



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**"MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES MASCULINOS CON TAMIZ
NEONATAL SOSPECHOSO PARA HIPERPLASIA SUPRARRENAL
CONGÉNITA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA

DRA. CLAUDIA SOFIA MONTIEL RODRIGUEZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULÍN
ENDOCRINOLOGA PEDIATRA, JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA EN UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"**

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R – 2021-3502-111

CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE 2022





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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES MASCULINOS CON TAMIZ
NEONATAL SOSPECHOSO PARA HIPERPLASIA SUPRARRENAL
CONGÉNITA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**




DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD


DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN MARTÍNEZ

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA


DRA. LORENA LÍZARRAGA PAULIN

TUTORA DE TESIS Y JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA


DRA. CLAUDIA SOFÍA MONTIEL RODRÍGUEZ

TESISTA RESIDENTE DE CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRÍA MÉDICA

DEDICATORIAS

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que incluye la culminación de esta etapa de estudios.

A mis hermanos que me motivaron constantemente para alcanzar mis metas, y sin duda alguna aprendo día a día de ellos, su voluntad inquebrantable ante las adversidades que enfrentan. Les doy las gracias por tal motivación.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Viernes, 22 de octubre de 2021**

Dra. Lorena Lizarraga Paulin

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Manifestaciones clínicas en pacientes masculinos con tamiz neonatal sospechoso para hiperplasia suprarrenal congénita en un hospital de tercer nivel**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3502-111

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Cabeza Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Impresión

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES	8
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXO 1	24

RESUMEN

Título: Manifestaciones clínicas en pacientes masculinos con tamiz neonatal sospechoso para hiperplasia suprarrenal congénita en un hospital de tercer nivel.

Antecedentes: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21 hidroxilasa, conduce a una alteración en la esteroidogénesis suprarrenal, generando un espectro de manifestaciones clínicas, de acuerdo a su gravedad se encuentra las formas severas clásicas (variedad perdedora de sal y virilizante simple) y las formas más leves (variedad no clásica o tardía y críptica). La detección temprana de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica por medio del tamiz neonatal previene la presentación de complicaciones mediante la instauración de un abordaje y tratamiento oportuno. La dificultad en la detección de la enfermedad en los varones, obliga a tener clínicamente un nivel de sospecha elevado en neonatos con desequilibrio hidroelectrolítico y acidosis metabólica, así como en aquellas variantes de aparición tardía con signos de hiperandrogenismo.

Objetivo: Identificar las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes masculinos enviados a la consulta de endocrinología pediátrica de primera vez con tamiz neonatal sospechoso para hiperplasia suprarrenal congénita en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido del 2004 al 2020.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes masculinos enviados a la consulta de primera vez de endocrinología pediátrica con sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita.

Resultados: Se estudiaron 38 expedientes, de los cuales el 60.5% (n=23) correspondieron a la variedad perdedora de sal, de los cuales todos cursaron con crisis adrenal, la escasa ganancia ponderal estuvo presente hasta en el 30% de este grupo como dato clínico inicial; el 39.5% restante (n=15) de los expedientes estudiados correspondieron a la variedad virilizante simple, donde pubarquia y olor apocrino se presentaron cada uno en el 33% (n=5) como dato clínico inicial. Al 95% (n=36) se tomó tamiz metabólico oportunamente, sin embargo, el resultado en su mayoría se reportó entre el 2º y 3º mes de vida.

Discusión: La identificación de las manifestaciones clínicas es crucial para la sospecha temprana de la enfermedad, sobre todo en la variedad perdedora de sal, caracterizada por deshidratación y escasa ganancia ponderal, ya que en otros estudios reportan también vómito sin llegar a deshidratación. En la variedad virilizante simple, los principales hallazgos clínicos fueron velocidad de crecimiento acelerada, edad ósea adelantada y pubarquia, similar a lo reportado en otros estudios. En nuestro estudio identificamos falta de reporte de resultados de tamiz oportunamente, aunado al envío tardío de los pacientes a endocrinología pediátrica en donde se realizan los estudios complementarios que en otros niveles de atención son de difícil acceso, lo cual contribuye a que el inicio de tratamiento sea hasta el mes de vida o después, para la variedad perdedora de sal edad en el que incluso ya presentaron crisis adrenal y hasta los 5 años en la variedad virilizante simple; en este grupo un alto porcentaje de pacientes desconocía resultado de tamiz neonatal. En países de alto ingreso donde la detección de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por medio de tamiz neonatal otorga beneficios en la prevención de complicaciones por dicha enfermedad, se facilita un diagnóstico precoz.

