

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

MSc. Dioneski Quesada Molina^I; MSc. Hilda Elena Iglesias Carnot^{II}; Lic. Orlando González Salé^{III}; Dra. Iris Bacallao Cabrera^{IV}; Dra. Sirian Saladrigas Sarduy^V

- I. Especialista de I Grado en Anatomía Humana Normal. Profesor Auxiliar. Máster en Educación Médica Superior. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay, Camagüey, Cuba. Carretera Central Oeste Km 4½ Camagüey Cuba CP. 70700. Correo electrónico: dqmolina.cmw@infomed.sld.cu
- II. Profesor consultante de Genética Médica. Máster en Educación Médica Superior. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay, Camagüey, Cuba.
- III. Profesor Asistente de Genética Médica. Profesor principal de la asignatura Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay, Camagüey, Cuba.
- IV. Especialista de I Grado en Anatomía Humana Normal. Profesor Auxiliar. Consultante. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay, Camagüey, Cuba.
- V. Especialista de I Grado en Anatomía Humana Normal. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay, Camagüey, Cuba.

Resumen

La hiperplasia adrenal congénita engloba un grupo de trastornos enzimáticos que conlleva una alteración en la síntesis de cortisol y aldosterona con acúmulo de precursores androgénicos. Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica de

textos e imágenes contenidas en sitios Web de Anatomía, materiales didácticos de la asignatura Morfofisiología Humana, últimas ediciones publicadas en textos de Anatomía y otros materiales procedentes de varias Universidades Médicas de diversos países, para poder identificar, seleccionar, organizar y elaborar el contenido del trabajo con el objetivo de describir los aspectos más relevantes de la hiperplasia suprarrenal congénita que sirvan de utilidad para su mejor manejo y seguimiento en la práctica médica. Existen varias formas de la enfermedad, el déficit de 21 hidroxilasa es la causa más común de HSC, donde se describen tres formas clínicas de la enfermedad, la variedad clásica virilizante simple (sin pérdida salina), la variedad no clásica en su forma tardía y críptica.

. **DeCs:** hiperplasia suprarrenal congénita, glándulas suprarrenales, adrenales.

Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) engloba un grupo de trastornos enzimáticos que conlleva una alteración en la síntesis de cortisol y aldosterona con acúmulo de precursores androgénicos.¹ El déficit de cortisol es un hecho común a todas ellas y produce por un mecanismo de retroalimentación negativa un aumento de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente una hiperestimulación de la corteza suprarrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático.²

Es una enfermedad autosómica recesiva, en la cual existe una estrecha relación genética entre el gen de la 21 hidroxilasa y el locus B del sistema mayor de histocompatibilidad, donde las formas clínicas del déficit en 21-hidroxilasa están asociadas con una afección del gen que codifica el citocromo P450c21, descubierto en 1984, localizado en el brazo corto del cromosoma 6.³

En función del déficit enzimático se conocen cinco formas clínicas de HSC: Déficit de 21 hidroxilasa (P450c21), Déficit de 11-hidroxilasa (P450c11), Déficit de 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa, Déficit de 17-hidroxilasa (P450c17) y la HAC lipoidea por déficit de la proteína StAR.²

El déficit de 21 hidroxilasa, se considera la forma clínica más frecuente, ya que supone el 90 % de los casos. Esta presenta dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17 OH progesterona (17OHP) en 11 desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona), así como de la acumulación de 17 OH progesterona, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos.⁴

La incidencia de esta enfermedad es variable, con oscilación según poblaciones estudiadas, forma de presentación y diagnóstico clínico o de datos de programas de detección temprana; en Estados Unidos de América es de 1 por cada 15 000 nacidos vivos, en Europa, 1 por cada 10 000 a 1 por 14 000; en Japón, 1 por cada 21 000.⁵

La HAC por déficit de 21 hidroxilasa es el desorden adrenal más común en la infancia, y la causa más frecuente de ambigüedad sexual. Los niños y las niñas son afectados por igual. La frecuencia es variable, según las formas clínicas descritas, y las formas clásicas se presentan en 1:12 000-25 000 nacidos vivos, y las no clásicas en 1:8 000. En Cuba han sido estudiados 548 838 neonatos a través del programa de pesquisa neonatal en el período comprendido desde Enero 2005 a Junio 2010. De ellos, 10 028 han presentado resultados elevados en la pesquisa, y 35 han sido diagnosticados como casos de HAC, para una frecuencia de 1:15 245.⁶

