

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**RELACIÓN ENTRE 17-HIDROXIPROGESTERONA SÉRICA CON EL TAMIZ NEONATAL EN  
EL DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM DEL 01 DE ENERO DE 2010  
AL 31 DE DICIEMBRE DE 2012**

HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA

ESPECIALIDAD DE

P E D I A T R Í A

**P R E S E N T A:**

M.C. PALOMA DEL ROCÍO LOZA SANTIAGUILLO

**DIRECTOR DE TESIS:**

E. en Ped. ARTURO AYALA ESTRADA

**ASESOR METODOLÓGICO:**

E. en GM. MÓNICA DENNISE MARÍN DE SARO

**REVISORES DE TESIS**

E. en Ped. BARUC GÓMEZ HERNÁNDEZ  
M en IC. BEATRIZ XIOMARA PASCO VELÁZQUEZ  
M en IC. AMÉRICA REBOLLAR GARDUÑO

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014**

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** La Hiperplasia suprarrenal congénita comprende un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, causadas por un defecto en alguna de las enzimas necesarias para la biosíntesis del cortisol. En el 95% de los casos es producida por deficiencia de la enzima 21- hidroxilasa, provocando la elevación anormal de su sustrato esteroideo 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) con producción incrementada de andrógenos adrenales. Es la metabolopatía hereditaria más frecuente, con una incidencia general de 1/15.000; en México ocurre en 1 de cada 12,000 nacidos vivos. El estándar de oro para el diagnóstico es la medición de la 17-hidroxiprogesterona en sangre. La norma oficial establece que un paciente prioritario para determinación de 17-OHP sérica es aquel recién nacido vivo con ambigüedad de genitales o dos determinaciones de tamiz positivo.

**OBJETIVO.** Determinar la relación entre la 17-hidroxiprogesterona sérica y el tamiz neonatal en el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes pediátricos del Hospital Materno Infantil ISSEMyM

**METODO.** Mediante un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. En un período de 36 meses se analizaron un total de 145 muestras de 17-OHP sérica, 99 basales (n=99) y 46 subsecuentes (n=46) se consideraron únicamente 50 muestras (n=99) ya que estas fueron realizadas durante el primer año de vida del paciente, todas (n= 50) con previo reporte de tamiz, se buscaron las características clínicas que condicionaron solicitar una determinación de 17-OHP; se realizó una correlación de spearman para valorar la relación entre la determinación de 17-OHP sérica y el tamiz neonatal en el diagnóstico oportuno de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes pediátricos de este hospital.

**RESULTADOS.** Se analizaron en un período de 36 meses 50 determinaciones (n=50) de 17-OHP; se encontró una prevalencia de HSC en este período de 1.2/1000 recién nacidos vivos; con una distribución por género femenino 45.45% y masculino de 54.54%; de las cuales solo 19 contaban con el fundamento en un tamiz alterado y dos con ambigüedad de genitales. Al final solo tres pacientes cuentan con el diagnóstico de HSC en este período de los cuales solo uno tiene una tamiz positivo y 2 ambigüedad de genitales. Con una prevalencia real de 0.3/1000 recién nacidos vivos.

**CONCLUSIONES.** No existe relación entre el tamiz neonatal positivo y la elevación de 17-OHP sérica. La Ambigüedad de genitales es la característica clínica que se relaciona directamente con el diagnóstico de HSC, un tamiz positivo es una prueba de escrutinio que requiere de una determinación de 17-OHP y una valoración especializada para su correlación con el diagnóstico de la enfermedad.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** congenital adrenal hyperplasia encompasses a group of autosomal recessive hereditary diseases caused by a defect in any of the measures necessary to cortisol biosynthesis enzymes . In 95% of the cases it is caused by deficiency of the 21- hydroxylase enzyme, causing the abnormal elevation of the steroid substrate 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) with increased adrenal androgen production. Is the most common inherited error of metabolism, with an overall incidence of 1/15.000, in Mexico occurs 1 in 12, 000 live births. The gold standard for diagnosis is measurement of 17-hydroxyprogesterone in blood. The official rule states that a priority for determination of 17-OHP serum is that live newborn with ambiguous genitalia or two positive determinations sieve.

**OBJECTIVE:** To determine the relationship between 17-hydroxyprogesterone serum, in neonatal screening and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in pediatric patients of maternity hospital ISSEMyM

**METHOD:** Through a descriptive, retrospective and cross-sectional study . In a 36-month period a total of 145 samples of serum 17-OHP, 99 baseline (n=99) and 46 subsequent (n=46) were analyzed considered only 50 samples (n=99) as these they were made during the first year of life of patients, all (n=50) prior report screen, the clinical features that determined request a determination of 17-OHP were sought, spearman correlations was performed to assess the relationship between 17-OHP serum and neonatal screening in the early diagnosis of congenital adrenal hiperplasia in pediatrics patients in this hospital

**RESULTS:** 50 determinations (n= 50) of 17- OHP were analyzed over a period of 36 months, the prevalence of HSC was found in this period of 1.2/1000 live births, with female gender distributions by 45.45% and 54.54% male , of which one just 19 had altered the basis on a sieve and two with genital ambiguity. In the end only three patients have the diagnosis of HSC in this period of which one only one has a positive screen and 2 genital ambiguity, with a true prevalence of 0.3/1000 live birth.

**CONCLUSIONS:** there is not relationship between positive neonatal screening and elevated 17-OHP serum. Genital ambiguity is the clinical feature thah is directly related to the diagnosis of HSC, a positive screen is a screening test that requires a determination of 17-OHP serum and specialized for correlation with the diagnosis of disease assessment .

## ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIONES	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODO	15
IMPLICACIONES ÉTICAS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	34

## ANTECEDENTES

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) define un grupo de enfermedades congénitas de tipo autosómico recesivo en las que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal. La síntesis de glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos puede verse afectada de forma global o parcial, dando lugar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, que pueden manifestarse en el período neonatal, durante la infancia, la adolescencia o en la edad adulta.

La primera descripción anatomoclínica fue realizada por De Crecchio en 1865. El uso de cortisona realizado por Wilkins, como tratamiento para dicha enfermedad se documenta en 1950; en 1953, Jailer planteó que se trataba de una deficiencia de la enzima 21- $\alpha$ -hidroxilasa<sup>1</sup>.

Se conocen distintas formas de HSC: el 90-95% de los casos se debe a un déficit de la enzima 21- $\alpha$ -hidroxilasa (21-OH), producida por una alteración del gen *CYP21A2* que la codifica. Otras causas son: deficiencia de la 11  $\beta$ -hidroxilasa, 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, déficit de P450c17 (17 $\alpha$ -hidroxilasa, aislada o combinada con la deficiencia de 17,20 liasa), de StAR (hiperplasia lipoidea), colesterol desmolasa y de la P450 oxidorreductasa, menos frecuentes<sup>2</sup>.