Conclusiones: Conocer la clínica de cada variante de la hiperplasia suprarrenal congénita, así como mejorar las políticas de prevención asociada al reporte de casos sospechoso por medio de tamiz metabólico, es de importancia para la identificación de los casos en riesgo, y así poder iniciar un abordaje y tratamiento oportuno, previniendo complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

Palabras clave: Tamiz neonatal, hiperplasia suprarrenal congénita, 17-hidroxiprogesterona

ANTECEDENTES

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende una familia de trastornos autosómicos recesivos que alteran la esteroidogénesis suprarrenal. ¹ La prevalencia global de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica es de aproximadamente 1/15,000, pero existe una amplia variación entre los grupos de población. ³ Se estima que la forma perdedora de sal tiene una incidencia de 1:13,000 y ocurre en 75% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita, mientras que la virilizante simple es cerca de 1:40,000 recién nacidos y sucede en 25% de los casos. ⁴ En México, el IMSS a nivel nacional reporta una incidencia de 1: 8,743.⁴

El 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita se deben a una deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21OH), caracterizada por una alteración de la producción de cortisol y aldosterona y un exceso de andrógenos. ²

La HSC se expresan como un grupo de síndromes importantes porque están asociados con muchas consecuencias clínicamente significativas, como son: ⁶

1. Insuficiencia suprarrenal.
2. Síndromes por exceso de andrógenos, que en el recién nacido se manifiestan por ambigüedad genital y posteriormente por hirsutismo asociado o no a clitoromegalia.
3. Desarrollo óseo hiperestimulado con maduración esquelética avanzada pero también con cierre epifisiario prematuro que resulta en una estatura baja final.
4. Ciclos ováricos irregulares y posiblemente anovulación crónica que resulta en infertilidad. ⁶

Estos síndromes genéticos, por lo general se clasifican en 3 síndromes distintos, que se resumen en el siguiente cuadro:

HSC	Variedad clásica		Variedad no clásica
	Perdedora de sal	Virilizante simple	
Bioquímica	Perdida completa de la actividad de la 21-OH. ⁶		
Laboratorio	Deficiencia de cortisol y aldosterona. ⁶ 17-OHP muy elevada ⁷	Deficiencia de cortisol. Aldosterona normal. 17-OHP elevación moderada. ⁷	Aldosterona y cortisol normal. ⁵ 17-OHP leve ⁷
Manifestaciones clínicas	Ambigüedad genital. * Hiponatremia e hiperpotasemia, vómito, desarrollo general deficiente, hipotensión por hipovolemia.** ⁶	Ambigüedad genital. * Pubertad precoz. ** Talla baja con edad ósea adelantada. ⁶	Hirsutismo, menstruaciones irregulares e infertilidad. * Asintomáticos y se identifica por estudios familiares.** ⁶

*presente en mujeres / ** presente en varones

Tabla 1. Clasificación, cuadro clínico y bioquímica de la hiperplasia suprarrenal congénita.^{6,7}

La hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal es el tipo más grave, que conduce a un deterioro potencialmente mortal de la síntesis no solo de cortisol sino también de aldosterona. La aldosterona es responsable de la regulación del sodio homeostático del cuerpo. Si no se trata, los niveles bajos de aldosterona provocan hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia, hiperreninemia, trastornos del desarrollo, pérdida de peso, convulsiones y finalmente la muerte del recién nacido durante las 1 a 4 semanas posteriores al nacimiento. ¹²

El diagnóstico rápido es fundamental para aumentar las posibilidades de supervivencia del niño. Los recién nacidos varones afectados sin signos de genitales ambiguos son particularmente propensos a la aparición de una crisis suprarrenal y la muerte, pocos días después del alta hospitalaria. En los niños, la principal fuente de testosterona son los testículos, no las glándulas suprarrenales. Por esa razón, al momento del nacimiento, no presentan genitales ambiguos. El único síntoma externo que apunta a irregularidades es la hiperpigmentación genital y, a veces, el agrandamiento del pene.¹²

En la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple los genitales atípicos ocurren en las niñas en consecuencia de los efectos virilizantes de los andrógenos

elevados durante el desarrollo fetal. En esta presentación existe una actividad mínima de 21-hidroxilasa (21-OHasa), que es suficiente para producir aldosterona, dando como resultado virilización por hiperandrogenismo fetal. Las mujeres con el fenotipo no clásico (NC) tienen una disfunción enzimática leve y característicamente tienen genitales externos normales, a menudo se presentan más tarde en la infancia con signos de hiperandrogenismo, como pubarquia prematura, o en la adolescencia y edad adulta con problemas de fertilidad y/o hirsutismo. ¹³

El grado de virilización genital en mujeres se clasifican en cinco estadios de acuerdo a la escala desarrollada por Prader. ¹⁵

