

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA EN
CENTROS DE REFERENCIA EN MEDELLÍN ANTIOQUIA-COLOMBIA,
2013 A 2018.**

Suárez DV^a, Matorel E^b, Niño-Serna L^c, Toro-Ramos M^d

- a. Diana Vanessa Suárez.
Pediatra. Residente Endocrinología Pediátrica Universidad de Antioquia,
Medellín, Colombia. <http://orcid.org/0000-0003-2557-3262>
dvanessa.suarez@udea.edu.co
- b. Eliana Matorel.
Pediatra, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.
<https://orcid.org/0000-0002-7277-4422>
elianamatorel@hotmail.com
- c. Laura Niño Serna
Pediatra, Magíster en epidemiología clínica.
Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia.
Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia <https://orcid.org/0000-0001-7650-6057>
Fernanda.nino@udea.edu.co
- d. Martín Toro-Ramos.
Endocrinólogo Pediatra, IPS Universitaria-Universidad de Antioquia.
Fundación Clínica Noel. AUNA-Clínica Las Américas, Medellín Colombia
<https://orcid.org/0000-0003-3275-5478>
endocrino9@gmail.com

Autor de correspondencia: Diana Vanesa Suárez

Correo electrónico: dvanessa.suarez@udea.edu.co

Dirección: Calle 19 d 23-82, Portal del Vale de Atríz, Pasto.

Financiación: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

RESUMEN

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal más común en la infancia, condición heredada, caracterizada por la deficiencia enzimática en la síntesis de esteroides suprarrenales.

Objetivo: describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes pediátricos con HSC.

Materiales y métodos: Estudio observacional descriptivo longitudinal. Se revisaron historias clínicas de la consulta de endocrinología pediátrica de cuatro instituciones en Medellín-Colombia (enero 2013–diciembre 2018).

Resultados: Se incluyeron 132 pacientes (65% femenino). La mediana de edad al diagnóstico fue 2 meses, 44,7% diagnóstico neonatal. Se documentaron 79 niños con HSC clásica perdedora de sal (HSC-PS), 31 virilizante simple (HSC-VS) y 22 no clásica. La mediana de 17-OHP al diagnóstico fue 4820ng/dl. El 47% presentó trastorno de diferenciación sexual y el 48% crisis salina (CS) al diagnóstico. La mediana de edad de la primera CS fue 15 días. La dosis de inicio equivalente en Hidrocortisona fue 15,7 mg/m²/día. Noventa y tres pacientes requirieron fludrocortisona y 32 presentaron CS posterior al diagnóstico y tratamiento. Más del 60% presentó androstenediona y/o testosterona elevada en la última cita.

Conclusiones: Las características sociodemográficas y clínicas son similares a las reportadas en la literatura. El 48% de pacientes debutaron con CS, por lo que la tamización neonatal es importante ya que permitiría un diagnóstico temprano. En el seguimiento la mayoría de pacientes presentaron testosterona total y androstenediona elevadas, sugiriendo pobre adherencia al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia adrenal congénita, cortisol, 17 hidroxiprogesterona, 21 hidroxilasa, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia (HSC) is the most common adrenal disorder in childhood. It is an inherited condition characterized by enzyme deficiency in the adrenal steroid's synthesis.

Objective: To describe the clinical and laboratory characteristics of pediatric patients with HSC.

Materials and methods: Observational descriptive longitudinal study. Medical records from the pediatric endocrinology outpatients from four institutions in Medellín- Colombia (January 2013 - December 2018) were reviewed.

Results: 132 patients (65% female) were included. Median age at diagnosis was 2 months, 44.7% neonatal diagnosis. Seventy-nine children with classical salt-losing HSC (HSC-PS), 31 simple virilizing (HSC-VS) and 22 non-classical were documented. Median 17-OHP at diagnosis was 4820ng/dl. 47% presented sexual differentiation disorder and 48% adrenal crisis (AC) at diagnosis; the median age of the first AC was 15 days. The equivalent starting dose for hydrocortisone was 15.7 mg/m²/day. Ninety-three patients required fludrocortisone and 32 patients presented AC after diagnosis and treatment. Median height/age (last appointment): -0.49 SD, difference between bone and chronological age: 26 months (median). More than 60% of patients had androstenedione and/or elevated testosterone at the last appointment.

Conclusions: Sociodemographic and clinical characteristics are similar to those reported in the literature. 48% of patients debuted with CS, making neonatal screening very important. At follow-up, important percentage of high total testosterone and high androstenedione, which suggest poor adherence to treatment.

KEY WORDS: Congenital adrenal hyperplasia, cortisol, 17 hydroxyprogesterone, 21hydroxylase.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal más común en pediatría (1), incluye todas aquellas condiciones heredadas donde hay una deficiencia enzimática que altera la síntesis de productos adrenales (2–4). Su herencia es autosómica recesiva (5,6). El 95% corresponden a deficiencia de 21-hidroxilasa (3,7,8).

