



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES PERINATALES RELACIONADOS CON 17-
HIDROXIPROGESTERONA ELEVADA EN TAMIZ METABÓLICO
AMPLIADO.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES LÓPEZ VERA



TUTOR DE TESIS
DR. MARIO MOLINA DÍAZ
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Vo. Bo.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velazco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Vo. Bo.

Dr. Mario Molina Díaz

Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. María de los Ángeles López Vera

Residente de Endocrinología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatorias

A MI FAMILIA

Porque son la razón de mis esfuerzos y la dedicación al trabajo

Ellos son y seguirán siendo la base de mi vida y

Las personas a las que más quiero.

Espero que todo lo recorrido hasta aquí

Nos lleve a un futuro mejor

INDICE

SECCION	PÁGINA
I. ANTECEDENTES	6
II. MARCO TEÓRICO	8
1. GENERALIDADES	8
2. DIFERENCIACION SEXUAL	12
3. EPIDEMIOLOGIA	15
4. FORMAS CLINICAS	16
5. CARACTERISTICAS CLINICAS	20
6. ESTUDIOS DE LABORATORIO	23
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	26
8. TAMIZ NEONATAL	27
9. ANALISIS MOLECULAR DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE	44
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	47
IV. JUSTIFICACIÓN	48
V. OBJETIVOS	49
VI. MATERIAL Y METODOS	50
a. DISEÑO	50
b. POBLACION DE ESTUDIO	50
c. CRITERIOS DE INCLUSION	50
d. CRITERIOS DE EXCLUSION	50
e. VARIABLES	51

SECCIÓN	PÁGINA
f. ANALISIS ESTADISTICO	55
VII. RESULTADOS	56
VIII. DISCUSION	59
IX. CONCLUSIONES	61
X. LIMITACIONES	63
XI. CRONOGRAMA	64
XII. ANEXO A	65
XIII. ANEXO B	66
XIV. BIBLIOGRAFIA	68

I. ANTECEDENTES

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un conjunto de enfermedades de transmisión autosómica recesiva causada por la deficiencia enzimática de proteínas involucradas en la síntesis de esteroides en la corteza de la glándula suprarrenal, cuya traducción clínica es el aumento de andrógenos y síntesis disminuida de cortisol y aldosterona lo que conduce a trastornos de la diferenciación sexual en niñas, sin gran afectación a los órganos sexuales externos de los niños, y alteraciones hidroelectrolíticas severas manifestadas en las primeras 4 semanas de vida con choque hipovolémico, hiponatremia, hipercalemia, hipoglucemia y acidosis metabólica, en la forma clásica de la variedad perdedora de sal por deficiencia de 21 α hidroxilasa (75% de los casos).

En México, a partir de 2005 se indujo en el panel de enfermedades detectadas por tamiz neonatal mediante la detección de 17 hidroxiprogesterona (precursor enzimático de cortisol, aldosterona) realizado en los primeros 3 a 5 días de vida extrauterina, con la finalidad de detectar oportunamente la patología y evitar morbilidad asociada, principalmente en niños sin estigmas físicos. Sin embargo, actualmente no hay consenso en cuanto a los valores de corte de 17 hidroxiprogesterona, la técnica de medición y los múltiples factores asociados que pueden modificar el resultado inicial (prematurez, sepsis o estrés, tiempo de toma de tamiz neonatal, peso, género) en las diferentes instituciones en nuestro país, lo cual conlleva al reporte de resultados falsos positivos. En este documento se presentan las características generales de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita debida a deficiencia de 21 α hidroxilasa

en sus formas clásica - no clásica y los factores asociados a reportes anormales de 17 hidroxiprogesterona en niños recién nacidos con y sin factores de riesgo.

II. MARCO TEORICO

1. GENERALIDADES

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un conjunto de enfermedades de transmisión autosómica recesiva causada por la deficiencia enzimática de proteínas involucradas en la síntesis de esteroides en la corteza de la glándula suprarrenal. El defecto más común es la alteración en la secreción del cortisol resultando en ausencia del retrocontrol negativo sobre hipotálamo e hipófisis y, con ello, hipersecreción de Hormona liberadora de Corticotropina (CRH) y Hormona Adrenocorticotropina (ACTH) con hiperplasia de las glándulas suprarrenales, acumulación de los precursores del cortisol que se derivan a la vía de formación de esteroides sexuales, que no requieren de 21 hidroxilación para su producción.^{1,2,14}

Más del 90% de los casos de HSC se deben a deficiencia enzimática, que influyen en la vía de la biosíntesis de los esteroides, la más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH [90-95%]). Dependiendo de la severidad de la deficiencia enzimática, se definen como Clásica (forma severa) o no clásica (forma leve). Aproximadamente el 75% de los pacientes que tienen la forma clásica, también tienen pérdida salina debido a inadecuada producción de aldosterona subdividiendo la clasificación en clásica virilizante simple o perdedora de sal.

La glándula suprarrenal está compuesta por: corteza y médula^{1,2}. La médula, compuesta principalmente por tejido neuronal, es el sitio de producción de catecolaminas. Es de consistencia muy blanda, coloración rojo carmín.

La corteza es de color café sepia en la periferia y más oscura en el centro; se divide en 3 zonas con diferente disposición celular y funcionalidad:

- **La zona glomerular (externa)**, formada por una capa delgada de células que constituye el 15% del total; sintetiza mineralocorticoides, principalmente aldosterona, está regulada por angiotensina II y concentración sérica de potasio.
- **La zona fasciculada (intermedia)**, representa el 75% del total; produce glucocorticoides, regulada por ACTH.
- **La zona reticular (interna)**, sintetiza andrógenos y pequeñas cantidades de glucocorticoides, regulada por ACTH.

Todas las hormonas esteroideas humanas derivan del colesterol; en la corteza suprarrenal 80% proviene de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y pequeñas cantidades de colesterol *de novo*. Las LDL difunden desde el plasma al líquido intersticial para unirse a sus receptores específicos localizados en la membrana localizados en las *depressiones revestidas*. Estas depresiones penetran en el citoplasma por endocitosis transformándose en vesículas que se fusionan con los lisosomas y liberan el colesterol que se utilizara para la esteroidogénesis.

El paso inicial dependiente de hormonas es el transporte del colesterol citoplasmático de la membrana externa a la interna mitocondrial por conversión a pregnenolona por la enzima citocromo P450 (P450_{sc}), la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (*StAR*) es inducida por un aumento de la concentración de AMP cíclico después de la unión de ACTH a su receptor. Sin embargo, la *StAR* no es la única que media la transferencia del colesterol a través de la membrana mitocondrial; existe el *Receptor de Benzodiazepinas periférico*, una proteína de 18 kDa en la membrana externa mitocondrial que forma complejos con transportadores de aniones dependientes de voltaje en los sitios de contacto entre las membranas externa e interna. Esta proteína no parece ser regulada directamente por un estímulo

tráfico sino por endozepinas, inhibidores unidos al diacepam, pueden ser regulados por ACTH de alguna manera, pero no para la producción aguda de esteroides²³.

Las enzimas citocromo P450 se clasifican en 2 tipos de acuerdo a su localización subcelular y a su sistema de transferencia de electrones:

Tipo I o mitocondriales: *CYP11A1 (P450_{scc}), 11 β -hidroxilasa (CYP11B1 o P450_{c11b1}) y aldosterona sintasa (CYP11B2 o P450_{aldo})*, con transferencia de electrones facilitado por adrenoxin y adrenodoxin reductasa.

Tipo II o microsomales: *17 α -hidroxilasa (CYP17A1 o P450_{c17}); 21 α -hidroxilasa (CYP21A2 o P450_{c21}) y P450 aromatasa (CYP19A1 o P450_{aro})*, las cuales son dependientes de P450 oxidoreductasa (POR).

Una vez en la mitocondria, el colesterol (C₂₇) es escindido por la enzima *P450_{scc} (CYP11A, colesterol desmolasa, enzima que escinde la cadena lateral)* para formar pregnenolona (C₂₁), la cual es convertida a progesterona por la isoenzima tipo II *3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD)* mediante una reacción que involucra la deshidrogenización del grupo 3-hidroxil e isomerización del enlace doble de C5. La pregnenolona es el precursor común de todos los demás esteroides, y por lo tanto, sometida al metabolismo de diversas enzimas.

La progesterona es hidroxilasa a 17-hidroxiprogesterona mediante la actividad de la *17 α hidroxilasa*, este paso es un prerequisite esencial para la síntesis de glucocorticoides, en la zona glomerulosa no se expresa la *CYP17A1*, la cual también posee actividad de *17,20 liasa* la cual resulta en la producción de andrógenos adrenales de C19 (dehidroepiandrosterona y androstenediona).

La producción adrenal de andrógenos depende de la *3 β -HSD*; que también convierte la 17-hidroxipregnenolona a 17-hidroxiprogesterona.

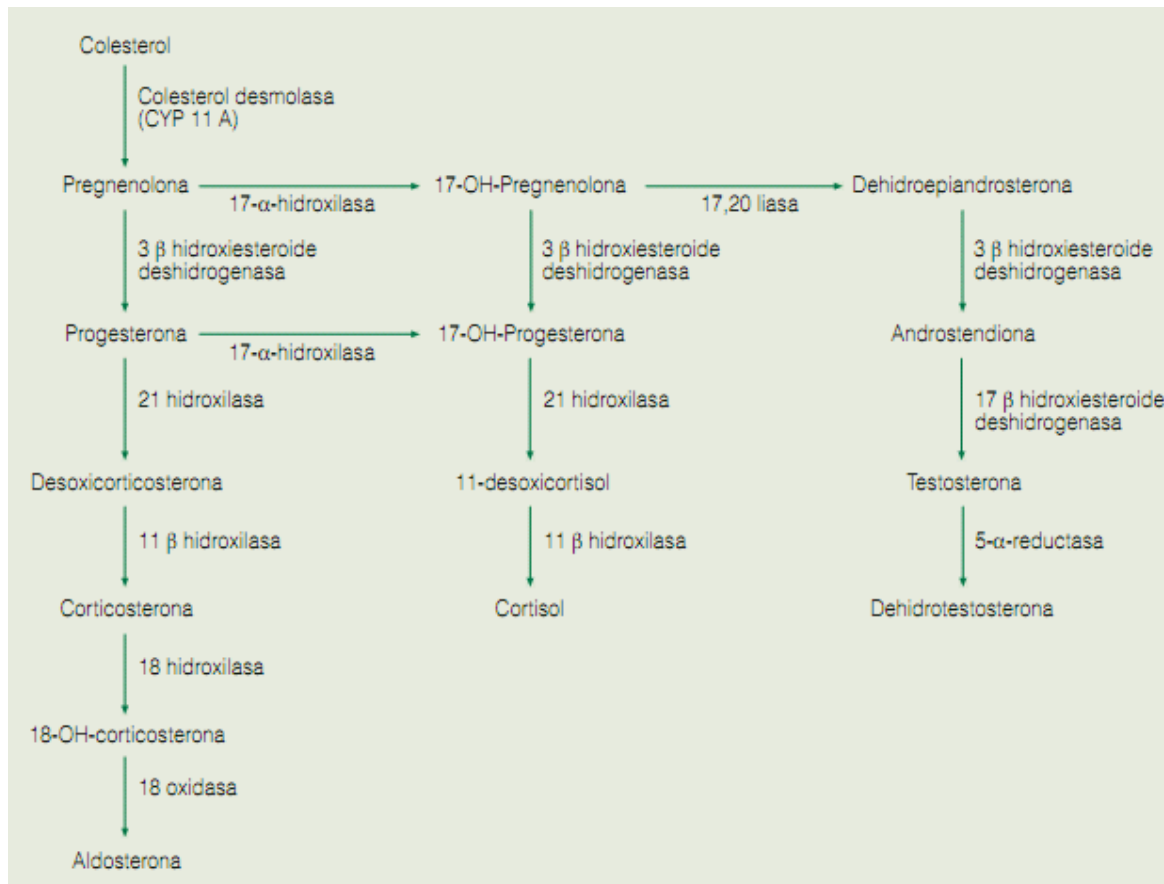
Para sintetizar mineralocorticoides en la zona glomerulosa, la *3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa* en el Retículo endoplásmico y la mitocondria convierte pregnenolona a proterosterona, la cual es 21-hidroxilada en el retículo endoplásmico por *CYP21 (P450c21, 21 α hidroxilasa, 21 OH)* para producir deoxicorticosterona (DOC). La aldosterona es producida por 11 β hidroxilación de DOC a corticosterona, seguida por 18-hidroxilación y 18-oxidación de corticosterona. Los últimos tres pasos en la síntesis de aldosterona son realizados por la enzima mitocondrial *CYP11B2 (P450aldo, aldosterona sintasa)*.

Para producir cortisol, la *CYP17 (P450c17, 17 α hidroxilasa/17,20 liasa)* en el retículo endoplásmico de la zona fascicular y reticular convierte pregnenolona a 17 α hidroxipregnenolona. En la zona fascicular, la *3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa* utiliza 17 α hidroxipregnenolona para producir 17 α hidroxiprogesterona, la cual es 21 hidroxilada por *CYP21* para formar 11-deoxicortisol, que es convertido a cortisol por *CYP11B1 (P450c11, 11 β hidroxilasa)* en la mitocondria.