En nuestro país, Cuba hay una total cobertura del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, entre las que se encuentra la hiperplasia adrenal congénita, enfermedad rara, pero presente en nuestra población cuyo diagnóstico clínico de la forma clásica es particularmente difícil en varones, en quienes la virilización puede ser poco evidente en el período neonatal, existiendo riesgo de muerte por una crisis suprarrenal entre la 2ª y 3ª semana de vida. Por otra parte, en recién nacidos de sexo femenino que presentan grados severos de virilización se corre el riesgo de una asignación errónea del sexo, con

todos los problemas médicos, familiares, sociales y legales que esta situación conlleva.^{7, 8}

En opinión de los autores de este trabajo, en concordancia con lo expresado con anterioridad sobre la hiperplasia adrenal congénita, se considera de vital importancia investigar sobre la misma, para profundizar en los conocimientos de dicha enfermedad, necesarios para el personal médico, y en especial al médico de la familia, nos motiva a la realización de este trabajo con el objetivo general de describir los aspectos más relevantes que sirvan de utilidad para el mejor manejo y seguimiento de esta enfermedad por el personal médico.

Objetivos

General:

Describir los aspectos más relevantes de la hiperplasia suprarrenal congénita que sirvan de utilidad para su mejor manejo y seguimiento en la práctica médica.

Específicos:

1. Definir el concepto de hiperplasia suprarrenal congénita.
2. Mencionar la clasificación y principales características de la HSC.
3. Fundamentar las características esenciales de las glándulas suprarrenales desde el punto de vista morfofuncional.
4. Identificar los principales procedimientos para su diagnóstico pre y post natal, así como el tratamiento más utilizado.

Desarrollo

Las glándulas suprarrenales se encuentran localizadas sobre el polo superior de cada uno de los riñones de lo cual deriva su nombre. Tienen un peso aproximado de 4 gramos, de los cuales el 20 % es de médula y el resto de corteza, las que producen hormonas que tienen efectos numerosos sobre los órganos y tejidos, y contribuyen al mantenimiento de numerosas funciones del organismo, así como a la respuesta ante situaciones ambientales.⁹

La glándula suprarrenal sintetiza a partir del colesterol tres tipos de hormonas: glucocorticoides (zona fascicular), mineralocorticoides (zona glomerular) y andrógenos (zona reticular). En esta síntesis participan una serie de enzimas, alguna de las cuales son comunes y otras específicas de cada una de ellas.¹⁰

Durante el desarrollo embrionario temprano, las glándulas suprarrenales se originan de la cresta urogenital y posteriormente se separan de las gónadas y de los riñones, aproximadamente en la sexta semana de gestación. Al mismo tiempo de la diferenciación sexual (de la séptima a la novena semanas de gestación), la corteza suprarrenal comienza a producir cortisol y dihidroepiandrosterona (DHEA), el precursor de esteroides sexuales suprarrenales.¹¹

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un conjunto de enfermedades genéticas de transmisión autosómica recesiva de penetrancia variable. Esta enfermedad se caracteriza por trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal, lo cual trae como resultado afectaciones en la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.^{12, 13}

Carvajal F y cols., agrega además, que la HSC se encuentra en el grupo de enfermedades genéticas autosómicas recesivas, donde ocurren alteraciones en los genes que codifican las enzimas encargadas de la esteroidogénesis.¹⁴ Los genes que transcriben posteriormente a la enzima 21 hidroxilasa, cuyo déficit es el más común en HSC, y se conocen más de 100 mutaciones diferentes que resultan en distintos grados de severidad de la enfermedad y variedades de presentación clínica. La HSC de inicio tardío se caracteriza por un defecto enzimático parcial que se presenta en la etapa adulta con un fenotipo que puede enmascarar un

síndrome de ovario Poliquístico. Estos genes antes mencionados son *CYP21A* que es el gen activo y el pseudogén *CYP21P*, ambos se localizan en el extremo 3' del brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) 3, 5,16. Si se compara el gen activo y el pseudogén *CYP21* presentan 96% de homología.^{14, 15, 16}

La HSC responde al patrón de herencia autosómica recesiva, por lo que presentan una serie de características que es importante conocer para entender su modo de transmisión y su posible prevención en futuras generaciones, que a continuación describimos brevemente.¹⁷

- Las herencias recesivas se caracterizan porque los padres de los individuos afectados son fenotípicamente sanos. (Anexo 1)
- Los padres de los individuos afectados por herencias autosómicas recesivas son heterocigóticos obligados, y tiene un 25 % de probabilidad de tener hijos afectados por la misma enfermedad cada vez que tengan nueva descendencia.
- Los individuos afectados por herencias autosómicas recesivas, lo son independiente del sexo, pudiendo existir hombres y mujeres afectados en una misma generación.
- En las herencias autosómicas recesivas se observa con gran frecuencia matrimonios entre consanguíneos.
- En las herencias autosómicas recesivas tiene gran importancia la detección de portadores (heterocigóticos) asintomáticos, con objetivos preventivos.