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. ⁴ Y se basa en determinar 17OHP en muestra de sangre capilar a partir de las 48 horas de vida, junto con la detección precoz de otras enfermedades. El estándar de oro para distinguir la deficiencia de 21-hidroxilasa de otros defectos enzimáticos es la prueba de estimulación con ACTH, que se realiza inyectando un bolo de ACTH y midiendo los niveles séricos basales y estimulados (después de 60 minutos) de 17-hidroxiprogesterona y, a menudo, también de androstenediona. El nivel de metabolitos diana antes de la estimulación no difiere de la norma, sin embargo, aumentan significativamente después, lo que indica el diagnóstico final. Los niños que muestren evidencia clínica de exceso de andrógenos como piel grasa, crecimiento prematuro de vello púbico y axilar y crecimiento somático rápido deben someterse a la prueba de referencia de 17-OHP matutina. Los valores de 17-OHP > 200–1000 ng/dl deben seguirse con una prueba de ACTH estimulada que mida los niveles de 17-OHP y androstenediona al inicio y a los 60 minutos. ²

Los lactantes femeninos con HSC clásica suelen tener como manifestación clínica principal la ambigüedad genital al nacer debido a la exposición a altas concentraciones de andrógenos en el útero.¹¹ Sin embargo, los varones no tienen signos obvios de HSC al nacer, excepto hiperpigmentación y posible agrandamiento sutil del pene, que puede pasar inadvertido por el clínico. Existe una diferencia significativa en la edad al momento del diagnóstico entre ambos géneros. En

mujeres al nacer los genitales ambiguos típicamente conducen a un diagnóstico y tratamiento temprano.¹¹ Sin embargo, en los varones afectados pueden pasar desapercibidos durante varios años, hasta que se desarrollan síntomas y signos de exceso de andrógenos.¹¹

Es por ello que ante un resultado de tamiz metabólico de caso probable de HSC, deberán de ser notificados de inmediato y ser enviados a un segundo o tercer nivel de atención. Es muy importante ser minucioso en el interrogatorio y exploración física del neonato masculino, para identificar datos sugestivos de HSC. ^{7, 11}

La hidrocortisona oral en dosis fisiológicas de 10-18 mg / m² / día dividida en 3 dosis se recomienda como la terapia de reemplazo de primera línea en la hiperplasia suprarrenal congénita clásica durante la infancia.

Todos los pacientes con HSC deben recibir dosis más altas de hidrocortisona a 50-75 mg/m²/día durante el estrés (aproximadamente 3-5 veces la dosis oral diaria). Esto puede administrarse por vía intravenosa en niños enfermos o puede administrarse por vía oral en aquellos que están menos enfermos y pueden tomarlo por vía oral. ⁹

La fludrocortisona debe complementarse en todos los lactantes con HSC clásica independientemente del genotipo o fenotipo. A todos los bebés con pérdida de sal se les deben recetar suplementos de sal oral de 1 a 3 gramos al día. ⁹

La crisis suprarrenal es la manifestación más grave de la HSC. Surge de una deficiencia absoluta o relativa de cortisol, generando una actividad glucocorticoide tisular insuficiente para mantener la homeostasis.¹⁰ Generalmente ocurre dentro de los 14 días posteriores al nacimiento sin tratamiento. ¹¹ Los síntomas manifestados en los estados hipoadrenales comprenden anorexia, náuseas, vómito, fatiga, mareos posturales, dolor abdominal, en extremidades y lumbar, alteraciones de la conciencia.¹⁰ A la exploración física se puede identificar la hiperpigmentación, manifestación que se desarrolla lentamente y puede ser un signo específico de insuficiencia suprarrenal primaria no diagnosticada. Alteración hemodinámica aguda (hipotensión y taquicardia), una anomalía marcada en uno o más electrolitos o una hipoglucemia no atribuible a otra enfermedad.¹⁰ El tratamiento de crisis

suprarrenal comprenderá la administración temprana de hidrocortisona en infusión continua a una dosis de 100 mg/m²/día y dividir el resultado en 3-4 dosis, garantizar un aporte adecuado de glucosa y sodio, importante evitar el ayuno prolongado. ⁷

El pronóstico de la HSC mejora sustancialmente con el diagnóstico temprano, la elevada mortalidad asociada a crisis adrenales y la falla en la detección de la enfermedad en los varones afectados, obliga a mantener un nivel de sospecha alto en aquellos neonatos con desequilibrio hidroelectrolítico, hipoglucemia y acidemia en las primeras semanas de vida extrauterina. ⁷

En México, en el 2019 se reportaron un total de 2,092,214 nacimientos, en el IMSS a nivel nacional reporta una incidencia de 1:8,743, esto quiere decir que aproximadamente en nuestro país existe una incidencia anual de 240 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de los cuales, un 48.8% serán hombres (114 pacientes masculinos), que pueden evolucionar a crisis adrenal y riesgo de muerte ante cuadros de deshidratación severa, desequilibrios hidroelectrolíticos y acidosis metabólica, si no se detecta oportunamente. En nuestro país no contamos con estudios que aborden la frecuencia y las principales manifestaciones clínicas en pacientes lactantes masculinos con HSC, identificación de los determinantes del retraso en el inicio del tratamiento, para alertar al clínico en un caso sospechoso de HSC. Es por ello que en este trabajo abordaremos las manifestaciones clínicas de los pacientes varones enviados a la consulta de endocrinología pediátrica de primera vez con sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita por tamiz neonatal en un periodo de 16 años correspondiente a los años 2004 al 2020.

