



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS:

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN
RECIÉN NACIDOS DEL SERVICIO DE
NEONATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL 2000-2021**

PRESENTA:

DRA. SABRINA ABIGAIL MEDINA RODRÍGUEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI

ASESORES METODOLÓGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



Ciudad de México 2024



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.

**“HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA EN RECIÉN NACIDOS DEL SERVICIO
DE NEONATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2000-2021”**

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL

ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI

TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

ASESOR METODOLÓGICO

FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ASESOR METODOLOGÍCO

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a los mejores padres de que Dios me pudo dar, José Patricio Medina Castillo y Victoria Rodríguez González , por ser mi apoyo constante en cada día de mi vida. Por darme la fuerza y el valor para seguir adelante y que me han permitido llegar a cumplir mis objetivos. Por ser mi motor en cada meta y por siempre conmigo estar a pesar de distancia.

A Jorge Carrillo por ser la persona que ha estado conmigo desde el inicio de esta aventura, por no permitir que me rinda aunque las cosas parezcan imposibles de realizar, por su apoyo y cariño que han permitido concluir esta etapa.

INDICE

1. Marco teórico	6
1.1 Antecedentes	6
1.1.1 Definición	6
1.1.2 Antecedentes históricos	6
1.2 Epidemiología	6
1.3 Genética	7
1.4 Fisiología	7
1.4.1 Deficiencias enzimáticas	7
1.4.2 Deficiencia de 21OH	7
1.4.3 Deficiencia de 11B0H	9
1.4.4 Deficiencia de 17 OH	10
1.4.5 Deficiencia de 3BHSD2	10
1.5 Esteroidogénesis	11
1.5.1 Síntesis de hormonas esteroideas	11
1.5.2 Regulación de la secreción hormonal	12
1.6 Manifestaciones Clínicas	12
1.6.1 Sobrepeso y obesidad	13
1.7 Diagnóstico	14
1.7.1 Diagnóstico prenatal de hiperplasia suprarrenal congénita	15
1.7.2 Diagnóstico post natal	15
1.7.2.1 Tamiz Neonatal en México	15
1.7.2.2 Historia de Tamiz Neonatal en México	16
1.7.2.3 Características	16
1.8 Tratamiento	17
1.8.1 Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides	17
1.8.2 Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides	18
1.8.3 Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos y apoyo psicológico	18
1.8.4 Adrenalectomía bilateral	18

1.8.5	Cirugía reconstructiva	18
1.9	Crecimiento físico de niños con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal	18
1.10	Asesoramiento genético de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita	19
2	Planteamiento del problema	19
2.1	Pregunta de investigación	20
3	Justificación	20
4	Objetivos	21
4.1	Objetivo general	21
4.2	Objetivos específicos	21
5	Hipótesis	21
6	Materia y métodos	22
6.1	Clasificación de la investigación (tipo de estudio)	22
6.2	Universo de estudio	22
6.3	Criterios de inclusión.....	22
6.4	Criterios de exclusión.....	22
6.5	Explicación de selección de los sujetos que participaron en la investigación	22
7	Cuadro de Variables	23
8	Tamaño de la muestra	28
9	Consideraciones éticas	28
10	Plan de análisis estadístico	28
11	Resultados	29
12	Discusión	36
13	Conclusiones	39
14	Bibliografías	39

1. MARCO TEORICO

1.1. Antecedentes

1.1.1. Definición

La hiperplasia suprarrenal congénita es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que abarcan deficiencias enzimáticas en la vía de la esteroidogénesis suprarrenal que conduce a una alteración de la biosíntesis del cortisol. Dependiendo del tipo y severidad de bloqueo de la producción de esteroides, los pacientes pueden tener diversas alteraciones en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales que requieren terapia de reemplazo hormonal. Las presentaciones varían desde pérdida de sal neonatal y genitales atípicos, hasta adultos con presentación de hirsutismo y menstruaciones irregulares. ^(1,2)

1.1.2. Antecedentes históricos

En 1865, Luigi De Crecchio, un médico italiano, describe el caso de un paciente físicamente con apariencia masculina con presencia de órganos internos femeninos y glándulas suprarrenales grandes, el cual representa el primer registro conocido. Sin embargo, el tratamiento para dicha patología no se introdujo hasta un siglo posterior, cuando se administró cortisona, a lo que entonces se llama un síndrome adrenogenital, en la década de 1950; así mismo, se realizaron descubrimientos relacionados con las hormonas de la corteza suprarrenal, su estructura y efectos biológicos.

En el año 1955 se describió como causa de la hiperplasia suprarrenal congénita un defecto a nivel de 21-hidroxilación y 11-hidroxilación. En el año de 1966 se reconocieron defectos en 17 α -hidroxilación, en 1985 se describió una mutación en el gen CYP21A2, agregándose en 1988 mutación en el gen CYP17A1 y posteriormente en el gen CYP11A1. ⁽²⁾

1.2. Epidemiología

Existe una gran variación en frecuencia de esta enfermedad dependiendo área geográfica y de la etnia estudiada; las poblaciones aisladas, como los esquimales Yupik de Alaska (1:280 recién nacidos vivos) y los habitantes de la isla francesa de la Reunión (1:2,100 recién nacidos vivos) son quienes tienen mayor prevalencia. En Arabia Saudita (1:5,000 recién nacidos vivos), Brasil (1:7,500 recién nacidos vivos) y Filipinas (1:7,000 recién nacidos vivos) también es frecuente. En cambio, la frecuencia es baja en Nueva Zelanda (1: 21,270 recién nacidos vivos). En Estados Unidos la incidencia es menor en la población de origen africano (1:42,000 recién nacidos vivos) que en la población blanca (1:15,000 recién nacidos vivos). ^(3, 11)

En México se reporta una incidencia a nivel nacional de 1 por cada 8 mil 743 recién nacidos vivos (IMSS, 2016). ⁽¹⁾

La hiperplasia suprarrenal congénita es infrecuente en la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría, de acuerdo con el estudio realizado de 1988 a 1997. ⁽¹⁾

En un estudio realizado en el Reino Unido de 1964 -1966 la mortalidad en niños con hiperplasia suprarrenal congénita ajustada para edad y sexo, estuvo significativamente aumentada para las edades de uno a cuatro años, la mayoría de las muertes fueron causadas por crisis adrenal.

La hiperplasia suprarrenal congénita es la causa más frecuente de alteraciones en la diferenciación sexual.

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 el 75% de 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.

1.3. Genética

Todos los tipos de hiperplasia suprarrenal congénita son monogénicos y autosómico recesivo. La mayoría de los pacientes son compuestos heterocigotos, lo que significa que tienen diferentes mutaciones en dos alelos para un gen en particular.

Más de 95% de los casos, son producidos por una deficiencia de 21OH, la cual está caracterizada por una menor producción de cortisol y aldosterona y exceso de andrógenos. ⁽⁴⁾

1.4. Fisiología

La forma clásica implica la existencia de un hiperandrogenismo incluso intraútero, que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer, que puede oscilar entre una hipertrofia de clítoris hasta un grado máximo que ocasiona la asignación de sexo incorrecta como varón.

En la forma perdedora de sal (PS), que es la expresión más grave de la enfermedad, existe un déficit de importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. Esta crisis de insuficiencia suprarrenal tiene una importante morbimortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado; la hipoglucemia, junto con la hiponatremia grave, pueden afectar al desarrollo neurológico del paciente.

La crisis de pérdida salina suele aparecer hacia la segunda o tercera semana de vida y se inicia en forma de vómitos, ausencia de ganancia ponderal y progresivamente entran en un estado de deshidratación hiponatémica con evolución hacia un estado de shock (hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis). En la forma clásica virilizante simple, la afectación enzimática no es tan

grave como en la forma perdedora de sal y hay un mínimo de actividad enzimática residual 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, a pesar de que los niveles de renina están elevados, pero sí una virilización prenatal. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños, y aquellas niñas con una virilización leve, suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz.

En las formas no clásicas existe un hiperandrogenismo de aparición posnatal. 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. En la adolescencia y edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad. Los varones afectados pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos.

1.4.1. Deficiencias enzimáticas:

	21-hydroxylase deficiency	11 β -hydroxylase deficiency	17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency	3 β -hydroxy-steroid dehydrogenase type 2 deficiency	P450 oxidoreductase deficiency	Lipoid adrenal hyperplasia	Cholesterol side chain cleavage enzyme deficiency
Affected gene (OMIM number)	CYP21A2 (201910)	CYP11B1 (202010)	CYP17A1 (202110)	HSD3B2 (201810)	POR (201750)	STAR (600617)	CYP11A1 (118485)
Incidence	Classic: 1:10 000 to 1:20 000 ²⁵ Non-classic: 1:200 ²⁷ to 1:1000 ²⁶	1:100 000 ²⁸ in Caucasians, 1:6000 ²⁹ in Moroccan Jews* Non-classic: unknown	1:50 000 ³⁴ Increased frequency in Brazil ^{34,35}	Rare	Rare, 130 cases from 11 countries reported ³⁶	Rare, mostly Japanese, Korean, and Palestinian populations ³⁷	Rare, <30 patients, mostly from eastern Turkey ³⁸
Affected organs	Adrenal glands	Adrenal glands	Adrenal glands and gonads	Adrenal glands and gonads	Adrenal glands, gonads, liver, and skeletal	Adrenal glands and gonads	Adrenal glands and gonads
Disorder of sex development	Classic: 46,XX Non-classic: No	Classic: 46,XX Non-classic: No	46,XY	Classic: 46,XY, 46,XX (rare) Non-classic: No	46,XX, 46,XY (variable)	46,XY Non-classic: 46,XY (variable)	46,XY Non-classic: 46,XY (variable)
Salt wasting	Classic: Yes Non-classic: No	No	No	Yes	No	Classic: yes Non-classic: minimal to none	Classic: Yes Non-classic: minimal to none
Hypertension	No	Yes Non-classic: variable	Yes	No	Yes	No	No
Postnatal virilisation	Classic: yes Non-classic: yes	Classic: Yes Non-classic: Yes	No	Classic: 46,XX Non-classic: 46,XX	No	No	No
Sex steroid deficiency	No	No	Yes	Classic: Yes Non-classic: No	Yes	Yes Non-classic: variable	Yes Non-classic: variable
Other	With or without skeletal malformations With or without maternal virilisation

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man. POR=P450 oxidoreductase. STAR=steroidogenic acute regulatory protein. *Due to presence of a founder mutation.