El déficit de 21-hidroxilasa es causado principalmente por mutaciones del gen CYP21A2, que codifica la enzima 21-hidroxilasa, según la mutación y el nivel de actividad enzimática residual, se expresa un fenotipo que puede tener gran variabilidad clínica (9).

Su clasificación clínica se hace con base en el tipo de manifestaciones y la edad de presentación, por lo general se divide en dos grandes grupos: clásica y no clásica (10). La HSC clásica tiene una incidencia de 1:10.000–20.000 nacidos vivos/año (4), y a su vez se subdivide en 2 formas: HSC clásica perdedora de sal (HSC-PS) e HSC clásica virilizante simple (HSC-VS). La primera caracterizada por crisis salina (CS) y trastornos de diferenciación sexual (DSD). La forma VS se caracteriza por signos de virilización más sutiles y la ausencia de CS, con un diagnóstico más tardío (11). La frecuencia de la variante no clásica puede llegar hasta el 1% en poblaciones especiales (3) y cursa con signos y síntomas de hiperandrogenismo más tardíos, manifestándose incluso en edad adulta.

Dentro de las complicaciones de la HSC se encuentran alteraciones hidroelectrolíticas, DSD, y a más largo plazo: adrenarca precoz, pubertad precoz, virilización, talla baja final, síndrome metabólico, disminución de la fertilidad en mujeres y alteración de la densidad mineral ósea, entre otras (1,9,12,13).

En Colombia no se realiza de forma rutinaria tamización neonatal de esta patología, por lo que se sospecha cuando hay manifestaciones clínicas o alteraciones en el examen físico, hecho que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento, llevando a comorbilidades, o incluso la muerte en el caso de la identificación tardía de una CS.

A pesar de ser la alteración adrenal más frecuente en pediatría, los datos en el país sobre la caracterización de estos pacientes se reducen a reportes o series de casos, sin datos epidemiológicos que nos informen la realidad de esta patología en nuestra región. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y parámetros de laboratorio de los pacientes pediátricos con HSC en cuatro centros de referencia en Medellín, Colombia; siendo estos centros los que en su mayoría agrupan a los pacientes con HSC dado el nivel de complejidad y la disponibilidad del servicio de Endocrinología Pediátrica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo longitudinal. Se llevo a cabo en 4 centros de referencia para Endocrinología Pediátrica de la ciudad de Medellín (Colombia): IPS Universitaria, Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF), Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) y Fundación Clínica Noel.

Población:

Se incluyeron pacientes menores de 18 años al diagnóstico, entre enero de 2013 y diciembre de 2018, con diagnóstico clínico de HSC y que tuvieran un resultado de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) >1000ng/dl, o 17-OHP >200ng/dl con test de estimulación de ACTH confirmatorio, o que a pesar de que no disponer del reporte inicial de la 17-OHP diagnóstica, exista una alta sospecha clínica por parte del endocrinólogo pediatra tratante y así se hubiera consignado en la historia clínica. Se excluyeron pacientes con historia clínica incompleta.

Se evaluaron pacientes con los siguientes diagnósticos CIE 10: E250, E258, E259; se revisaron las historias clínicas y se registró la información en un formato de Google Forms, obteniendo una base de datos en Excel.

Recolección de datos:

Se recopilaron los datos a partir de información secundaria. Se evaluaron variables demográficas, clínicas, paraclínicas y de tratamiento. Para la evaluación de talla para la edad se calculó la puntuación Z según patrones de crecimiento OMS y se reportaron en desviación estándar (DE).

Los valores de referencia para resultados 17-OHP se tomaron de Speiser et al. (4) y el resto de valores se tomaron de Expected Values and S.I. Unit Conversion Pocket Book de LabCorp Company (14).

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (DE y rango Intercuartílico -RIC-) según la normalidad. Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias absolutas y proporciones.

Se realizó un análisis exploratorio comparando el tipo de HSC con algunas variables clínicamente relevantes. Lo anterior se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis, tomándose como significativo, un valor de $p < 0.05$. La información se analizó con el software SPSS versión 20.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de 3 instituciones del estudio (IPS universitaria, HPTU, HUSVF). La Fundación Clínica Noel acogió estos avales.

RESULTADOS

Se revisaron 437 historias clínicas, 162 cumplían los criterios de inclusión; de estas se excluyeron 30 por información incompleta, incluyendo en el estudio un total de 132 historias. Todos los pacientes tenían sospecha de déficit de 21-hidroxilasa, sin encontrar reportes de HSC debido a otras enzimas.

No se encontraron reportes de diagnóstico prenatal. La mediana de la edad al diagnóstico fue 2 meses, con un rango entre el primer día de vida y los 13 años (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población estudiada

	n (%)
Sexo	
Femenino	86 (65,2)
Masculino	46 (34,8)
Edad al diagnóstico	
Menor a 30 días	46 (34,9)
Entre 1 - 12 meses	42 (31,8)
Mayor de 12 meses	44 (33,3)
Procedencia	
Urbana	92 (69,7)
Rural	40 (30,3)
Municipio de procedencia	
Medellín y área metropolitana	86 (65)
Otros municipios de Antioquia	34 (26)
Otros municipios de Colombia	12 (9)
Institución	
HUSVF	57 (43,2)
Clínica Noel	35 (26,5)
HPTU	23 (17,4)
IPS universitaria	17 (12,9)

RIC: Rango Intercuartílico HUSVF: hospital universitario San Vicente Fundación. HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe. IPS: Institución Prestadora de Salud.