## Epidemiología

La realización del tamiz metabólico neonatal en 13 países ha permitido reunir datos de 6.5 millones de recién nacidos (EE. UU., España, Francia, Italia, Nueva Zelanda, Japón, Inglaterra, Brasil, Suiza, Suecia, Alemania, Portugal y Canadá), mostrando una incidencia para hiperplasia suprarrenal congénita clásica de 1/15,000 nacidos vivos. Así mismo, se estima una incidencia de portadores de la mutación de 1 de cada 60 individuos (heterocigotos). La prevalencia es muy variable, desde 1 en 23,000 en Nueva Zelanda, hasta 1 en 280 en Yupik, Alaska. En Europa la incidencia general oscila entre 1 en 10,000 a 1 en 23,000.

Las formas no clásicas de enfermedad debidas a deficiencia de 21- $\alpha$ -hidroxilasa se presentan en orden de frecuencia, en los judíos ashkanazis (1/27), hispánicos (1/53), yugoslavos (1/63), italianos (1/333) y 1/100-1/1000 en la población general caucásica<sup>2</sup>.

En México este padecimiento, en particular la deficiencia de 21- $\alpha$ -hidroxilasa, ocurre en 1 de cada 12,000 nacidos vivos siendo la principal causa de ambigüedad de genitales en el recién nacido del género femenino y de un elevado índice de mortalidad (4%) del recién nacido del género masculino<sup>3</sup>.

## Fisiopatología

La glándula suprarrenal sintetiza a partir del colesterol tres tipos de hormonas: glucocorticoides (zona fascicular), mineralocorticoides (zona glomerular) y andrógenos (zona reticular).

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba un grupo de enfermedades que resultan de la deficiencia de una de las cinco enzimas que están involucradas en la síntesis de cortisol en la corteza de la glándula (Figura 1). Por orden de frecuencia: 21- $\alpha$ -hidroxilasa, 11- $\beta$ -hidroxilasa, 17- $\alpha$ -hidroxilasa/17-20 liasa, 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, STAR (steroidogenic acute regulatory protein).

El hipotálamo secreta el factor de liberación de corticotropina (CRF), que actúa sobre la adenohipófisis liberando corticotropina (ACTH). Esta hormona controla la esteroidogénesis en la glándula suprarrenal, ya que estimula las diferentes enzimas implicadas en la síntesis de cortisol y aldosterona.

El bloqueo en la acción de alguna de las enzimas implicadas produce una disminución de la síntesis del cortisol y, secundariamente, un aumento de la secreción de ACTH. Este aumento intenta compensar la deficiente producción de cortisol y paralelamente, activa al resto de enzimas funcionantes, estimulando la síntesis de otros esteroides que darán lugar a diversas manifestaciones clínicas<sup>4</sup>.

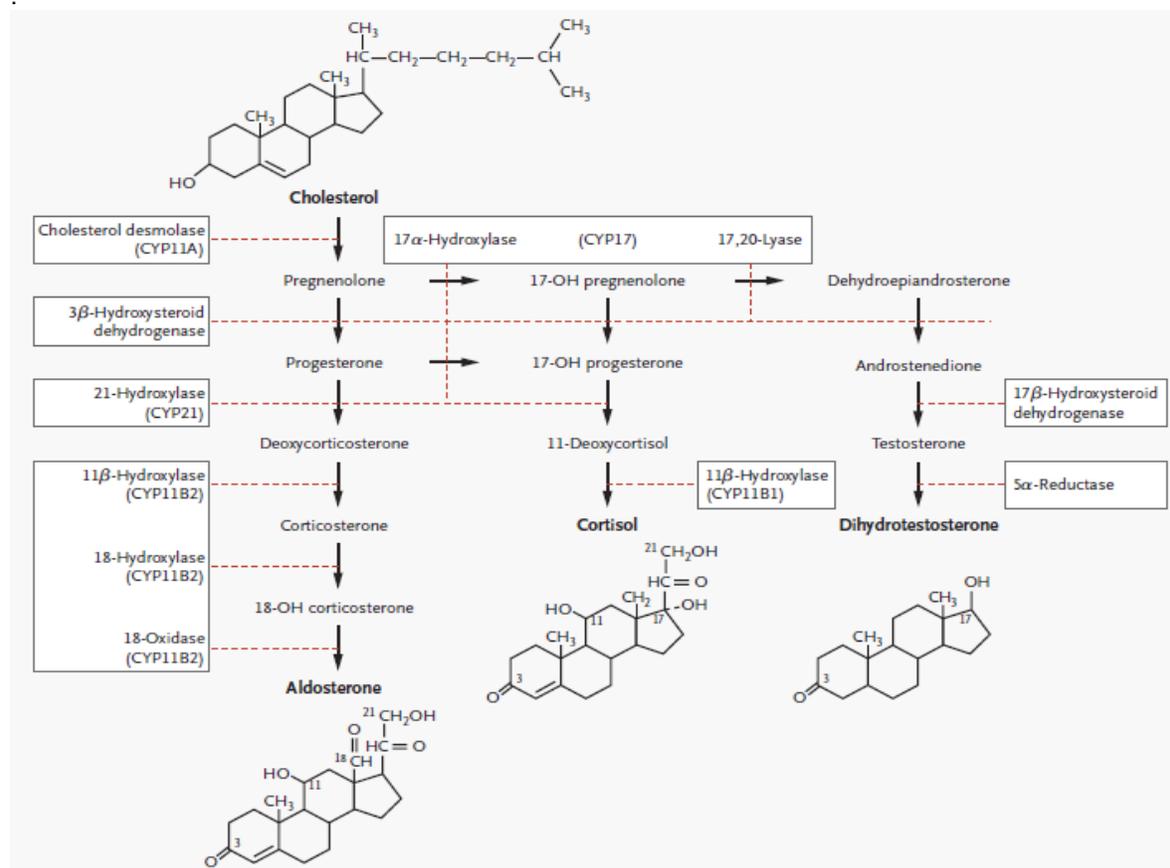


Figura 1. Vías de la biosíntesis de esteroides en la corteza adrenal<sup>2</sup> N Engl J Med 2003; 349: 776-88

## Genética

El gen responsable del déficit de 21-OH se denomina *CYP21A2* y está localizado en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA.

El gen *CYP21A2* está situado muy próximo al pseudogen *CYP21A1P* (gen no funcional) y ambos comparten una gran homología estructural; a diferencia del gen *CYP21A2*, el *CYP21A1P* presenta una serie de mutaciones que impiden su traducción en una proteína funcional<sup>5</sup>.

La gran mayoría de las mutaciones que causan deficiencia de 21-OH son el resultado de 2 tipos de mecanismos entre el gen *CYP21A2* y el pseudogen *CYP21A1P*:

- a) Una recombinación asimétrica durante la meiosis (duplicación, delección y conversión génica)
- b) Fenómenos de conversión génica por el que se transfieren mutaciones deletéreas presentes en el pseudogen *CYP21A1P* al gen *CYP21A2*.