Tabla 1. Causas genéticas y manifestaciones clínicas de las diferentes formas de presentación de la hiperplasia suprarrenal congénita

1.4.2. Deficiencia de 21OH

El gen de 21OH, CYP21A2, se encuentra dentro del antígeno leucocitario humano clase III región de cromosoma 6. CYP21A2 y un pseudogén homólogo, CYP21A1P, se encuentran a unos 30 kb de distancia. Aproximadamente el 95% de las

mutaciones que causan la enfermedad, son variantes o deleciones derivadas de CYP21A1P debido a la recombinación de eventos. ⁽⁵⁾

La hidroxilación de 21OH defectuosa da como resultado una disminución de la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides lo que ocasiona precursores elevados, más notablemente 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que se utiliza para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

Convencionalmente, la deficiencia clásica de 21OH se subclasifica en formas de pérdida de sal y virilización simple, que reflejan la gravedad de la deficiencia de aldosterona. Las mutaciones que inactivan completamente CYP21A2, resultan en el fenotipo de pérdida de sal, que, sin cribado neonatal, se presenta en las 2 primeras semanas de vida con una crisis suprarrenal potencialmente mortal.

Pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple clásica tienen mutaciones que retienen del 1 al 2% de la actividad de 21OH y la producción mínima de aldosterona previene una crisis neonatal.

El exceso de exposición a andrógenos suprarrenales produce virilización de genitales externos de pacientes 46, XX con deficiencia clásica de 21OH (pérdida de sal y simple virilizante). La presencia de exceso de andrógenos posnatal conduce a un crecimiento prematuro del vello púbico y rápido crecimiento esquelético en niños. Los pacientes con la forma no clásica retienen hasta el 50% de la actividad enzimática y la mayoría no tienen insuficiencia suprarrenal, pero pueden tener deficiencia parcial de glucocorticoides y los pacientes femeninos tienen genitales normales. Los pacientes pueden presentar con un leve exceso de andrógenos o tiene pocos o ningún síntoma. ^(6,7,8)

1.4.3. Deficiencia de 11 β OH

Hiperplasia suprarrenal congénita causada por la deficiencia 11 β OH, se debe a mutaciones de CYP11B1. La enzima codificada por CYP11B1 funciona en la zona fasciculata en la glándula suprarrenal, para convertir 11-desoxicortisol en cortisol y desoxicorticosterona a corticosterona bajo la regulación de ACTH. La mayoría de las mutaciones CYP11B1 corresponden a una actividad enzimática mínima o ausente, resultando en fenotipo de una hiperplasia suprarrenal congénita clásica.

La 11-hidroxilación alterada da como resultado una disminución de la síntesis de corticosterona y cortisol, con el posterior aumento de ACTH y exceso de andrógenos, causado por derivación de la vía hacia la producción de andrógenos. Normalmente la producción de corticosterona y desoxicorticosterona producida por la transcripción de CYP11B1 en la zona fasciculata es mínima, pero las concentraciones de desoxicorticosterona pueden aumentar sustancialmente por la influencia de ACTH. La desoxicorticosterona es un mineralocorticoide, pero a concentraciones elevadas, suprime el sistema renina-angiotensina, lo que resulta en una expansión de volumen de líquido extracelular, hipertensión, baja actividad de la renina plasmática y concentraciones bajas de aldosterona.

Los efectos de la supresión del sistema renina-angiotensina podrían no ocurrir en el período neonatal debido a la resistencia renal mineralocorticoide que está presente en los primeros meses de vida.

Clínicamente, los pacientes con deficiencia de $11\beta\text{OH}$ se presentan de manera similar a los pacientes con deficiencia de 21OH con signos de exceso de andrógenos, pero los pacientes con $11\beta\text{OH}$ también tienen hipertensión en lugar de pérdida de sal.

1.4.4. Deficiencia de 17OH

El gen CYP17A1 codifica una enzima que expresa tantas actividades 17α -hidroxilasa y $17,20$ -liasa. Por la ubicación de la enzima en la vía esteroidogénica, mutaciones graves en el gen alteran la producción de esteroides sexuales, que provoca infantilismo y fracaso de la pubertad. La producción de la de hidroepiandrosterona está bloqueada, lo que previene la adrenarquia y desarrollo de vello púbico y axilar.

La CYP17A1 se expresa en la zona fasciculata y zona reticularis pero no en la zona glomerulosa. Por lo tanto, la esteroidogénesis mediada por ACTH da como resultado un aumento en las concentraciones de desoxicorticosterona y corticosterona.

Las altas concentraciones de desoxicorticosterona causan retención de sodio, hipertensión e hipopotasemia, con supresión de la producción de aldosterona. La presencia de la corticosterona, que tiene actividad glucocorticoide, previene tener una crisis suprarrenal, aunque la producción de cortisol es baja o nula. Ambos pacientes 46, XX y 46, XY con deficiencia de 17OH tienen genitales externos femeninos y generalmente se presentan durante la pubertad en las niñas sin características sexuales secundarias, con hipogonadismo hipergonadotrópico e hipertensión con niveles de renina baja. Se ha informado de deficiencia aislada de $17,20$ -liasa pero es extremadamente raro. ⁽⁹⁾

1.4.5. Deficiencia de $3\beta\text{HSD2}$

La 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa existe en dos isoformas, tipo 1 ($3\beta\text{HSD1}$) y tipo 2 ($3\beta\text{HSD2}$), que están codificados por los genes HSD3B1 y HSD3B2, respectivamente. El gen HSD3B2 está altamente expresado en las glándulas suprarrenales y gónadas, mientras que HSD3B1 se expresa en la placenta y tejidos periféricos.

La funcionalidad alterada de $3\beta\text{HSD2}$ da como resultado una disminución de las concentraciones de aldosterona, cortisol y androstenediona, con un aumento posterior de las concentraciones de renina, ACTH y dehidroepiandrosterona. Dehidroepiandrosterona se puede convertir en testosterona por $3\beta\text{HSD1}$ extraadrenal. Los pacientes se presentan en la infancia con crisis suprarrenal con pérdida de sal, 46 XY con genitales subdesarrollados y raramente virilización 46, XX. (Tabla 1)

1.5. Esteroidogénesis

En todo tipo de hiperplasia suprarrenal congénita, el resultado más importante de la disfunción de una de las etapas intermedias de la esteroidogénesis, es la baja producción de cortisol, que es la principal hormona glucocorticoide. Los niveles bajos de cortisol en sangre estimulan la secreción de corticotropina (CRH) y hormona adrenocorticotrófica (ACTH) por el hipotálamo y la pituitaria, que indirecta (CRH) y directamente (ACTH) induce la función secretora de la corteza suprarrenal. Los niveles de ACTH constantemente elevados conducen a hiperplasia suprarrenal, la acumulación de precursores de hormonas esteroideas e hiperandrogenismo (Fig.1).

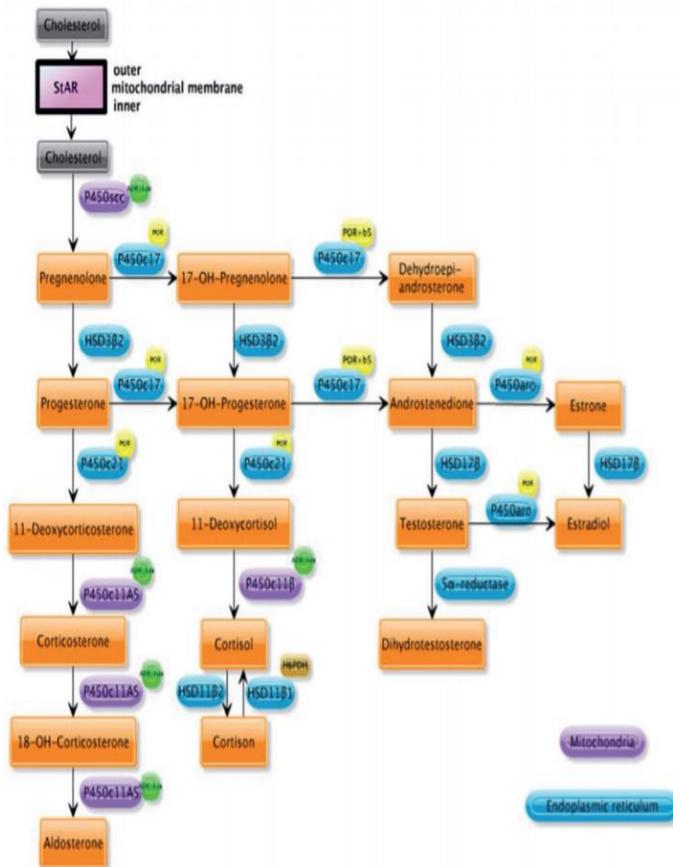


Figura 1.1 Vía de la biosíntesis de esteroides humanos

1.5.1. Síntesis de hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas se producen en la corteza suprarrenal (glucocorticoides, mineralocorticoides), testículos (andrógenos fuertes), ovario (estrógenos) y algunos tejidos periféricos (tejido adiposo, cerebro). Uno de los órganos principales, donde ocurre la síntesis de hormonas esteroideas, es el suprarrenal, que consta de 3 capas:

- **Zona glomerulosa:** ubicada hacia afuera, que representa 15% del peso del órgano; dentro de ella, la síntesis del mineralocorticoide más importante, la aldosterona, toma lugar.
- **Zona fasciculata:** representa el 75% del peso de la corteza, situado entre la zona glomerulosa y reticularis, y es responsable de producir glucocorticoides, como el cortisol

- **Zona reticularis:** representa el 10% del peso de la glándula y se encuentra más cerca de la médula suprarrenal; dentro de ella, existe la síntesis de andrógenos suprarrenales como dehidroepiandrosterona (DHEA)

En el proceso de esteroidogénesis, dos tipos de las enzimas se pueden distinguir:

I - Citocromo P450 (CYP450)

II - Esteroides deshidrogenasas (HSD)

El citocromo P450 es un término genérico para un grupo grande de enzimas oxidativas que se componen de aproximadamente 500 aminoácidos y contienen un solo grupo hemo. La enzima absorbe la radiación electromagnética a 450 nm y por esta razón, se denomina P450.

El genoma humano incluye genes para 57 enzimas citocromo P450 y se denominan genes CYP. La mayor parte del CYP450 se localiza en el retículo endoplásmico de las células hepáticas, donde realizan oxidación inespecífica de toxinas endógenas como los fármacos.