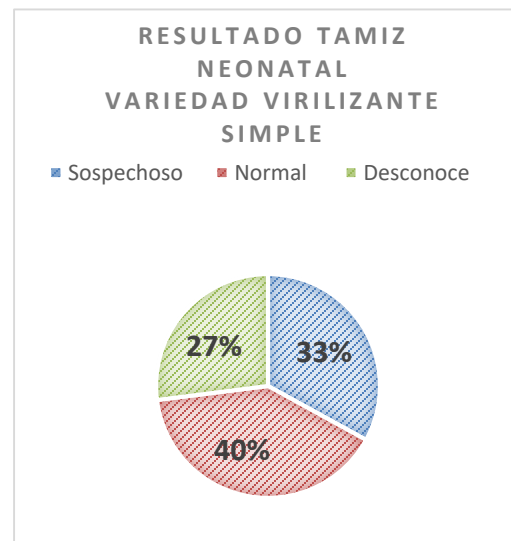
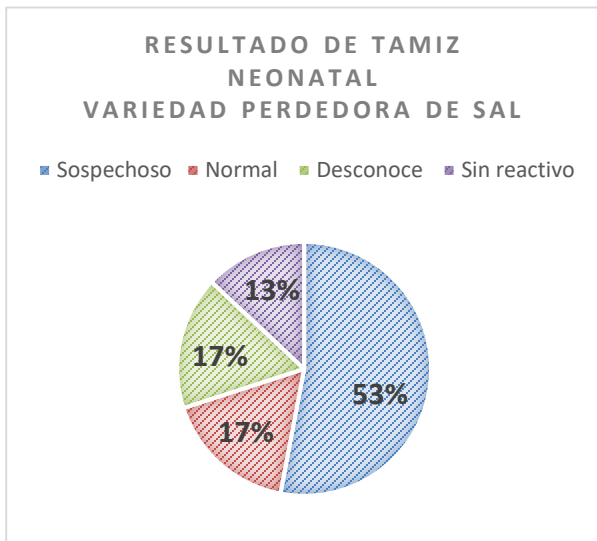
El objetivo del estudio fue identificar las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes masculinos enviados a la consulta de endocrinología pediátrica de primera vez con tamiz neonatal sospechoso para hiperplasia suprarrenal congénita.

RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el que se incluyeron inicialmente 42 expedientes clínicos, de los cuales 3 fueron excluidos debido a que, durante su abordaje por sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita, se descartó la enfermedad, y uno más, por no contar con expediente

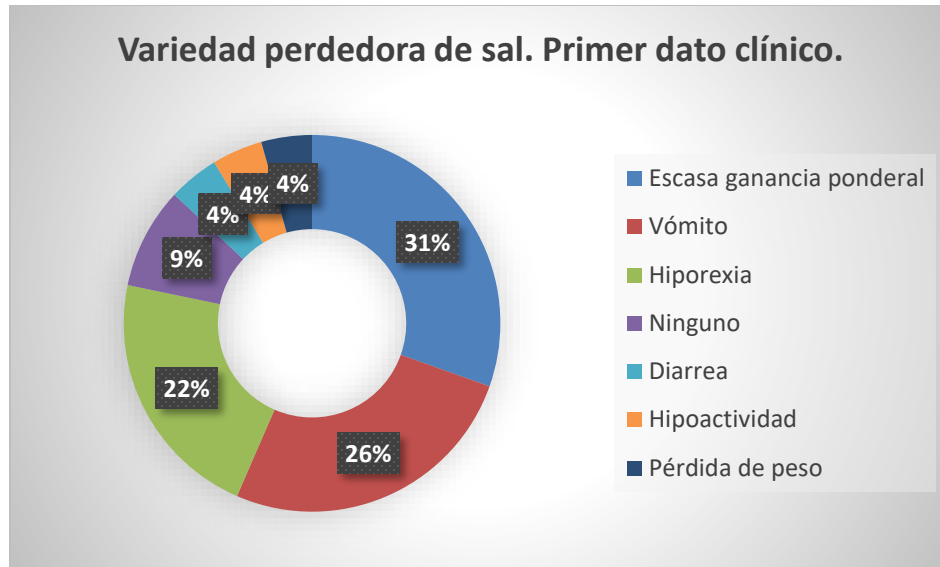
clínico completo; por ello, al final se estudiaron 38 expedientes, de los cuales el 60.5% (n=23) correspondieron a la variedad perdedora de sal y el 39.5% (n=15) a la virilizante simple.