Cuando se trata de mutaciones puntuales se las denomina microconversiones, para diferenciarlas de las conversiones grandes que involucran a varios exones o a la totalidad del gen<sup>6</sup>.

### **Déficit de 21- $\alpha$ -hidroxilasa**

El déficit de 21- $\alpha$ -hidroxilasa es la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. En función de la mutación y del grado de actividad enzimática, se presentará con la forma clásica, variante perdedora de sal o virilizante simple, y la forma de presentación tardía o no clásica<sup>7</sup>.

#### ***Forma clásica perdedora de sal***

Es la forma más grave de la enfermedad. El 75% de los casos de la forma clásica pueden presentar pérdida salina, como consecuencia de la deficiencia en la síntesis de mineralcorticoides. El déficit de aldosterona produce una pérdida renal de sodio, retención de potasio, natriuresis elevada y depleción de la volemia.

Generalmente debuta entre los 5 y 10 días de vida, siendo más intenso cuanto más tardío sea el diagnóstico. Clínicamente se caracteriza por un cuadro progresivo de anorexia, ausencia de ganancia ponderal, decaimiento, poliuria y vómitos. Si no se reconoce el cuadro y no se pone el tratamiento adecuado precozmente, puede evolucionar en poco tiempo a un cuadro severo de deshidratación hipotónica y shock hipovolémico de consecuencias letales<sup>8</sup>.

Analíticamente se caracteriza por acidosis metabólica hiponatémica e hiperpotasémica, disminución de aldosterona, elevada actividad de renina plasmática (ARP) con cociente ARP/aldosterona elevado.

La placenta, la función renal y suprarrenal materna permiten mantener al feto afecto de HSC en una situación de homeostasis electrolítica, por ello el cuadro de pérdida salina no se desarrolla hasta después del nacimiento.

El exceso de secreción suprarrenal de andrógenos no afecta a la diferenciación de los genitales externos en el varón. Sin embargo, el hiperandrogenismo en las niñas produce una virilización de los genitales externos. En las mujeres afectadas, cuando la suprarrenal fetal comienza a producir andrógenos en cantidades elevadas, el seno urogenital se encuentra en proceso de septación y los niveles de andrógenos pueden impedir la formación de vagina y uretra como estructuras separadas e independientes. Posteriormente, los andrógenos actuarán sobre sus receptores induciendo hipertrofia de clítoris, fusión de los labios mayores y migración rostral del orificio uretral-vaginal. Se produce una progresiva y variable virilización de los genitales externos que lleva a la aparición de genitales ambiguos. El máximo grado de virilización dará lugar a un fenotipo masculino con hipertrofia reniforme del clítoris, hipospadias perineal y labios mayores escrotalizados con ausencia de testes. Estas niñas muy virilizadas pueden ser erróneamente identificadas como varones con criptorquidia. Las estructuras derivadas del conducto de Wolff requieren concentraciones locales mucho más altas de testosterona que los genitales externos para lograr su diferenciación completa. Las estructuras müllerianas, al no ser órganos diana para la actuación androgénica, se desarrollan con normalidad, por lo que el desarrollo del útero, trompas, y los 2/3 internos de la vagina son normales en la niña. En el varón, podemos encontrar desde una simple hiperpigmentación no racial hasta macrogenitosomía. El grado de gravedad de la virilización no guarda relación con el grado de severidad de pérdida salina<sup>9</sup>.

### ***Forma clásica virilizante simple***

Esta forma clínica se presenta en el 25% de los casos de déficit clásico de 21- $\alpha$ -hidroxilasa, y se caracteriza por un déficit en la síntesis de cortisol y un exceso en la producción de andrógenos suprarrenales desde la época fetal. A diferencia de la forma perdedora de sal, la síntesis de aldosterona no está tan gravemente alterada, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio a pesar de que los niveles de renina pueden estar elevados. Estos pacientes son aquellos con una virilización severa pero sin signos clínicos de pérdida salina<sup>10</sup>.

Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños y las niñas con una virilización más leve de los genitales externos suelen diagnosticarse más tardíamente. Los signos de hiperandrogenismo incluyen pubarquia, axilarquia, aumento del olor corporal, acné severo, crecimiento exagerado del pene e hipertrofia del clítoris. En ocasiones puede añadirse un cuadro de pubertad precoz central asociado por privación

androgénica hipotálamo-hipofisiaria que hace que se active el eje hipotálamo-hipofisis-gonadal<sup>11</sup>.

### **Forma no Clásica/Tardía**

Es una deficiencia enzimática parcial, con actividad de 21- $\alpha$ -hidroxilasa suficiente para la síntesis de mineralocorticoides y cortisol, que se acompaña de una superproducción de andrógenos de aparición tardía. Las niñas al nacimiento presentan genitales femeninos normales. Clínicamente se manifiesta por un cuadro invariable de hiperandrogenismo que puede hacerse evidente durante la infancia, adolescencia o incluso comenzar en la edad adulta<sup>12</sup>.

### **Ambigüedad de genitales**

En todo recién nacido atendido en unidades de salud, se realizará la exploración completa de genitales externos, para investigar si los órganos y/o estructuras y los órganos correspondientes a cada género, se encuentren presentes y no muestren ambigüedad o alteraciones estructurales o de relación<sup>13</sup>.

En familias de riesgo o con antecedentes hereditarios, se investigarán los factores que puedan favorecer o precipitar la ocurrencia de ambigüedad de genitales. Todo neonato con ambigüedad de genitales será enviado a una unidad de segundo o tercer nivel para establecer o confirmar el diagnóstico y proceder a su manejo médico<sup>14</sup>.

### **Tamizaje Neonatal**

El tamiz neonatal se define como un procedimiento que se realiza para identificar aquellos recién nacidos sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves e irreversibles, antes de que éstos se manifiesten clínicamente, con la finalidad de poder tratarla evitando o aminorando sus consecuencias<sup>15</sup>.

En toda unidad de salud que atienda partos y recién nacidos, se efectuará la toma de muestra para el examen de tamiz neonatal en la primera media hora de vida, mediante el estudio de la sangre del cordón umbilical o durante el periodo comprendido entre los tres y quince días posteriores al nacimiento, a través del estudio de la sangre de talón.

En las familias y zonas de riesgo deberán investigarse los factores que puedan favorecer o precipitar la ocurrencia de defectos funcionales. Todo resultado positivo del examen de tamiz neonatal deberá confirmarse mediante pruebas específicas y canalizarse inmediatamente a centros de segundo nivel de atención<sup>16</sup>.