En el proceso de esteroidogénesis, están involucradas 7 enzimas distintas del citocromo P450. Todas las oxidasas P450 operan en correlación con el sistema de transferencia de electrones localizados en las mitocondrias. ^(10,11)

1.5.2. Regulación de la secreción hormonal

La secreción de hormonas de la corteza suprarrenal es siempre correlacionada con la síntesis de novo de esteroides porque a diferencia de otras glándulas secretoras (p. ej., páncreas), las glándulas suprarrenales tienden a no acumular reservas hormonales. Esto implica la necesidad de una respuesta inmediata a la demanda y producción de las nuevas hormonas.

La síntesis de hormonas esteroides es un proceso de múltiples pasos que está regulado por la hormona adrenocortico-trópica (ACTH) a través de:

- Acción trófica (como resultado de la estimulación a largo plazo)
- Crecimiento fisiológico de las células suprarrenales
- Mediadores celulares (cAMP)
- Estimulan la expresión de genes que codifican enzimas implicadas en la esteroidogénesis (principalmente el gen CYP11A1 que codifica P450)
- Aumentar la producción y activación de StAR (proteína reguladora aguda esteroidogénica) que es responsable de la transferencia de colesterol libre del citosol o membrana mitocondrial externa, a la membrana mitocondrial interna. Como resultado, el colesterol y P450 son puestos en contacto para iniciar la biosíntesis. Este es la etapa más importante del proceso de regulación que limita la velocidad de toda la biosíntesis de esteroides. ^(11,12)

1.6. Manifestaciones Clínicas

En general la HSC se muestra en dos maneras clínicas; clásica y no clásica:

a) Forma clásica: es también llamada severa y se subclasifica en virilizante simple y perdedora de sal.

La forma virilizante simple presenta niveles residuales de la enzima deficiente por lo cual hay concentraciones mínimas de cortisol y aldosterona que sí llegan a producirse. En estos pacientes la clínica expresada se da por efecto del aumento de hormonas sexuales como procesos de virilización y pubertad precoz mientras que los efectos clínicos en el metabolismo renal y de la glucosa son subsanados con la poca producción existente.

La forma perdedora de sal tiene comprometida en su totalidad la producción de aldosterona y cortisol, por tanto, los efectos glucocorticoides y mineralocorticoides en el metabolismo suprarrenal son más severos. Las manifestaciones de carácter sexual aparecen desde el periodo perinatal con hallazgos como virilización de genitales en fetos femeninos secundario al aumento de hormonas sexuales, mientras que en fetos masculinos la virilización ocurre de manera natural y la sospecha o manifestaciones clínicas se darán en etapas de la niñez y pubertad del paciente.

En la vía mineralocorticoide y glucocorticoide la carencia de aldosterona y cortisol se expresa durante el periodo neonatal con alteraciones metabólicas que varían desde pérdida de sal, alteración en la función cardíaca, acidosis metabólica y estados de hiperpotasemia, hiponatremia e hipoglucemia severa expresada en síntomas como inapetencia, vómito, diarrea y deshidratación en el recién nacido. En la forma perdedora de sal es necesario tratamiento médico para evitar secuelas en el desarrollo neurológico del paciente.

b) Forma no clásica: En estos casos los pacientes tienen la alteración metabólica, pero son asintomáticos o con síntomas leves, predominantemente asociados a la estimulación hormonal sexual.

La clínica es más tardía y variable que la forma clásica, por ejemplo durante la niñez femenina se asocia a pubertad precoz, crecimiento acelerado que repercutirá en la talla adulta, donde se observa desde hipertrofia del clítoris, hirsutismo, alteraciones del ciclo menstrual, síndrome de ovario poliquístico hasta infertilidad, en tanto que el hombre puede presentar una pubertad precoz, oligospermia, infertilidad y alteración testicular como no funcionalidad ni crecimiento de los mismos, pero la mayoría cursa asintomático.

Clínicamente se manifiesta por un cuadro variable de hiperandrogenismo que puede hacerse evidente durante la infancia, adolescencia e incluso la edad adulta. La forma clínica que predominó fue la clásica, en algunos estudios y dentro de la misma la variante más representativa fue la forma virilizante simple. ⁽¹³⁾

1.6.1. Sobrepeso y obesidad

El mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en niños, niñas y adultos con hiperplasia suprarrenal congénita ha sido demostrado en varios estudios, aunque no todos coinciden. La circunferencia de cintura constituye un indicador válido para medir obesidad en el niño, particularmente relacionado con la grasa visceral y se reconoce su incremento como un factor de riesgo cardiovascular a largo plazo, la medida circunferencia abdominal y el índice abdomen/talla se relacionaron con la utilización

de mayores dosis de esteroides y más de 10 años de terapia. Lo que pudiera ser una evidencia de que el tratamiento de reemplazo con glucocorticoides no logra simular el ritmo circadiano normal de secreción del cortisol. Lo anterior está unido a que la utilización de dosis suprafisiológicas de esteroides incrementa el depósito de grasa, particularmente de localización abdominal; elemento que es desfavorable, pues debe recordarse que el tejido adiposo constituye un órgano endócrino donde se producen, a nivel de los macrófagos, adipocinas conocidas por su papel perjudicial, particularmente por su rol en la obesidad y como promotoras de la inflamación. La asociación entre el tejido adiposo visceral y numerosas adipocinas, identificadas como marcadores inflamatorios como la leptina y la proteína C reactiva en pacientes jóvenes con hiperplasia suprarrenal congénita apoya el papel patológico de este tejido adiposo visceral.

Las implicaciones descritas del incremento de la adiposidad abdominal en las personas con hiperplasia suprarrenal congénita son las siguientes.

- Asociación con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico existente en jóvenes, riesgo de enfermedad cardiovascular.

- Presencia de adipocinas que pueden actuar a nivel central, estimulando regiones del cerebro reguladoras del apetito.

- Inflamación propiamente, que constituye un factor de riesgo cardiovascular:

esto hace posible que los adolescentes y adultos jóvenes con HSC muestren un perfil de inflamación de bajo grado, similar a las personas obesas sin Hiperplasia suprarrenal congénita. ^(14, 15,16)

1.7. Diagnóstico

El diagnóstico de la hiperplasia Suprarrenal congénita clásica puede basarse en un examen cuidadoso del aspecto externo de los recién nacidos (principalmente genitales), por lo que se debe alentar a los médicos en este punto. Debe recordarse que los síntomas de órganos reproductivos ambiguos en un niño no determinan de manera inequívoca la aparición de hiperplasia suprarrenal congénita. La causa de tales síntomas podría ser la exposición del feto en el útero a niveles elevados de andrógenos, que pueden ocurrir como resultado de varios factores (por ejemplo, enfermedad de la madre). Antes del diagnóstico final, se deben realizar estudios detallados para determinar la causa real del trastorno.

En países donde se han realizado pruebas de detección, el diagnóstico se basa en la determinación de niveles plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona, que es precursor de un enzima disfuncional 21-hidroxilasa. El nivel de 17-OHP está elevado al nacer, disminuye rápidamente en los recién nacidos sanos, pero persiste en los niños afectados. El nivel de 17-OHP se mide en manchas de sangre de papel filtro obtenidas por punción del talón, preferiblemente entre 2 y 4 días después del nacimiento, junto con otros ensayos de cribado. Recolección de muestras después de 5-7 días de nacimiento reduce el beneficio de la detección, porque la crisis suprarrenal asociada con la pérdida de sal puede haber ocurrido.

Sin embargo, algunos informes indican que un segundo cribado adicional en el recién nacido puede identificar alrededor del 30% de los casos de CAH no reconocidos anteriormente.

Las sociedades médicas en países donde los programas de cribado, no se han implementado deben alentar encarecidamente a sus instituciones nacionales y gobiernos para introducir esta prueba de detección a sus programas de atención médica. Indudablemente, el cribado reduce notablemente el tiempo necesario para el diagnóstico de lactantes con Hiperplasia Suprarrenal congénita. El principal beneficio del diagnóstico precoz es la reducción de la morbilidad y la mortalidad, especialmente entre los bebés con la forma que pierde sal de esta enfermedad. El cribado neonatal de CAH ha sido demostrado ser rentable.

Se utilizan tres técnicas de ensayo para el cribado inicial: radioinmunoensayo (EE.UU), Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (Japón) y fluoroinmunoensayo de resolución temporal (Europa). Cabe señalar que un gran número de falsos positivos (aproximadamente 0,5%). Este riesgo aumenta en bebés prematuros, niños enfermos, recién nacidos de bajo peso o término evaluados antes de las 36 horas después el parto.

La terapia con glucocorticoides durante el embarazo puede dar lugar a resultados falsos negativos. Se debe confirmar un resultado positivo por un segundo método analítico más avanzado, como cromatografía líquida de alta resolución en espectrometría de tándem en masa (LC-MS / MS) o masa de cromatografía de gases. Esto reduce significativamente la posibilidad de un resultado falso positivo en la prueba, especialmente en bebés prematuros y recién nacidos bajo estrés

El estándar de oro para distinguir la 21-hidroxilasa la deficiencia de otros defectos enzimáticos es la prueba de estimulación con ACTH (cosintropina).

1.7.1. Diagnóstico prenatal de hiperplasia suprarrenal congénita

El diagnóstico prenatal es un método invasivo que utiliza ADN fetal, obtenido por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, para establecer un diagnóstico basado en el genotipo,

La determinación del sexo fetal podría permitir decisiones terapéuticas prenatales de 46, XX fetos con hiperplasia suprarrenal virilizante, aunque la administración de dexametasona a la madre embarazada para reducir la masculinización de los genitales en un feto en riesgo es controvertido y ya no se recomienda fuera de un entorno de investigación.

Esto incluyen la necesidad de iniciar la terapia antes de que se conozca el estado de la enfermedad, por lo tanto, esto implicaría exponer a los fetos no afectados a un riesgo desconocido a largo plazo de la exposición a glucocorticoides en el útero.

Con el descubrimiento del ADN en células fetales libres en la circulación materna, ha hecho posible determinar el sexo del feto por la séptima semana de gestación. Por tanto, esta nueva tecnología aborda parcialmente algunos de los problemas éticos, preocupaciones asociadas con la terapia prenatal y, si se usa, potencialmente evitaría el tratamiento de fetos masculinos y fetos femeninos no afectados. ⁽¹⁷⁾

1.7.2. Diagnóstico post natal

1.7.2.1. Tamiz Neonatal en México

El tamiz metabólico neonatal es un procedimiento para la detección de enfermedades en recién nacidos aparentemente sanos. Estas enfermedades se presentan de forma “silenciosa” en el recién nacido, son poco frecuentes dentro de la población y pueden ser diagnosticadas de manera temprana en los primeros días de vida. Si no son tratadas a tiempo, pueden ocasionar severos daños al sistema nervioso, interferir en la adaptación biológica, psicológica y social del neonato, así como causar discapacidad o la muerte.