De los pacientes que cursaron con variedad perdedora de sal, sólo el 53% (n=12) contaban con tamiz metabólico sospechoso para HSC, el 17% (n=4) tuvo un reporte normal, en otro 17% (n=4) no se obtuvo resultado de tamiz y el 13% (n=3) aunque sí contaban con reporte de tamiz metabólico para otras enfermedades, no tuvieron reporte de 17 hidroxiprogesterona por no contar con reactivo en ese momento. En los pacientes con variedad virilizante simple correspondiente al 33% (n=5) contaron con tamiz sospechoso, el 40% (n=6) contaron con resultado de tamiz aparentemente normal y el 27% (n=4) pacientes nunca contaron con resultado. Cabe mencionar que, de los 38 pacientes estudiados, el 95% (n=36) se tomó tamiz metabólico en los primeros 7 días de vida, sin embargo, en la mayoría de los pacientes el resultado se reportó entre el 2do y el 3er mes de vida.



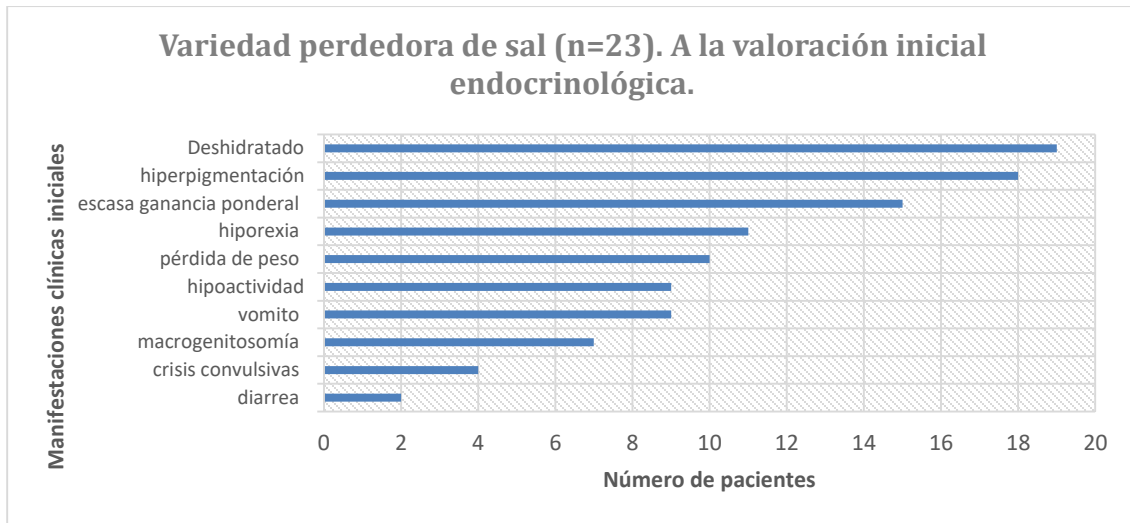
El 100% de los pacientes con variedad perdedora de sal cursaron con crisis adrenal; de ellos, el 60% (n=14) la presentaron en el primer mes de vida, momento en el cual no se contaba aún con el resultado de tamiz en la mayoría de los casos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas iniciales, el síntoma más frecuentemente encontrado fue la escasa ganancia ponderal en un 31% de los casos, seguida de vómito en el 26% e hiporexia en el 22%.

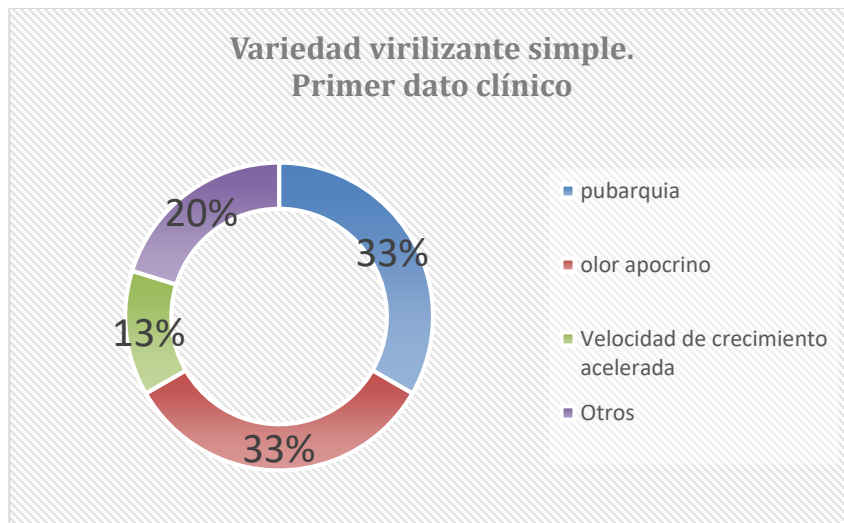


A la exploración física durante la valoración de primera vez en el servicio Endocrinología, se describe la presencia de deshidratación en el 82.6% (n=19), hiperpigmentación (escroto, areola, encías y base de cordón umbilical) en el 78% (n=18) y macrogenitosomía en el 30% (n=7), siendo los dos signos más relevantes que apuntan al padecimiento y que hace necesario el estudio en varones, de acuerdo a lo referido en la literatura.