En México, el tamiz neonatal es regido por el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (2010). Dicho organismo señala en su Lineamiento Técnico que es fundamental subrayar que no sólo implica la recolección de muestras y su análisis; sino que se trata de un sistema completo de atención para el seguimiento de los casos. Para lograr estos objetivos es indispensable la sensibilización, educación, preparación y compromiso del personal multidisciplinario de salud<sup>17</sup>.

La Academia Americana de Pediatría ha establecido un documento en el que recomienda la detección de 28 enfermedades metabólicas y el tamiz auditivo en todo recién nacido en los Estados Unidos de Norteamérica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el 2008 la síntesis y revisión de los criterios para el correcto establecimiento de los programas de tamiz.

En la publicación de Vela y cols. del 2009 se establece que el tamiz metabólico es un programa de Salud Pública, que para su aplicación requiere tanto del financiamiento como de los mecanismos logísticos de las agencias gubernamentales.

El tamiz metabólico neonatal se lleva a cabo en todos los países, mediante el análisis de gotas de sangre recolectadas en papel, filtro específico, que se conoce como "tarjeta de Guthrie". Se pueden detectar oportunamente: fenilcetonuria o hipotiroidismo congénito así como hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de "maple", defectos del ciclo de la urea, tirosinemia, acidemias orgánicas congénitas, defectos de oxidación de los ácidos grasos, talasemias.

El procedimiento técnico sugerido para la recolección del tamiz metabólico implica colocar gotas de tres a cuatro de sangre fresca capilar, obtenidas del talón de los niños sobre un papel filtro específico (tarjeta de Guthrie), que contiene *Bacillus subtilis* como medio de cultivo, y se deja secar al medio ambiente. Se obtiene un disco de 3 mm de diámetro de la mancha de sangre, esto se conoce como "Tamiz neonatal básico"<sup>18</sup>.

Se han logrado adaptar nuevas técnicas analíticas al estudio de las gotas de sangre neonatal recolectadas en papel filtro, lo cual ha hecho posible la determinación de una amplia gama de moléculas y la detección oportuna de aproximadamente medio centenar de padecimientos. Con dichos estudios se han extendido los beneficios a los recién nacidos bajo la denominación de "Tamiz neonatal ampliado". Entre estas nuevas técnicas destaca el empleo de la espectrometría de masas en tándem, procedimiento que determina con gran precisión el peso y la estructura de átomos y moléculas.

El tamiz neonatal no debe considerarse una prueba aislada de laboratorio, ni como motivo resolutivo de inicio de tratamiento; sino enfocarse como un programa de identificación temprana de paciente de alto riesgo, para la subsecuente realización de pruebas confirmatorias para establecer un tratamiento oportuno.

Las variables implicadas en este proceso son: tipo de papel filtro utilizado, estabilidad de los calibradores, tamaño de las manchas de sangre, condiciones de almacenamiento y secado de la muestra. Las muestras obtenidas con el papel filtro constituyen una fuente valiosa de información; sin embargo, su confiabilidad depende de la estabilidad de la sustancia en las muestras almacenadas<sup>19</sup>.

La técnica de análisis de la 17-OHP en muestras de sangre en papel de filtro fue desarrollada por Pang et al en Alaska en 1977. En los casos positivos se debe medir posteriormente los niveles de ACTH, testosterona y 17-OHP en suero para confirmar el diagnóstico<sup>20</sup>.

El programa de detección precoz neonatal de déficit de la enzima 21-OHP tiene los siguientes objetivos:

1. La hiperplasia suprarrenal es un desorden que atenta contra la vida.
2. Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
3. Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados
4. Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia
5. La detección precoz de las formas no clásicas no es el objetivo del tamiz, pero en ocasiones pueden beneficiarse del programa y un tratamiento precoz.

Para la prueba de tamiz neonatal de la HSC existen fundamentalmente tres técnicas de análisis:

- a) Radioinmunoensayo
- b) Inmunoensayo por enzima (ELISA)
- c) Fluoroimunoensayo

Estas técnicas determinan la concentración de 17 hidroxiprogesterona en papel filtro en una muestra de sangre obtenida por punción del talón<sup>21</sup>.

El tamiz por cualquier técnica sobreestima los niveles de 17 hidroxiprogesterona en recién nacidos con peso inferior a 1500gr. El punto de corte dependerá de la técnica utilizada y en casuística de cada centro hospitalario.

El punto de referencia para dividir un resultado positivo de 17 hidroxiprogesterona del negativo, se ha establecido como el nivel que se encuentra por arriba del percentil 99 para la media del valor de los recién nacidos sanos establecido en ese método. El mayor número de falsos positivos reportados se observa en casos de niños y niñas con bajo peso o prematuros.

Los neonatos prematuros o con bajo peso al nacer puede cursar con niveles elevados de 17-OH progesterona, que se corrigen hasta la normalización del peso

o la corrección de la edad gestacional<sup>22</sup>.

Los niveles se encuentran elevados también en los recién nacidos con retraso en el crecimiento intrauterino. De forma similar, los pacientes afectados por enfermedad o estrés significativo pueden cursar con niveles altos incluso hasta el tercer mes de vida. Los niños y niñas prematuros suelen tener niveles altos de 17-OHP incluso después del tercer día de vida<sup>23</sup>.

Prematuros y neonatos con enfermedades concomitantes, tienden a presentar niveles más altos de 17-OHP, con lo que conviene repetir la determinación 10-15 días más tarde.

Se ha demostrado que el tamiz reduce la edad de diagnóstico en los niños con HSC y disminuye la mortalidad asociada, ya que los recién nacidos afectados de forma clásica con pérdida salina se detectan muy precozmente, antes de que presenten los síntomas<sup>24</sup>.

En los casos probables de HSC con resultado de 17- OHP mayor a 100 ng/ml, se debe considerar potencialmente un caso variedad perdedora de sal con alto riesgo de muerte y mantener un control estricto del paciente.

El número de muertes potencialmente evitables con el programa de tamiz es muy variable, entre el 0-11.3% según las series así como difícil de estimar comparando poblaciones con tamiz de las que no. En cualquier caso, niños varones con el fenotipo pierde sal tienen más probabilidades de sufrir un retraso en el diagnóstico<sup>25</sup>.

La factibilidad de cada programa de tamizaje está basada en la evaluación de falsos positivos (especificidad) y falsos negativos (sensibilidad). Existe un compromiso entre estos 2 parámetros, y el nivel de corte debe establecerse en el nivel más bajo que asegure una adecuada sensibilidad sin pérdida importante de la especificidad. Sin embargo, los ensayos aún presentan problemas de especificidad y sensibilidad<sup>26</sup>.

La guía de práctica clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social establece realizar tamiz metabólico neonatal al tercer y quinto día de vida y normar conducta de acuerdo a los resultados obtenidos (Figura 2).