Los programas de tamiz neonatal constituyen una prioridad dentro de la atención en problemas de salud pública. En México no existe información certera acerca de la prevalencia de las enfermedades detectadas mediante el tamiz neonatal

1.7.2.2. Historia de Tamiz Neonatal en México

En 1973 se realizó por primera vez el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas en México, inicialmente solo para la detección de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistonuria y tirosemia (Velázquez, 1977). Este programa fue cancelado en 1977 para nuevamente establecerlo hasta 1986, dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Fue hasta 1995 cuando el tamiz neonatal quedó incorporado a la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 con carácter de obligatoriedad.

En México, el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR) es la unidad de la Secretaría de Salud responsable de las políticas nacionales de los programas de Salud Materna y Perinatal, entre que se incluye el tamiz metabólico neonatal. El tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita se realiza a nivel nacional desde 2011, de conformidad con lo establecido en el artículo 61 de la Ley General de Salud y con la normatividad oficial vigente. ⁽¹⁸⁾

1.7.2.3. Características

El tamiz neonatal se clasifica de acuerdo con las enfermedades/parámetros que éste evalúa, dividiéndolo en tamiz neonatal básico (simple) y tamiz neonatal ampliado. El primero evalúa de cuatro a cinco enfermedades, mientras que el segundo lo hace con desde 20 hasta 67 enfermedades, dependiendo del laboratorio. Las enfermedades que detecta el tamiz neonatal básico son: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y galactosemia.

El beneficio del tamiz neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita está demostrado y la determinación de la 17 aOHP (17-aOHP) en sangre es el biomarcador más utilizado.

El beneficio de la detección temprana de la hiperplasia suprarrenal congénita lo han demostrado diversos autores; sin embargo, el tamiz neonatal para esta enfermedad es complejo y tiene importantes dificultades, entre ellas la baja especificidad de los métodos analíticos inmunológicos que cuantifican la 17aOHP y que pueden tener una reacción cruzada con los esteroides. Además, la 17aOHP puede elevarse por el estrés secundario a cualquier enfermedad, sobre todo en los recién nacidos prematuros, lo que contribuye a un alto número de notificaciones de casos

sospechosos, también conocidos como rellamados, que generalmente terminan siendo falsos positivos. Conocer los valores en sangre de la 17aOHP en la población neonatal y su relación con los factores que la afectan es indispensable para hacer una adecuada interpretación del resultado del tamiz neonatal. ⁽¹⁸⁾

1.8. Tratamiento

1.8.1. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

Todos los pacientes con déficit clásico de 21- OH, así como los sintomáticos de las formas no clásicas, deben ser tratados con glucocorticoides (GC) para suprimir el exceso de secreción de hormona estimulante de la corticotrofina y ACTH y reducir el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. La hidrocortisona es el tratamiento más fisiológico, al tener una potencia equivalentess a la del cortisol endógeno; además, por su corta vida biológica, minimiza la afectación sobre el crecimiento y sobre otros efectos adversos.

Ninguna pauta consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no se consigue reproducir la relación entre los pulsos de cortisol y ACTH que, en condiciones normales, inhibirían la secreción de ACTH. En el neonato con clínica de pérdida salina las dosis son por vía endovenosa (50-75 mg/m² /día); cuando está estabilizado se pasa a la vía oral a una dosis de 25 mg/m² /día y se va disminuyendo progresivamente, al año son de entre 15-20 mg m² /día. Las dosis suprafisiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. La dosis diaria total ha ido variando y actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona de 10-15 mg/m² /día en la infancia, variable en función de la edad; en la adolescencia y durante la pubertad puede ser necesario subir la dosis hasta 20 mg/m² /día y mayor fraccionamiento de la dosis diaria en 3-4 tomas

1.8.2. Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide.

El más utilizado es la 9- α -fluorhidrocortisona, habitualmente a una dosis de 0,05-0,2 mg/día, dividido en dos o tres dosis, y es típico que las dosis sean más altas en la primera infancia. Se requieren suplementos de cloruro de sodio (2-4 mEq/kg/día) durante el primer año de vida, la dosis de mantenimiento es de 70-90 μ g/m² /día.

1.8.3. Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos y apoyo psicológico

La actitud terapéutica se inicia con la asignación precoz del sexo, que debe ser la del sexo genético o gonadal, por la posibilidad de mantener la función reproductora. La cuestión de cómo y cuándo intervenir quirúrgicamente sigue siendo tema de debate. En la actualidad se están obteniendo buenos resultados con la realización de la reconstrucción genital (clitoroplastia y vaginoplastia) en un mismo acto quirúrgico, el objetivo es la corrección completa de los genitales externos antes de

los 18-24 meses de edad en un centro de referencia con experiencia acreditada. Es fundamental el apoyo psicológico a las pacientes y una información completa e individualizada a la familia.

En las gestaciones con riesgo de tener un feto afecto de hiperplasia suprarrenal virilizante se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante, previniendo la virilización genital del feto mujer afecto (riesgo de 1:8 en cada embarazo) y evitando la necesidad de cirugía correctora. El tratamiento se basa en la administración de dexametasona antes de las semanas 7.^a-8.^a, a una dosis de 20 µg/kg/día, dividida preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/ día.

1.8.4. Adrenalectomía bilateral

Algunos estudios demuestran una mejora en los parámetros clínicos bioquímicos de la adrenalectomía bilateral para CAH, junto con la seguridad del procedimiento, lo que indica que se trata de una opción terapéutica razonable para una selección adecuada pacientes con resultados insatisfactorios con la terapia médica. Se debe tener cuidado de enfatizar la importancia del manejo apropiado de la terapia con glucocorticosteroide. Monitoreo a largo plazo para la recurrencia de características del hiperandrogenismo es esencial, con su aparición puede indicar posible activación de tejido suprarrenal ectópico en reposo, lo que debe impulsar la bioquímica adecuada y evaluaciones de imágenes. ^(14,19)

1.8.5. Cirugía reconstructiva

Familias con mujeres con CAH que están gravemente virilizadas deben ser informados acerca de la disponibilidad quirúrgica y opciones no quirúrgicas. Si se persigue la cirugía, la toma de decisiones es fundamental para permitir que las familias y los pacientes elegir el enfoque más acorde con sus valores y preferencias. Los temas para discutir deben incluir resultados esperados basados en los datos disponibles, la incertidumbre acerca de tales resultados y la disponibilidad de expertos quirúrgicos y centros adecuados.

Es posible retrasar la cirugía hasta que el niño sea mayor dependiendo de la ubicación y la confluencia urogenital de la vagina y la uretra. Un equipo multidisciplinar de profesionales tales como cirujanos, endocrinólogos pediátricos y salud mental se necesitan para optimizar la atención al paciente. ⁽¹⁹⁾

1.9. Crecimiento físico de niños con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal

En el primer año de vida, la velocidad de crecimiento está disminuida en estos pacientes, describiéndose una correlación negativa significativa entre la dosis media de glucocorticoides y la velocidad de crecimiento. Gasparini et al. ⁽¹⁷⁾ notó que la velocidad de crecimiento en el primer año fue 0,16 + 0,89 DE en varones y 0,00 + 1,10 DE en mujeres con un incremento a los 2 años a 1,20 + 1,26 DE y 0,50 + 1,37

DE en varones y mujeres, respectivamente. Existen factores que influyen negativamente como el exceso de andrógenos suprarrenales, la presentación de pubertad precoz central y el tratamiento crónico con glucocorticoides. Por tanto la meta es conseguir un buen control metabólico y uso de dosis de hidrocortisona de mantenimiento para alcanzar la talla genética. En aquellos casos de no lograrlo, se podría utilizar la hormona de crecimiento y análogos de hormona liberadora de gonadotropinas sola o combinada, aunque se requieren de estudios que aborden esta problemática y desarrollen seguimiento a largo plazo en estos pacientes. ⁽²⁰⁾

1.10. Asesoramiento genético de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita

Todas las formas de CAH se transmiten de forma autosómica recesiva y la determinación del riesgo de enfermedad depende del estado de portador de los padres de los pacientes. El asesoramiento genético debe centrarse en los riesgos futuros de tener un hijo afectado. Tener un gen normal y uno que tenga una mutación de hiperplasia suprarrenal congénita da como resultado un estado de portador y los portadores pueden no mostrar síntomas. Si ambos padres son portadores, tienen riesgo de tener un hijo afectado, un niño que sea portador y un niño no afectado, es decir el 25%, 50% y 25%, respectivamente. Sin embargo, si uno de los padres es portador heterocigoto y el otro está afectado, cada niño tiene un 50% de probabilidad de heredar una mutación y un 50% de probabilidad de estar afectado. El riesgo es el mismo para hombres y mujeres.

Un modelo exitoso de asesoramiento al paciente para CAH incorporaría los valores de los pacientes y actitudes hacia su enfermedad, subrayando los riesgos y beneficios de la detección y asesoramiento genéticos, intervenciones psicosociales y prestación de servicios. Al ofrecer asesoramiento genético a personas con riesgo o con hiperplasia suprarrenal congénita, deben tenerse en cuenta varios factores importantes. Primero, las pruebas genéticas pueden pasar por alto un alelo mutante y debe llevarse a cabo en un laboratorio confiable. En segundo lugar, el momento óptimo para la determinación del riesgo genético, el estado de portador o el tratamiento es antes del embarazo. En tercer lugar, pruebas de parejas reproductivas para el estado de portador se recomienda cuando una o ambas mutaciones causantes de la enfermedad han sido identificados en alguno de los miembros de la pareja. Se debe considerar la realización de pruebas a otros miembros de la familia antes de la reproducción, pero no se recomienda de forma rutinaria, especialmente para los niños. Cuarto, certezas e incertidumbres sobre el tratamiento, pronóstico, morbilidad, mortalidad o el impacto de un cribado genético positivo en el individuo o sus familias. Debe discutirse en detalle con los pacientes antes de realizar la prueba. ⁽²¹⁾ En cuanto a la asignación de sexo se recomienda un grupo multidisciplinario para ser el soporte básico del paciente y familia. ⁽²⁴⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba todos los trastornos hereditarios de las esteroidogénesis suprarrenal del cortisol y es el trastorno adrenal más común,

sin embargo, la frecuencia de esta enfermedad varia dependiendo área geográfica y de la etnia estudiada. En México la incidencia reportada a nivel nacional es de 1 por cada 8 mil 743 recién nacidos vivos, siendo infrecuente en la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría.