La edad promedio al diagnóstico e inicio de tratamiento en los pacientes con esta variedad de HSC, fue a los 33 días.

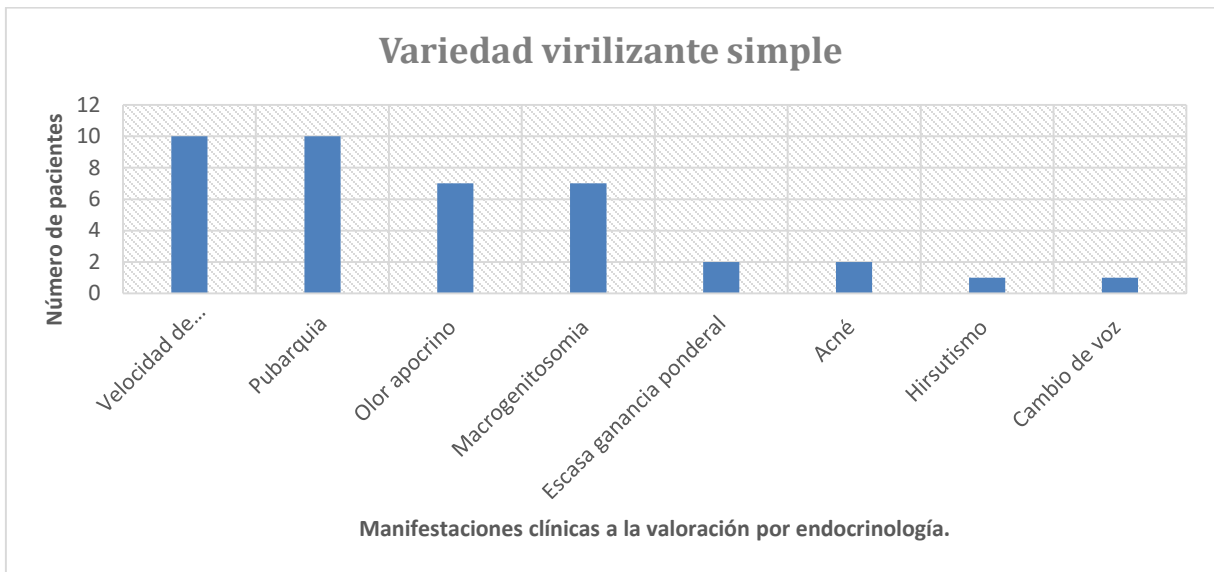


En los pacientes con variedad virilizante simple, las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes fueron la pubarquia, además de olor y sudoración apocrina, ambas en un 33% de los casos (n=5); seguidas velocidad de crecimiento acelerada hasta el 13% (n=2).



En la exploración física de primera vez por el servicio de endocrinología se describe la presencia de edad ósea acelerada 86.6% (n=13), velocidad de crecimiento acelerada 66.6% (n=10), pubarquia 66.6%, olor apocrino 46.6% (n=7), macrogenitosomía 46.6%, escasa ganancia ponderal 13.3% (n=2), acné 13.3%, hirsutismo 6.6% (n=1) y cambio de voz precoz 6.6%.

En este grupo, la edad promedio al diagnóstico e inicio de tratamiento fue a los 5 años.



DISCUSIÓN

En nuestro trabajo identificamos que, del total de casos masculinos con hiperplasia suprarrenal congénita, la variedad perdedora de sal tuvo una prevalencia menor en relación a otras publicaciones, como la de Hinojosa y cols., 2018 (60% vs. 75%).

De nuestros 23 pacientes con variedad perdedora de sal, el 100% cursó con crisis adrenal cifra superior a la observada en países que han tenido crecimiento económico, como Malasia, en donde Subashini y cols., en el año 2015 reportaron un estudio realizado también en pacientes masculinos (n=25), en el cual 72% presentó crisis adrenal; refieren que en el 2% de los pacientes se hizo el diagnóstico dentro de la primera semana de vida y el resto, después de una semana hasta la 3^o semana de vida momento en el que presentaron crisis adrenal; se desconoce el resultado de tamiz neonatal y tiempo del reporte de resultados, pero se informa la realización de estudios bioquímicos con medición de 17-OHP, cortisol, testosterona y prueba de estimulación de ACTH ante la sospecha diagnóstica de manera oportuna.

Por otro lado, Costa y cols. en Brasil, (2021) estudiaron 105 pacientes de ambos sexos de los cuales 84% presentó crisis adrenal; la cual ocurrió en 100% de los varones y 77% en las mujeres. La edad media en la que se confirmó el diagnóstico fue de 38,8 días, siendo similar a lo observado en nuestro estudio con media de 33 días.