En la zona reticular y en las gónadas, la actividad *17,20 liasa* de *CYP17* convierte 17 α -hidroxipregnenolona a dehidroepiandrosterona (DHEA, C₁₉), que es convertido por la *3 β -HSD* a androstenediona. En las gónadas, es reducido por la *17 β hidroxiesteroide deshidrogenasa* a testosterona. En ovarios puberales, la *aromatasa (CYP19, p450c19)* puede convertir la androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. La testosterona puede ser metabolizada a dihidrotestosterona por la *5 α reductasa* en los tejidos periféricos sensibles a andrógenos.

En los pacientes con deficiencia de *21 OH*, la alteración de la conversión de progesterona a deoxicorticosterona resulta en deficiencia de aldosterona y alteraciones para la conversión de 17-OH progesterona a 11-deoxycortisol resultando en deficiencia de cortisol. La disminución de la producción de cortisol causa hipersecreción de CRH y ACTH a través del mecanismo de retroalimentación negativo.

El exceso de los precursores proximales al paso de la 21 hidroxilación se dirige hacia la vía de la producción de esteroides sexuales, resultando un aumento en la producción de andrógenos.



Vía de la Esteroidogénesis Adrenal. (Soriano G, I; Velazquez CP; M; Hiperplasia Suprarrenal Congénita; Pediatr Integral 2007; XI(7):601-610).

2. DIFERENCIACION SEXUAL

La región determinante del sexo del cromosoma Y es necesaria para la diferenciación de los testículos de las gónadas potenciales entre la semana 6 y 8 de gestación. Los genitales fetales internos y externos inicialmente son bipotenciales con la presencia de los conductos de Wolff y Müller. Tanto el desarrollo de los genitales internos femeninos como masculinos depende de la presencia de 2 hormonas producidas por el testículo fetal: **Testosterona** (secretada por las células de Leyding) y la **hormona**

antiMülleriana (AMH, secretada por las células de Sertoli), las cuales se secretan a partir de la semana 8.

Los ovarios son reconocibles cerca de la semana 10.

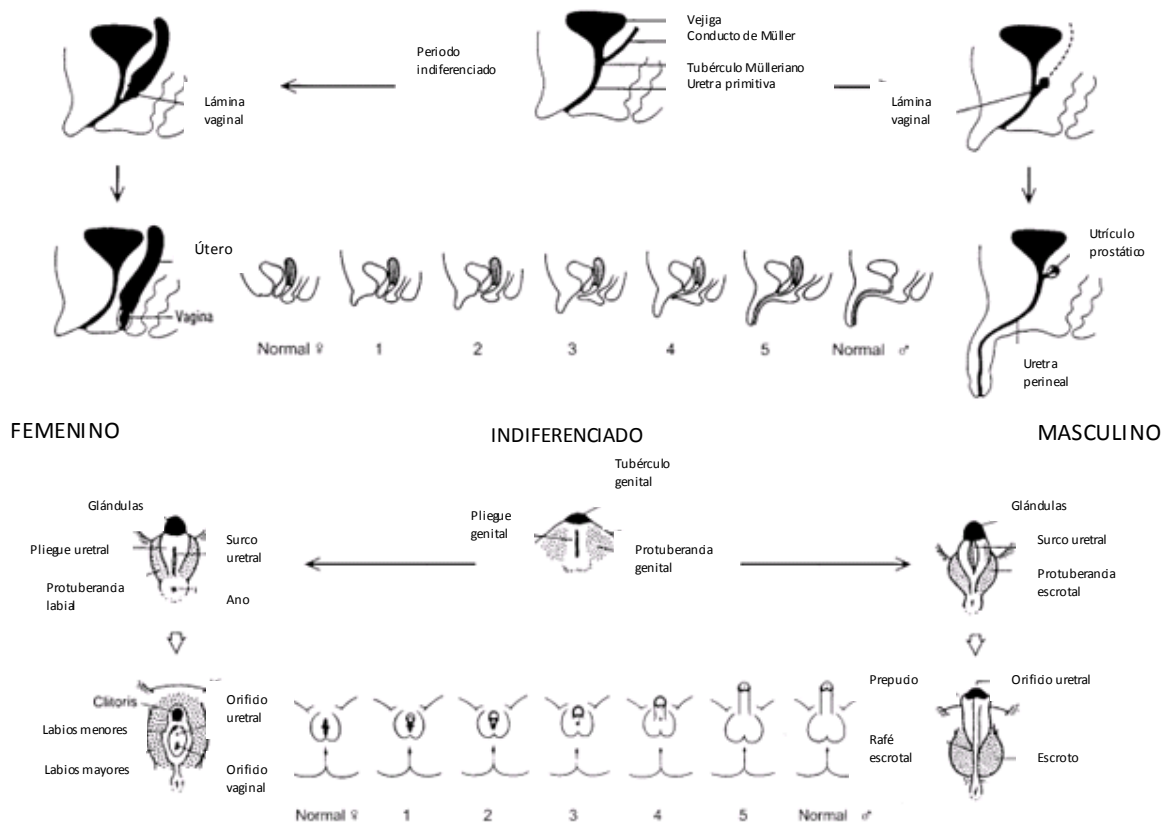
En un feto masculino, grandes cantidades de testosterona local secretada por los testículos dirige la formación del tracto urogenital masculino proveniente de los conductos de Wolff. La AMH suprime el desarrollo de los conductos de Müller, previniendo la formación de estructuras internas femeninas.

En un feto femenino, la ausencia de concentraciones locales elevadas de testosterona y de AMH causa regresión de los conductos de Wolff y se desarrollan los conductos de Müller que conducen a la formación de estructuras genitales femeninas: trompas de Falopio, útero, cérvix y porción superior de la vagina.

La diferenciación de los genitales masculinos externos y del seno urogenital depende de **Dihidrotestosterona** (DHT), la hormona masculina más potente derivada de la testosterona por la conversión a través de *5 α reductasa* durante el periodo crítico de las semanas 8-12 de gestación. En presencia de DHT, el tubérculo genital, el pliegue genital, la protuberancia genital y el seno urogenital se convierten en pene, escroto y próstata, respectivamente; en el caso de estar ausente, las mismas estructuras fetales se convierten en clítoris, labios menores, labios mayores y tercio inferior de la vagina.

En pacientes masculinos con HSC, los genitales generalmente no se afectan por el exceso de andrógenos; pero en el caso de pacientes femeninos los genitales externos se virilizan en grados variables conservando genitales internos normales. Durante la etapa de formación del septo en el seno urogenital, el exceso de andrógenos fetales inhibe la formación de canales vaginal y uretral femeninos. La interferencia en la formación de genitales femeninos externos se debe a que los andrógenos interactúan

con los receptores de andrógenos de la piel genital e inducen alargamiento del clítoris, promueven la fusión de los labios y causan la migración rostral de la uretral del orificio perineal. El resultado en niñas severamente afectadas es genitales ambiguos o de apariencia masculina con hipospadias perineal, con cuerda y criptorquidia. La severidad de la virilización es calificada utilizando los 5 puntos de la escala de Prader²³.



Tipos de Virilización en la ambigüedad de Genitales (A. Prader): Grado I (ligero): Hipertrofia del clítoris con vulva pequeña; Grado II y III (Intermedio): Clítoris muy hipertrofiado, seno urogenital; Grado IV (Intenso): Clítoris desarrollado como un miembro viril, meato uretral abocado en la cara inferior del clítoris hipertrofico, ausencia de testículos (anorquidia); Grado V (extremo): Aspecto externo de genitales masculinos normales, ausencia de testículos en las bolsas.

3. EPIDEMIOLOGIA

Incidencia anual promedio de la variedad clásica de HSC es 1/15,000 -20,000 recién nacidos vivos; con incidencia de portadores de la mutación 1/60 personas (Heterocigotos). La incidencia es muy alta en Madagascar, algunas áreas de Alaska (esquimales Yupik [1:282], y la isla de la Reunión en el Océano Indico [1: 2,100- 6,071].^{6, 7, 9, 23} La prevalencia más alta en EUA es de 1: 15,981; en Japón 1: 19,111; en Europa 1:14 970⁹. En México, se considera que la HSC en su forma clásica afecta a 1:12,000 RNV y es la principal causa de trastorno de la diferenciación genital en pacientes con sexo cromosómico 46 XX y alta tasa de mortalidad en pacientes con sexo cromosómico 46 XY.^{13, 28}

La variedad no clásica tiene una incidencia de 0.1-0.2% en la población caucásica general, pero es mayor en algunas etnias endémicas del Este europeo como los judíos Ashkenazi (1-2%), poblaciones del Mediterráneo, Medio-este y la India, con incidencia de 1/500.^{14, 23}

Recientemente se ha descrito que el riesgo de que una mujer con la forma no clásica de HSC tenga un recién nacido con la forma clásica es de aproximadamente 2.5%. Sin embargo, podría ser más alto, cuando se calcula el riesgo 1:480 asumiendo una prevalencia de heterocigotos para la mutación severa del gen CYP21 es de 1:60 en la población general y que el 50% de las madres con HSC no clásica con componente heterocigoto tienen una mutación leve y una severa.¹⁸

Entre los niños que son referidos por pubertad precoz, solo 4-7% tienen deficiencia de 21 hidroxilasa no clásica.

4. FORMAS CLINICAS

1. Déficit de 21 α hidroxilasa (21-OH).

Es la causa más frecuente de HSC, causando el 90-95% de los casos. La 21 α hidroxilasa es un citocromo microsomal p450 que regula la hidroxilación de progesterona a desoxicorticosterona, precursor de la aldosterona (en la zona glomerulosa); y la hidroxilación de 17 hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol, precursor del cortisol (en la zona fasciculada).

La deficiencia de esta enzima presenta las siguientes consecuencias:

- Déficit de cortisol.
- Déficit de aldosterona.
- Hiperproducción de andrógenos adrenales por la estimulación de ACTH (progesterona, dehidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona).

La forma clásica se divide en dos tipos, dependiendo del grado de déficit enzimático:

a) Forma clásica :

- a. **Síndrome perdedor de sal** (75% de los casos [Actividad enzimática $\leq 1\%$]). La mutación de la 21 α hidroxilasa produce la mayor inactividad enzimática que ocasiona déficit total de cortisol y aldosterona. Es esencial para mantener la homeostasis del sodio y en su ausencia, existe pérdida salina a través de riñón, colon y glándulas sudoríparas.²³

La ausencia de aldosterona permitirá la excreción excesiva de sodio urinario y disminución de la eliminación de potasio por esta vía ocasionando hiponatremia e hipercalemia. Al eliminar sodio, también se desecha agua y bicarbonato, agregándose al

cuadro clínico hipovolemia, hipotensión arterial y acidosis metabólica en las primeras semanas de vida (6-30 días).

El déficit de cortisol produce disminución del tono vascular, descenso del inotropismo cardiaco e hipoglucemia y contribuye a aumentar el grado de hiponatremia, deshidratación e hipotensión arterial. Al disminuir el gasto cardiaco, disminuye la filtración glomerular conduciendo a incapacidad para excretar agua libre y perpetuando la hiponatremia.

La elevación de andrógenos desde la semana 7 de gestación, producen en el sexo femenino un defecto en la diferenciación de los genitales externos: aumento del tamaño del clítoris, fusión parcial o completa de los labios mayores, seno urogenital; conservando genitales internos normales. En niños, el estado de hiperandrogenismo produce hiperpigmentación escrotal y aumento de la longitud del pene.

- b. **Virilizante simple.** (25% [Actividad enzimática 1-2%]). Existe defecto enzimático parcial de 21 α hidroxilasa de forma que se produce la cantidad suficiente de cortisol y aldosterona para evitar los efectos del déficit total, de forma que la sospecha diagnóstica depende del estado de hiperandrogenismo que pueden manifestarse desde el nacimiento con macrogenitosomía (en niños) o ambigüedad de genitales (en niñas) o bien, en etapas tardías con aparición precoz del vello corporal, distribución androgénica, aceleración de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea.

Las adolescentes con HSC no controlada, la edad de inicio de menarca es tardía; presentan un cuadro similar al síndrome de ovarios poliquísticos con evidencia sonográfica de múltiples quistes, anovulación, sangrado menstrual irregular y signos de hiperandrogenismo²³. Además, existe incremento del riesgo metabólico: obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia, secundario al exceso de andrógenos.

El desarrollo mamario está suprimido, la evidencia de estudios animales sugiere que la exposición a la testosterona *in útero* podría suprimir el tejido mamario, con pobre o nulo desarrollo durante la adolescencia que puede mejorar con el tratamiento adecuado.

b) **Forma no clásica o tardía.** [*Actividad enzimática 10-60%*]^{5,21}

Fue descrito en 1957 por Decourt, et al. Aunque es más común, ya que la incidencia es de 1:1000 RNV²². Existe la actividad enzimática suficiente como para producir cortisol, aldosterona y sin producción excesiva de andrógenos, sin evidencia de exceso de ACTH o CRH, el efecto neto es aumento de la tasa de precursor/Producto, independiente de los niveles de ACTH.