La enzima más frecuentemente afectada es la 21-hidroxilasa, la cual se encuentra afectada hasta en el 90-95% de todos los casos reportados. La deficiencia de 21-hidroxilasa causa acumulación de 17-hidroxicortisol y progesterona, la cual estimula hipersecreción pituitaria de ACTH. Los niveles de ACTH constantemente elevados conducen a hiperplasia suprarrenal, la acumulación de precursores de hormonas esteroideas e hiperandrogenismo, lo cual afecta el desarrollo de los genitales externos del feto genéticamente femeninos hacia el fenotipo masculino, provocando diversos grados de virilización, los cuales permiten sospechar el diagnóstico en mujeres, pero no en varones. Además, existen diferentes grados de afectación enzimática siendo la forma perdedora de sal, la expresión más grave de la enfermedad tiene una importante morbimortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado. Los defectos parciales se presentan en un espectro clínico más leve que puede presentarse en etapas posteriores como precocidad sexual.

En el Instituto Nacional de Pediatría, los síntomas más frecuentes reportados previamente son la clitoromegalia y la fusión labios escrotal, siendo más frecuente en el sexo femenino. La virilización permite efectuar el diagnóstico más frecuente en mujeres y puede ser que algunos varones lleguen incluso a fallecer sin detectarse diagnóstico.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que nos permitan realizar la sospecha diagnóstica de hiperplasia suprarrenal congénita en los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2021?

3. JUSTIFICACION

La hiperplasia suprarrenal congénita es el trastorno adrenal más común, sin embargo, en México existen pocos registros acerca de la prevalencia y la forma de presentación de ésta, siendo infrecuente en nuestra población, ya que en un estudio realizado previamente en el Instituto Nacional de Pediatría se reportan 42 casos en un periodo comprendido entre 1988-1997. Esto condiciona que exista poco conocimiento de la enfermedad y sus manifestaciones por médicos generales y algunos pediatras. Además, se encuentra incluida dentro de las enfermedades detectadas en el tamiz metabólico neonatal. Desafortunadamente en la actualidad no siempre se realiza dicho estudio, provocando que el diagnóstico pase desapercibido o se realice de forma tardía cuando la presentación clínica es grave, retrasando el inicio del tratamiento, por lo cual repercute en el pronóstico de los pacientes.

El propósito del presente trabajo fue estudiar a la población atendida en el servicio de Neonatología de Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita y así determinar las variedades más frecuentes de presentación, la frecuencia relativa, las principales manifestaciones clínicas y de laboratorio de dicha enfermedad. Los cuales pueden contribuir a mejorar la sospecha diagnóstica durante la atención y establecer un tratamiento oportuno, lo cual resulta en beneficio para dichos pacientes. Se publicarán resultados para a dar a conocer la enfermedad entre el grupo médico.

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General

Determinar si las principales manifestaciones clínicas y la prevalencia de la Hiperplasia Suprarrenal congénita en los neonatos atendidos en el Departamento del Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría del 2000-2021, son similares a lo reportado en la literatura internacional.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar número absoluto de casos con Hiperplasia Suprarrenal Congénita que fueron atendidos en Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2021.
- Identificar la edad al diagnóstico de manifestaciones clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita en el periodo neonatal, que son atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional Pediatría del 2000 al 2021.
- Describir los variables clínicas de los neonatos con hiperplasia suprarrenal congénita atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2021.
- Describir las variables de laboratorio de los neonatos con hiperplasia suprarrenal congénita atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2021.
- Establecer las variedades más frecuentes de presentación de hiperplasia suprarrenal congénita atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2021.
- Determinar el pronóstico de los neonatos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2021.

5. HIPOTESIS (no aplica)

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Clasificación de la investigación (tipo de estudio).

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

6.2. Universo de estudio (población a estudiar):

Recién nacidos (menores de 28 días), con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita atendidos en el Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo de 2000-2021.

6.3. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de egreso de hiperplasia suprarrenal congénita atendidos en el Servicio de Neonatología en el Instituto Nacional de pediatría.
- Expedientes localizables con diagnóstico de egreso de hiperplasia suprarrenal congénita.
- Edad de ingreso < 28 días atendidos en el área de Neonatología.

6.4. Criterios de exclusión:

- Expediente incompleto que no permita obtener la información
- Ausencia de expediente clínico físico o electrónico
- Casos que no cumplan con criterios bioquímicos para el diagnóstico.

6.5. Explicación de selección de los sujetos que participaron en la investigación

Pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita atendidos en el Servicio de Neonatología en el Instituto Nacional de Pediatría que cuenten con expediente físico o electrónico, en donde especifiquen en la nota medica si cuentan con el diagnóstico clínico y bioquímico de hiperplasia suprarrenal congénita y cumplan con los criterios de inclusión. Además, que especifiquen el tratamiento, estado actual de vida y causas de defunción.

7. Cuadro de Variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Medición de la Variable
SDG	Semanas de gestación calculados por Capurro o método de Ballar realizados por médico Adscrito del Servicio	Semanas de gestación registradas en la historia clínica	Cuantitativo discreta	Semanas de gestación completas
Peso	Peso al nacimiento	Peso al nacer registrado en el expediente	Cuantitativa continua	Gramos
Clasificación de peso	Clasificación de peso al nacimiento	Clasificación del peso al nacimiento registrado en el expediente clínico	Nominal	1=PBEG 2=PAEG 3=Macrosómico
Talla	Talla al nacimiento	Talla al nacer registrado en el expediente	Cuantitativa continua	Centímetros
APGAR al primer minuto	Test para evaluar el estado del neonato y la respuesta a la reanimación al primer minuto	Calificación de APGAR registrado en el expediente al primer minuto	Ordinal	X= No se midió
APGAR al quinto minuto	Test para evaluar el estado del neonato y la respuesta a la reanimación al quinto minuto	Calificación de APGAR registrado en el expediente al quinto minuto	Ordinal	X= No se midió

Escala de Silverman-Anderson	Escala que valora la función respiratoria del recién nacido	Calificación de la escala de Silverman-Anderson registrado en el expediente al nacimiento	Ordinal	X= No se midió
Vía de Nacimiento	Vía del nacimiento del feto	Vía de nacimiento registrada en el expediente	Nominal	1=Vaginal 2=Abdominal
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Sexo registrado en la historia clínica	Nominal dicotómica	0= Femenino 1= Masculino 2=Ambigüedad
Edad	Días de vida extrauterina al ingreso	Días entre el nacimiento y el ingreso al Instituto Nacional de Pediatría	Cuantitativa discreta	Días
Clasificación de la hiperplasia suprarrenal congénita	Forma clínica de presentación de la hiperplasia suprarrenal congénita en función de la enzima afectada agregar.	Clasificación asignada al diagnóstico plasmado en el expediente clínico	Nominal	1=Clásica 2=No Clásica 3=Indeterminada
Edad de la madre	Años de vida de la madre	Edad de la madre al momento del embarazo registrada en el expediente	Cuantitativa discreta	Años

Antecedentes Heredofamiliares de hiperplasia suprarrenal congénita	Registro de enfermedades y afecciones de salud de una persona y los familiares biológicos de la persona.	Antecedentes familiares registrados en el expediente	Nominal dicotómica	1= Si 2=No
Consultas médicas de control prenatal	Consultas médicas recibidas durante la gestación	Número de consultas médicas registradas en el expediente	Cuantitativa discreta	X= No recibió
Tamiz neonatal	Procedimiento para la detección de enfermedades en recién nacidos aparentemente sanos	Registro de toma de tamiz en hospital de referencia al momento del ingreso	Nominal Dicotómica	1=Si 2= No X= No se realizo
Cariotipo	Conjunto de los cromosomas de una célula	Resultado de cariotipo registrado en el expediente	Nominal	1= 46 XX 2= Si, no resultado X= No se midió
Ambigüedad de genitales	La presencia de genitales con características no bien diferenciadas en masculino o femenino	Característica obtenida de la exploración física al ingreso registrado en el expediente	Nominal	1=Si 2= No
Hiperpigmentación de genitales	Oscurecimiento excesivo de la piel del área de los genitales	Característica obtenida de la exploración física al ingreso registrado en el expediente	Nominal	1=Si 2= No
Clitoromegalia	Hipertrofia del clítoris	Característica obtenida de la exploración física al ingreso	Nominal	1=Si 2= No

Fusión de labios mayores	Fusión de labios mayores del recién nacido	Característica obtenida de la exploración física al ingreso	Nominal	1=Si 2= No
Hipospadias	Defecto de nacimiento en el cual la abertura de la uretra no está en la punta del pene	Característica obtenida de la exploración física al ingreso	Nominal	1=Si 2= No X=No aplica
Labios escrotalizados	Labios mayores con apariencia rugosa.	Característica obtenida de la exploración física al ingreso	Nominal	1=Si 2= No X=No aplica
Hipertensión arterial sistémica	Hipertensión arterial al ingreso definida como la presión sanguínea por encima del percentil 95% para la edad y sexo	Tensión arterial medida al ingreso registrada en el expediente clínico	Ordinal dicotómica	0= No 1= Si
Crisis adrenal	Emergencia médica ya que provoca shock o hipovolemia, hiponatremia o hiperpotasemia e hipoglucemia	Característica registrada en el expediente clínico al ingreso	Nominal	0= No 1= Si
Aldosterona	Nivel de aldosterona medido al momento del diagnóstico	Valor reportado por servicio de laboratorio registrado en el expediente	Cuantitativa continua	X= No se midió Microgramos
Renina	Nivel de renina sérica medida al momento del diagnóstico	Valor reportado por servicio de laboratorio registrado en el expediente	Cuantitativa continua	X= No se midió Microgramos
Cortisol	Nivel de cortisol sérico medido al momento del diagnóstico	Valor reportado por servicio de laboratorio	Cuantitativa continua	X= No se midió Microgramos

		registrado en el expediente clínico		
ACTH	Nivel de ACTH sérico medido al momento del diagnóstico	Valor reportado por servicio de laboratorio registrado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	X= No se midió
17-Hidroxiprogesterona	Nivel de 17-Hidroxiprogesterona sérico medido al momento del diagnóstico	Valor reportado por servicio de laboratorio registrado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	X= No se midió
Androstenediona	Nivel de Androstenediona sérico medido al momento del diagnóstico	Valor reportado por servicio de laboratorio registrado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	X= No se midió
Na+ al ingreso	Nivel de Sodio sérico medido al momento del ingreso del paciente	Valor reportado por servicio de laboratorio registrado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mEq/L
K+ al ingreso	Nivel de Potasio sérico medido al momento del ingreso del paciente	Valor reportado por servicio de laboratorio registrado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mEq/L
Asignación de sexo	Clasificación del sexo	Clasificación del sexo registrado en el expediente clínico	Nominal	0=Femenino 1=Masculino 2=Sin Asignación

8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomó una muestra no aleatorizada, por conveniencia de todos los casos consecutivos de los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión que fueron atendidos en sala de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría del periodo comprendido del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2021.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, que no comprometió ni puso en riesgo el estado de salud ni condición clínica de paciente, resguardando la información obtenida.