Diez pacientes (7,6%) tenían antecedente de consanguinidad y 12 (9,1%) HSC en familiares de primer grado.

En la tabla 1 se reportan las características clínicas de la población. La mediana del puntaje Z de talla para la edad al diagnóstico fue de 0,27 DE (RIC -1,49 a 1,34); con respecto a esta variable, 11/64 pacientes (17%) presentaron una puntuación $Z \leq -2$ DE (talla baja) y 11/64 pacientes (17%) una puntuación $z \geq +2$ DE (talla alta).

Se presentó hipertensión arterial al diagnóstico en 1,5% de los pacientes.

En la tabla 3 se presentan los paraclínicos al diagnóstico y en la última consulta.

Tabla 2. Características clínicas de la población

Característica	n=132
Variante clínica (n %)	
Clásica perdedora de sal	79 (59,8)
Clásica virilizante simple	31 (23,5)
No Clásica	22 (16,7)
Crisis salina al diagnóstico (n %)	64 (48,5)
Edad primera crisis salina (Mediana, RIC)	15 días (10,25 - 24,25)
Hiperandrogenismo clínico (n %)	82 (62,1)
Trastorno de diferenciación sexual (n %)	62 (47)
Escala de Prader (n %)	
Completamente femenino	22 (16,6)
1	7 (5)
2	4 (3)
3	25 (19)
4	18 (13,6)
5	2 (1,5)
Completamente masculino	32 (24,2)
No reportado	22 (16,6)
17-OHP (ng/dL) al diagnóstico (Mediana, RIC)	4820 (2300 - 13900)
Diagnóstico de HSC según valor de 17-OHP (n %)	
HSC (17-OHP >1000 ng/dL)	74/79 (94)
Sospecha de HSC (17-OHP 200 -1000 ng/dL)	5/79 (6)
Endocrinopatías asociadas (n %)	
Talla baja	33/117 (28)
Pubertad precoz	28/132 (21)
Obesidad	6/132 (4,5)
Hipotiroidismo	3/132 (2,2)
Cushing exógeno	1/132(0,75)

RIC: Rango Intercuartílico

Tabla 3. Resultados de laboratorio al diagnóstico y en el seguimiento en la última consulta

Laboratorios	Al diagnóstico	En la última cita
17-OHP post ACTH (ng/dL), (Mediana, RIC)	5430 (3.548 - 13.285) n=14	
Testosterona total según edad, sexo y Tanner (ng/dL),(n, %)		
Alta	24 (60)	48 (73)
Normal	9 (22,5)	18 (27)
Baja	7 (17,5)	0
	n=40	n=66
DHEAS según edad, sexo y Tanner (µg/dL), (n %)		
Alta	28 (70)	
Normal	1 (2,5)	
Baja	19 (47,5)	
	n=48	
Androstenediona según edad, sexo y Tanner (ng/dL) (n %)		
Alta	19 (70)	47 (61)
Normal	8 (30)	24 (31)

Baja	0 n=27	6 (8) n=77
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$), (Mediana, RIC)	4.8 (3.03 - 7.45) n=35	
ACTH (pg/ml), (Mediana, RIC)	58.2 (11.2 - 304.3) n=15	
Renina directa (ng/L), (Mediana, RIC)	77.32 (1.47 - 975) n=6	39.3 (17.5 - 133.9) n=41
Sodio (mEq/L), (Mediana, RIC)	138 (121 - 140) n=45	
Potasio (mEq/L), (Media, DE)	5.95 (1.61) n=44	4.5 (4.2 - 4.8) n=93
Glicemia (mg/dL), (Mediana, RIC)	77.5 (69 - 93) n=22	
Cariotipo, (n %)		
46, XX	40 (30.3)	
46, XY	4 (3)	
(27) 46xx/ (23)46x del q24 q27	1 (0.8)	
Sin reporte	87 (65.9)	

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona, ACTH: hormona adrenocorticotropa, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato, RIC: Rango Intercuartílico, DE: desviación estándar.

En 14 pacientes (10,6%) se realizó prueba molecular del gen CYP21A2, la mutación más común fue en el exón 7, c.844G>T (p.Val282Leu), se presentó en homocigosis en 3 pacientes (una variante no clásica, una PS y una VS). La segunda mutación en frecuencia fue c.293-13C>G, dos heterocigotos compuestos con HSC-VS y una en homocigosis en HSC-PS.

En 7 pacientes (5,3%) se reportó imagen diagnóstica con hiperplasia adrenal.

Al momento del diagnóstico, 129 pacientes (97%) recibieron glucocorticoide. La mediana de la dosis de glucocorticoide equivalente en hidrocortisona ($\text{mg/m}^2/\text{día}$) al inicio fue de 15.7 (RIC 12 - 20), similar a la dosis de la última cita, con una mediana de 15 (RIC 8,8 – 28,3).