Las alteraciones de la función ovárica y gonadotrópica, con apariencia de fenotipo similar a Síndrome de Ovarios Poliquísticos, también contribuye al exceso de andrógenos; como la disrupción del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario por niveles persistentemente elevados de progesterona o andrógenos y/o el efecto directo de los glucocorticoides. El exceso de andrógenos altera la sensibilidad hipotalámica a la progesterona resultante en pulsos persistentemente rápidos de GnRH lo cual favorece la hipersecreción de LH, la cual inicia y mantiene un círculo vicioso en el que la producción excesiva de andrógenos por los ovarios intensifica las consecuencias de la producción excesiva de andrógenos adrenales.

La programación hipotalámica prenatal por la exposición excesiva de andrógenos *in útero* puede contribuir a la hipersecreción de LH y disfunción reproductiva.

Y además, la actividad de 17,20 liasa de P450C17 sobre los sustratos Δ^4 aumenta debido a la conversión de antecesores o la vía alteran para convertir Progesterona o 17 OHP a andrógenos más potentes, como Dihidrotestosterona.

En resumen, se han sugerido varias hipótesis al respecto:

- a) La aromatización hipotalámica del exceso de androstenediona de origen adrenal podría interferir con la secreción de la hormona liberadora de LH.
- b) El exceso de progesterona adrenal podría actuar al mantenerse constante inhibiendo el ciclo normal o podría antagonizar los efectos de los estrógenos.
- c) Las progestinas elevadas o los esteroides sexuales pueden inducir función anormal del ovario por programación hipotalámica en las etapas tempranas del desarrollo.
- d) El exceso de andrógenos podría dañar directamente los ovarios.
- e) El tejido adrenal residual podría desplazar el parénquima gonadal normal.

Entre los 5 y 8 años de edad, hay un aumento de tamaño de la zona reticular, correlacionándose con un aumento de la concentración sérica de DHEA-S y un aumento de la tasa de crecimiento lineal; este proceso llamado **adrenarquia**, ocurre independientemente de los cambios en la producción de ACTH, cortisol o aldosterona; aun no se ha identificado el factor que estimula la producción de andrógenos adrenales. La adrenarca prematura con leve elevación de DHEA-S y 17 OHP muy elevada es la manifestación de la forma no clásica de HSC no tratada, que se suprime con la administración de glucocorticoides que suprimen la función adrenal.

FENOTIPO	PERDEDORA DE SAL		VIRILIZANTE SIMPLE		NO CLASICA	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas
Edad al diagnóstico	RN-6m	RN-1m	2-4ª	RN-2ª	Niño-adulto	Niño-adulto
Genitales	Normal	Ambiguos	Normal	Ambiguos	normal	+/- ↑clítoris
Aldosterona	↓		Normal		Normal	
Renina	↑		Puede estar ↑		Normal	
Cortisol	↓		↓		Normal	
17-OHP	>20,000 ng/dl		>10,000-20,000 ng/dl		1,500-10,000 ng/dl (estimulada por ACTH)	
Testosterona	↑prepuberal	↑	↑prepuberal	↑	Variable, ↑solo en Pubertad	Variable, ↑
Tratamiento	Glucocorticoides + mineralocorticoides (+ sodio)		Glucocorticoides (+ mineralocorticoides)		Glucocorticoides, si esta sintomático	
Crecimiento somático	-2,-3 DS, obeso		-1, -2 DS		¿?-1 DS	
Incidencia	1/20,000		1/60,000		1/1000	
Mutaciones típicas	Delección Conversión grande nt656g (intron 2g) G110Δ8nt I236N/V237E/M239K Q318X R356W		I172N nt656g		V281L P30L	
% Actividad enzimática	0		1		20-50	

White P C; Speiser P W; Congenital Adrenal Hyperplasia for 21-hydroxylase deficiency; Endocrine Reviews 2000; 21(3): 245-291.

5. CARACTERISTICAS CLINICAS

La característica principal de esta patología es la producción excesiva de andrógenos.

En la forma clásica, la virilización de pacientes femeninos varía de ditoromegalia con o sin fusión parcial de los pliegues labioescrotales hasta la apariencia de una uretra peneana; para distinguir el sexo supuesto se debe considerar la ausencia de testículos y la presencia de útero y ovarios normales.

En la exploración física debe identificarse el meato uretral y realizar palpación cuidadosa en busca de gónadas en el canal inguinal, labios o escroto. Todo paciente con trastorno de la diferenciación sexual debe referirse a un tercer nivel de atención médica.

En el caso de pacientes masculinos, los genitales externos no se afectan o solo presentan una discreta elongación del pene. Los genitales pueden seguir virilizándose en el periodo postnatal.

En recién nacidos de ambos sexos, el aumento en los niveles de ACTH favorece el incremento en la secreción de α -MSH (Hormona estimulante de los melanocitos), estimulando los receptores de la piel estimulando la hiperpigmentación evidente en áreas específicas, sobre todo genitales y pezones.

En la forma clásica de HSC, aproximadamente 75% de los pacientes tienen deficiencia de aldosterona manifestándose como crisis súbita de pérdida salina y crisis adrenal aguda en las primeras semanas posteriores al nacimiento. Estos pacientes presentan aumento de la demanda de alimentación, posiblemente debido a deshidratación o pérdida de sal. Las características clínicas típicas de crisis adrenal aguda son:

- Succión débil.
- Falta de incremento ponderal.
- Disminución de la actividad o fatiga.
- Alteración del sensorio.
- Sequedad de la mucosa.
- Dolor abdominal.
- Vómito.
- Deshidratación.
- Hipotermia.
- Hipotensión arterial.

Los hallazgos de laboratorio típicos son:

- Hiponatremia.
- Hipercalemia.
- Hipoglucemia.
- Acidosis metabólica.

- Actividad de Renina plasmática elevada.
- Elevación de 17 hidroxiprogesterona.

En la forma no clásica de HSC, el déficit de 21 α hidroxilasa es parcial, por lo que los síntomas de la enfermedad son leves: no hay ambigüedad de genitales y las manifestaciones de hiperandrogenismo se manifiestan posteriormente tanto en hombres como mujeres:

Las características comunes del hiperandrogenismo inducen la Aparición precoz del vello axilar y púbico, acné e inicio de la actividad apócrina, aceleración del crecimiento manifestándose con fenotipo masculino y talla alta durante la infancia; sin embargo, la talla final se compromete debido al cierre prematuro de las epífisis óseas.

Nacen asintomáticos, en el caso de las niñas pueden presentar adrenarquia prematura antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños (desarrollo de vello púbico, axilar y/o aumento de la actividad apócrina), acné, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea con talla alta inicial con cierre epifisiario prematuro resultando en talla baja en la adultez; en la exploración genital puede manifestarse clítoromegalia sin ambigüedad de genitales en niñas y alargamiento del pene con testículos prepuberales en niños.

En la etapa adulta predominan los síntomas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia con patrón androide, cambios de la voz) con irregularidades menstruales (amenorrea primaria o secundaria, oligomenorrea), anovulación crónica e infertilidad, en este último caso, probablemente se deba a que los niveles persistentemente elevados de progesterona durante la fase folicular pueden interferir con la calidad del moco cervical, impidiendo la penetración del espermatozoide. Además, los niveles elevados de 17-OHP o P4 durante la fase folicular del ciclo menstrual pueden resultar en maduración endometrial inadecuada y dificultad para la implantación de embrión.

Durante la etapa temprana de la embriogénesis, las células destinadas a producir esteroides de la corteza adrenal y gónadas se diferencian de las regiones vecinas en el epitelio celómico, algunos precursores adrenales pueden migrar (en escroto) y responder al estímulo de ACTH pudiendo desarrollar tumores de restos adrenales-testiculares; se han reportado casos esporádicos de tumores adrenales y mielolipomas adrenales^{14,20,22}. La fertilidad masculina también puede disminuirse con el sobretratamiento de glucocorticoides y/o hipogonadismo hipogonadotrópico debido al pobre control hormonal con aumento de los andrógenos adrenales resultando en un retrocontrol negativo sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada mediante la aromatización a estrógenos, en estos casos la inhibina B es el mejor marcador de la función testicular.

6. ESTUDIOS DE LABORATORIO

La alteración bioquímica más característica de la deficiencia de 21- α hidroxilasa es la elevación de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), el principal sustrato de esta enzima. Con niveles séricos mayores de 10,000 ng/dl, aunque algunos pacientes pueden tener valores iniciales más bajos sobre todo si se toman en el primer día de vida²³.

Las técnicas de laboratorio utilizadas para medir 17-hidroxiprogesterona, el principal sustrato de la 21 α hidroxilasa, incluyen: Radioinmunoanálisis (RIA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (EIA) y fluoroinmunoensayo (FIA); la presencia de esteroides con reacción cruzada de origen adrenal pueden alterar la interpretación de los niveles de 17-OHP en niños pretérmino y de término, lo cual ha mejorado con el uso de espectrometría de masas en tándem (MS) ligada a cromatografía líquida (LC). La sensibilidad y especificidad de esta técnica puede ser aplicable a las determinaciones de 17-OHP en el tamiz neonatal, pero también en muestras séricas de niños, adolescentes y adultos.²¹

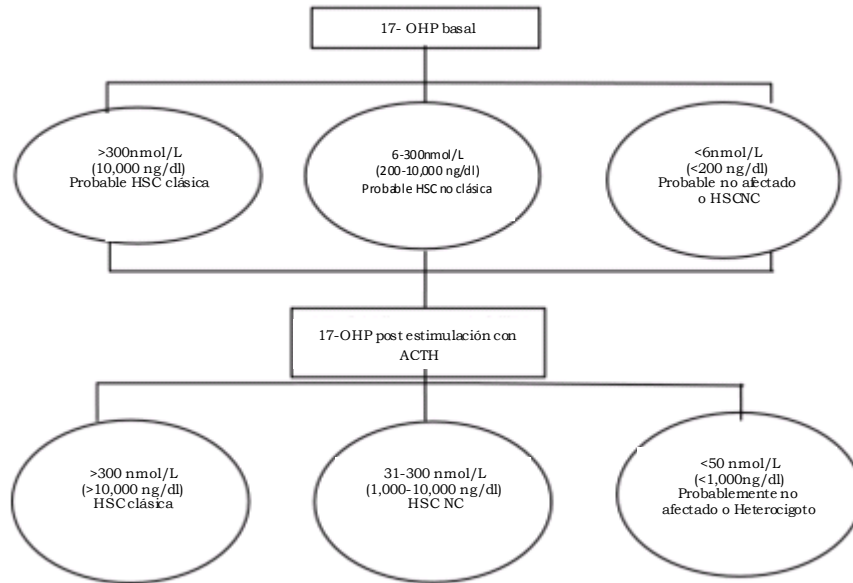
Otros esteroides que se encuentran elevados son: 21-deoxicortisol, androstenediona y testosterona.

Para evaluar la función adrenal y diferenciar entre los distintos defectos enzimáticos, la prueba de oro es la estimulación con ACTH:

Para diferenciar la deficiencia de 21 α hidroxilasa de otras formas de HSC, se requiere comparar las características clínicas y tomar un perfil adrenal completo comparando la tasa de precursores/productos después de la prueba de estimulación de ACTH²³. Determinación basal de 17 hidroxiprogesterona previo a la administración de 0.25 mg de cosintropina [250 μ g/m²](ACTH sintética), lo cual maximiza la producción adrenal. El perfil adrenal completo incluye: 17-Hidroxiprogesterona (17-OHP), cortisol, desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrostenediona (DHEA) y androstenediona; los cuales deben tomarse 60 minutos posteriores a la administración de ACTH. Se considera positiva cuando los niveles de 17 hidroxiprogesterona superan los 15 ng/ml (1500 ng/dl). Un valor de corte menor podría sobreestimar el diagnóstico de HSC no clásica.¹⁸

Los diferentes variantes de HSC debido a deficiencia de 21 α hidroxilasa pueden determinarse al obtener 17 hidroxiprogesterona basal y estimulada. En mujeres adultas con HSC no clásica debe medirse los niveles de 17 hidroxiprogesterona en la mañana en la fase folicular del ciclo menstrual (17 OHP > 200 ng/dl, sensibilidad 100%)²¹, seguido de una prueba de estimulación con ACTH [esencial para el diagnóstico de HSC no clásica, valor de corte de 17 OHP \geq 1000 ng/dl¹⁴].

Los portadores heterocigotos con un alelo mutante tienen niveles ligeramente elevados de 17 OHP después de la estimulación con ACTH, pero sobrepasan sustancialmente los valores de individuos no afectados, el rango de 17 OHP varía de 200-1,000 ng/dl.



Diagnostico de HSC después de la infancia. (Speiser W, P; Azziz R; Baskin S, L; Ghizzoni, L; et al; Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrin e Society Clínica Practice Guideline; J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(9): 4133-4160).

Valores elevados de la actividad de renina plasmática, particularmente la tasa renina/aldosterona, es un marcador importante para determinar defecto de la síntesis de mineralocorticoides y puede diferenciar las formas perdedoras de sal de las virilizantes simples en neonatos.

