	>19 años	14		14
	Subtotal		42	1
TOTAL		80	24	104

Tabla 4.- Modalidades de manejo médico de acuerdo al subtipo de variedad de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

Diagnóstico	Manejo Médico	Femenino	Masculino	Total	% Fem	% Masc	Total
Variedad Clásica	Hidro+Fludroc	4	3	7	36%	25%	30%
	Metilpredn+Fludroc	6	6	12	55%	50%	52%
	Hidro+Caps Sal	1		1	9%	0%	4%
	Predni + Fludroc		1	1	0%	8%	4%
	Prednisona		2	2	0%	17%	9%
	Subtotal		11	12	23	100%	100%
Virilizante Simple	Hidrocortisona	4	1	5	15%	9%	13%
	Metilprednisolona	18	7	25	67%	64%	66%
	Prednisona	3	2	5	11%	18%	13%
	Fludrocortisona						
	Sin tratamiento	2	1	3	7%	9%	8%
Subtotal		27	11	38	100%	100%	100%
No clásica	Hidrocortisona	6		6	14%	0%	14%
	Metilprednisolona	13	1	14	31%	100%	33%
	Prednisona	7		7	17%	0%	16%
	Fludrocortisona						
	Dexametasona	8		8	19%	0%	19%
	Sin tratamiento	8		8	19%	0%	19%
Subtotal		42	1	43	100%	100%	100%
TOTAL		80	24	104			

Los porcentajes de acuerdo al sexo corresponden a la proporción por sexo manejada con la modalidad mencionada. Los porcentajes totales reflejan la proporción del total manejada con la modalidad mencionada independientemente del sexo.

Tabla 6.- Requerimientos actuales de glucocorticoide equivalente en mg de Hidrocortisona /m2 de superficie corporal.

Diagnóstico	Sexo	Edad al Diagnóstico	Dosis Media (mg HC/m2S.C.)	Mínimo (mg HC/m2S.C.)	Máximo (mg HC/m2S.C.)
Variedad Clásica	Femenino	R.N. a 1 mes	20.3	14.4	38.5
		1 - 12 meses	38	38	38
			29.15		
	Masculino	R.N. a 1 mes	16.35	12.5	20
		1 - 12 meses	15.9	13	20
			16.12		
Virilizante Simple	Femenino	R.N. a 1 mes	11.5	0	20
		1 - 12 meses	12.9	9.7	19
		1-2 años	18.17	12.3	30
		2-4 años	12	12	12
		13.64			
	Masculino	R.N. a 1 mes	12.5	12.5	12.5
		1 - 12 meses	13.1	10.6	15
		2-4 años	13	13	13
	12.86				
No clásica	Femenino	2-4 años	15.1	12	18.5
		5-9 años	12.3	0	21.5
		10-19 años	9.5	0	15
		>19 años	7.5	0	15
		11.1			
Masculino	5-9 años	14.5	14.5	14.5	
	14.5				
TOTAL			14.43	10.13	19.38

Se muestra por subtipo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, por sexo y según el momento en que fue realizado el diagnóstico, las dosis actuales requeridas para el manejo de los pacientes. Se presentan solo las categorías en donde existen casos.

En la columna de la Dosis Media se muestra en negrita el promedio de la dosis actual requerida para cada subcategoría.

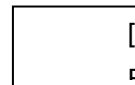
* mg/m2SC = miligramos por metro cuadrado de superficie corporal.

BIBLIOGRAFIA

1. Berenbaum SA, Bailey JM 2003 Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1102– 1106
2. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC 2009 Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3477–3480 208. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson
3. Cusminsky, Lejarraga. *Manual de Crecimiento y Desarrollo del Niño*. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud,
4. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH 2001 Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 138:26–32
5. Farrell TW. Congenital adrenal hyperplasia. In: Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor 2011: Instant Diagnosis and Treatment*. Philadelphia, Pa.: Mosby Elsevier; 2011.
6. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction Update* 2004; 10: 469-85.
7. Miller WL: Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 241-7. No. 8, 1986.
8. New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 75-83.

9. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, Hall CM 2005 Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res* 63:22–28
10. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Adjustment of 17-hydroxyprogesterone Cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 88: 5790-4.
11. Parks JS, et al. Congenital adrenal hyperplasia and related disorders. In: Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2007.
12. Ramos Galván. Somatometría Pediátrica en Niños en la Ciudad de México. *Archivos de Investigación Médica* 6, Sup.1, 1975.
13. Rodríguez JA: Defectos enzimáticos de la corteza suprarrenal. En: *Endocrinología Clínica*. Ed Rodríguez JA. Editorial Mediterráneo. Santiago. 2000: 254-262.
14. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2008
15. Tanner, J. *Growth at adolescence*, 2a. ed. Londres, Blackwell Scientific Publication, 1962.
16. White PC, New MI, Dupont B: Congenital adrenal hyperplasia. *New Engl J Med* 1987; 316: 1580-6.
16. Young MC, Hughes IA. Response to treatment of congenital adrenal hyperplasia in infancy. *Arch Dis Child* 1990; 65:441-44.

ANEXOS



ANEXO 1

Hoja de Recolección de Datos

Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre

No. _____ Expediente: _____

Nombre: _____ Tel. _____

Fecha inicial en CMN 20 de Noviembre _____

EDAD: _____ SEXO: _____ TFE _____

Peso: _____ Talla _____ IIMC _____

Evaluación inicial:

Estatura: _____ normal: si _____ No: _____

velocidad de crecimiento: _____

Edad Cronologica _____

Edad OSea _____

Cuadro clínico inicial:

Clitoromegalia: si _____ No _____ Hiperpigmentacion _____

Hirsutismo: Si _____ NO: _____ Tanner _____

Acné: Si _____ No: _____

Irregularidades menstruales: Si _____ NO _____

EVALUACIÓN DE LABORATORIO INICIAL

17 alfa OH _____ Testosterona _____ Androstenediona _____
LH _____ FSH _____

Dehidroepiandrosterona delta 4 _____ DEHA SO4 _____
NA _____ k _____

Glucosa _____

Edad la que se realizó el diagnostico: _____

Donde se realizó diagnostico: _____

Evaluación de Seguimiento

17 alfa OH _____ Testosterona _____ AndrostenedionaDelta 4 _____ K _____
 Na _____
 Dehidroepiandrosterona _____ DEHA
 SO4 _____ LH _____ FSH _____
 Glucosa _____ Clitoroplastia: _____ vaginoplastia: _____
 Peso _____

Talla _____

Clitoromegalia: si _____ No _____
 Hirsutismo: Si _____ NO: _____
 Acné: Si _____ No: _____
 Irregularidades menstruales: Si _____ NO _____

Tratamiento 0-10 mg -----10.1-15mg: _____ 15.1 _____ 20mg _____ > 20mg _____

Tratamiento actual: _____ : _____ <15
 mg _____ >15 _____ cuanto: _____ Otros: _____

Otras comorbilidades: S _____ N _____ Cuales _____

ANEXO 2

Cronograma de Actividades

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre a noviembre
Revisión bibliográfica	X	X							
Elaboración de protocolo			X						
Recolección de información		X	X	X	X	X			
Procesamiento de datos							X	X	
Elaboración del informe técnico								X	
Divulgación de								X	X