Noventa y tres pacientes (70%) recibieron fludrocortisona en algún momento del seguimiento. La dosis inicial fue 0,1 mg/día en 62 pacientes (70,5%), 14 (15,9%) recibieron menor dosis, y 12 (13,6%) requirieron más de 0,1 mg/día . La dosis de fludrocortisona reportada en la última cita fue de 0,1 mg/día en 52 pacientes (55,9%), <0,1 mg/día en 34 pacientes (36,6%) y 0,2 mg/día o mayor en 7 pacientes (7,5%). En el 82,3% de los pacientes no hubo cambios de dosis, en el 36,5% esta se disminuyó, y el 15,2% requirió aumento en la última cita con respecto a la dosis inicial. Dos pacientes presentaron hipertensión arterial secundaria al uso de fludrocortisona en algún momento de su tratamiento.

El manejo quirúrgico para modificación de genitales mal diferenciados fue reportado en 36 pacientes (27,3%).

Luego de haberse realizado el diagnóstico e iniciado tratamiento, 32 pacientes (24,4%) presentaron CS.

La talla para la edad en la última cita tuvo una mediana de -0,49DE, (RIC -2,2 – 1,04 DE), 33/116 (28%) pacientes presentaron criterios de talla baja y 11/116 (9,4%) tuvieron una puntuación $Z \geq + 2$ DE.

En cuanto a la velocidad de crecimiento en la última cita, se obtuvo una mediana de 6,4 cm/año (RIC 1,59 - 10 cm/año). Se realizó un análisis de los pacientes en edad prepuberal (niñas entre 5 y 8 años, varones entre 5 y 9 años), encontrando que 6/53 mujeres (11,3%) y 5/29 hombres (17,2%) tenían una velocidad de crecimiento acelerada. En algún momento del seguimiento, 49 pacientes (37%) presentaron edad ósea acelerada.

En la Tabla 4 se reportan algunas características clínicamente relevantes según variante clínica.

Tabla 4. Comparación entre las variantes clínicas

Característica	Clásica perdedora de sal (n=79)	Virilizante simple (n=31)	No clásica (n=22)
Al diagnóstico			
Edad en meses, (Mediana, RIC)	0.5 (0,1 – 0,2)	22 (2 - 60)	89,5 (83,75 - 105)
Endocrinopatía asociada, (n %)	39/79 (49)	25/31 (80,6)	7/22 (32)
Trastorno de diferenciación sexual, (n %)	44/79 (55,6)	18/31 (58)	0
Hiperandrogenismo clínico, (n %)	46/79 (58)	23/31 (74)	13/22 (59)
Crisis salina, (n %)	64/79 (81)	0	0
17-OHP (ng/dL), (Mediana, RIC)	6860 (4260 - 27710)	3010 (1291 - 5236)	2350 (1170 - 4708)
Testosterona total según sexo, edad y Tanner (ng/dL), n (%)			
Alta	10 (43.4)	4 (67)	10 (90)
Normal	6 (26)	3 (33)	1 (10)
Baja	7 (30,6)		
	n=23	n=6	n=11
Cortisol (μ/dL), (Mediana, RIC)	4.2 (2.5 - 6.6)	4.5 (3.8 - 6.6)	14.6 (9.2 - 110)
DHEAS, según sexo, edad y Tanner, (μg/dL), n (%)			
Alta	13 (59)	8 (67)	7 (50)
Normal	8 (36.3)	4 (33)	7 (50)
Baja	1 (4,7)		
	n=22	n=12	n=14
Androstenediona, según sexo, edad y Tanner (ng/dL), (n %)			
Alta	5 (50)	6 (86)	8 (80)
Normal	5 (50)	1 (14)	2 (20)
	n=10	n=7	n=10
Sodio (mEq/L), (Mediana, RIC)	125 (119 - 139)	140 (139 - 146)	138
Hiponatremia	21/79	0	0

Potasio (mEq/L), (Media, DE)	6.57 (1,48)	4.56 (0,66)	4.14 (0,81)
Hiperkalemia	65/79	3/31	0
Dosis equivalente de hidrocortisona (mg/mt ² /día), (Mediana, RIC)	18 (15 - 21)	14.7 (10 - 19,5)	10 (8 - 12,3)
En la última cita de seguimiento			
Testosterona, según sexo, edad y Tanner (ng/dL), (n %)			
Alta	28 (63,6)	11 (100)	
Normal	16 (36,3)	0	9 (81,8)
	n=44	n=11	2 (18)
			n=11
Androstenediona según sexo, edad y Tanner (ng/dL), (n %)			
Alta	27 (61)	7 (38,8)	13 (86,6)
Normal	15 (34)	7 (38,8)	2 (13,3)
Baja	2 (4,5)	4 (22,2)	0
	n=44	n=18	n=15
Renina (ng/L), (Mediana, RIC)	54 (22 - 292)	36 (16 - 72)	22 (9,3 - 83)
Uso de Fludrocortisona, (n %)	64/75 (85)	14/15 (93)	1/3 (33)
Dosis equivalente de hidrocortisona (mg/mt ² /día), (Mediana, RIC)	15,5 (11,65 - 20)	15 (10,6 - 20,5)	10 (8,3 - 11,5)
Genitoplastia, (n %)	23 (29)	13 (42)	0

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato, RIC: Rango Intercuartílico, DE: desviación estándar.