Los tipos de lesiones genéticas que ocurren en la HSC, el 75% de ellas suceden por mutaciones puntuales (Anexo 2, dibujo A) y se subdivide en:

- Asociada a forma no clásica: p.Pro30Leu, p.Val281Leu y p.Pro453Ser.
- Asociada a forma virilizante simple: p.Ile172Asn y p.Arg426His.
- Asociada a forma perdida salina: p.Ile236Asn, p.Val237Asp, p.Met239Lys, p.Val281Leu, c.923 dupT, p.Gln318Stop y p.Arg356Trp^{2,12,15}

El autor Herrera-Gómez A, en su trabajo refiere además que también ocurren deleciones en el 15% de la veces (Anexo 2, dibujo B) donde se ve un segmento

cromosómico con genes normales identificando los *CYP21* activo y el seudogén y otro segmento cromosómico con una delección de 30 kb de longitud con desaparición del gen de la 21 hidroxilasa produciendo la patología, en el dibujo C se observa una lesión genética debido a recombinación desigual en la meiosis, también pueden ocurrir grandes conversiones (9%) y duplicaciones (2 %).¹⁵

Valdés Alonzo y cols., en su investigación la clasifican en dos grandes grupos: intraútero (formas clásicas) y etapa posnatal (formas no clásicas), y consideran un tercer grupo que incluye las formas crípticas (asintomáticas). (Anexo 3) Dentro de las formas clásicas se incluye la variedad perdedora de sal y la virilizante simple; mientras, en las formas no clásicas, se consideran, en la infancia, la pseudopubertad precoz, y en la pubertad, las presentaciones de hirsutismo, acné, trastornos menstruales, así como la infertilidad en la adolescencia tardía y adultez.¹⁸

Como ya se ha hecho referencia con anterioridad, la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa es la causa más común de hiperplasia suprarrenal congénita, ocurre entre un 90 y 95 % de los casos y pone en peligro la vida del paciente, la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, generada por la mutación del gen *CYP21A2* y que afecta a 1 entre 5.000 y 15.000. La incidencia de la enfermedad de 1:14 000 nacimientos con marcadas variaciones étnicas. La variedad clásica con pérdida salina, con frecuencia aproximada de 1:15 000, representa el 75 % de los pacientes. La variedad clásica virilizante simple (sin pérdida salina), con frecuencia aproximada de 1:50 000 o 60 000 y representa el 25 % de los afectados. La variedad no clásica en su forma tardía y críptica; con una frecuencia aproximada de 1:1 000.^{19, 20}

En las formas de la enfermedad con pérdida salina y la virilizante simple (sin pérdida salina), la primera es la más severa, y resulta en deficiencia de cortisol y aldosterona, exceso en la producción de andrógenos adrenales desde la vida fetal, virilización de genitales externos en los recién nacidos de sexo femenino y alteraciones por deficiencia de aldosterona. Los síntomas y signos en los recién nacidos incluyen inapetencia, letargia, vómito, diarrea, deshidratación, hipotensión

y pérdida de peso; en los no tratados colapso circulatorio y muerte, esta "crisis perdedora de sal" se desarrolla solo después del nacimiento, usualmente durante la primera a la cuarta semana de vida, ya que el control de líquidos y electrolitos en el feto es mantenido por la placenta.²¹

Las formas no clásicas pueden ser crípticas o asintomáticas. La forma críptica está caracterizada por carecer de traducción clínica del hiperandrogenismo, que se diagnostica únicamente por los valores hormonales y en la sintomática de HSC (también denominada adquirida, tardía, atenuada o parcial) por causa de deficiencia de 21 hidroxilasa se inicia la virilización en la segunda infancia o edades peripuberales o pospuberales.²²

Los síntomas de la forma no clásica o tardía son variables y se pueden presentar a cualquier edad, son pocos, marcados desde únicamente acné a clitoromegalia, oligomenorrea e infertilidad. Por otro lado, la forma críptica no presenta cuadro clínico y se demuestran alteraciones bioquímicas.^{23, 24}

El diagnóstico prenatal (DP) de la HSC se establece gracias a los avances en numerosas especialidades de la Medicina que han permitido, que se hayan instaurado protocolos con tal fin. Variados son los métodos implementados entre los que se citan: la ultrasonografía, la determinación del sexo (en especial, de regiones específicas del cromosoma Y), estudios bioquímicos en el líquido amniótico, tipificación de antígenos leucocitarios humanos (HLA) e identificación de mutaciones directamente a partir del ácido desoxiribonucleico (ADN) de fragmentos extraídos por punción de vellosidades coriónicas (PVC), todo lo cual ha permitido aumentar la fiabilidad del diagnóstico prenatal.²⁵