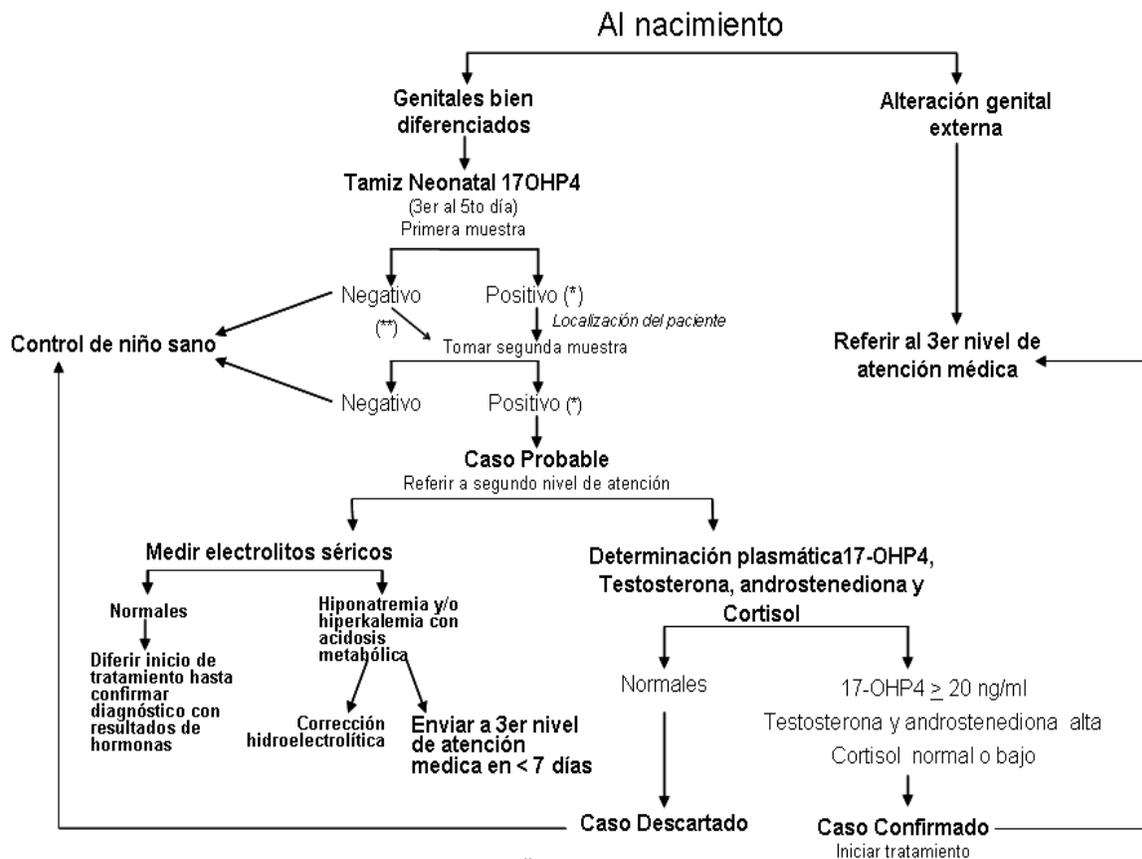


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para HSC<sup>3</sup>. Instituto Mexicano del Seguro Social Seguridad y Solidaridad social, detección y atención integral enfermedades metabólicas congénitas. 2010

Se define como positivo, cuando los valores de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP4) en muestras de sangre de talón de recién nacido: con peso mayor de 2500 gramos sean igual o mayor a 40.15 ng/ml y con peso menor de 2500 gramos sean igual o mayor a 60.0 ng/ml. Dado que el peso al nacer es un criterio más objetivo en el algoritmo clínico, se utilizará para establecer el punto de corte sin tomar la edad gestacional.

Si en la primera muestra de talón de HC procesada por duplicado, el resultado es elevado, se debe clasificar como caso probable.

Se define como negativo, cuando los valores de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP4) en muestras de sangre de talón de recién nacido: con peso mayor de 2500 gramos se encuentren dentro de valores normales de 0-40.14 ng/ml y con peso menor de 2500 gramos se encuentren dentro de valores normales de 0-59.9 ng/ml<sup>3, 27</sup>.

## Diagnóstico Bioquímico

El diagnóstico de HSC por déficit de 21-OH se basa en la demostración de valores aumentados de 17-OHP, el esteroide previo al bloqueo enzimático. En el período neonatal los valores normales son <35 ng/ml en suero y son variables de acuerdo a peso y días de vida (Tabla 1).

Peso de RN (g)	Días de Vida	17-OHP Normal		17-OHP Elevado	
		ng/ml	ng/dl	ng/ml	ng/dl
<1000	0-19	< 66	< 6600	> 99	> 9900
	20-29	< 33	< 3300	> 66	> 6600
	30-59	< 19.8	< 1980	> 49.5	> 4950
	≥ 60	< 9.9	< 990	> 29.7	> 2970
1000 – 1500	0-3	< 49.5	< 4950	> 66	> 6600
	4-13	< 39.6	< 3960	> 66	> 6600
	14-19	< 26.4	< 2640	> 66	> 6600
	20-29	< 19.8	< 1980	> 66	> 6600
	30-59	< 13.2	< 1320	> 41.25	> 4125
	≥ 60	< 9.9	< 990	> 29.7	> 2970
1500 – 2000	0-3	< 26.4	< 2640	> 49.5	> 4950
	4-13	< 19.8	< 1980	> 49.5	> 4950
	14-29	< 13.2	< 1320	> 49.5	> 4950
	≥ 30	< 9.9	< 990	> 29.7	> 2970
2000 – 2500	0-1	< 19.8	< 1980	> 42.9	> 4290
	2-3	< 16.5	< 1650	> 41.25	> 4125
	4-13	< 13.2	< 1320	> 41.25	> 4125
	≥ 14	< 9.9	< 990	> 29.7	> 2970
≥ 2500	0-1	< 19.8	< 1980	> 29.7	> 2970
	2-3	< 13.2	< 1320	> 29.7	> 2970
	≥ 4	< 9.9	< 990	> 29.7	> 2970

Tabla 1. Valores de 17 hidroxiprogesterona de acuerdo a peso y días de vida<sup>21</sup> Annals of Clinical & Laboratory Science 2008; 38(3): 235-240

En las formas clásicas, la 17-OHP se encuentra generalmente por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida, aunque generalmente alcanzan valores superiores a los 30-100 ng/ml<sup>28</sup>.

En el prematuro, sobre todo si es menor de 30 semanas de edad gestacional, los valores de 17-OHP pueden elevarse hasta 18 veces los de un recién nacido a término. Se debe a una disminución de la actividad de la  $3\beta$  hidroxisteroideshidrogenasa y de  $11-\beta$  deshidrogenasa que justifica la elevación de estos metabolitos con normalización espontánea en su evolución.

El diagnóstico no debe hacerse en sangre de cordón porque las tasas de 17-OHP están elevadas, generalmente entre 10 y 30 ng/ml y reflejan en más del 80% las concentraciones maternas<sup>29</sup>.