Pruebas adicionales para la evaluación del paciente con genitales ambiguos incluye cariotipo (para determinar el sexo cromosómico) y Ultrasonido pélvico y abdominal en busca de genitales internos.

En el caso de las pruebas genéticas, existe una gran limitación ya que el análisis molecular puede ser confundido por la complejidad del loci *CYP21A2-CYP21A1P*. Pueden ocurrir múltiples mutaciones en un alelo, así que la identificación de dos mutaciones no siempre significa HSC ya que pueden ocurrir dos mutaciones en el mismo alelo (*cis*). Además, la mayoría de los paneles comerciales de tamizaje solo pueden detectar las 10 o 12 mutaciones más comunes, pero no todas las que existen. La inclusión de una muestra de DNA de al menos un padre y/o un niño puede discriminar entre variantes entre el mismo (*cis*) o diferente (*trans*) alelo.²¹

7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen 5 mutaciones genéticas en la vía de síntesis del cortisol que causan Hiperplasia Suprarrenal congénita, 4 de ellas (*CYP21*, *CYP17*, *CYP11B1*, *HSD3B2*) codifican enzimas para la síntesis de esteroides adrenales y la *StAR* que codifica la proteína de transporte intracelular del colesterol.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA	21 Hidroxilasa	11 β hidroxilasa	Aldosterona sintetasa	17 α hidroxilasa	3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa	HSC lipoidea StAR
Incidencia	1:10,000-18,000	1:100,000	Rara	rara	Rara	Rara
Genes	<i>CYP21</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>CYP11B2</i>	<i>CYP17</i>	<i>HSD3B2</i>	<i>StAR</i>
Localizacion cromosómica	6p21.3	8q24.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	8p11.2
Mutaciones	<i>Clásica</i> 656 A/C-G (i2) G110 Δ 8nt (e3) Cluster (e6) Q318X (e8) R356W(e8) <i>Virilizante</i> 656A/C-G (i2) I172N (e4) R356W(e8) <i>Tardía</i> P30L (e1) 656 A/C-G (i2) V281L (e7)	W116X (e2) T318M (e5) R448H (e8)		W17X (e1) S106P (e2) E194 (e3)	A82T (e3) V248N (e4) Y253 (e4)	238 Δ A (e3) R193X (e5) Q258X (e7)
Genitales ambiguos	Si en niñas	Si en niñas	No	Si en niños	Si en niños	Si en niños
Crisis Adrenal	Si	Rara	Solo perdida salina	no	Si	Si (severa)
Glucocorticoides	↓	↓	Normal	↓	↓	↓
Mineralocorticoides	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Androgenos	↑	↑	normal	↓	↑ en niñas ↓ en niños	↓
Sodio	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Potasio	↑	↓	↑	↓	↑	↑
Acidosis	+	± alcalosis	+	± alcalosis	+	+
Presion arterial	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Metabolito elevado	17-OHP	DOC, 11-Deoxicortisol	Corticosterona ±18hidroxi corticosterona	DOC, corticosterona	DHEA, 17-hidroxi pregnenolona	Ninguno

ANTAL, Z; Phing, z; Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis, Evaluation and Management; Pediatr Res Rev 2009, 30: e49-e57
Soriano G, I; Velazquez CP; M; Hiperplasia Suprarrenal Congénita; Pediatr Integr 2007; XI(7):601-610.

8. TAMIZAJE NEONATAL

El tamiz neonatal es una prueba de laboratorio practicada al recién nacido para detectar padecimientos de tipo congénito o metabólico.

Los criterios revisados en 2008 por la OMS, para determinar el tamizaje en pacientes portadores de una enfermedad son^{9,24}:

- El programa de tamiz debe responder a una necesidad reconocida.
- Los objetivos del tamiz se deben definir al principio.
- Debe hacer una población blanco definida.
- Debe haber evidencia científica de la eficacia del programa de tamiz.
- El programa debe integrar la educación, el proceso analítico, los servicios clínicos y la gerencia.
- Debe existir garantía de la calidad del programa, con los mecanismos adecuados para reducir al mínimo los riesgos potenciales del tamiz.
- El programa debe asegurar el consentimiento informado, la confidencialidad y el respeto a la autonomía.
- El programa debe promover la equidad y el acceso a la prueba para toda la población blanco.
- La evaluación del programa se debe planear desde el principio.
- Los beneficios totales del tamiz deben compensar las molestias y los daños.

El tamizaje para HSC se inicio en 1977 en Alaska y Canadá por Pang et al, actualmente se han tamizado más de 30 millones de recién nacidos. Los objetivos principales son:

- Anticipar la aparición de una posible crisis adrenal severa y potencialmente letal y la morbimortalidad derivada de la misma.

- Realizar el diagnóstico oportuno para evitar la incorrecta asignación de sexo en niñas afectadas con trastorno de la diferenciación de genitales externos.

Los programas de detección neonatal de HSC se desarrollaron principalmente para detectar recién nacidos masculinos con variante clásica de déficit de 21 α hidroxilasa y en el caso de recién nacidos femeninos con virilización severa. Hasta el 2009, 50 estados de EUA, 16 países cuentan con programas de detección neonatal y 13 países con programas piloto locales.^{7,12}

En México, el tamiz neonatal se realiza desde 1974, con un periodo de suspensión transitorio y reiniciándose siendo obligatoria desde 1988 e institucionalizándose como Norma Oficial Mexicana en 1995 y en 2001 se establece como recomendación en busca de errores innatos del metabolismo (Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993: "Atención a la mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para la prestación del Servicio"; Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002: "Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento")^{26,27,28}.

A partir de 2005, se amplió la detección de enfermedades metabólicas congénitas incluyendo Hiperplasia Adrenal congénita, Fenilcetonuria y Deficiencia de Biotinidasa³⁴. Se indujo en el panel de muestras sanguínea en papel filtro, utilizado para determinar otras patologías como hipotiroidismo congénito, homocistinuria, fibrosis quística, enfermedad de orina de jarabe de arce y galactosemia [tablas de Guthrie].

México fue el primer país emergente en el que se empezó a realizar el tamiz metabólico ampliado a partir de julio de 1998³⁰. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2012 reporta que el tamiz neonatal se practica en el 90.2% de los nacimientos, referido por entrevistas a los padres ya que no existe un registro oficial; aunque la misma encuesta reporta que en Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Michoacán y Puebla, donde 27.9, 15.1, 14.9, 14.3 y 13.5% de los niños menores de 1 año, no se les realizó Tamiz neonatal³². Se inicio el programa piloto en enero 2012 en los estados de Nuevo León y Jalisco.

Para la prueba de tamiz neonatal de HSC existen 3 técnicas fundamentales: Radioinmunoensayo, Inmunoensayo por Enzimas (ELISA), Fluoroinmunoensayo; estas técnicas determinan la concentración de 17 hidroxiprogesterona en papel filtro en una muestra de sangre obtenida por punción del talón; los niveles de 17 Hidroxiprogesterona es sobreestimada en niños con peso menor a 1500g, independientemente de la técnica, el punto de corte dependerá de la técnica utilizada.

El punto de referencia para considerar un resultado positivo del negativo se ha establecido como el nivel que se encuentra por arriba del percentil 99 para la media del valor d los recién nacidos sanos establecidos por el método de medición.

En las diferentes instituciones de Salud de nuestro país existe variabilidad de técnicas y enfermedades detectadas por tamizaje neonatal, las reportadas hasta 2008 son:

PANEL DE ENFERMEDADES QUE SE DETECTAN EN LAS INSTITUCIONES DE SALUD EN MEXICO, 2008					
	SSA	IMSS	ISSSTE	PEMEX	SEDENA
Hipotiroidismo congénito	X	X	X	X	X
Hiperplasia suprarrenal congénita		X		X	
Aminoacidopatías		X (fenilcetonuria, en algunas unidades)	X (fenilcetonuria, en algunas unidades)	X	
Acidemias orgánicas				X	
Defectos de oxidación de los ácidos grasos				X	
Galactosemia				X	
Hemoglobinopatías				X	
Deficiencia de biotinidasa		X		X	
Fibrosis quística				X	

Vela AM; Belmont ML; Ibarra G I; Fernández LC; Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México; Bol Med Hosp Infant Mex 2009 (66): 431-439.

METODOLOGIAS UTILIZADAS PARA REALIZAR TAMIZ NEONATAL POR INSTITUCION MEDICA EN MEXICO, 2008					
Técnicas utilizadas	SSA	IMSS	ISSSTE	PEMEX	SEDENA
ELISA o DELFIA	X			X	X
Microelisa		X	X		
Espectrometría de masas en tándem				X	
Electroforesis por isoelectroenfoque				X	

Vela AM; Belmont ML; Ibarra G I; Fernández LC; Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México; Bol Med Hosp Infant Mex 2009 (66): 431-439.

Distribución porcentual de niños afiliados al SMNG que les realizaron estudios al nacimiento por tipo de localidad y lugar de realización del estudio según tipo de estudio 2009 CUADRO 23

Tipo de localidad y lugar de realización del estudio	Estudio	
	Diagnóstico de malformación congénita	Prueba Tamiz
Estados Unidos Mexicanos	100.00	100.00
Centros de salud SSA/IMSS Oportunidades	75.97	86.66
Instituciones de seguridad social	6.82	6.01
Servicios médicos privados	13.95	4.73
Otros	3.26	2.70
Urbano	100.00	100.00
Centros de salud SSA/IMSS Oportunidades	75.05	84.66
Instituciones de seguridad social	7.53	6.81
Servicios médicos privados	14.78	5.47
Otros	2.64	3.06
Rural	100.00	100.00
Centros de salud SSA/IMSS Oportunidades	79.66	91.75
Instituciones de seguridad social	3.99	3.83
Servicios médicos privados	10.59	2.72
Otros	5.76	1.70

Nota: El valor que aparece en las celdas sombreadas, debe ser utilizado con cuidado, esto debido a que el tamaño de muestra es insuficiente para esas celdas y los valores obtenidos no tienen la precisión estadística deseada; sin embargo, se presentan porque son importantes para tener un indicio del comportamiento del fenómeno.

Encuesta Sobre el Seguro Médico Para Una Nueva Generación 2009, Plan de tabulados básicos. Instituto Nacional de Estadística y Geografía; Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El Lineamiento Técnico para la Detección, Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo, publicado por la Secretaria de Salud en 2010, unifica los criterios del un grupo de expertos de diversas disciplinas medicas para utilizarse como guía básica en el abordaje diagnostico-terapéutico en el seguimiento de casos de enfermedades detectadas por medio del tamiz neonatal en las diferentes unidades del Sistema Nacional de Salud en México²⁹.

Técnica para la toma de muestra y manejo de sangre extraída del cordón umbilical³⁴.

Material y equipo:

- Dos pinzas Rochester
- Una jeringa hipodérmica desechable de 1 ml con aguja desmontable calibre 22x3
- Guantes quirúrgicos
- Cinta o liga para el cordón umbilical
- Tarjeta de papel filtro específico para recolectar sangre
- Hoja de identificación

Es importante no tocar los círculos donde se colocan las gotas de sangre, antes y después de tomar la muestra, ya que puede alterarse el resultado del análisis de la muestra.

Recomendaciones generales

Solicitar al médico que atiende el parto, que en la porción del cordón umbilical adherido al niño, deje una longitud de 20 a 25 cm al cortarlo y separarlo de la porción placentaria. La muestra deberá obtenerse durante los primeros 30 minutos después del nacimiento.

Descripción

a) El médico o la enfermera responsable de dar los cuidados inmediatos, recibe al recién nacido, lo pone en la mesa pediátrica de la sala de expulsión o quirófano y procede a ligar y cortar el cordón umbilical.

b) Enseguida se debe formar un asa con el cordón, pinzándolo nuevamente, de tres a cinco centímetros por arriba de la ligadura. Hecho este procedimiento, cortar el cordón entre la ligadura y la porción pinzada

c) La porción reseca del cordón debe quedar de la siguiente manera:

- Tomar la jeringa estéril de 1 ml con aguja calibre 22x32 desmontable y localizar una vena en la parte media del cordón umbilical, es recomendable utilizar una gasa en el momento de tomar la muestra para fijar el cordón umbilical.

- Extraer de 0.5 a 1 ml de sangre, desmontar la aguja y desecharla. Utilizar las medidas de protección universal para evitar riesgos de accidentes en el personal que participa en este procedimiento.

- Tomar la jeringa empuñada con una mano, palma hacia arriba y pulgar en el émbolo. El dedo meñique y anular deben sujetar el cuerpo de la misma y el dedo medio e índice el émbolo. Con la otra mano acercar el papel filtro a la jeringa hasta que ésta última quede sobre los círculos, a una distancia aproximada de 3 cm, ejercer ligera presión con el pulgar y depositar una gota en cada círculo. En el momento de depositar las gotas de sangre, la tarjeta de papel filtro deberá estar colocada en forma horizontal. Observar que las gotas de sangre impregnen la parte posterior de

la tarjeta de papel filtro (más de 0.5 cm).

- Después de haber llenado todos los círculos, deje que las muestras se sequen a temperatura ambiente por tres horas; no deben calentarse, amontonarse o permitir que toquen otras superficies durante el proceso de secado, ya que pueden contaminarse y alterar el resultado.
- La persona que tome la muestra, validará en ese momento la calidad de la misma.