ANÁLISIS EXPLORATORIO

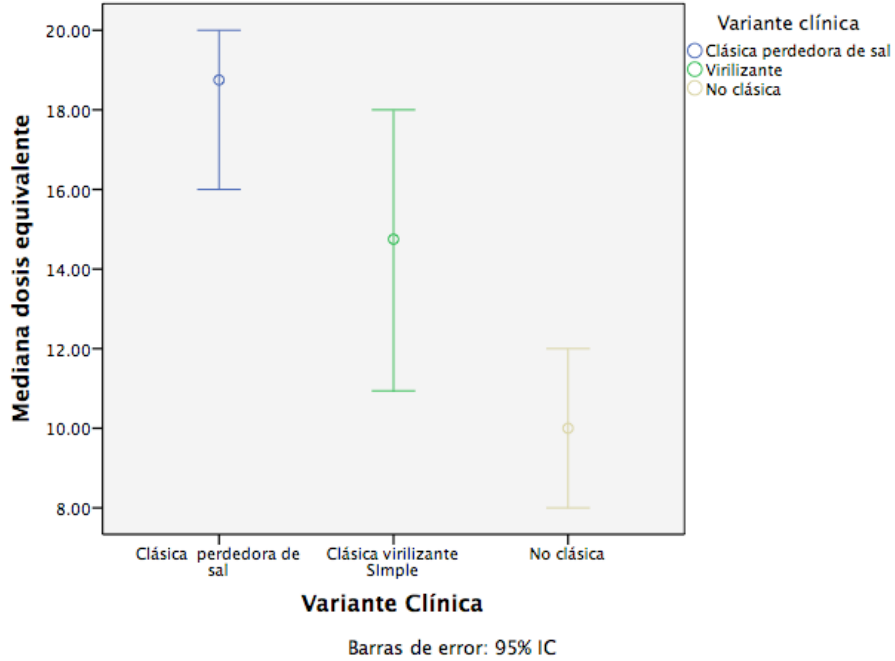
Al comparar la edad de diagnóstico según la variante clínica, encontramos que en los pacientes con HSC-PS la mediana fue significativamente menor ($p=0.0001$) (Tabla 4).

Se realizó un análisis bivariado comparando la variante clínica con algunas variables de interés; con la androstenediona en la última cita se encontró valores mayores en HSC-PS ($p=0,02$) (Tabla 4). Al comparar la talla de la última cita, se encontró menor puntuación Z en los pacientes con HSC-PS (-1.3DE) y mejores puntuaciones en la no clásica (0.2DE) ($p=0,047$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la variante clínica con: 17-OHP al diagnóstico ($p=0,57$), androstenediona al diagnóstico ($p=0,59$), frecuencia de pubertad precoz ($p=0,13$), talla al diagnóstico ($p=0,13$) y maduración ósea acelerada ($p=0,98$).

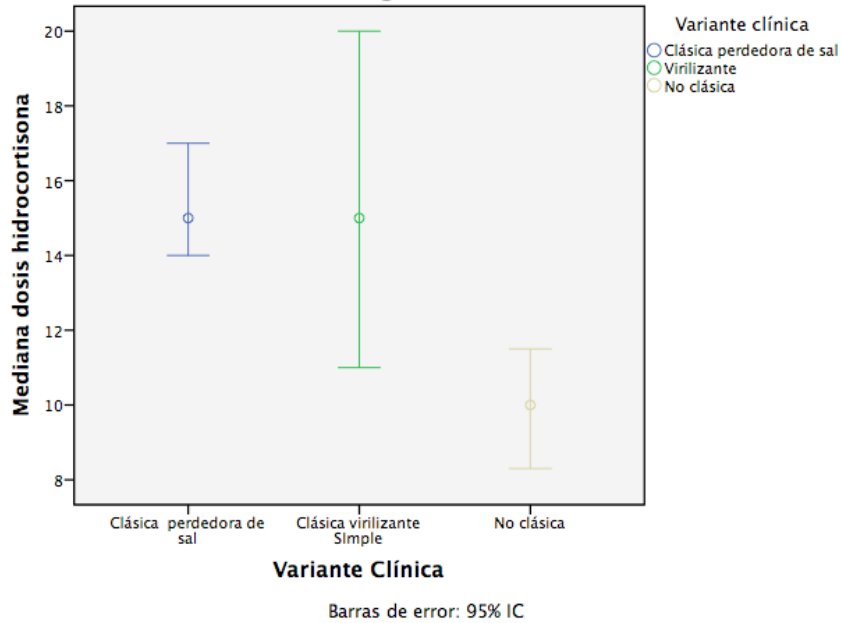
Con relación a los glucocorticoides, la mediana de la dosis equivalente de hidrocortisona al diagnóstico fue mayor en HSC-PS (18.65 mg/mt²/día) y menor en la no clásica (10.54 mg/mt²/día) ($p=0.0001$) (Grafica 1.A). La dosis de hidrocortisona al final del seguimiento fue menor en los pacientes con variante no clásica (10.16 mg/mt²/día) y mayor en HSC-VS (17.09) ($p=0,003$) (Grafica 1.B).