En el diagnóstico genético molecular el gen responsable del 21OHD se denomina CYP21A2. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA, muy próximo al pseudogén CYP21A1P. A diferencia del gen CYP21A2, CYP21A1P presenta una serie de mutaciones que impiden su traducción en una proteína funcional, aunque ambos genes son homólogos. Todas las formas clínicas están asociadas a anomalías del gen CYP21A2; ante el

diagnóstico de un paciente 21OHD es aconsejable hacer un estudio familiar que permita realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas. A diferencia de otras enfermedades recesivas, en las cuales es frecuente presentar la misma mutación en los 2 alelos, en 21OHD los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos, tienen mutaciones diferentes en los alelos paterno y materno, o hemicigotos, si tienen una mutación puntual en heterocigosis con una delección en el otro alelo. Solo en el caso de mutaciones frecuentes o consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación. Los portadores o heterocigotos presentan un solo cromosoma mutado, y en principio no manifiestan signos clínicos, aunque sí pueden presentar una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH.²⁶

Autores como Díaz García N A, Ávalos V, Fragoso Ríos R, Cuairán Ruidíaz I V en su publicación plantean además, que tener en cuenta los antecedentes heredofamiliares es de gran ayuda en el diagnóstico prenatal.²⁷

En este aspecto autores como Piñeiro Lamas R, Gonzáles Fernández P y Callaú Briceño A, plantean que la comprobación de cifras elevadas de 17 hidroxiprogesterona en el líquido amniótico de la madre con un feto afectado de la deficiencia de 21 hidroxilasa abrió el desarrollo del diagnóstico prenatal. El estudio del HLA junto con la realización del cariotipo ha permitido otra vía de desarrollo junto a las técnicas actuales de biología molecular. El perfeccionamiento de las punciones de las vellosidades coriónicas ha permitido realizar el diagnóstico en el primer trimestre del embarazo y permitir reducir el tratamiento prenatal innecesario.^{28, 29}

En nuestro país, Cuba, la detección precoz de la hiperplasia adrenal congénita es el objetivo principal de un nuevo programa de salud, implantado en Santiago de Cuba desde el 1ro de octubre del 2005. Este programa parte de recoger una muestra de sangre del talón del neonato, ya sea en los hospitales maternos o en el área comunitaria de salud, para determinar la 17 hidroxiprogesterona (17OHP). Si los resultados se encuentran alterados, se les comunican a los padres y se

repite el análisis, combinado con el examen físico minucioso del niño, para confirmar o descartar la presencia de HSC y proceder en consecuencia.³⁰

En Cuba, las pesquisas de enfermedades prenatales (en la mujer embarazada y en el feto) y posnatales (en el recién nacido) son fundamentales para el adecuado funcionamiento del Programa Materno Infantil. Estas pesquisas se denominan tamiz perinatal. Las pruebas prenatales con tecnología SUMA® detectan los niveles elevados de la alfa-fetoproteína (AFP), el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en cada embarazada, los programas posnatales la usan para la pesquisa de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, **hiperplasia suprarrenal congénita**, galactosemia y déficit de biotinidasa en el recién nacido, y tratar de evitar el retraso mental o la muerte.³¹

El diagnóstico postnatal de la HSC es posible a través del examen físico minucioso del recién nacido o en edades mayores del desarrollo, pero generalmente se diagnostica en los primeros días de vida, lo que depende de la severidad de la enfermedad y el cuadro clínico presente en relación directa con la forma clínica de la enfermedad. Cardoso Martens IR y Sotelo Cruz N, en su estudio, realizaron el diagnóstico postnatal a once pacientes de 20 en estudio, que a su ingreso, se hacía referencia a que tenían una alteración de sus genitales externos; de éstos, en tres se sospechó que tuviesen HSC. En siete el diagnóstico a su ingreso fue de gastroenteritis y deshidratación. El tiempo de evolución de su padecimiento, según señalaron sus padres, fue menor de una semana en más de la mitad de los casos. Los signos y síntomas que predominaron en ellos fueron: hiporexia, vómito, deshidratación, alteración en genitales externos, diarrea y signos de choque.³²

Según lo referido por Rodríguez A y cols.,²⁶ en su estudio, enfatizan en que se debe sospechar alteraciones en los niveles de 21OHD ante:

- Niño/niña con clínica de pérdida salina en las primeras semanas de vida.

- Niñas virilizadas al nacimiento o inicio de virilización posnatal, pubarquia o pubertad precoz.
- Niños con inicio de virilización en la infancia.