En la forma no clásica, el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable. Los niveles basales de 17-OHP pueden no diferir de los valores normales, pero suelen estar elevados durante el pico diurno de producción de cortisol, por lo que los valores de la primera hora de la mañana suelen ser los más informativos. Excluyendo el período neonatal, se consideran normales valores basales inferiores a 2-3 ng/ml.

El test de estimulación con ACTH se recomienda realizarlo en el período prepuberal, ante la presencia de pubarquia prematura con aceleración del crecimiento y de la edad ósea con 17-OHP basal superior a 1 ng/ml y en la adolescencia o período pospuberal, ante una 17-OHP superior a 2 ng/ml en fase folicular aunque podría bajarse a 1.7 ng/ml para evitar falsos negativos de HSC. Se aconseja realizarlo también a los padres y familiares de cualquier paciente afecto de forma clásica o no clásica para detectar formas crípticas.

Los valores normales tras estímulo con ACTH (250 mcg) son inferiores a 3 veces el valor basal normal (6-9 ng/ml), siendo positiva cuando es mayor de 10 ng/ml. Las cifras de 17-OHP no distinguen las formas clínicas<sup>30</sup>.

El tamiz neonatal no puede ser considerado sólo una prueba aislada de laboratorio, es necesario enfocarlo como un programa que incluye la detección de la enfermedad, la localización inmediata del recién nacido, la confirmación del resultado (determinación de 17 hidroxiprogesterona en sangre de acuerdo a peso y edad gestacional), el control del tratamiento y el seguimiento de la evolución de los niños. En México no existen publicaciones que establezcan la relación entre el resultado del tamiz neonatal y las determinaciones de 17 hidroxiprogesterona en sangre para establecer un diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hiperplasia suprarrenal congénita es el desorden adrenal más común con una prevalencia por deficiencia de 21-hidroxilasa de 1 en 12 000 nacidos vivos y es la causa más frecuente en un 90-95% de ambigüedad genital en niñas.

El diagnóstico definitivo de hiperplasia suprarrenal congénita se realiza midiendo los niveles de 17 hidroxiprogesterona en sangre; sin embargo para realizar una determinación sérica de 17 hidroxiprogesterona es necesario sospechar la patología en base a la clínica y sobretodo con un tamiz metabólico neonatal positivo, además de considerar que existen factores asociados al resultado de la determinación de 17 hidroxiprogesterona sérica como lo son el peso del paciente al momento de la toma de la muestra y factores de estrés como una patología subyacente o la estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales, factores que modificarían el resultado de la muestra y por lo tanto nos llevan a un mayor número de resultados falsos positivos.

En el Hospital Materno Infantil ISSEMyM acorde a la factibilidad con la que contamos de realizar determinación sérica de 17 hidroxiprogesterona, nos vemos obligados a realizar mayores de determinaciones séricas de 17 hidroxiprogesterona en sangre sin un tamiz positivo como primera sospecha, procedimiento que dista de lo normado a nivel nacional en base a la guía de práctica clínica.

Es por esto que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

**¿Existe relación entre la 17-hidroxiprogesterona sérica y el tamiz neonatal en el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes pediátricos del Hospital Materno Infantil ISSEMyM del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012?**

## JUSTIFICACIONES

**Científico-académicas:** Ajustar un algoritmo de diagnóstico interno acorde al algoritmo de diagnóstico normado a nivel nacional para el manejo oportuno de estos pacientes en una enfermedad subdiagnosticada al nacimiento, así como evitar complicaciones importantes de la misma, lo que puede resultar de un interés inmensurable para beneficio de los portadores de dicha patología y de la institución. Consideramos necesario contribuir a la investigación científica mediante el estudio de la relación entre la determinación de 17 hidroxiprogesterona sérica de manera oportuna con un tamiz metabólico neonatal positivo para al diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

**Administrativo:** Disminuir los costos que conlleva realizar determinaciones innecesarias de 17-hidroxiprogesterona. Así mismo, teniendo un diagnóstico oportuno, disminuimos la probabilidad de ingresos hospitalarios por crisis adrenales, que podrían llevar a los pacientes a requerir una hospitalización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

**Político:** El conocer el diagnóstico temprano de esta enfermedad resulta de gran utilidad porque permite instaurar un tratamiento oportuno para prevenir la virilización, estatura baja y demás consecuencias biopsicosociales. Además de mejorar la calidad de vida y cumplir con los estándares de calidad y calidez de la institución.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Determinar la relación entre la 17-hidroxiprogesterona sérica y el tamiz neonatal en el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes pediátricos del Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

### **Objetivos Específicos:**

- Determinar los resultados de la 17 hidroxiprogesterona en sangre venosa
- Determinar los resultados positivos para hiperplasia suprarrenal congénita en el tamiz neonatal

### **Objetivos Secundarios:**

- Determinar la prevalencia de hiperplasia suprarrenal congénita.
- Determinar el género que con mayor frecuencia presenta diagnóstico de Hiperplasia suprarrenal congénita
- Determinar características clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes con alteraciones en la determinación de 17 hidroxiprogesterona sérica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño y Tipo de Estudio:** Descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

### **Universo de trabajo:**

Expedientes clínicos de pacientes con determinación de 17-hidroxiprogesterona sérica y tamiz neonatal en el periodo del 01 enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012 .

**Tipo de muestreo :** No probabilístico de casos consecutivos.

**Muestra:** Se incluirán todos los expedientes que cumplan criterios de inclusión durante este periodo.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Conjunto de características biológicas que distinguen a los seres humanos en 2 grupos: femenino y masculino.	Femenino  Masculino	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, se expresa como un número entero de años o como un número entero de años y meses	Años y meses al momento de la toma de 17-hidroxiprogesterona sérica Años y meses al momento del diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita	Cuantitativa Discreta	Intervalo
Tamiz neonatal	Examen de laboratorio practicado al recién nacido para detectar padecimientos de tipo congénito ó metabólico, consiste en cartulina de papel filtro impregnada de sangre obtenida por punción del talón del RN,	Positivo: con peso mayor de 2500 gramos sean igual o mayor a 40.15 ng/ml = 55 nmol/L (Factor de conversión 0.73) y con peso menor de 2500 gramos sean igual o mayor a 60.0 ng/ml = 82 nmol/L (Factor de conversión 0.73)  Negativo: con peso mayor de 2500 gramos se encuentren dentro de valores normales de 0 - 40.14 ng/ml = 0 - 54.9 nmol/L (Factor de conversión 0.73) y con peso menor de 2500 gramos se encuentren dentro de valores normales de 0 - 59.9 ng/ml = 0 - 82 nmol/L (Factor de conversión 0.73)	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Niveles séricos de 17 hidroxiprogesterona	Prueba de laboratorio que se basa en la cuantificación sérica de 17 hidroxiprogesterona en una muestra sanguínea para diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.	Elevado : mayor o igual a 20ng/ml  Normal : de 0 a 19.9 ng/ml	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Prevalencia	Proporción de individuos de una población que presentan una característica o evento determinado en un período determinado	1 en 1000 recién nacidos	Cualitativa Dicotómica	Nominal

<p>Manifestaciones clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita</p>	<p>Conjunto de signos y síntomas que presentan niños y niñas con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita que nos hacen sospechar de primera instancia de dicha patología</p>	<p>Ambigüedad de genitales:  Hiperpigmentación :  Síndrome perdedor de sal:  Cliteromegalia:  Otros</p>	<p>Cualitativa  Nominal</p>	<p>Nominal</p>
--	---	---	---------------------------------	----------------

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes clínicos de pacientes con determinaciones de 17 hidroxiprogesterona sérica realizadas en el periodo de 01 enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012.
- Expedientes clínicos de pacientes que cuenten con tamiz metabólico neonatal.