GRAFICA 1. Relación entre Variante Clínica con mediana de la Dosis de glucocorticoide al diagnóstico (A) y al final (B)

A Comparación de la mediana de la dosis equivalente en hidrocortisona al diagnóstico



B. Comparación de la mediana de la dosis de hidrocortisona al final del seguimiento



DISCUSIÓN

La totalidad de los pacientes reportados en este estudio correspondieron a déficit de 21 hidroxilasa por clínica, en la literatura se reporta que el 95% de las HSC corresponde al déficit de esta enzima (15).

La HSC-PS constituye el 75% de las formas clásicas (11), en nuestro estudio se mantuvo una relación cercana a estos porcentajes (71,8%). La variante no clásica puede ser hasta 10 veces más frecuente que las clásicas (5), con una incidencia de 1:500 – 1:1.000 nacidos vivos (15). En nuestro estudio, esta variante fue la menos frecuente, posiblemente debido a que solo se incluyeron pacientes pediátricos, y muchos de estos casos se diagnostican en la adultez (10).

Se encontraron resultados similares al reporte de Montoya et al, realizado en 2007 en un hospital de referencia en Medellín (HUSVF), donde la presentación más frecuente fue la HSC-PS (45,1%) seguida de la HSC-VS (28%) y por último la no clásica (17%) (16).

El sexo femenino fue el más frecuente, independientemente de la variante clínica, probablemente debido a que la virilización es más llamativa en mujeres (5,7,13). Este comportamiento es similar al publicado por Montoya et al (16) en cuanto a la HSC en general, sin embargo, en el grupo de PS ellos encontraron un 64,9% de varones.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad del diagnóstico de cada variante clínica, resultado esperado por la presentación clínica y severidad de las mismas, siendo más temprana en PS, debutando usualmente con CS entre la segunda y tercera semana de vida (15), similar a nuestros datos (15 días). En general la edad de diagnóstico disminuye cuando se ha implementado un sistema de tamización neonatal; Thilén et al encontraron una mediana de edad al diagnóstico de 9 días en áreas con tamización y 21 días en áreas sin tamización (17).

En HSC-VS, la mediana de edad al diagnóstico fue 33 meses, con una diferencia marcada entre sexos, siendo 12 meses en mujeres y 48 meses en hombres; diferencia reportada y explicada por la virilización más evidente en mujeres (7).

El diagnóstico de la variante no clásica fue más tardío, la mediana fue 7,4 años, tal como está descrito (18). Berrade et al reportaron una media de edad al diagnóstico de $8 \pm 2,2$ años (6). En nuestra serie el diagnóstico en mujeres fue a los 7,2 años y en hombres a los 10 años, encontrando una diferencia con la literatura, que describe usualmente ser más precoz en hombres (7).

Según la guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología, el diagnóstico de HSC debido a deficiencia de 21-hidroxilasa se confirma cuando el valor de 17OHP basal o post estímulo con ACTH está por encima de 1000ng/dL (4); usualmente, un valor más alto predice una presentación más grave, como se observa en el normograma de Wilson et al. (19), y Sanz et al (20). Esta relación también fue observada en nuestro estudio, y aunque no hubo diferencia

estadísticamente significativa, posiblemente por el tamaño de la población estudiada, los valores basales de 17-OHP fueron más altos en la HSC-PS y más bajos en HSC no clásica, con una mediana de 2350 ng/dl, igual valor al encontrado por Berrade et al, de 2350 ng/dl (6). Este mismo patrón es descrito por Sanz (20).

La cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, es el método recomendado para la medición de 17-OHP, dado que aumenta el valor predictivo positivo para la tamización de HSC, sin embargo, en nuestro país no se dispone de esta técnica y los resultados reportados pudieron variar en métodos de medición, siendo el radioinmunoensayo y la ELISA los más usados, pudiendo producir falsos positivos (4). Se encontró elevación de andrógenos (testosterona total, androstenediona, DHEA-S), corroborando la hiperandrogenemia de estos pacientes (11).

El 81% de pacientes con HSC-PS debutó con CS, frecuencia alta con respecto a otras series donde se presenta en el 33% (20) y 36% (17). La probabilidad de muerte neonatal por crisis adrenal en ausencia de tamización se ha establecido entre 0-4%, incluso en centros de alta complejidad (21). De los pacientes con HSC-PS, el 40% presentaron CS luego del diagnóstico, dato preocupante, debido probablemente a la falta de adherencia al tratamiento. La mediana de sodio fue 125 mEq/L y de potasio de 6,4 mEq/L, valores similares a Sanz (20) y de estudios Suizos, que reportan un promedio de sodio de 124mEq/L antes de iniciar tamización y 134 mEq/L después de su implementación (17).