Aspectos todos a tener en cuenta durante la realización del examen físico del paciente y relacionándolos con los estadios de Prader. (Anexo 4)

El tratamiento de esta enfermedad es variado, la mayoría de los autores^{19, 30, 31} de acuerdo a la literatura revisada coinciden en que debe basarse en los siguientes pilares: tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides, tratamiento durante la crisis de pérdida salina y situaciones de estrés, tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos y apoyo psicológico, así, como otras medidas terapéuticas en estudio; se incluye además el tratamiento prenatal.

Marichal Madrazo S, enfatiza en su investigación, que la pérdida salina en el déficit de 21 hidroxilasa es una de las formas clínicas que debe tratarse con prontitud debido a que es un cuadro grave, potencialmente mortal que puede desencadenarse espontáneamente o ante situaciones de estrés. Por tal motivo medidas generales como: ingreso en UCI, permeabilizar de vía aérea, oxigenoterapia, monitoreo cardio-respiratorio, abordaje venoso, balance hidromineral y signos vitales horarios deben tenerse en cuenta.³³

Las medidas específicas incluyen:

1. Reposición hidro-electrolítica:

Solución glucofisiológica 2000ml/m²/24 hrs. 400ml/m² en primeras 2 horas y 1600 ml/m² en las siguientes 22 horas

Suero glucosado al 5% + 150 mEq de Na/L (en forma de NaCl) con ritmo de 150 ml/kg/24 horas: ¼ parte del total se pasa en las 2 primeras horas

2. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides:

Hemisuccinato de hidrocortisona (bbo 100, 500 mg)

Dosis inicial: 60-80 mg/m² o 2-4 mg/kg EV

Posteriormente: 250 mg/m² /día o 10 mg/kg/día c/ 6 hrs EV (48-72 hrs)

Mantenimiento: HIDROCORTISONA 10-20 mg/m²/día (tab 10 mg)

3. Desoxicorticosterona (DOC): 1-5 mg/día según la edad con vigilancia del peso y la TA. (alternativa)

4. Corrección de la hipoglucemia: si fuera preciso con solución de glucosa al 5 o 10 % a 8ml/kg/min EV

5. Tratamiento de la hiperpotasemia: administrar resina de intercambio iónico

6. Sustitución con mineralocorticoides: 9α FLUORHIDROCORTISONA (Flurinef) (tab 0,1mg) 0,05-0,125 mg/d 1 o 2 dosis / día. V. oral al suspender la perfusión con aporte adicional de sodio.

7. Tratamiento específico de la causa desencadenante si lo exigiera. Ej.: infecciones

Hasta aquí, se han abordado los aspectos más elementales de la hiperplasia suprarrenal congénita de acuerdo a los objetivos propuestos para este trabajo.

Los autores consideran de gran importancia los mismos, en relación a las características de esta enfermedad, que aunque no tiene una incidencia y prevalencia elevada en nuestro país, si se diagnostican casos nuevos, y cuyo diagnóstico oportuno y con la prontitud requerida, es válido para adoptar la conducta médica adecuada, contribuir a disminuir la morbimortalidad por esta enfermedad genética y mantener los indicadores de salud propuestos por nuestro sistema nacional de salud a través del Programa Materno Infantil.

Conclusiones

- Las glándulas suprarrenales son órganos esenciales para el mantenimiento de la homeostasia del organismo, gracias a las hormonas que produce con

múltiples funciones sobre la mayoría de los órganos de nuestra economía, útiles para hacer frente a las diversas influencias del medio interno y externo.

- La HSC es una enfermedad genética autosómica recesiva, donde ocurren alteraciones en los genes que codifican las enzimas encargadas de la esteroidogénesis.
- Existen varias formas de la enfermedad, el déficit de 21 hidroxilasa es la causa más común de HSC, donde se describen tres formas clínicas de la enfermedad, la variedad clásica virilizante simple (sin pérdida salina), la variedad no clásica en su forma tardía y críptica.
- El diagnóstico de la enfermedad puede ser pre y postnatal, incluye el examen físico con los antecedentes familiares, exámenes de laboratorio, Imagenología y pruebas genéticas específicas, esenciales para una vez corroborado el diagnóstico definir las pautas de tratamiento, que van desde el farmacológico con el uso de esteroides, hasta la intervención quirúrgica según se requiera.