Dado que la presente investigación se realizó a través del expediente clínico electrónico, no aplicó el realizar una carta de consentimiento informado y se guardó la confidencialidad como lo indica el reglamento de la Ley General de Salud prevaleciendo el criterio del respecto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

La investigación presente se fundamentó en las pautas para una buena práctica clínica de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki. Además de las bases implementadas nacionales siguientes: La constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, en su artículo 2, párrafo 2; La Ley general de salud (título 5to: 15, artículo 98 a 103); El Reglamento General de Salud (en materia de prestación de servicio de atención médica); El Reglamento de la comisión federal para la protección de Riesgo Sanitarios (COFEPRIS): Artículo 14, Fracción 8; y por último en la Norma Oficial Mexicana de Expediente Clínico 004.

10. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y en tablas de frecuencia relativa; se calcularon sus porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron en medidas de tendencia central y dispersión; cuando la distribución tendió a la normalidad se calculó media y desviación estándar y cuando no tuvo distribución normal se expresó como mediana y valores mínimo y máximo. Se generaron las gráficas pertinentes para mejor comprensión.

11. RESULTADOS

Se revisaron 89 expedientes, de los cuales 33 correspondientes a la base de datos del Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría y 56 expedientes correspondientes al CIE10 E25 de trastornos adrenogenitales atendidos durante el periodo de 2000-2021 registrados en el archivo clínico. Se eliminaron 50 expedientes por no tener los elementos suficientes especificados en los criterios de inclusión.

De los 39 casos con criterios para hiperplasia suprarrenal congénita, la edad de la madre al momento del embarazo fue de 24 años promedio, con edad comprendida de entre los 15 y 40 años. De los 39 casos, 4 (15.4%) corresponden a hijos de madre adolescente menores de 18 años y 2 (5.2%) en mayores de 35 años. En cuanto al control prenatal refieren con media de 6.33 de consultas (1-15), de las cuales 32 (82.1 %) con mayor a 5 consultas cumpliendo con la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2 2016. Ocho pacientes (20.5%) tuvieron algún familiar con hiperplasia suprarrenal.

Figura 1. Edad de la madre de los pacientes al momento del embarazo

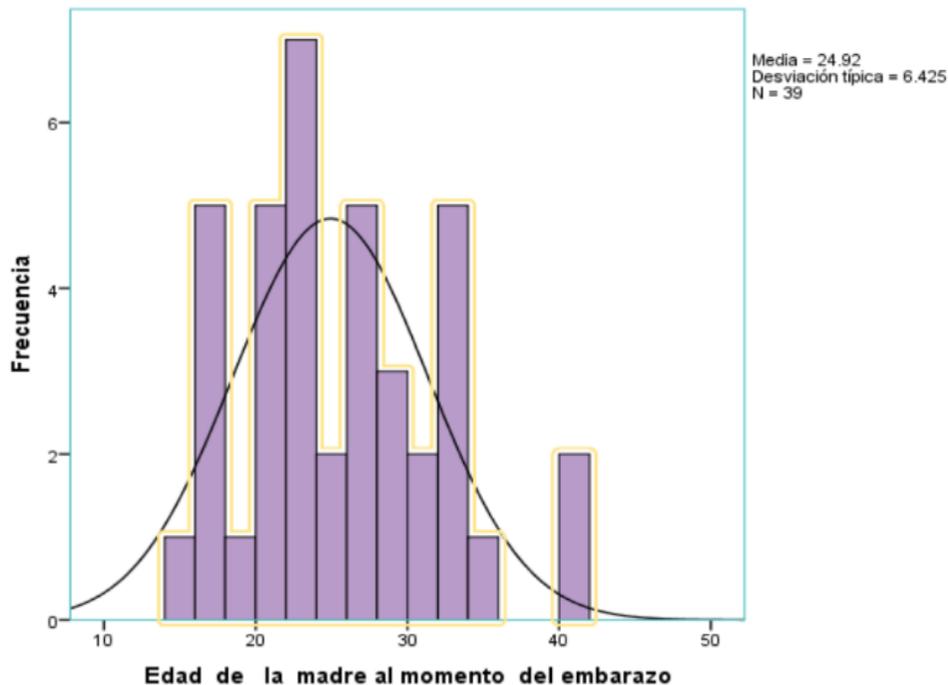


Tabla 1. Número de consultas de control prenatal

Número de consultas de control prenatal		
N	Válidos	39
	Perdidos	0
Media		6.33
Mediana		6.00
Moda		5
Mínimo		1
Máximo		15

De los antecedentes neonatales inmediatos, como se muestra en la tabla 2, la edad gestacional promedio fue 38 semanas. Cuatro pacientes (15.4%) fueron pretérmino y no se identificaron casos postérmino. El peso promedio al nacimiento fue de 3059.23 gramos (1870-4400 gramos), clasificados con peso bajo para la edad gestacional 5 (12.8%), peso adecuado 32 (82%) y producto macrosómico 2 (5.2%). La talla promedio de los pacientes fue de 50.4 centímetros (43-59 cm). El APGAR al primer minuto con mediana de 8 y al minuto 5, de 9. Silverman-Anderson de 1. La vía de nacimiento vaginal fue en 24 (61.5%) pacientes y vía abdominal en 15 (38.5%).

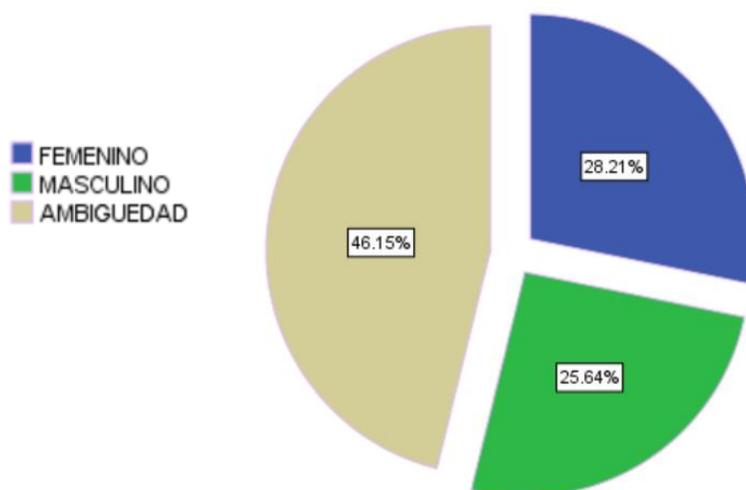
Tabla 2. Antecedentes neonatales inmediatos

	Semanas de gestación calculadas por Capurro o Ballar	Peso al nacimiento (gramos)	Talla del paciente al nacimiento (centímetros)	APGAR al minuto 1	APGAR al minuto 5	Silverman-Anderson
N Válidos	39	39	37	30	30	6
Perdidos	0	0	2	9	9	33
Media	38.10	3059.23	50.46	8.03	8.87	1.33
Mediana	38.00	3110.00	50.00	8.00	9.00	1.00
Moda	37	2700 ^a	49 ^a	8	9	0
Mínimo	34	1870	43	7	8	0
Máximo	41	4400	59	9	9	

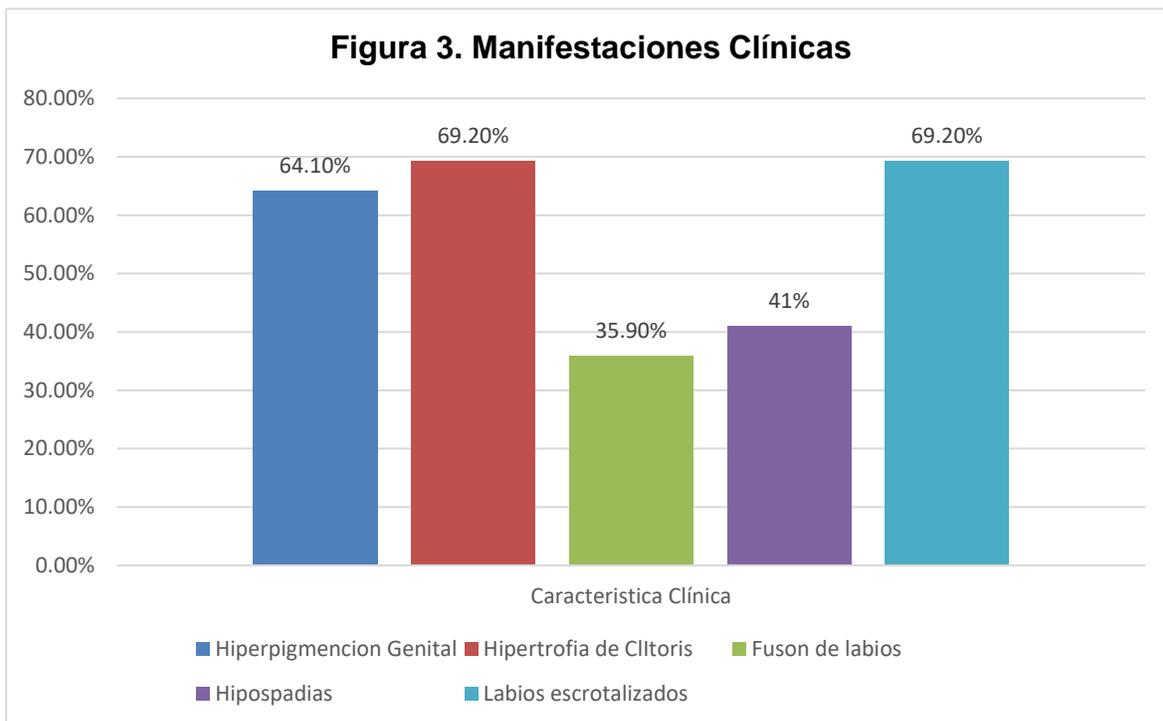
a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

El sexo asignado al nacimiento, 11 (28.2%) casos se catalogaron como femeninos, 10 (25.6%) masculinos y 18 (46.2%) con ambigüedad.