Los lineamientos actuales para definir el sitio ideal de punción del talón se basan en un estudio de Blumenfeld et al., en el que recomienda que las muestras capilares se tomen de las áreas laterales de la superficie plantar del talón, para evitar lesionar al hueso calcáneo³⁵.

Se requieren conocer varias características importantes del tamiz neonatal:

Material

- **Papel Filtro.** Existen varios tipos de papel filtro disponibles acreditados por organismos internacionales, por lo que la elección está sujeta a los trámites administrativos de cada país, en México se utiliza el tipo Whatman 903 (antes llamado Schleicher & Schuell 903)³⁵. Debe 100% de algodón puro de calidad controlada para absorción (peso básico 185g/m²; grosor 0.545 mm, absorción de agua 4.7 ml/100 cm², cenizas 0.06%, densímetro 3.0 seg, y superficie medio suave).
- **Ficha de identificación.**

- **Lancetas.** Se recomienda el uso de lancetas automáticas especialmente diseñadas para tamiz neonatal que hacen pequeñas incisiones de 1.0 mm de profundidad por 2.5 mm de largo³⁵.
- **Técnica de toma de la muestra:** debe tomarse muestras de sangre del talón entre las 72 horas tras el nacimiento y los 5 días de vida.

Las recomendaciones de Blumenfeld son: 1) la punción debe hacerse en la porción más lateral de la superficie plantar del talón; 2) no debe exceder de 2.4 mm de profundidad en niños de término y 2.0 mm en niños prematuros; 3) no debe hacerse en la curvatura posterior del talón; 4) no debe hacerse en sitios previamente puncionados, ya que se consideran potencialmente infectados³⁵.

Se realiza de la siguiente manera: inmovilizar el pie, hacer dos líneas imaginarias: una que va desde la mitad del primer dedo hacia el talón y otra que va del pliegue interdigital del cuarto o quinto dedo hacia el talón, se punciona en las áreas externas a estas líneas que contienen numerosos capilares y se evita lesionar el hueso calcáneo. Limpiar el área con algodón impregnado de alcohol e introducir la punta de la lanceta en un movimiento rápido en dirección casi perpendicular a la superficie del pie. Las gotas de sangre deben ser grandes, que llenen el círculo completo y que impregnen la cara posterior de la tarjeta de papel filtro, evitar que toque la piel del niño. Se deben llenar todos los círculos de la tarjeta, dejar secar la muestra en papel filtro por 3 horas a temperatura ambiente en posición horizontal, lejos de una fuente de calor, no tocar los círculos que contienen sangre y guardar la muestra con ficha de identificación en un lugar fresco envuelta en papel dentro de una bolsa de plástico con un sobre desecante hasta que se envíe al laboratorio.

La muestra seca a temperatura ambiente es estable durante 1 semana, si se mantiene en refrigeración con temperatura de 2 a 8°C la estabilidad se mantiene por 30 días.

El análisis de las muestras de sangre con la técnica ELISA [Ensayo UMELISA 17 Hidroxiprogesterona NEONATAL (para la determinación cuantitativa de 17 hidroxiprogesterona en Sangre seca sobre papel de filtro)], tiene una sensibilidad y especificidad mayor a 95%, por lo que los resultados permiten identificar:

1. **Caso probable.** Cuando los niveles de 17 hidroxiprogesterona es muestras de sangre de talón es igual o mayor a 20 ng/ml (SSA).
2. **Negativo.** Cuando los valores de 17 hidroxiprogesterona en muestras de sangre sean menores a 20 ng/ml (SSA).

Se recomienda utilizar el protocolo de 2 muestras: inmunoensayo inicial y, en caso de reporte positivo, evaluación posterior con cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem.¹⁴ Si para tener una sensibilidad alta en la detección, los valores de corte de 17 OHP son bajos, de forma que 0.3-0.5% de los tamices se reportan positivos, con especificidad del 2%.

Los niños pretérmino, con peso bajo, gravemente enfermos o bajo algún tipo de estrés tienen típicamente valores de 17 OHP más elevados aun corrigiéndose con el peso al nacimiento, el cual se debe obtener después de 48 horas del nacimiento para minimizar los resultados falsos positivos, mediante la utilización de inmunoensayo de fluorescencia de lantánido aumentada por disociación (DELFI[®], dissociation-enhanced, lanthanide fluorescence immunoassay, Wallac Oy Corporation, Turku, Finland, [ensayo fluorométrico cuantitativo], que reemplazo a Radioinmunoensayo, inmunoensayo ligado a enzimas). La especificidad de esta prueba es del 2%, con falsos positivos del 98%.

Varios factores limitan la exactitud de estas pruebas^{7,14}:

1. Los niveles de 17-hidroxiprogesterona son normalmente altos al nacimiento y disminuyen rápidamente durante los primeros días postnatales; de esta forma, la exactitud es pobre en los primeros 2 días.
2. Las niñas tienen valores séricos más bajos de 17-hidroxiprogesterona que los niños, lo cual disminuye ligeramente la sensibilidad de esta prueba en niñas.
3. Los niños prematuros, enfermos o estresados tienden a tener niveles más altos de 17-hidroxiprogesterona, que los bebés sanos y de término; estos pacientes pretérmino reportan muchos resultados falsos positivos a menos que se utilice los valores más altos.
4. No existen estándares universalmente aceptados para estratificar los niveles de 17-hidroxiprogesterona en recién nacidos; sin embargo, los laboratorios usan una serie de valores ajustados al peso al nacimiento. La especificidad del tamizaje neonatal puede mejorar mediante la estratificación de los resultados correlacionándolo con la edad gestacional y mediante la extracción orgánica para remover sustancias que ocasionan reacción cruzada, como los esteroides sulfatados (compuestos 15β hidroxilados, generados por las bacterias intestinales y que se reabsorben mediante la circulación enterohepática)²³.

En los Países Bajos, al utilizar el criterio de 17-hidroxiprogesterona ajustada a la edad gestacional el valor predictivo positivo del tamizaje de Hiperplasia Suprarrenal Congénita mejoró de 4.5% al 16%. El valor de corte en diversas regiones varía según el peso (Wisconsin: 17 OHP > 165 ng/ml

en niños menores de 1,300g y 40 ng/ml en mayores de 2,200 g; Texas: 17 Hidroxiprogesterona 40 y 65 ng/ml en pacientes con peso menor o mayor de 2500g)^{14,23}.

5. El perfil esteroideo de los pacientes pretérmino sugiere que existe una deficiencia funcional de varias enzimas involucradas en la esteroidogénesis adrenal, con un nadir a las 29 semanas de gestación. Algunos inmunoensayos detectan reacción cruzada con otros esteroides, como 17-hidroxipregnenolona sulfato y componentes 15 β hidroxilados.
6. La administración de esteroides antenatales a mujeres con riesgo de parto pretérmino, podría disminuir los niveles de 17-hidroxiprogesterona e incrementar la probabilidad de reportes falsos negativos en el tamizaje, por lo que se recomienda tomar esta muestra varios días después del nacimiento y sin eventos de estrés asociado¹¹.
7. El tamizaje identifica a muy pocos bebés con Hiperplasia suprarrenal congénita de déficit enzimáticos leves: no clásica o virilizante simple (1:130,000 Recién nacido vivos, con la incidencia real en 1:2000 RNV)¹¹.

Para mantener la sensibilidad elevada del tamizaje para Hiperplasia Suprarrenal Congénita, se utilizan valores de corte de 17-hidroxiprogesterona bajos, lo cual da un valor predictivo positivo del 1%, considerando la incidencia rara de la enfermedad clásica (sensibilidad 98.9%, especificidad 99.6%, valor predictivo positivo: 1.07%, valor predictivo negativo: 100%); es decir, de 100 recién nacidos tamizados, solo 1 tiene un reporte positivo¹⁴. Sin embargo, para aumentar el valor predictivo positivo se requeriría aumentar los valores de 17-hidroxiprogesterona en la prueba de detección, lo cual disminuiría la sensibilidad para detectar casos de Hiperplasia Suprarrenal congénita virilizante simple y no clásica.

Para mejorar el valor predictivo positivo, se debe considerar realizar una segunda prueba de tamizaje mediante el análisis bioquímico directo de los niveles de esteroides por cromatografía líquida y en espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). La medición de las tasas de esteroides (17 hidroxiprogesterona y androstenediona/cortisol) mejora la especificidad de esta prueba. La androstenediona, sin embargo, no es un sustrato potencial para 21- α -hidroxilasa, así que el segmento C₂₀₋₂₁ es removido por la actividad de la 17,20 liasa. Por otro lado, el 21-deoxicortisol (producido por la 11- β hidroxilación de 17 hidroxiprogesterona) no es secretado en grandes cantidades en niños pretérmino, así que los niveles elevados de este esteroide son altamente específicos de deficiencia de 21 α hidroxilasa. Por lo que es posible considerar la tasa de 17 hidroxiprogesterona y 21-deoxycortisol en relación al cortisol basal para determinar con mayor sensibilidad los casos positivos, esto aumenta el valor predictivo positivo 30-100%, disminuyendo la tasa de falsos positivos a 0.73%¹².

Se prefiere ajustar los valores con corte de 17 OHP a la edad gestacional que al peso, lo cual mejora el valor predictivo positivo. En pacientes que fueron sometidos a la administración de esteroides antenatales (para la maduración pulmonar en embarazos con riesgo de prematuridad), se recomienda tomar la muestra de tamiz después de los 7 días de vida.¹⁴

Se sospecha en recién nacidos a término si la 17 OHP es mayor a 30 nmol/L (10 ng/ml) y se consideran patológicos valores mayores a 60 nmol/L (20 ng/ml). Cuando los valores se encuentran entre 10 y 20 ng/ml se debe repetir la muestra obtenida del talón o de sangre venosa periférica; en caso de persistir mayor de 20 ng/ml se debe remitir al paciente a un centro hospitalario para confirmar el diagnóstico mediante la determinación sérica de 17 OHP. Los niños pretérmino tienen valores más elevados de 17 OHP por lo que se deben relacionar con la edad y el peso al nacimiento. El nivel de 17 OHP no siempre se correlaciona con la severidad clínica de la enfermedad. El uso del valor de corte 30 ng/ml ha reportado una sensibilidad del 100% en la forma clásica perdedora de sal y 70% en la forma virilizante simple.¹⁵

Basada en el peso al nacer: Cuantificación plasmática de 17-hdroxiprogesterona ³⁰ :	
> 3,000 g	< 17.3 ng/ml de sangre
2,500-3,000 g	< 22.7 ng/ml
1,500-2,500 g	< 27.3 ng/ml
< 1,500 g	< 45.5 ng/ml
SEGUNDA PRUEBA:	
Para todos los pesos	< 15 ng/dl

PESO AL NACER (g)	Días de vida	17 OHP (nmol/L) NORMAL	17 OHP (nmol/L) ELEVADO POSIBLE HSC	17 OHP (nmol/L) Marcadamente elevado, probable HSC
< 1,000	0-19	< 200	200-300	>300
	20-29	< 100	100-200	>200
	30-59	< 60	60-150	>150
	≥60	< 30	30-90	>90
1,000-1,500	0-3	< 150	150-200	>200
	4-13	< 120	120-200	>200
	14-19	< 80	80-200	>200
	20-29	< 60	60-200	>200
	30-59	< 40	40-125	>125
	≥60	< 30	30-90	>90
1,500-2,000	0-3	<80	80-150	>150
	4-13	<60	60-150	>150
	14-29	<40	40-150	>150
	≥30	<30	30-90	>90
2,000-2,500	0-1	<60	≥ 60	>130
	2-3	<50	50-125	>125
	4-13	<40	40-125	>125
	≥14	<30	30-90	>90
≥2.500	0-1	<60	≥0	>90
	2-3	<40	40-90	>90
	≥4	<30	30-90	>90

Para convertir nmol/L en µg/L multiplicar por 0.33

Soriano G, I; Velazquez CP; M; Hiperplasia Suprarrenal Congénita; Pediatr Integral 2007; XI(7):601-610.

Olgemöller, B; Roscher AA; Liebl, R; Fingerhut R; Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Adjustment of 17-Hydroxyprogesterone Cut-Off Values of Both Age and Birth Weight Markedly Improves the Predictive value; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 88 (12): 5790-5794.