## **PROCEDIMIENTO**

Se revisaron en el laboratorio clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMyM las determinaciones de 17-hidroxiprogesterona séricas realizadas a los pacientes pediátricos de esta unidad del 01 de enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2012. Se buscaron los expedientes clínicos y se recabó: identidad, edad al momento de la determinación de 17 hidroxiprogesterona sérica y al momento del diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, género, manifestaciones clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita, así como resultado de tamiz neonatal (ANEXO 1).

Con las hojas de recolección de datos, se realizó una base de los mismos en programa microsoft excel mac 2011, posteriormente un reporte descriptivo y estadístico, presentación de los datos mediante tablas y gráficas, discusión de los resultados, y elaboración de conclusiones.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva utilizando:

- Para las variables cuantitativas: medidas de tendencia central como la media
- Para las variables cualitativas: porcentajes y proporciones

Se realizó estadística analítica mediante un estudio de correlación tipo Spearman.

## **ORGANIZACIÓN**

### Recursos Humanos

- M. C. Paloma del Rocío Loza Santiaguillo, Investigador principal.
- Endocrinólogo Pediatra Arturo Ayala Estrada, Director de tesis.
- Genetista Mónica D. Martín de Saro, Asesor metodológico.

### Recursos Materiales

- Computadora Laptop
- Impresora
- Hojas Blancas
- Hojas de recolección de datos
- Plumas de colores

### Recursos Financieros

- Costo de tinta: 500 pesos por cartucho
- Papelería: 200 pesos
- Costo de tesis: 6500 pesos
- Total: 7200 pesos

## IMPLICACIONES ÉTICAS

Se trata de una investigación sin riesgo, la cual es definida por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Julio 1984), en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, apartado I como:

“Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Fueron contempladas también para la elaboración de este estudio las siguientes normas:

- NOM 004-SSA-I del expediente clínico
- Las normas del consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.

Además, este proyecto de investigación fue sometido al comité de ética y de ética en investigación del hospital participante.

La implicación ética que tiene el trabajo es la confidencialidad de los pacientes, la cual se respetó.

## RESULTADOS:

En un periodo comprendido de 36 meses (01 de Enero de 2010 a 31 de diciembre de 2012) se encontraron un total de 145 determinaciones de 17-hidroxiprogesterona sérica (17-OHP) de las cuales se consideraron para inclusión en el estudio 99 que corresponden a la determinación basal. Tabla 1.

Tabla 1. Determinaciones séricas de 17-OHP

<b>Basales</b>	<b>Subsecuentes</b>
<b>99</b>	<b>46</b>

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca .

De las 99 muestras basales se buscó intencionadamente el resultado de tamiz metabólico, todas las muestras cuentan en el expediente clínico con un reporte de tamiz, la distribución indica que solo 23% de estos son positivos. Tabla 2.

Tabla 2. Resultado de Tamiz en muestras basales de 17-OHP

<b>Tamiz positivo</b>	<b>Tamiz Negativo</b>
<b>23</b>	<b>76</b>

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

El diagnóstico de HSC se establece con un reporte de 17-OHP sérica mayor de 20 ng/ml, considerada la prueba el estándar de oro. La prevalencia de HSC es de 1.2 casos por cada 1000 recién nacidos vivos; con una distribución por género femenino 45.45% y masculino de 54.54%. Tabla 3.

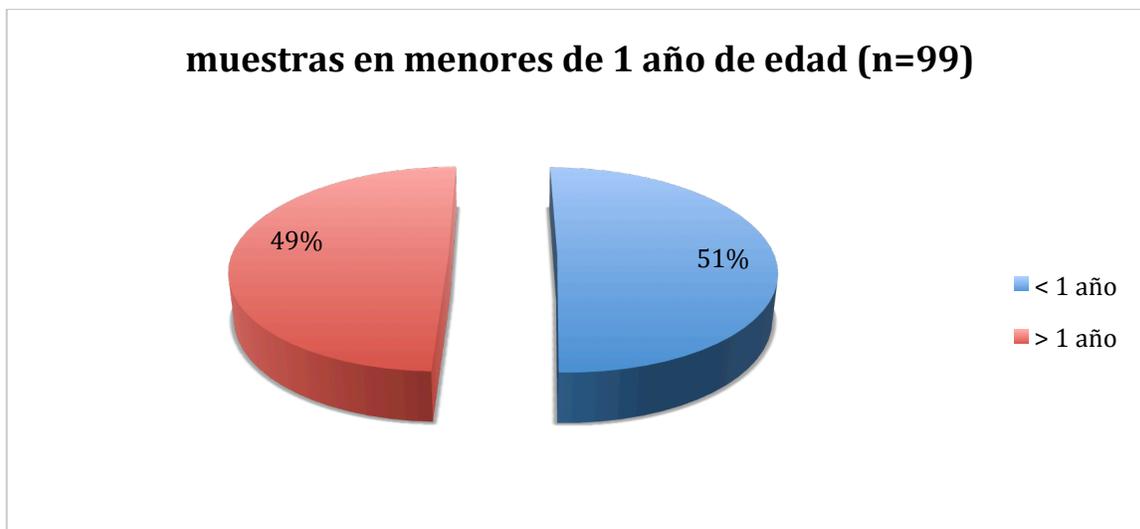
Tabla 3. Distribución por género en la prevalencia de hiperplasia suprarrenal congénita

Femenino	Masculino
45.45%	54.54%

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

Para establecer la correlación entre determinaciones de 17-OHP y tamiz metabólico se consideraron únicamente 50 muestras de las 99 basales ya que estas fueron realizadas durante el primer año de vida del paciente.(gráfico 1)

Gráfico 1: Muestras de 17-OHP tomadas en pacientes menores de 1 año de edad



Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

Las características clínicas que con mayor frecuencia se observaron y motivaron la determinación de 17-OHP en el primer año de la vida se explican en la tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas en paciente menores de un año con determinación de 17-OHP

<b>Características clínicas</b>	<b>Porcentaje de presentación</b>
Hiperpigmentación	18%(9)
Clitoromegalía	6% (3)
Ambigüedad de genitales	4% (2)
Sepsis	4% (2)
Síndrome perdedor de Sal	0% (0)

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

Para establecer la correlación de la 17-OHP sérica y el tamiz metabólico, buscamos intencionadamente el resultado del tamiz, encontrando que los 50 pacientes contaban con un tamiz metabólico sin embargo solo 19 eran positivos para hiperplasia suprarrenal congénita y 21 negativo para la enfermedad. Tabla 5 .