Figura 2. Sexo del recién nacido



En cuanto a las características clínicas, como se ilustra en la figura 3; los pacientes con presencia de hiperpigmentación genital fue en 25 (64.1%) casos, hipertrofia del clítoris en 27 (69.2%), fusión de labios mayores en 14 (35.9), hipospadias en 16 (41%) y labios escrotalizados en 27 (69.2%).



Los exámenes de laboratorio: Hubo hiponatremia en 24 pacientes (61.5%) e hiperkalemia en 30 casos (76.9%). La aldosterona al momento del diagnóstico con media de 3.9(ng/ml), renina 442.13mclU, cortisol 21.19mcg/dl, 17-hidroxiprogesterona 14.69ng/ml, androstenediona 32.39ng/ml.

Tabla 3. Exámenes de laboratorio medidos al momento del diagnóstico

Estadísticos

	Nivel de renina sérica (mclU)	Nivel de aldosterona (ng/ml)	Nivel de ACTH sérico (Pg/ml)	Nivel de cortisol sérico (mc/dl)	Nivel de 17-OH Progesterona (ng/ml)	Nivel de androstenediona (ng/ml)	Nivel de sodio (mEq)	Nivel de potasio (mEq)
N Válidos	33	1	36	25	35	36	37	37
Perdidos	6	38	3	14	4	3	2	2
Media	442.13	3.90	229.95	21.19	14.69	32.39	127.18	6.16
Mediana	500.00	3.90	162.00	5.30	12.50	7.58	129.00	6.20
Moda	500.00	3.90	380.00 ^a	1.00	12.50	10.00	136.0	7 ^a
Mínimo	19.80	3.90	-10.00	1.00	.50	.30	103.0	3
Máximo	1000.00	3.90	1098.00	263.00	40.00	944.00	141.0	10

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

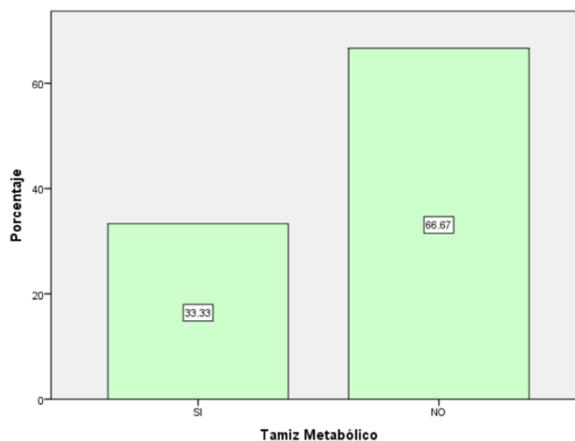
Tabla 4. Valores utilizados en esta revisión

Interpretación		
17-Hidroxiprogesterona		Interpretación ng/dl
Recién nacido sintomático		<10
Indeterminado		10-20
Recién asintomático		<20
Cortisol (8 am)		mCg/dl
Sugestivo de insuficiencia adrenal		<5
Indeterminado		5 a 14
Insuficiencia adrenal improbable		>14
Valores normales		
	Hombres (ng/ml)	Mujeres (ng/ml)
Androstenediona		
Prematuros (31-35 semanas)	≤ 480	≤ 480
Término	≤ 290	≤ 290
Aldosterona valor normal		ng/dl
Prematuros (31-35 semanas)		5-635
Término		7-184

Renina	< 16.6 ng/ml/h
ACTH	10 a 60 pg/m
Sodio	135-145 mEq (En esta revisión se considero < 130)
Potasio	3.5 -5 mEq

Fueron referidos a esta institución a la edad promedio 13.1 días de vida extrauterina con sospecha diagnóstica de hiperplasia suprarrenal, con un mínimo de 2 días y máximo de 29 días de vida extrauterina. Se realizó tamiz metabólico en 13 niños (34.2%) en su hospital de primer contacto, en los cuales por resultado sospechó de diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita fueron referidos a esta institución, como se ilustra en la siguiente imagen.

Figura 4. Tamiz metabólico



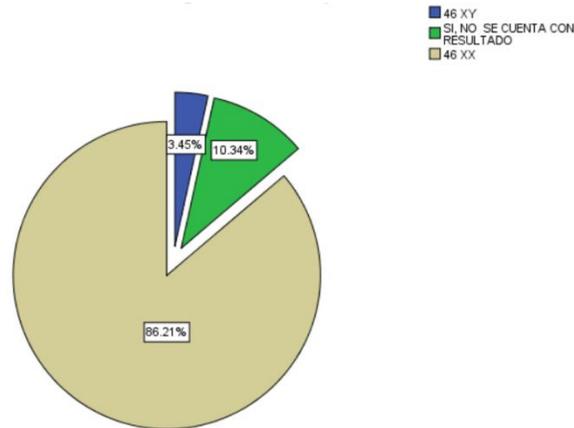
A su ingreso se reportó hipertensión arterial sistémica en 5 pacientes (12.8%) y crisis adrenal en 16 pacientes (41%). La forma de presentación fue clásica en 35 neonatos (89.7%) y no clásica en 4 (10.3%).

Tabla 5. Forma de presentación de hiperplasia suprarrenal congénita

Forma de presentación de la hiperplasia suprarrenal congénita			Hipertensión arterial al ingreso		Crisis adrenal al momento del diagnóstico	
CLÁSICA	NO CLÁSICA	INDETERMINADA	SI	NO	SI	NO
Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento
35	4	0	5	34	16	23

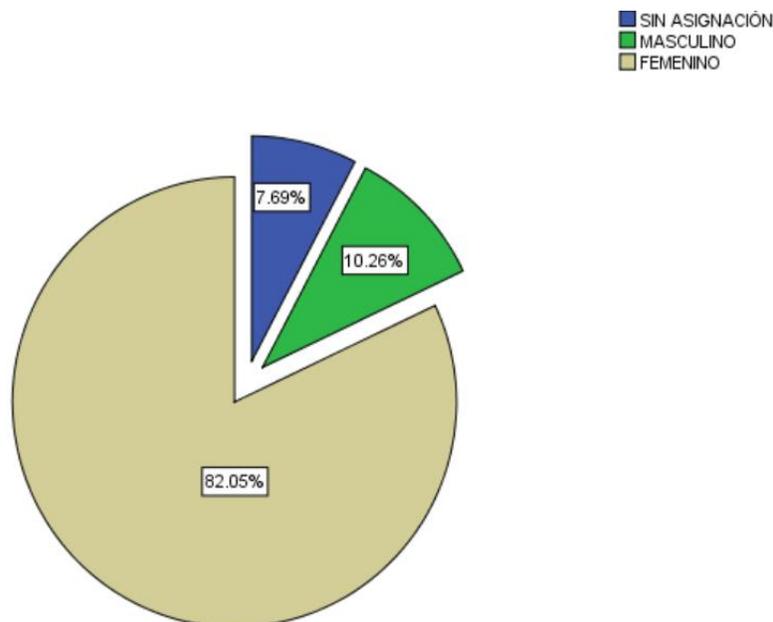
Se realizó cariotipo en 29 pacientes, de los cuales el sexo genético fue 46 XX en 25 casos (86.21%), 46 XY, 1 caso (3.45%) y no se cuenta con el resultado en 3 pacientes (10.34%).

Figura 5. Cariotipo



Se realizó asignación de sexo femenino en 32 pacientes (82.1%), masculino en 4 pacientes (10.3%), y en 3 pacientes (7.7%), no se cuenta con dicha información al momento de realizar este estudio, como se observa en la figura 6.

Figura 6. Asignación de sexo



12. DISCUSION

La hiperplasia suprarrenal congénita es infrecuente en nuestra población; sólo hubo 39 casos en esta revisión de 20 años en un hospital de concentración, lo cual coincide con una revisión previa realizada en esta institución en el año 2000⁽¹⁾, así como lo reportado a nivel nacional; en la cual que se reporta una incidencia de 1 por cada 8 mil 743 recién nacido vivos. A nivel internacional reportándose una incidencia en Estados Unidos en la población de origen africano (1:42 000) y en población blanca (1:15000).⁽¹¹⁾

La baja incidencia condiciona que exista poca experiencia por el médico general y pediatras al momento de hacer el diagnóstico de esta entidad.

La hiperplasia suprarrenal congénita es el trastorno adrenal más común y se trasmite de forma autosómica recesiva y es debida a deficiencias enzimáticas en la vía de la esteroidogénesis suprarrenal que conduce una alteración de la biosíntesis del cortisol, mineralocorticoides y esteroides sexuales, lo que propicia las alteraciones clínicas y metabólicas observadas, ocasionando que las presentaciones pueden variar entre la pérdida de sal y genitales atípicos, hasta solo alteraciones sutiles que pasen desapercibidas en el periodo neonatal .^(2,5) Las manifestaciones de carácter sexual aparecen desde el periodo perinatal con hallazgos como virilización de genitales en fetos femeninos secundario al aumento de hormonas sexuales,^(10, 11, 16) ocasionando al nacimiento dificultad en la asignación del sexo (masculinos 25.6% y femeninos en el 28.2% en esta revisión). La literatura recomienda no asignar sexo al existir ambigüedad, la cual fue reportada en nuestra serie en 46.1%.⁽²⁴⁾

En cuanto al diagnóstico de esta entidad, se ha demostrado la existencia de formas graves y moderadas, en función del grado de afectación enzimática.⁽²⁾ Las formas graves o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal, mientras que las formas moderadas o no clásicas pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta.⁽³⁾ Aquí es importante la exploración física minuciosa del aspecto externo de los recién nacidos, principalmente de los genitales , ya que estas pueden dar pistas acerca del posible diagnóstico; sin embargo, estas alteraciones también pueden ser debidas a la exposición intra útero de niveles elevados de andrógenos como diagnóstico diferencial, y referir a centros especializados en el diagnóstico y tratamiento de manera oportuna.^(11,13)

Los pacientes atendidos en esta institución en su mayoría son referidos de instituciones de primer y segundo nivel de atención médica, para continuar abordaje, sin embargo, aquéllos que llegan sin referencia, la mayoría se presentan como casos graves de crisis adrenal lo que condiciona mayor

tiempo de estancia intrahospitalaria y riesgo de muerte; siendo referidos a esta institución entre la edad promedio de 13.1 días de vida extrauterina.