Referencias bibliográficas

1. Espinosa Reyes TM. Diagnóstico prenatal de la hiperplasia adrenal congénita, una realidad. Revista Cubana de Endocrinología [Internet] 2014 [citado 21 dic 2019]; 25(2): [aprox 7p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v25n3/end02314.pdf>
2. Aizpún Labarta JI, de Arriba Muñóz A, Ferrández Longá Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. Protoc diagn ter pediatr. [Internet] 2011 [citado 21 dic 2019]; 1: [aprox 1p.]. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
3. Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Helmuth-Gunther D, Schmidt H, Wildner M, Bonfig W. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. European Journal of Endocrinology [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Dic 21]; 174: [about 9 p.]. disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000100001
4. Mohammad Bakhit A, el-lateef Mohammad HA, Abbas Metwalley K. A Descriptive Study on Children with Congenital Adrenal Hyperplasia Attending Assiut University Children Hospital. Journal of Clinical and Molecular Endocrinology [Internet] 2018 [citado 21 dic 2019];2(2):[about 1 p.]. Disponible en: <http://clinical-and-molecular-endocrinology.imedpub.com/a-descriptive-study-on-children-with-congenital-adrenal-hyperplasia-attendingassiut-university-children-hospital.pdf>
5. Carballosa Labrada N, Bacallao Carril D. Hiperplasia adrenal congénita en una paciente cesareada. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación. [Internet] 2014 [citado 21 dic 2019]; 13(3): [aprox 5p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v13n3/scar09314.pdf>
6. Espinosa Reyes TM, Hernández Benítez M, Carvajal Martínez F, González Reyes E, Domínguez Alonso E. Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La

Habana y La Habana. Rev Cubana Endocrinol [Internet] 2012 [citado 21 dic 2019]; 23(1): [aprox 5p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000100001

7. Rojas Bernal DF, Góngora Wilson T, Álvarez Valiente HG, Seisdedos Gómez G, Macías Quintosa A. Diagnóstico por pesquisa neonatal de metabopatías congénitas en el Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet] 2013 [citado 21 dic 2019]; 17(9): [aprox 1p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v17n9/san11179.pdf>
8. Castro Ocampo G, Plana M, Barrera G, Martín J, Bavastro E, Correa R, y cols. Puntos de corte de 17-hidroxiprogesterona en la detección de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet] 2014 [citado 21 dic 2019]; 48 (2): [aprox 5p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v48n2/v48n2a07.pdf>
9. Damiani Cavero JS, Olivera García H, Núñez López N, Dovale Borjas A, Ferrero Rodríguez LM, Cruz García MA, et al. Morfofisiología. 2da ed. La Habana: ECIMED; 2015.
10. Coto Rodeiro R, Varona Sánchez JA, Borrego López JA, Formoso Martín LE. Resultados de la pesquisa de hiperplasia adrenal congénita en recién nacidos. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet] 2011[citado 21 dic 2019]; 37(2): [aprox 10p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n2/gin03211.pdf>
11. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JI, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
12. Ramírez Benítez Y, Marchena Morera H. Alteraciones neuropsicológicas en la hiperplasia adrenal congénita. Rev Cubana Endocrinol [Internet] 2008[citado 21 dic 2019]; 19(3): [aprox 11p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532008000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

13. Zurita-Cruz JN, Villasís-Keever MA, Damasio-Santana L, Manuel-Apolinar L, Ferrusca-Ceja R, Nishimura-Meguro E y cols. Asociación de leptina con factores cardiometabólicos en escolares y adolescentes con hiperplasia suprarrenal congénita. Gac Med Mex. [Internet] 2018[citado 21 dic 2019]; 154: [aprox 8 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2018/gm182j.pdf>
14. Carvajal F, Montesino T, Espinosa T, Navarrete J, Pérez C. Forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita en la niñez y adolescencia. Rev Cubana Endocrinol. 2010;21(1):62-73.
15. Herrera-Gómez A. Hiperplasia suprarrenal congénita: origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. Méd. UIS. [Internet] 2015 [citado 21 dic 2019]; 28(1): [aprox 7p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v28n1/v28n1a13.pdf>
16. Martínez-Borja M, Vergara-López A, Guillén-González MA. Hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío. Reporte de un caso. Rev de Endocrinología y Nutrición [Internet] 2014 [citado 21 dic 2019]; 21(4): [aprox 3p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/esrevistaendocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092204746288>
17. Lantigua Cruz A. Introducción a la genética médica. La Habana: ECIMED; 2004.
18. Valdés Alonso MC, Basain Valdés JM, Bioti Torres Y. Hiperplasia adrenal congénita en forma clásica virilizante simple. Revista Cubana de Pediatría. [Internet] 2014 [citado 21 dic 2019]; 86(3): [aprox 8p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n3/ped13314.pdf>
19. Brito García AB, Álvarez Navarro R, Castañeda Betancourt O, Manso Álvarez I. Hiperplasia adrenal congénita. Presentación de caso. Gaceta