Peso (gramos)	17 OHP (ng/ml)	Resultados
< 1500	<110 110-149 ≥150	Normal Limítrofe Alto riesgo
1500-2499	<50 50-74 ≥75	Normal Limítrofe Alto riesgo
≥2500	<35 35-74 ≥75	Normal Limitrofe Alto riesgo

The Kansas Screening Laboratory, October 19th, 2009

PUNTOS DE CORTE POR RADIOINMUNOENSAYO PARA 17 OHP EN CHILE				
PESO (Kg)	>2.5	1.5-2,5	<1.5	Todos
Punto de corte (ng/ml)	5.6-22.13	4.9-29.44	5.4-345.14	5.1-23.84
Edad gestacional	>36 SDG	33-36 SDG	<33 SDG	Todos
Punto de corte (ng/ml)	2.1-5,3	5.4-23.8	5.7-276.6	5.1-23.8

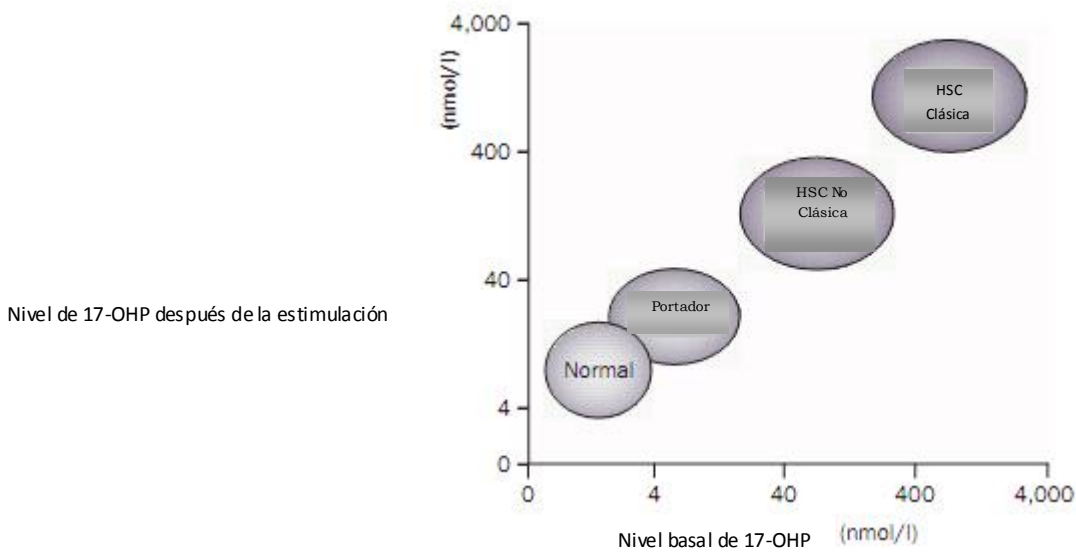
Lineamiento Técnico. Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo. Tamiz neonatal; Secretaría de Salud, 2010.

Los protocolos de seguimiento de resultados positivos varían; sin embargo, la conducta general es repetir la prueba en papel filtro y reevaluar con valores de electrolitos y 17 hidroxiprogesterona.

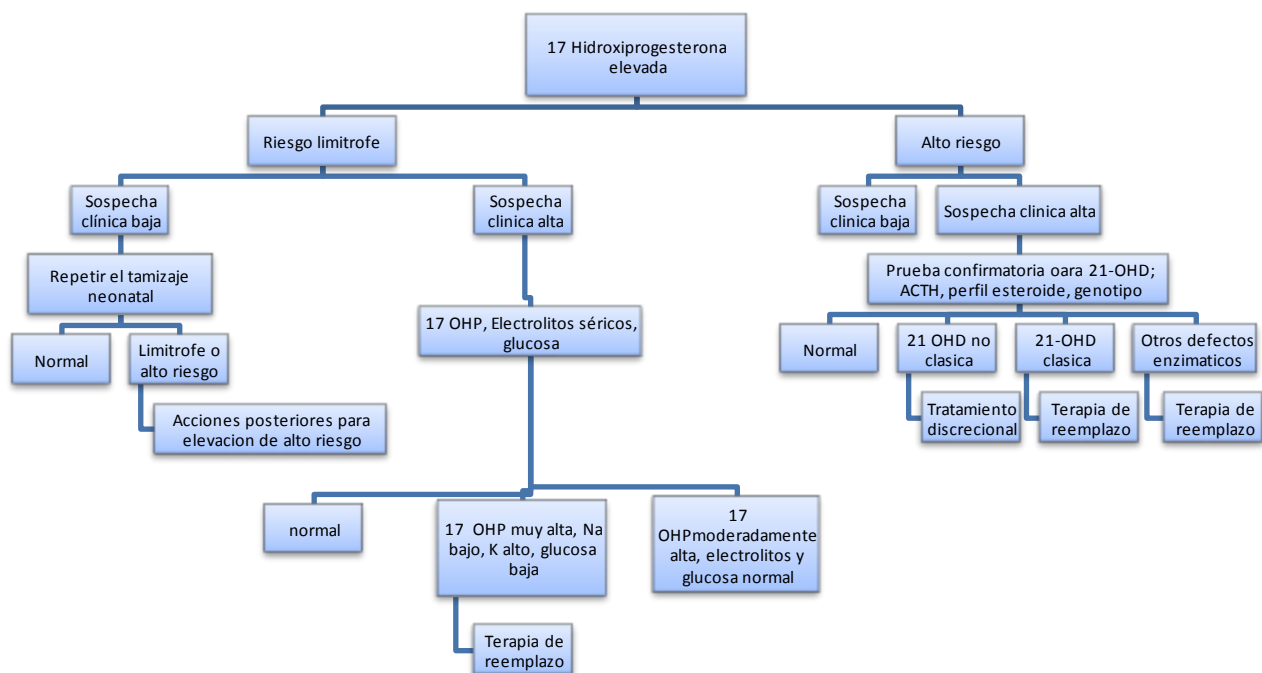
Si los niveles de 17-OHP continúan elevados en la segunda muestra, deben medirse los niveles séricos de electrolitos y 17-OHP, si éstos se reportan anormales debe referirse a un endocrinólogo pediatra.¹⁴

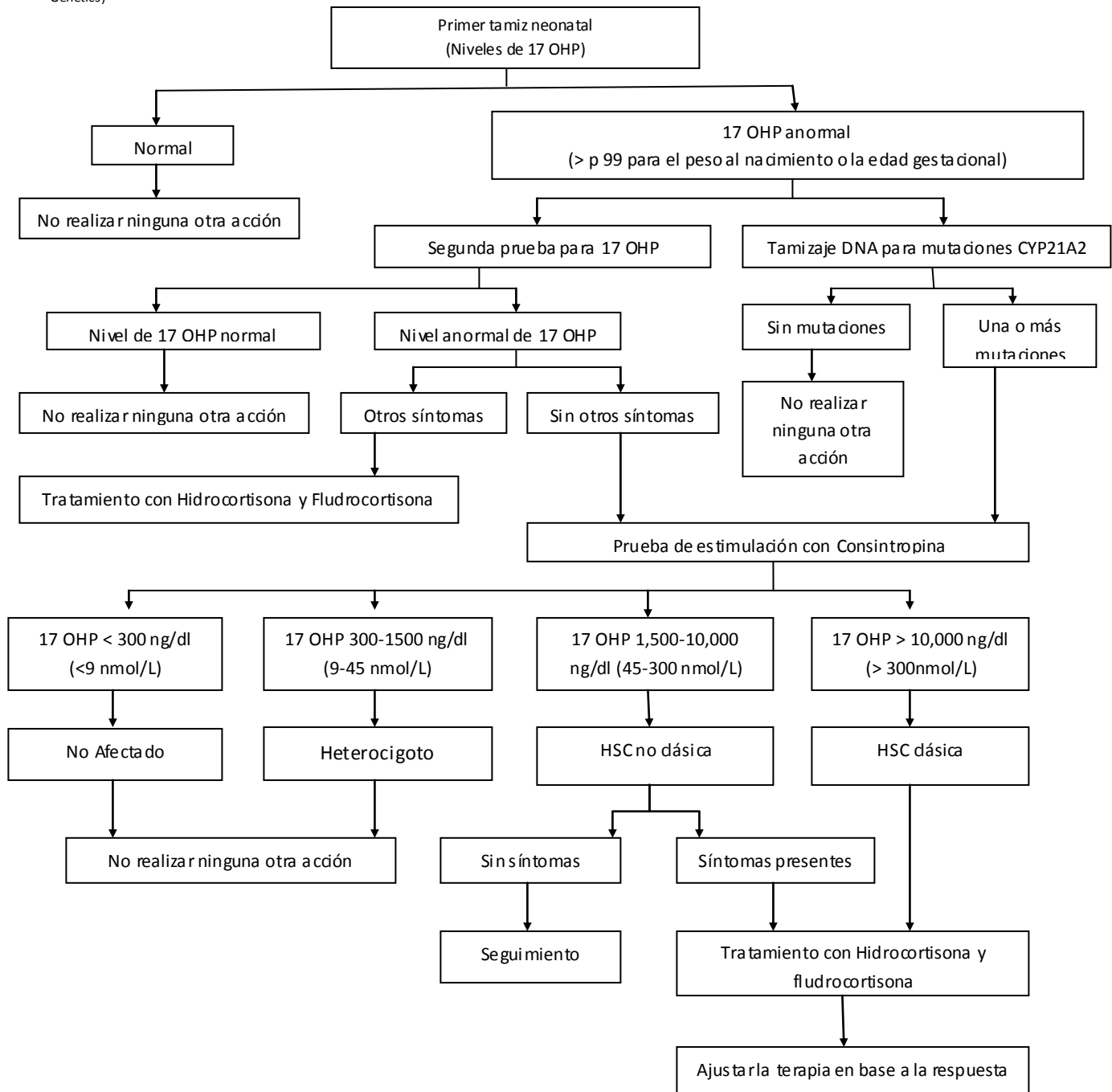
La prueba de oro para el diagnóstico de HSC es la estimulación con Cosintropina, la cual debe realizarse después de las 24 horas posteriores al nacimiento. Esta prueba utiliza una dosis de 0.125-0.25 mg de cosintropina, la cual estimula a la corteza adrenal. Debe considerarse que los niveles de 17 OHP pueden elevarse por otros defectos enzimáticos y para diferenciarlos se deben tomar muestras basales y a los 60

minutos posteriores a la aplicación del medicamento de 17 OHP, cortisol, deoxicorticosterona, 11-deoxicortisol y 17 hidroxipregnenolona y, al menos una medición de dehidroepiandrostenediona y androstenediona. La determinación de la tasa precursores/productos es particularmente útil para distinguir entre los diferentes defectos enzimáticos.¹⁴



Normograma para comparar los niveles de 17-OHP antes y 60 minutos después de un bolo intravenoso de cosintropina en individuos con y sin deficiencia de 21 α hidroxilasa. Observe que los valores de individuos normales y portadores heterocigotos de HSC se sobreponen. (White C, P; Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia; Nat. Rev. Endocrinol. 2009; 5, 490-498)





Algoritmo para el abordaje de pacientes con sospecha de hipoplasi suprarrenal congénita. (White C, P; Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia; Nat. Rev. Endocrinol. 2009; 5, 490-498)

Si existe hiponatremia e hipercalcemia, debe iniciarse el tratamiento indicado de sustitución hormonal hasta determinar el resultado definitivo de 17 OHP. En el caso de reportarse con electrolitos dentro de valores normales, debe darse seguimiento y vigilancia estrecha hasta el reporte de 17 OHP.

Si 17 OHP y los demás precursores esteroideos son anormales, debe referirse al endocrinólogo pediatra para realizar prueba de estimulación con cosintropina y perfil adrenal estimulado o pruebas genéticas adicionales.

El principal beneficio del uso de pruebas de tamizaje neonatal son el diagnóstico temprano y disminución de la morbi-mortalidad en el caso de la forma clásica de HSC, asignación incorrecta del sexo y los eventos de crisis adrenal.⁸ La tasa de mortalidad en niños con HSC variedad clásica no detectados por tamizaje varía del 4 al 10%.¹⁴

Al entregar los “Premios GEN 2010” de Investigación sobre Defectos al Nacimiento, en su XXII edición, el Secretario de Salud José Ángel Córdova Villalobos indicó que en México 5.7 millones de personas tienen alguna discapacidad física, sensorial o mental y de ellos, 924 mil son por defectos al nacimiento, por lo que se inició un programa piloto de tamiz metabólico ampliado en Nuevo León y Jalisco el 01 de junio 2011.

9. ANALISIS MOLECULAR DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE^{7,14}

El análisis molecular ha llegado a ser una herramienta útil para el diagnóstico de HSC: el gen CYP21 es altamente homólogo con el pseudogen CYP21P el cual está localizado en secuencias repetidas predisponiendo a desalineación durante la meiosis e intercambio de secuencias entre los genes mediante recombinación y conversión genética. Hay una relación clara entre fenotipo/genotipo, estableciendo las evaluaciones pronósticas basadas en la combinación de mutaciones subyacentes:

específicamente, un grupo de mutaciones completamente inactivas o nulas junto con la mutación I172N está asociada con virilización prenatal, mientras que las mutaciones P30L, V281L y P453S están asociadas con el fenotipo no clásico sin virilización genital prenatal.¹⁷

Las mutaciones de CYP21A2 pueden detectarse mediante extracción de DNA en muestras obtenidas para el tamizaje habitual, los métodos empleados son: ensayos de detección de Ligandos, reacción en cadena de polimerasa en tiempo real con secuencia completa y minisequenciación. Más del 90% de los alelos mutados involucra uno o más eventos de recombinación, de forma que si en la muestra no se detecta ninguna mutación puede presuponerse que más del 99% de los casos negativos son confiables. El valor predictivo positivo de esta prueba depende de la tasa de portadores de HSC clásica en la población.¹⁵

Sin embargo, existen múltiples razones por las que el análisis de DNA de una sola muestra no se utiliza en las pruebas de detección de HSC:

- Un individuo heterocigoto para una mutación conocida asociada a deficiencia clásica de 21 α hidroxilasa puede tener una mutación nueva en el otro alelo que podría no ser detectada.
- Los alelos que transmiten una mutación común en el intrón 2, pueden ser ampliados mediante métodos experimentales, lo cual resulta en portadores heterocigotos siendo previamente clasificados incorrectamente como homocigotos.
- Muchos alelos para HSC inducen más de una mutación deletérea, dependiendo del tamaño de la recombinación que genere cada uno, determinando si dos mutaciones se encuentran en diferentes alelos o en uno solo, es imposible determinarlo sin genotipificar al menos un padre.