La hipoglucemia se presenta por alteración en gluconeogénesis por déficit de glucocorticoide (11,15). La mediana de glicemia fue un poco menor a lo reportado en literatura, para HSC-PS fue 77mg/dL y en HSC-VS de 76 mg/dL, con reporte en la literatura de 84 y 83 mg/dL respectivamente (20). Se presentó hipoglicemia en el 5,4% de los pacientes, un poco menor al reportado, entre el 8-9% (22,23).

La mutación más común encontrada fue c.844G>T (p.Val282Leu), que conserva 20-50% de la actividad enzimática, siendo una de las más frecuentes en variante no clásica (4) ya previamente reportada en pacientes Colombianos (24). La segunda mutación c.293-13C>G, describe actividad enzimática residual del 1% y se ha reportado con alta frecuencia en formas clásicas (25).

El 47% del total de pacientes tuvo algún grado de DSD, la mayoría eran HSC-PS, clasificados con puntaje 3-4 de Prader (12), similar a la literatura, donde describen que la mayoría de mujeres con HSC-PS tiene algún grado de virilización en sus genitales externos (15). En nuestro reporte, 93% de las pacientes con esta variante tuvo algún grado de virilización, y en 3 casos fue adjudicado erróneamente sexo masculino, evento reportado en otras series (20). El 85% de las mujeres con forma clásica presentó algún grado de virilización genital, siendo mayor que el de series similares, Khalid et al. reportan 77% (1).

La pubertad precoz, clasificada como mixta (26), se presenta especialmente en casos de tratamientos tardíos, con edad ósea avanzada (27); en nuestro estudio

todos los pacientes con pubertad precoz tenían edad ósea adelantada, con una mediana de +3 años, más alta que los +2,16 años encontrados en el total de nuestra población. El grupo con HSC no clásica fue el de mayor adelanto esquelético, con +2,25 años, dato similar encontrado por Berrade, quien refiere adelanto de +2,09 años (6).

Todos los pacientes con formas clásicas recibieron manejo inicial con glucocorticoide, mientras en HSC no clásica el 73%, esta variante en algunos casos no requiere tratamiento (26). La dosis de glucocorticoides fue más alta en HSC-PS, estando por encima de las recomendaciones (4), al igual que en los reportes para HSC-VS (7). Hubo una disminución en la dosis final en la HSC-PS, sin cambios notables en las otras variantes.

La 17-OHP, androstenediona y testosterona total son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoide (11), como el objetivo no es normalizar la 17-OHP, ya que indicaría sobretratamiento, se evaluó el manejo glucocorticoide con androstenediona, encontrando que la mayoría de los pacientes presentaba valor elevado para su sexo y Tanner, indicando mal control. Los valores de androstenediona fueron más altos en HSC-PS, similar a la serie publicada por Finkelstein et al (7) donde cerca del 40% de pacientes con HSC clásica tenía androstenediona elevada y el 15% tenía testosterona total elevada, sin embargo, en el estudio de Sanz (20), no se observó diferencia entre la variante clínica y los niveles de andrógenos.

Además del análisis bioquímico, la talla, velocidad de crecimiento y maduración ósea son de importancia para el seguimiento del tratamiento glucocorticoide (12). La mediana de talla estaba dentro del rango normal, pero en HSC-PS fue -1,3DE, indicando riesgo de talla baja. La literatura reporta que generalmente con un tratamiento adecuado no se presenta talla baja, sin embargo, los pacientes más afectados son las formas clásicas, especialmente PS. La mayoría de estudios reporta talla final, pero en nuestro caso no es posible porque la mayoría de los pacientes aún se encontraban en edad pediátrica. El metaanálisis en 18 centros realizado por Eugster et al, reportó una puntuación media de talla final en -1,37DE, resultado significativamente mejor en pacientes identificados tempranamente (28). Publicaciones más recientes muestran que con un manejo adecuado se puede obtener una talla final dentro del potencial genético (29).

Un total de 93 pacientes requirieron fludrocortisona, la mayoría tuvo dosis de inicio de 0.1 mg/día, más alta que la reportada por Sanz, quien describe dosis de 0,075 mg/día en la forma PS (20). Al igual que en otras series, la mayoría de pacientes mantuvo o disminuyó la dosis. El seguimiento mineralocorticoide se define según la tensión arterial y la Actividad de Renina plasmática (ARP) (7). La medición de ARP era de difícil acceso en nuestro país, por lo que se utilizaba la medición de concentración de renina directa (CRD), sin embargo, la sociedad de endocrinología ha informado pobre correlación entre CRD y ARP, sobre todo en niveles bajos de renina (30).

Dentro de las limitaciones del estudio, encontramos sesgo de información dado por la recolección retrospectiva de la información con datos incompletos en algunos casos. Además, sesgo de medición ya que se desconoce el método de laboratorio con el que los analitos fueron medidos, siendo probable el uso de diferentes técnicas. Por último, por la naturaleza del estudio, no se pueden controlar variables confusoras, generando sesgo de confusión.