En lo que respecta a manifestaciones clínicas, Wijaya y cols., 2021 en China, realizaron un estudio retrospectivo en el periodo de 1989 al 2020, identificaron 169 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de los cuales 114 fueron masculinos; las datos clínicos iniciales más frecuentes reportados fueron: vómito 70.8%, escasa ganancia ponderal en el 54.6%, hiporexia 21.6%, diarrea 17.3%, deshidratación 11.4% y convulsiones 4.3%; datos que contrastan con lo observado en nuestra estudio donde la frecuencia fue: escasa ganancia ponderal 31%, vómito 26%, hiporexia 22%, diarrea 4%, hipoactividad 4%, pérdida de peso 4% y el 9% cursaban asintomáticos.

En cuanto a la exploración física, Subashini y cols., mencionan que la hiperpigmentación y el agrandamiento sutil del pene fueron los datos clínicos más frecuentemente encontrados, sin embargo, en nuestro estudio, en la valoración por primera vez en el servicio de endocrinología pediátrica los signos clínicos presentes fueron: deshidratación 82.6%, hiperpigmentación 78% y macrogenitosomía 30%; donde el aumento en la frecuencia de deshidratación en nuestro estudio podría ser condicionado al retraso en el envío a una unidad de 2º y 3º nivel para su atención, debido a que en su mayoría se recibió hasta el mes de vida.

Debido a la elevada mortalidad y morbilidad asociada a las crisis adrenales, además de la susceptibilidad en la población masculina, la guía de práctica clínica para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa (GPC-IMSS-715-14) obliga a mantener un nivel de sospecha elevado en aquellos neonatos masculinos que cursen con hiperpigmentación y escasa ganancia ponderal en las primeras semanas de vida extrauterina, en complementación con la guía y de acuerdo a las manifestaciones clínicas iniciales observadas se sugiere descartarla también en aquellos pacientes masculinos que cursen con vómito y deshidratación.

En la variedad virilizante simple, Costa y cols., en Brasil (2021) concluyeron que el tamiz neonatal mostró relevancia en el diagnóstico temprano con impacto en la calidad de vida de los afectados. El cuadro clínico se hizo evidente en la primera infancia, mencionando la presencia de pseudopubertad precoz con aceleración en la velocidad de crecimiento y una rápida maduración ósea con diferencia de hasta 5 años con respecto a la cronológica, los datos aportados en nuestro estudio reforzaron lo encontrado en el trabajo de Costa, donde nuestra frecuencia fue: edad ósea acelerada 86.6%, velocidad de crecimiento acelerada 66.6%, pubarquia 66.6%, olor apocrino 46.6%, macrogenitosomía 46.6%, escasa ganancia ponderal 13.3%, acné 13.3%, hirsutismo 6.6% y cambio de voz precoz 6.6%.

El uso de terapias costosas para mejora de la talla final tiene mayor repercusión que el beneficio que se obtendría con un diagnóstico oportuno por tamiz neonatal y vigilancia de aquellos pacientes que cursaron con tamiz neonatal alterado, que

facilita un el diagnóstico temprano. Costa y cols., reportan una edad media al diagnóstico de 5.7 años versus 5 años que observamos en nuestro estudio. Además del tamiz una exploración clínica detallada en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita con variedad virilizante simple, es de suma importancia para el diagnóstico temprano e inicio de tratamiento oportuno, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones asociadas al hiperandrogenismo crónico, con repercusiones a futuro en la fertilidad y crecimiento.

El estudio de Costa y cols., en relación al costo efectividad del tamiz neonatal debido a la alta frecuencia de resultados falsos positivos que deben someterse a pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico, hace alusión a que en países de alto ingreso económico como Estados Unidos y Canadá, sería más frecuentemente por clínica en los pacientes con variedad perdedora de sal; a pesar de ello, recomiendan continuar con realización de tamiz neonatal como lo recomienda la Sociedad de Endocrinología debido a su eficacia demostrada en la detección de pacientes con HSC clásica.

En este sentido, en nuestro estudio con los métodos preventivos disponibles en nuestro país, de los 38 expedientes revisados solo la mitad contaban con resultado de tamiz metabólico sospechoso y en más del 80% de los pacientes ingresaron al servicio de urgencias con datos de deshidratación clínica severa, iniciando tratamiento dirigido en su mayoría hasta el mes de edad.

Así mismo, Costa y cols., reportaron que la toma de las muestras neonatales fue a los 5.25 días de vida, similar a lo encontrado en nuestro trabajo que fue entre los 3 y 6 días, en cuanto a la obtención del resultado Costa reportó que lo obtiene a los 5.16 días posteriores de la toma de muestra, dato que contrasta considerablemente con la obtenida en nuestro estudio donde en un 80% de los casos se cuenta con dicho resultado hasta más del mes de vida. La duración media entre la toma de la muestra de papel filtro y la primera consulta médica fue de 12 días (Costa y cols.), no obstante, en nuestro estudio la valoración inicial por endocrinología pediátrica se realizó hasta después del mes de vida en un 96% de los casos.