La genotipificación continúa siendo un elemento costoso y tardado en comparación con el uso de LC-MS/MS, aunque podría considerarse como método de segundo muestreo para determinar casos de HSC.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección temprana de la HSC ha demostrado ser una estrategia costo-efectiva en los países que han implementado su estudio al comparar los gastos por complicación de la enfermedad no diagnosticada contra los costos de la prueba de tamiz neonatal, por lo que realizar el tamiz neonatal para la detección de hiperplasia suprarrenal congénita evitará muertes de origen no determinado en el/la recién nacido/a, permitiendo el inicio precoz del tratamiento de las alteraciones metabólicas concomitantes, evitar una incorrecta asignación de sexo, y la referencia oportuna para dar tratamiento multidisciplinario en los casos diagnosticados, con especial énfasis en los casos de niñas con virilización.

Hasta el momento, en México no existe información acerca de los factores perinatales que influyan sobre un resultado positivo en el tamiz neonatal para 17 hidroxiprogesterona.

IV. JUSTIFICACIÓN

Con este estudio, se pretende identificar los factores perinatales que influyen en los valores de 17 hidroxiprogesterona detectados mediante tamiz neonatal básico y establecer parámetros de vigilancia en la toma de la muestra de tamiz neonatal con la finalidad de evitar los resultados falsos positivos y dirigir la investigación clínica a los pacientes con altas probabilidades de manifestar descompensación aguda en los primeras semanas de vida.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar factores perinatales que pudieran modificar los valores de 17 hidroxiprogesterona en el tamiz neonatal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir si el sexo, el tipo de complicaciones asociadas al nacimiento, el peso y la edad gestacional se pueden asociar a alteración en los resultados de 17 hidroxiprogesterona reportados por tamiz neonatal básico realizado en el periodo postnatal.

VI. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Transversal, descriptivo.

POBLACION

Pacientes neonatos y lactantes de ambos sexos referidos a la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez del 01 de marzo 2012 al 31 de enero 2013, provenientes de Unidades Médicas de Salud de Primer y Segundo Nivel de Atención Médica de la Secretaría de Salud, por reporte de Tamiz neonatal alterado con sospecha de Hiperplasia Suprarrenal Congénita y valores de 17 hidroxiprogesterona mayores de 20 ng/ml.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos entre 21 días y 12 meses, referidos por Unidades Médicas de Primer y Segundo Nivel de Atención Médica con Reporte de 17 hidroxiprogesterona en tamiz neonatal básico igual o mayor a 20 ng/ml, que tengan segunda muestra de 17 hidroxiprogesterona procesada mediante la técnica de Cromatografía líquida /Espectrometría de masas en Tándem (LC-MS/MS).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Niños de cualquier edad, referidos por tamiz neonatal alterado en base a otras enfermedades metabólicas detectadas.

Niños con tamiz neonatal realizado por otras técnicas de laboratorio.

Niños que no acudieron a la segunda consulta de Endocrinología con Reporte de 17 hidroxiprogesterona.

VARIABLES:

Sexo.

Definición operacional: características fenotípicas que clasifican a las personas en hombres y mujeres.

Tipo de variables: nominal, dicotómica.

Edad.

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la inclusión del estudio.

Escala de Medición: Cuantitativa, continua.

Edad Gestacional.

Definición nominal: Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.

Definición operacional:

- Recién Nacido Pretérmino: Menos de 37 semanas de gestación al momento del parto.
- Recién Nacido de Término: Entre 38 a 40 semanas de gestación al momento del parto.
- Recién Nacido Postérmino: Más de 40 semanas de gestación al momento del parto.

Escala de Medición: Cuantitativa, continua.

Peso

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el peso en gramos del niño al momento del nacimiento.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Tipo de nacimiento.

Definición conceptual: Método obstétrico de resolución del embarazo.

Definición operacional:

- Vía vaginal: Obtención del producto a través del canal vaginal en el tercer trimestre del embarazo.
- Vía abdominal: Obtención del producto a través de la pared abdominal en el tercer trimestre del embarazo.

Escala de Medición: nominal, dicotómica.

Complicaciones al nacimiento

Definición conceptual: Situación que agrava y alarga el curso de una enfermedad.

Definición operacional:

- Asfixia perinatal: Condición clínica que surge del suministro deficiente de oxígeno en el periodo perinatal inmediato.
- Sepsis neonatal: Condición potencialmente mortal que se caracteriza por infección severa en el periodo perinatal.
- Síndrome de Dificultad Respiratoria: Conjunto de signos y síntomas caracterizados por dificultad para el intercambio gaseoso debido a inmadurez pulmonar o agentes agregados.
- Sufrimiento Fetal: Estado clínico que altera la fisiología fetal antes o después del parto.

- Bajo peso al nacer: Peso del neonato menor a la percentila 10 con respecto a la edad gestacional.
- Malformaciones congénitas: Alteraciones anatómicas que ocurren durante la etapa intrauterina.

Escala de Medición: Cualitativa, politómica.

Edad a la toma del tamiz neonatal:

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la toma de tamiz neonatal.

Escala de Medición: Cuantitativa, continua.

Resultados de 17 hidroxiprogesterona en tamiz neonatal

Definición operacional: Niveles de 17 hidroxiprogesterona detectados mediante prueba de ELISA mayores a 20 ng/ml.

Escala de Medición: Cuantitativa, Continua.

Exploración física del área genital

Definición conceptual: Procedimientos que realiza el médico para obtener un conjunto de datos objetivos que se relacionen con los síntomas del paciente.

Definición operacional:

- Hiperpigmentación: Oscurecimiento de algún area de la piel, causada por aumento de la melanina.
- Genitales Ambiguos: Condición física del área genital que presenta características femeninas y masculinas no bien definidas.
- Clitoromegalia: Aumento anormal del tamaño del clítoris.
- Macrogenitosomía: Aumento anormal del tamaño del pene.

Escala de Medición: Cualitativa

Crisis Adrenal

Descripción operacional: Entidad dínica que se produce por insuficiencia adrenal severa caracterizada por hipotensión arterial, hipoglucemia, hiponatremia, hipercalemia y acidosis metabólica.

Escala de Medición: Cualitativa, dicotómica.

Hospital de Referencia

Descripción Operacional: Unidad Médica de Primer o Segundo Nivel de Atención Médica de la Secretaria de Salud que envía pacientes neonatos y lactantes por sospecha de Hiperplasia Suprarrenal Congenita en tamiz neonatal.

Escala de Medición: Nominal, politómica.

Segunda muestra de 17 hidroxiprogesterona.

Descripción Operacional: Reporte de 17 hidroxiprogesterona en sangre periférica en ng/dl, evaluado mediante cromatografía líquida/Espectrometría de Masas en Tándem (LC-MS/MS).

Escala de Medición: Cuantitativa, continua.

Hiperplasia Suprarrenal Congénita

Descripción Operacional: Entidad clínica que afecta la glándula suprarrenal causada por déficit enzimático con defecto en la síntesis de cortisol y aldosterona, y aumento de los niveles séricos de Andrógenos.

Escala de Medición: Cualitativa, Dicotómica.

Análisis estadístico.

Se utilizara estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión.

Paquete estadístico SPSS Versión 20.0

VII. RESULTADOS

Se recopilaron los datos de los neonatos y lactantes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil de México en el periodo comprendido entre el 01 de marzo 2012 al 31 de enero 2013 referidos de Unidades Médicas de primer y segundo Nivel de Atención de la Secretaría de Salud encontrándose los siguientes resultados:

Se recolecto información de 165 pacientes referidos por sospecha de Hiperplasia Suprarrenal congénita por niveles alterados de 17 hidroxiprogesterona detectados mediante la técnica de ELISA en tamiz neonatal con valor superior a 20 ng/ml; de los cuales 99 fueron fenotípicamente masculinos (60%), 65 femeninos (39.4%) y 1 sin asignación de sexo (0.6%).[**TABLA No. 1**]

Al momento de acudir a la consulta externa, la edad del paciente era: menor de 1 mes, 21 pacientes; entre 1 y 3 meses, 118 pacientes; entre 4 y 6 meses, 19 pacientes, entre 7 y 9 meses, 6 pacientes y entre 10 y 12 meses, 1 paciente.

En base a la edad gestacional, se clasificaron de la siguiente manera: Pretérmino (< 37 semanas de gestación), 76 pacientes [46.1%]; Término (entre 37 y 40 semanas de gestación), 88 pacientes [53.3%]; y Postérmino (> 40 semanas de gestación), 1 paciente [0.6%].

Con respecto al peso en gramos al momento del nacimiento: Peso < 2500 g, 55 pacientes (33.3%); Peso entre 2500 y 3500 g, 103 pacientes (62.4%); y Peso mayor a 3500 g, 7 pacientes (4.24%).

El método obstétrico de resolución del embarazo se clasificó de la siguiente manera: Vaginal, 69 pacientes; Abdominal, 96 pacientes. Además se identificaron complicaciones perinatales encontrando 67 pacientes afectados por las siguientes entidades clínicas: Asfixia, 8 pacientes; Sepsis Neonatal, 10 pacientes; Síndrome de Dificultad Respiratoria, 35 pacientes; Sufrimiento fetal agudo, 3 pacientes; Otros: 11 pacientes (como Bajo Peso al Nacer, Malformaciones congénitas, etc.)

En el momento de la toma de tamiz, la edad postnatal se clasificó en: < 3 días, 4 pacientes; entre 3 y 5 días, 72 pacientes; entre 6 a 10 días, 35 pacientes; > 10 días, 24 pacientes y con 30 pacientes se desconocía la edad a la que se tomó la primera muestra de tamiz neonatal; con media de 7.6 días \pm 0.8 [TABLA No. 2].

Los reportes de 17 hidroxiprogesterona mediante la técnica de ELISA en tamiz neonatal variaban: < 20.0 ng/ml: 3; entre 20.1 y 30.0 ng/ml: 12; entre 30.1 y 40.0 ng/ml: 43; entre 40.1 y 50.0 ng/ml: 31; entre 50.1 y 60.0 ng/ml: 15; entre 60.1 y 70.0 ng/ml: 5; entre 70.1 y 80.0 ng/ml: 6; entre 80.1 y 90.0 ng/ml: 2; entre 90.1 y 100 ng/ml: 1; mayor a 100 ng/ml: 11; Sin reporte de 17 hidroxiprogesterona en tamiz neonatal: 36; Media: 48.6 ng/ml (rango de 44-1425 ng/ml) [TABLA No. 3].

En las características clínicas se evaluó: Hiperpigmentación, presente en 30 pacientes (23.6%), Clitoromegalia, 0 pacientes; Macrogenitosomia, 9 pacientes, Genitales Ambiguos, 3 pacientes; otras dismorfias como: Labio y Paladar Hendido, 1 paciente; Pie Equino Varo, 1 paciente, Cardiopatía congénita, 3 pacientes y Pigmentación anómala, 1 paciente.

Al evaluar la segunda muestra de 17 hidroxiprogesterona de sangre periférica mediante la Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas en Tándem (LC-MS/MS), 162 pacientes se encontró en

valores normales para la edad, sin alteraciones clínicas o bioquímicas descartándose la enfermedad; 13 se reportaron con valores elevados para la edad, pero sin sintomatología; de los cuales solo 3 presentaron Crisis adrenal (1.8%), en promedio a los 33 días de vida postnatal, correspondiendo a casos positivos de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

VIII. DISCUSION

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita es una enfermedad frecuente con alta tasa de morbimortalidad en el periodo neonatal, cuya detección oportuna permite la intervención médica adecuada, evitar descompensaciones agudas y la asignación incorrecta del género del individuo afectado.

A pesar de que la estrategia del tamiz neonatal en México está ampliamente distribuida y de que las técnicas de toma de la muestra ya se han estandarizado a todo el personal de salud, se han encontrado diferencias importantes en relación a los resultados presentados en este documento:

Se trata de pacientes de ambos sexos con resultado de tamiz neonatal sospechoso para Hiperplasia suprarrenal congénita por valores de 17 hidroxiprogesterona mayores a 20.0 ng/ml, con discreto predominio del sexo masculino en proporción 1.5:1, al final de la gestación normal, que se resolvieron por los métodos obstétricos habituales y de los cuales, solo 67 individuos se identificó una complicación postnatal inmediata (40.6%), lo que aumenta la posibilidad de que por condiciones de adaptación fisiológica exista aumento de la concentración de 17 hidroxiprogesterona como precursor de los glucocorticoides y que gradualmente disminuya al mejorar la adaptación al medio ambiente, pero no se explica esta relación en el resto de los pacientes que tuvieron condiciones perinatales aparentemente normales.