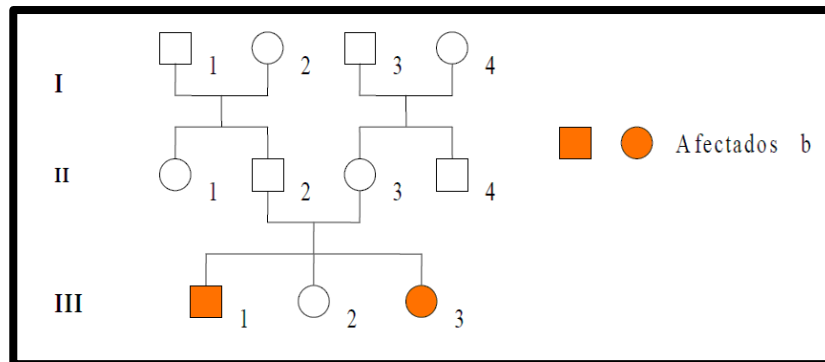
Médica Espirituana. [Internet] 2016 [citado 21 dic 2019]; 18(3): [aprox 8p.].
Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v18n3/GME07316.pdf>

20. Benavides J, Galvis PV. Perfil de un adolescente con hiperplasia suprarrenal congénita. Acta Neurol Colomb. [Internet] 2016 [citado 21 dic 2019]; 32(2): [aprox 10p.]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v32n2/v32n2a10.pdf>
21. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M, Navarro Lautén A, Martínez Álvarez M. Hiperplasia adrenal congénita clásica. Tratamiento médico y quirúrgico. Medisan [Internet]. 2010 [citado 21 dic 2019];14(6). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000600017
22. Oliver A, Ezquieta B, Gussinye M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Argente J, Carrascosa A, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2da ed. Barcelona; Elsevier. 2000.p.995-1042.
23. Argente J. Pubertad Normal. En: Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: Ergon; 2010.p.97-107.
24. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia swing21 hydroxylase deficiency: growth, development and therapeutic considerations. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2001 Mar [citado 21 dic 2019]; 30(1): [about 1 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Congenital+adrenal+hyperplasia+swing21+hydroxylase+deficiency%3A+growth%2C+development+and+therapeutic+considerations.+Endocrinol+Metab+Clin+North+Am.+2001>
25. Saulo MS, Polanía DF, Osorio P, Pérez J. Diagnóstico prenatal de ambigüedad genital, correlación posnatal y revisión de la literatura. Univ Méd. 2008;49(2):259-76.

26. Rodríguez A, Ezquieab B, Labartac JI, Clemented M, Espinoe R, Rodríguez A. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. An Pediatr (Barc). [Internet] 2017 [citado 21 dic 2019]; 87(2): [aprox 7p.]. Disponible en:
<https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403316303393>
27. Díaz García NA, Ávalos V, Fragoso Ríos R, Cuairán Ruidíaz V. Hiperplasia suprarrenal congénita variedad perdedora de sal. Presentación de un caso clínico. Revista Odontológica Mexicana [Internet] 2011 [citado 21 dic 2019]; 15(3): [aprox 5p.]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.mx/pdf/rom/v15n3/v15n3a6.pdf>
28. de la Torre Montejó E, Pelayo González-Posada EJ. Pediatría. Tomo VI. La Habana: ECIMED; 2011.
29. Callaú Briceño A. Hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío. Revmed de costa rica y centroamerica LXXI [Internet] 2014 [citado 21 dic 2019]; 610: [aprox 3p.]. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc142zn.pdf>
30. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M, Navarro Lautén A, Martínez Álvarez M. Hiperplasia adrenal congénita clásica. Tratamiento médico y quirúrgico. MEDISAN [Internet] 2010 [citado 21 dic 2019]; 14(6): [aprox 1p.]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/san/v14n6/san17610.pdf>
31. Carlos Pías N, Rego Díaz A, Fernández Yero JL, Sistachs Vega V. Tamiz perinatal en Cuba con procesamiento de datos mediante el uso de tecnología SUMA®. Biotecnología Aplicada [Internet] 2014 [citado 21 dic 2019]; 31: [aprox 5p.]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/bta/v31n4/bta06414.pdf>