CONCLUSIÓN

Este estudio evidencia una frecuencia importante de HSC en pacientes pediátrico. Las variables sociodemográficas, edad de presentación, características clínicas de las variantes de HSC, fueron similares a los reportado en la literatura. Solo el 17% de los pacientes presentaron talla baja en la última cita, la mediana general estuvo en rango de normalidad. El 48% de los pacientes debutaron con CS, y un porcentaje importante presentó un segundo evento de crisis salina, acontecimientos graves que podrían disminuir con un diagnóstico temprano mediante la implementación de tamización neonatal en nuestro país. Un dato importante encontrado es el alto porcentaje de testosterona total y androstenediona elevadas durante el seguimiento, lo que hace pensar en una pobre adherencia al tratamiento glucocorticoide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):101–6.
2. Labarta JI, De Arriba A, Ferrández Á, Endocrinología U De, Pediatría S De, Infantil H, et al. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;(1):117–28.
3. Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Maldonado, Jacomussi L, et al. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med y Cirugía*. 2016;5(1):22–32.
4. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency : An Endocrine Society * Clinical Practice Guideline. Vol. 103. 2018. 4043–4088 p.
5. Guarnotta V, Niceta M, Bono M, Marchese S, Fabiano C, Indelicato S, et al. Clinical and hormonal characteristics in heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198(November 2019).
6. Berrade Zubiri S, Grau Bolado M, De arriba Muñoz A, Berthol Zuber M, Díez López I, Sarasúa Miranda A, et al. Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico. *Rev Española Endocrinol Pedriátrica* [Internet]. 2019;10(1):26–9. Available from: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E31/P1-E31-S2079-A553.pdf>
7. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Ryzin C Van, Hill SC, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. 2012;97(December):4429–38.
8. Herrera-gómez A. Hiperplasia suprarrenal congénita : origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. 2014;
9. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2011;58(5):1282–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2011.07.012>
10. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, 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):580–99.
11. Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M, Echeverría Fernández M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integr*. 2015;19(7):488–97.
12. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatría* [Internet]. 2017 Aug;87(2):116.e1-116.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403316303393>
13. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2011;96(1):161–72.
14. Esoterix. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables. Esoterix [Internet]. 2017; Available from: www.esoterix.com
 15. Shlomo M, Kenneth P, P. Reed L, Henry K. Williams. Tratado de endocrinología. 13th ed. 2017. 1936 p.
 16. Montoya-Tamayo C, Román-González A, Zapata-Garcés J, Alfaro-Velásquez J, Balthazar-González V. Investigación Caracterización clínica y epidemiológica de una cohorte de pacientes con hiperplasia adrenal. Med y Lab. 2007;19(3):451–60.
 17. Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. Pediatrics. 1998;101(4).
 18. Sperling. MA. Pediatric endocrinology [Internet]. Fourth edi. Elsevier, editor. Vol. 47. 2018. p. e5–6. Available from: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=GgXnAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=iobnFE_MOO&sig=wWnzvTDMUxx1zmRh4hVcfoob_mc#v=onepage&q&f=false
 19. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1995 Aug;80(8):2322–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.80.8.7629224>
 20. Sanz M. Aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa detectados mediante programa de cribado neonatal de la Comunidad Autónoma de Madrid [Internet]. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2019. Available from: <https://eprints.ucm.es/51519/1/T40915.pdf>
 21. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? Horm Res. 2007;67(6):284–91.
 22. Keil MF, Bosmans C, Van Ryzin C, Merke DP. Hypoglycemia During Acute Illness in Children With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Nurs [Internet]. 2010;25(1):18–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2008.06.003>
 23. Paz-Valiñas LL, Varela-Lema L, Atienza Merino G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Systematic Review. 2014;140. Available from: https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201305CribadoHiperplasia.pdf
 24. Fonseca D, Gutiérrez A, Silva C, Coll M, Malo G, Orjuela C, et al. Identificación de mutaciones puntuales del gen de la 21-hidroxilasa en pacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita. Biomedica. 2005;(25):220–30.
 25. Liu SY, Lee CT, Tung YC, Chien YH, Hwu WL, Tsai WY. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal screening. J Formos Med Assoc. 2018;117(2):126–31.
 26. Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Ayalon I, Eyal O, Israel S, Weintrob N. The many faces of non-classic congenital adrenal hyperplasia. Isr Med Assoc J.

- 2017;19(5):317–22.
27. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency 1. *Endocr Rev* [Internet]. 2000 Jun 1;21(3):245–91. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/21/5/550/2424074>
 28. Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(1):26–32.
 29. Al Shaikh A, AlGhanmi Y, Awidah S, Bahha A, Ahmed M, Soliman A. Clinical patterns and linear growth in children with congenital adrenal hyperplasia, an 11-year experience. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;23(3):298. Available from: <http://e-jer.org/journal/view.php?number=2013600326%0Ahttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=99098037&site=ehost-live%0Ahttp://www.nature.com/articles/s41598-017-18709-9>
 30. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889–916.