Se debe considerar que la mayoría de las muestras se tomó en los días recomendados por las Normas Mexicanas e Internacionales, 38.1% en días diferentes; y en 18.1% de los casos, el familiar más cercano desconocía el tiempo y las condiciones del procedimiento.

Existen algunos factores estudiados previamente que se han asociado al reporte positivo anormal de 17 hidroxiprogesterona considerando las condiciones pre y postnatales inmediatas: Pretérmino, peso bajo para la edad gestacional, sexo masculino y enfermedades.

De los pacientes que se diagnosticaron con Hiperplasia Suprarrenal Congénita, uno de ellos con ambigüedad de genitales y dos pacientes fenotípicamente masculinos (con macrogenitosomia e hiperpigmentación), las características clínicas detectadas al nacimiento sugerían la sospecha de la enfermedad y presentaron la evolución habitual reportada en los primeros días de vida postnatal.

En este estudio, se detectó que el reporte anormal de 17 hidroxiprogesterona en tamiz neonatal como prueba de escrutinio es sensible [98.1%], pero con baja especificidad [1.8%], lo que sugiere que debe atenderse a las recomendaciones de toma de la muestra y considerar el estado clínico del paciente, el periodo de adaptación postnatal; y ajustar estos resultados a las tablas de peso al nacimiento y edad gestacional.

No fue posible realizar la prueba de estimulación con ACTH biosintética considerada como estándar de oro en el diagnóstico definitivo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, aunque la determinación de 17 OHP mediante LC-MS/MS es más accesible, confiable y de bajo costo.

IX. CONCLUSIONES

- 1.** La prueba de Tamiz Neonatal es un estudio de escrutinio ampliamente distribuido en México en las unidades de primer contacto del Sector Salud que permite la detección temprana de enfermedades congénitas.
- 2.** Se debe ajustar el reporte de 17 hidroxiprogesterona al peso al nacimiento y la edad gestacional del individuo en estudio.
- 3.** Considerar las condiciones que elevan las concentraciones de 17 hidroxiprogesterona como: prematurez, peso bajo al nacer, complicaciones asociadas al nacimiento.
- 4.** Las características clínicas sugestivas de la enfermedad como ambigüedad de genitales, macrogenitosomia o hiperpigmentación, se deben considerar como factor positivo de enfermedad.
- 5.** Se sugiere continuar con el algoritmo de detección de Hiperplasia Suprarrenal congénita mediante la detección de 17 hidroxiprogesterona mediante la prueba de ELISA en tamiz neonatal y posteriormente cromatografía líquida y en espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) lo que evita la interferencia con otros esteroides séricos y, por último, utilizar la prueba de oro con la aplicación de ACTH biosintética (Consintropin) para determinar el tipo de alteración enzimática.
- 6.** Debido a que es una enfermedad potencialmente mortal, se sugiere considerar el uso de tratamiento específico en caso de manifestaciones clínicas o bioquímicas que sugieran

descompensación metabólica , con seguimiento posterior y, en caso de estar disponible, determinación del estudio molecular para mutaciones del gen CYP21A1A, por ser la etiología más frecuente.

X. LIMITACIONES

Es un estudio descriptivo, no se pueden hacer asociaciones con los niveles de 17 hidroxiprogesterona en pacientes que si padecen Hiperplasia Suprarrenal Congénita ampliando el espectro de la enfermedad.

Los valores de corte para determinar 17 hidroxiprogesterona en tamiz neonatal varían según la institución de salud que lo realiza y la técnica de laboratorio empleada, por lo que solo se evaluó los reportes provenientes de la Secretaría de Salud.

Debido a que el Hospital Infantil de México es un centro de tercer nivel de atención, no se atienden nacimientos por lo que no fue posible evaluar los casos con reporte de 17 hidroxiprogesterona negativos, ya que lo recomendable sería presentar reporte de casos y controles y determinar el valor de corte adecuado para mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba.

XI. CRONOGRAMA

2012										2013							
MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
RECOPIACION DE DATOS, TOMA Y RECOLECCION DE MUESTRAS, REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA										ANALISIS DE RESULTADOS			CORRECCION DE TESIS ENTREGA DE RESULTADOS				

XII. ANEXO A

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro: _____

Sexo: Masculino () Femenino ()

Edad al ingreso del estudio: _____ días

Edad gestacional al nacimiento: _____ SDG

Edad gestacional: Pretérmino () Término () Postérmino ()

Peso al nacimiento: _____ gramos

Nacimiento: Vaginal () Abdominal ()

Complicaciones al nacimiento: Si () No ()

Tipo de complicaciones:

Ninguna () Asfixia Perinatal () Sepsis Neonatal () Síndrome de Dificultad Respiratoria ()
Sufrimiento fetal () Peso bajo () Dismorfias ()

Edad en el momento de la toma de tamiz neonatal: _____ días

Resultado de 17 hidroxiprogesterona en tamiz neonatal: _____ ng/ml Normal () Anormal ()

EXPLORACION FISICA:

Hiperpigmentación: Sí () No ()

Genitales ambiguos: Si () No ()

Femenino: Clitoromegalia: Si () No ()

Medición de Clítoris: _____ cm

Masculino: Macrogenitosomía: Si () No ()

Medición del Pene: _____ cm

Dismorfias: Sí () No ()

Tipo de Dismorfias: _____

Reporte de Laboratorio:

Sodio (Na): _____ mEq/L

Potasio (K): _____ mEq/L

Cloro (Cl): _____ mEq/L

Glucosa: _____ mg/dl

Acidosis Metabólica: Si () No ()

Evolución:

Presentó Crisis Adrenal: Si () No ()

Edad a la que presentó crisis adrenal: _____ días

Hospital de Referencia: _____

Reporte de 17 Hidroxiprogesterona (LC-MS/MS): _____ ng/dl

Normal () Anormal ()

Diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita: Si () No ()

XIII. ANEXO B

TABLA No. 1

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS		
Característica	Pacientes (n=165)	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	65	39.4
Masculino	99	60.0
Indeterminado	1	0.6
Edad Gestacional		
Pretérmino	76	46.1
Término	88	53.3
Postérmino	1	0.6
Peso al nacimiento		
< 2500g	55	33.3
2500-3500 g	103	62.4
>3500g	7	4.2
Tipo de Nacimiento		
Eutócico	69	41.8
Cesárea	96	58.2
Complicaciones		
No	98	59.4
Si	67	40.6
Tipo de Complicaciones		
Síndrome de Dificultad Respiratoria	35	52.2
Sepsis Neonatal	10	6.7
Asfixia Perinatal	8	11.9
Sufrimiento Fetal Agudo	3	4.4
Otros	11	16.4
Días de vida para la muestra de tamiz neonatal		
<3 días	4	2.4
3-5 días	72	43.6
6-10 días	35	21.2
>10 días	24	14.5
Desconoce	30	18.1
Hospitales de Referencia		
Hospital de la Mujer	43	26.1
Hospitales de Departamento del Distrito Federal	40	24.2
Hospital Materno Infantil de Toluca	19	11.5
Centros de Salud DF	18	10.9
Hospitales del Estado de México	16	9.6
Otros	29	17.5

Hiperplasia Suprarrenal Congénita		
No	162	98.2
Sí	3	1.8

TABLA No. 2

VARIABLE	MEDIA	DS
Semanas de Gestación	36.67	± 2.48
Días de vida en el que se tomo el tamiz neonatal	7.6	± 0.8
Peso al nacimiento (g)	2640	± 508

TABLA No. 3

Valores de 17 hidroxiprogesterona			
VARIABLE	MEDIANA	MINIMA	MAXIMA
17 Hidroxiprogesterona de tamiz neonatal (ng/ml)	48.6	44	1425
17 Hidroxiprogesterona sérica (ng/dl)	50	2.9	19500

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Quiroz G, F; Anatomía Humana; Cápsulas Suprarrenales Tomo III; 370-374
2. Anthal Z; Zhou, P; Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis, Evaluation and Management; *Pediatr. Rev.* 2009; 30; e49-e57.
3. Sadler, T.W.; Langman Embriología Médica con orientación clínica, 8ª Ed; Ed Panamericana: 439.
4. Guyton, A; Hall, J; Tratado de Fisiología Médica; 11ª Edición; Elsevier, Glándula suprarrenal 940-960.
5. Soriano G, I; Velázquez CP; M; Hiperplasia Suprarrenal Congénita; *Pediatr Integral* 2007; XI(7):601-610.
6. Congenital Adrenal Hyperplasia; The New Jersey Department of Health and Senior Services, Newborn Screening and Genetics Services; 2005: 1-4
7. White C, P; Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia; *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5, 490-498
8. Therrel BL; Newborn Screening for congenital adrenal hyperplasia; *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001, Mar;30(1):15-30.
9. van del Kamp HJ; Wit JM; Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia; *European Journal of Endocrinology* (2004); 151: U71-U75.
10. Olgemöller, B; Roscher AA; Liebl, R; Fingerhut R; Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Adjustment of 17-Hydroxyprogesterone Cut-Off Values of Both Age and Birth Weight Markedly Improves the Predictive value; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88 (12): 5790-5794.
11. Schreiner, F; Brack Ch; Salzgeber K; et al; False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia; *Eur J Pediatr* (2008) 167: 479-481.
12. Auchus, RJ; Feldman W, S; Leight KR; et al; Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative; *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010; 1-17.
13. Hernández C, RM; Experiencias en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal congénita en un Hospital General Regional; *Rev Mex Pediatr* 2010; 77 (4): 143-147.
14. Speiser W, P; Azziz R; Baskin S, L; Ghizzoni, L; et al; Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline; *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4133-4160.
15. Silveira EL, Elneare RH, dos Santos EP; et al. Molecular analysis of *CYP21A2* can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hiperplasia; *Clin Genet* 2009; 76:503-510.
16. Riepe FG; Congenital adrenal Hyperplasia: new treatment guidelines; *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011, 7: 6-8.

17. Lajic S; Nordenström A; Ritzen EM; Wedell A; Prenatal Treatment of Congenital Adrenal hyperplasia; European Journal of Endocrinology 2004; 151: U63-U69.
18. Pasqualini T; Alonso G; Tomasino R; Galich AM; et al; Congenital Adrenal Hyperplasia, Clinical Characteristics and Genotype in newborn, childhood and adolescence; Medicine 2007; 67:253-261.
19. Loechner KJ; McLaughlin JT; Calikoglu AS; Alternative Strategies for the Treatment of Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: Pitfalls and Promises; International Journal of Pediatric Endocrinology 2010; 1-10 .
20. Bo YB; Lin L; Chan JK; Raza J; et al; No classic Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia: A New Disorder of the Steroidogenic Acute Regulatory Protein with Very Late Presentation and Normal Male Genitalia; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006; 91 (12): 4781-4785.
21. Feldman S; Azziz R; No classic Congenital Adrenal Hyperplasia; International Journal of Pediatric Endocrinology; 2010: 1-11
22. Reisch N, Arlt W, Krone N; Health Problems in Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency; Horm Res Paediatr 2011; 76: 73-85.
23. White P C; Speiser PW; Congenital Adrenal Hyperplasia for 21-hydroxylase deficiency; Endocrine Reviews 2000; 21(3): 245-291.
24. Vela AM; Belmont ML; Ibarra GI; Fernández LC; Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México; Bol Med Hosp Infant Mex 2009 (66): 431-439.
25. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 1998; 55: 313- 315
26. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. Atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido, criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Diario Oficial de la Federación. México, D. F. viernes 6 de enero de 1995.
27. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002. Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. México, D. F. Lunes 27 de octubre de 2003.
28. Lineamiento Técnico. Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo. Tamiz neonatal; Secretaria de Salud, 2010.
29. http://www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx/contenido/interiores/biblioteca/bv_sm.html
30. Velázquez A; Vela AM; Naylor EW; Chace DH; Resultados del tamiz neonatal ampliado, como estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento; Revist Mexicana de Pediatría 2000; 67(5): 206-213.
31. Barba E, JR; Tamiz Neonatal: una estrategia en la medicina preventiva; Revista Mexicana de Patología Clínica 2004; 51 (3): 130-144
32. Encuesta Nacional De Salud y Nutrición 2012. Evidencia para la política pública en salud. Indicadores de bienestar infantil den México: una agenda política para el monitoreo y la acción. <http://ensanut.insp.mx/>
33. Encuesta Sobre el Seguro Médico Para Una Nueva Generación 2009, Plan de tabulados básicos. Instituto Nacional de Estadística y Geografía; Hospital Infantil de México Federico Gómez

34. (2011, 05). Guía Técnica De Tamiz Neonatal. <http://www.buenastareas.com/ensayos/Guia-Tecnica-De-Tamiz-Neonatal/2126601.html>

35. Vela A, M; Ibarra G, I; Fernández L, C; Belmont M, L; Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal; Acta Pediatr Mex 2012; 33 (6): 273-278.