Con estos datos previamente referidos, nuestro estudio permitió observar que el tamizaje de prevención para esta enfermedad no está permitiendo ser una herramienta para identificación en masa de aquellos pacientes sospechosos, así mismo, se demostró la necesidad de reforzar la capacitación de la valoración clínica neonatal al médico de primer contacto y al pediatra, para que identifiquen tempranamente aquellos datos sugestivos de un desarrollo anormal que amerite abordaje.

CONCLUSIONES

La detección temprana de hiperplasia suprarrenal congénita en varones por medio del tamizaje neonatal es de suma importancia para prevenir la presentación de complicaciones graves al poder iniciar un tratamiento oportuno y dirigido, las políticas preventivas de tamizaje han logrado contar con muestras tomadas oportunamente, sin embargo, los resultados y el reporte epidemiológico para la identificación de la población con riesgo no lo es. Actualmente no se cuenta con un sistema de notificación oportuno para pacientes con sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita, el labor del clínico se enfocará en el envío inmediato a un segundo y tercer nivel de atención a aquellos pacientes que se cuente con el diagnóstico de sospecha para hiperplasia suprarrenal congénita para su atención, así como la búsqueda intencionada datos clínicos y bioquímicos en las primeras semanas de vida extrauterina para su tratamiento oportuno y prevención de complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman W. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30; 520-534. DOI:10.1016/j.jpag.2017.04.001
2. Maouche AE, Wiebke A, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017; 390; 2194-2210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9
3. Nermoen I, Husebye ES, Grethe MA, et al. Classic congenital adrenal hyperplasia. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2017; 137; 540-543
4. Hinojosa TM, Arguinzoniz VS, Herrera PL, et al. Aspectos relevantes del tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Mex* 2018; S1 (39); 14-24.
5. Merke D, Auchus R. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *The New England Journal of Medicine* 2020; 383; 1248-1261. DOI: 10.1056/NEJMra1909786
6. Pignatelli D, Pereira SS, Pasquali R. Androgens in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Karger* 2019; 53: 65-76. DOI: 10.1159/000494903
7. Guía de práctica clínica. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 Hidroxilasa. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. IMSS-715-14. CENETEC. México. 2014.
8. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr* 2017; 2194: xxx.e1-xxx.e10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.12.002
9. Dabas A, Vats P, Sharma R, et al. Management of infants with congenital adrenal hyperplasia. *Indian Pediatrics* 2020; 57: 159-164.
10. Rushworth L, Torpy D, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med* 2019 Aug 29;381(9):852-861. DOI: 10.1056/NEJMra1807486.
11. Chellappah S, Ahmad Z, Hambali Z, et al. Clinical Presentation of Congenital Adrenal Hyperplasia in Selected Multiethnic Paediatric Population. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* (ISSN 1675-8544); Vol. 11 (1) January 2015: 77-83.

12. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochimica Polonica*. Vol. 65, No 1/2018; 25–33. DOI: 10.18388/abp.2017_2343.
13. Gurgov S, Bernábe KJ, Stites J, et al. Linking the degree of virilization in females with congenital adrenal hyperplasia to genotype. *Ann N. Y. Acad. Sci* 2017; 1-8. DOI: 10.1111/nyas.13370
14. Neocleous V, Fanis P, Phylactou LA, et al. Genotype is Associated to the Degree of Virilization in Patients With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Frontiers in Endocrinology* 2018; 9: 1-7. DOI: 10.3389/fendo.2018.00733
15. Maria New, MD. Congenital Adrenal Hyperplasia. Feingold K, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endocrinology Book. ENDOTEXT*. South Dartmouth (MA); Massachusetts; 2018; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/>
16. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Current Opinion* 2018; 25: 1-7. DOI:10.1097/MED.0000000000000402
17. Abdelhamid AA, Abdelsattar MS. Transformation of the female genitalia in congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Surgery* 2020; 55: 977 – 984. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.01.002
18. Wijaya M, et al. Aldosterone signaling defect in young infants: single-center report and review. *BMC Endocrine Disorders* 2021; 21:149. DOI: 10.1186/s12902-021-00811-9
19. Costa MM, et al. The Cost-Effectiveness of Congenital Adrenal Hyperplasia Newborn Screening in Brazil: A Comparison Between Screened and Unscreened Cohorts. *Frontiers in Pediatrics, Pediatric Endocrinology*. May 2021; vol. 9; art. 659492; 1-12. DOI: 10.3389/fped.2021.659492

ANEXO 1

Clasificación de Prader

Estadio I, clitoromegalia sin fusión labial; Estadio II, clitoromegalia y fusión labial posterior; Estadio III, mayor grado de clitoromegalia, orificio urogenital perineal único y fusión labial casi completa; Estadio IV, clítoris cada vez más fálico, seno urogenital similar a la uretra en la base del clítoris, y fusión labial completa Etapa V: clítoris del pene, meato uretral en la punta del falo y labios similares al escroto (parecen machos sin gónadas palpables).^{15, 16, 17}



Figura 2. Clasificación de Prader.¹⁷