Dentro de los antecedentes de neonato inmediato, la edad gestacional promedio fue de 38 semanas de gestación, de bajo peso para la edad gestacional 12.8% y macrosómico 2%, lo cual es importante considerar al momento de realizar el tamiz gestacional ya que a menor peso incrementan los falsos positivos.

Dentro de las características reportadas en esta revisión fueron: la hipertrofia del clítoris, 69.2%; la hiperpigmentación genital en el 64.1%, y fusión de labios 35.9%, valores similares a lo reportado en la literatura.⁽¹⁾ Estas manifestaciones facilitan el diagnóstico en mujeres, mientras que en los pacientes masculinos la virilización ocurre de manera natural y la sospecha o manifestaciones clínicas se darán en etapas de la niñez y pubertad del paciente. Haciendo énfasis aquí en la importancia de las pruebas de tamizaje como el tamiz metabólico para el diagnóstico de las enfermedades que se presentan de forma silenciosa, incorporado a la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 con carácter de obligatoriedad, con actualización 2016.⁽²²⁾ ya que en esta revisión, sólo en el 33.3% de los casos está registrado en el expediente clínico la realización de dicho estudio, siendo el motivo de referencia a esta institución. Esto es importante de resaltar, ya que la falta de realización de mismo ocasiona un diagnóstico tardío, incremento de la morbimortalidad de estos pacientes y los costos de la atención médica.⁽¹¹⁾ Este hecho podría reflejar la falta de información de los padres acerca de la importancia de la realización de dicho estudio.

En cuanto al control prenatal, se observa que la edad de las madres comprenden entre los 15 y los 40 años de edad, de las cuales 4 % corresponde a embarazos de madre adolescente, condicionando factores de riesgo agregado al propio embarazo; sin embargo, el 82.1% tuvieron un adecuado control prenatal de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2 2016,⁽²²⁾ ya que esta pide promover por lo menos 5 consultas durante la gestación de bajo riesgo. Esto permite identificar factores de riesgo, con el fin de realizar intervenciones en forma oportuna que permitan prevenir riesgos durante el embarazo, parto y puerperio y así lograr un buen resultado perinatal, además informar a las futuras madres la importancia de realizar el tamiz neonatal. Además actualmente existe la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal el cual es un método invasivo que utiliza ADN fetal, obtenido por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, para establecer un diagnóstico basado en el genotipo y poder iniciar tratamiento antes de que se conozca el estado de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

La enzima ausente con mayor frecuencia es el déficit de 21 hidroxilasa,^(3, 23) sin embargo, en esta institución no se realiza la identificación de la enzima afectada. En esta revisión la forma de presentación más frecuente fue la clásica en el 89.7% y no clásica en el 10.3%, lo cual concuerda con lo reportada

en la literatura, al ser la presentación clásica la más frecuente en la etapa neonatal así como la forma de presentación más grave, encontrándose hiperkalemia en el 76.9% de los pacientes (valor máximo de 7) e hiponatremia en el 61.5% (valor mínimo de 103) y crisis adrenal en el 41% de los casos e hipertensión arterial sistémica el 12.8 % de los casos, de acuerdo a la información obtenida del expediente clínico. Sin olvidar la formas no clásicas en la cuales existe un hiperandrogenismo de aparición más tardía, con frecuencia se reporta con pubarquia prematura, acné y en la niñas ligera hipertrofia de clítoris. En edades más tardías irregularidades menstruales, acné, infertilidad y en los hombres oligospermia e infertilidad.^(11, 24)

Un tema importante al hablar de esta entidad es la correcta asignación del sexo. Incluso desde antes del nacimiento los padres esperan conocer el sexo del bebé, por cuestiones sociales y creencias culturales, por tal motivo la asignación de sexo se guía por varios motivos de acuerdo a la literatura como: las condiciones anatómicas de los genitales externos, como se comentó previamente; las características de los genitales internos y la funcionalidad, tanto para la imagen corporal como para las relaciones sexuales. La posible preservación de la fertilidad. Por lo que la situación debe ser tomada con calma y se aconseja en caso de hacer el registro civil , considerar nombres apropiados para ambos sexos. Apoyarse en un equipo multidisciplinario que incluya al servicio de Endocrinología, Neonatología, Urología, Pediatría , Psicología y Trabajo Social en consenso con la familia, evitando la posibilidad de una asignación errónea. En esta revisión el cariotipo se realizó en 29 pacientes, de los cuales, el sexo genético fue 46 XX en 25 casos (86.21%), 46 XY, 1 caso (3.45%) y no se cuenta con el resultado en 3 pacientes (10.34%) y se asignó el sexo femenino en el 82.1%, masculino 10.3% y sin asignar en 3 casos al momento de hacer este estudio.

Se recomienda acompañamiento de la familia por trabajo social y psicología, ya que de acuerdo a la literatura y un cierto aunque reducido número de pacientes expresan su contrariedad con el sexo que se les asignó; en algunos casos es preferible esperar a que el propio paciente exprese su opinión ayudado por Psicólogos o Psiquiatras. Ya que al nacimiento la decisión se toma a nombre del paciente. Por lo que en la literatura recomienda valorar la asignación del sexo y reconstrucción genital cuando el paciente pueda opinar sobre sus preferencias. ⁽²⁴⁾.

Una limitante de este estudio fue la localización de los datos en el expediente clínico, ya que se observó en los años más recientes el registro de los datos fue más completo que en los años previos, reflejando la importancia de una correcta historia clínica y exploración física para poder realizar un diagnóstico.

13. CONCLUSIONES

En esta revisión de 20 años de los pacientes atendidos en el servicio de Neonatología, se incluyeron 39 casos que cumplieron los criterios de inclusión de este estudio, lo que reflejó la baja incidencia de esta patología.

La forma más frecuente de presentación en la etapa neonatal en esta revisión fue la clásica, la cual se presentó con hiponatremia e hiperkalemia incluso cumpliendo criterios para crisis adrenal. El tamiz neonatal en el hospital de primer contacto se cuenta registrado en el expediente sólo en el tercio de los casos, en los cuales, el resultado sospechoso para hiperplasia suprarrenal congénita fue el motivo de referencia a esta institución; sin embargo, hubo la limitante al recopilar los datos del expediente clínico, ya que no se menciona en el resto de los pacientes la realización de dicho estudio.

Las principales manifestaciones clínicas fueron la hipertrofia de clítoris, labios escrotalizados, hiperpigmentación genital y fusión de labios mayores.

La mayoría de las madres de los pacientes tuvieron un adecuado control prenatal de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana.

En cuanto a la asignación del sexo, el cariotipo en la etapa neonatal en esta revisión fue en su mayoría 46 XX y mientras que el 46 XY fue sólo 1 caso identificado. Por lo que se observa que en base a las alteraciones físicas en genitales en la etapa neonatal facilita la sospecha de esta patología en el sexo femenino.

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología de baja incidencia con gran repercusión en la morbimortalidad, saber acerca de sus manifestaciones clínicas y formas de presentación contribuyen a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Pesantes G, López C, Robles C, Valencia G, Millote G. Hiperplasia Suprarrenal. Revisión de 10 años en el Instituto Nacional De Pediatría. *Acta Pediatr Méx* 2000; 21(5):137-41.
2. El-Maouche D, Arlt W, Merke D. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017; 390(10108):2194–210.
3. Vats P, Dabas A, Jain V, Seth A, Yadav S, et al. Newborn Screening and Diagnosis of Infants with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian Pediatr* 2020; 57(1):49–55.
4. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke D. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am. Fertility and Sterility* 2017; 46(2):435–458.
5. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale H, Kelestimur F, Moran C, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017; 23(5):580–599.
6. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-classical congenital adrenal hyperplasia in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9(1):1–7.
7. Karunasena N, Margetson D, Neal G, Whitaker M, Ross R. Impact of food, alcohol and pH on modified-release hydrocortisone developed to treat congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*; 176(4):405–11.
8. Wijaya M, Huamei M, Jun Z, Du M, Li Y, et al. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: A 29-year single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(6):615–622.
9. Santos-Silva R, Cardoso R, Lopes L, Fonseca M, Espada F, et al. CYP21A2 gene pathogenic variants: A multicenter study on genotype-phenotype correlation from a Portuguese Pediatric Cohort. *Horm Res Paediatr* 2019; 91(1):33–45.
10. Payne A, Hales D. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 2004; 25(6):947–970.
11. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: Clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol* 2018; 65(1):25–33.
12. Reyes T, Alonso E. Masa ósea y tratamiento esteroideo en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Cubana de Endocrinol* 2020; 31(3):1–9.
13. Narasimhan M, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril* 2019; 111(1):24–29.
14. Espinosa T, Hernández J, Domínguez E. Obesidad abdominal y perfil lipídico en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. *Rev Cuba Endocrinol* 2020;31(2):1–14.
15. Montes Á, Cecilia A, Nieto C. Tamiz Neonatal en México. *Ciencia Cierta Univ Autónoma Coahuila* 2018; (52):1–6.
16. Aurelia D, Fernández E. Caracterización de pacientes con hiperplasia adrenal congénita en Villa Clara, Cuba del 2005 al 2017. *Rev Científica Estudiantil Univ de Ciencias Médicas de La Habana*; 59(276):1–6.

17. El-Maouche D, Hannah-Shmouni F, Mallappa A, Hargreaves C, Avila N, et al. Adrenal morphology and associated comorbidities in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91(2):247-255.
18. Hinojosa M, Arguinzoniz S, Herrera L, Caamal G, Ibarra I, et al. Aspectos relevantes del tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediátr Méx* 2018; (6):14-24.
19. Mackay D, Nordenström A, Falhammar H. Bilateral Adrenalectomy in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(5):1767–1778.
20. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane S, Iqbal A, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11):4089–4096.
21. Gariza A, Del Águila C, Falen J, Rojas M, Núñez O, et al. Crecimiento físico de niños con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal durante los dos primeros años de vida en el Instituto Nacional de Salud del Niño. *Act Med Perú* 2019; 36(3):209–2212116.
22. Kuri, Pablo. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida [Internet]. Mensaje para: Destinatario. Fecha de creación (2016 abril 07) [citado 2023 mayo 31]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5432289&fecha=07/04/2016#gsc.tab=0
23. Casteras A. Fertilidad y función gonadal en la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11 (Suppl 1)
24. Fernández A, Labarta J.I, et al. Valoración clínica inicial y asignación de sexo. *An Pediatr* 2006;64(Supl 2):45-8