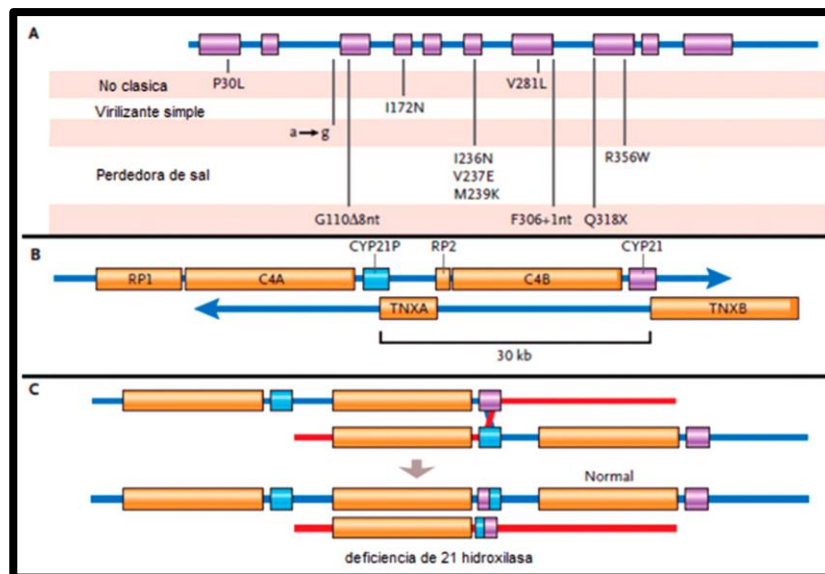
32. Cardoso Martens IR, Sotelo Cruz N. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico y tratamiento en 20 casos. Rev Mex Pediatr [Internet] 2007 [citado 21 dic 2019]; 74(6): [aprox 4p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2007/sp076c.pdf>
33. Marichal Madrazo S. Pérdida salina en el curso de la Hiperplasia suprarrenal congénita. XVI Jornada Provincia de Pediatría La Habana, 2012 [Internet] 2007 [citado 21 dic 2019]; 74(6): [aprox 4p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/ucipediatria/files/2012/11/perdida-salina-en-el-curso-de-la-hiperplasia-suprarrenal-congenita-28-11-jpp-2012-final.pdf>

Anexo 1



Esquema del árbol genealógico que ejemplifica a una herencia autosómica recesiva.

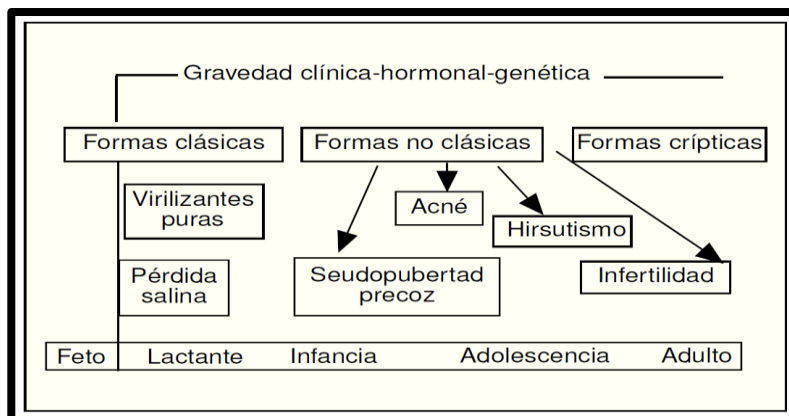
Anexo 2



Tipos de lesiones genéticas en el gen de la 21 hidroxilasa (CYP21).

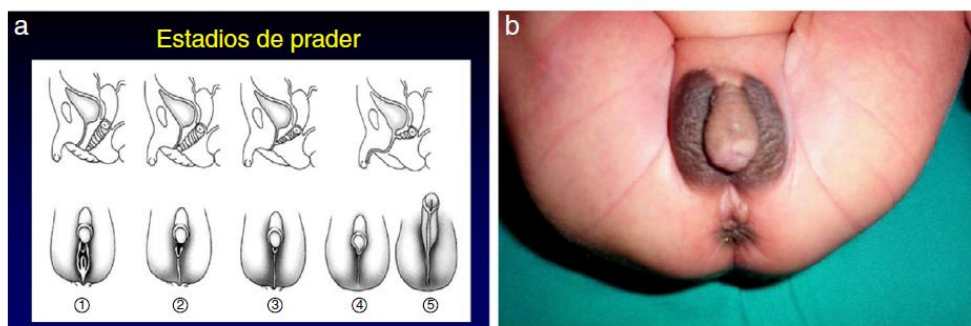
Fuente: Tomado y modificado de: Phyllis W. Speiser PCW. Medical progress congenital adrenal hyperplasia. The new england journal of medicine. 2003; 349:782

Anexo 3



Esquema del espectro continuo de manifestaciones clínicas del déficit de 21 hidroxilasa.

Anexo 4



- a) Estadios de Prader. Prader 1: genitales externos femeninos; Prader 5: genitales externos masculinos. b) Recién nacida afectada de 21OHD. Es fácil en una primera valoración asignarle sexo masculino (Prader 5).

Fuente: Tomado y modificado de: Phyllis W. Speiser PCW. Medical progress congenital adrenal hyperplasia. The new england journal of medicine. 2003; 349:782