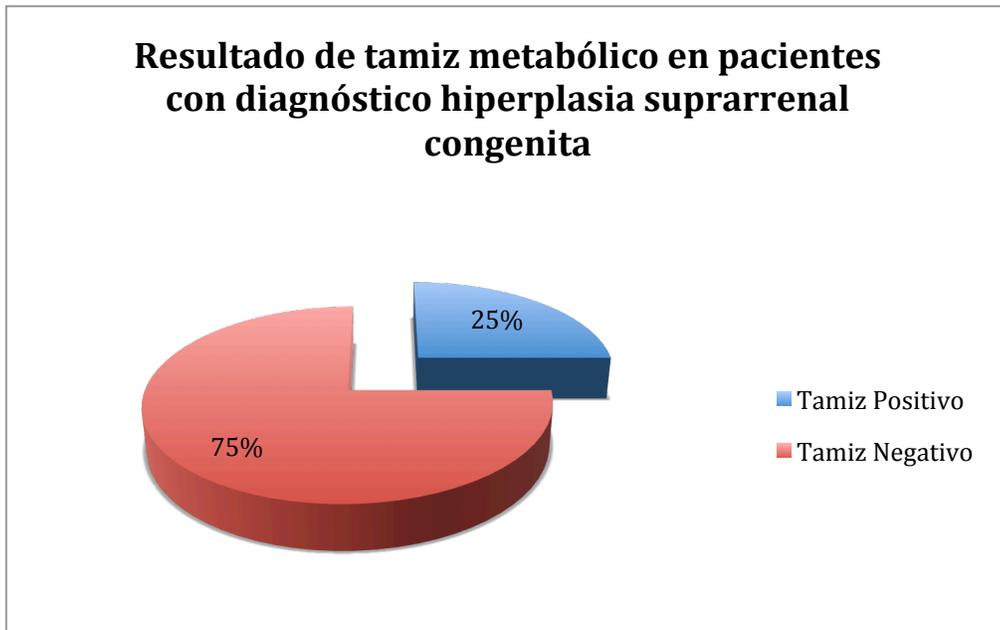
Tabla 5. Resultado de tamiz metabólico en pacientes menores de 1 año de edad con determinación de 17-OHP sérica del Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca Marzo 2014.

<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>
38% (19)	42%(21)

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

Doce pacientes menores de un año de edad cuentan con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita sin embargo únicamente 3 cuentan con un tamiz positivo. Gráfica 2

Gráfica 2: Tamiz metabólico en pacientes con diagnóstico de HSC menores de 1 año de edad



Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

Las características clínicas y la determinación de 17-OHP encontradas en los 12 paciente menores de un año de edad que cuentan con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Características clínicas y determinación de 17-OHP sérica en pacientes con diagnóstico de HSC

Paciente	Tamiz	17-OHP	Hiperpigmentación de genitales	Ambigüedad de genitales	Clitoromegalia
1	Positivo	20.1	Presente		
2	Positivo	34			
3	Negativo	20.1			
4	Negativo	20.1	Presente		
5	Negativo	66.3		Presente	
6	Negativo	35.1	Presente		
7	Negativo	20.1			
8	Negativo	20.1	Presente		
9	Positivo	20.1			
10	Negativo	40.6			Presente
11	Negativo	120		Presente	
12	Negativo	20.1	Presente		

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

Al término del presente estudio de los doce pacientes diagnosticados con HSC 9 cursaron con una alteración transitoria de 17-OHP lo que permitió el retiro paulatino de la suplementación con esteroide y solo tres mantienen el diagnóstico. De los tres pacientes con diagnóstico definitivo de HSC se describen sus características clínicas y bioquímicas en la tabla 7

Tabla 7 . Pacientes con diagnóstico de HSC que requieren tratamiento sustitutivo de por vida

Paciente	Tamiz	17-OHP sérica (ng/dl)	Hiperpigmentación de genitales	Ambigüedad de genitales	Clitoromegalia
1	Positivo	20.1	Presente		
2	Negativo	66.3		Presente	
3	Negativo	120		Presente	

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca

Se realizó un análisis de Spearman sin encontrar correlación estadísticamente significativa ( $p=0.297$ ) entre la elevación de la 17 hidroxiprogesterona y la presencia de tamiz neonatal positivo.

Tabla 8. Correlacion de Spearman Entre la elevacion de 17-OHP y la presencia de tamiz neonatal positivo.

<b>Correlación de spearman</b>			
<b>Hidroxiprog</b>	Correlation	1.000	.059
	Coefficient		
	Sig. (2-tailed)	.	.793
	N	22	22
<b>Tamiz</b>	Correlation	.059	1.000
	Coefficient		
	Sig. (2-tailed)	.793	.
	N	22	22

Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca



## DISCUSIÓN

A partir de 2005, en México por norma oficial mexicana todo recién nacido vivo debe de contar con un tamiz metabólico para detección oportuna de tres enfermedades: hipotiroidismo, fenilcetonuria e hiperplasia suprarrenal congénita<sup>3</sup>

Un tamiz metabólico es una prueba de escrutinio que debe de ser confirmada por una determinación bioquímica considerada “gold estándar”; para hiperplasia suprarrenal congénita es la determinación sérica de 17-OHP.

La norma oficial del IMSS en su flujograma precisa de dos determinaciones alteradas en el tamiz metabólico o la presencia de genitales ambiguos para realizar la medición de 17-OHP sérica considerando como puntos de corte en el menor de 2500gr 40.15ng/ml y en el mayor de 2500gr 20ng/ml.<sup>3</sup>

En nuestra población en un periodo de 36 meses identificamos 99 determinaciones de 17-OHP sérica que acorde a los lineamientos vigentes explicarían de forma inicial una prevalencia tentativa de la enfermedad de 10 por cada 1000 recién nacidos vivos, situación que sería motivo de vigilancia epidemiología por las altas cifras positivas de la enfermedad.

Posterior a la revisión encontramos que solo 12 mostraban un valor positivo (1.2/1000) para enfermedad lo que aun indicaría una prevalencia superior a la registrada de forma mundial (1/12,000); por lo que era indispensable describir las características clínicas y determinar los casos realmente positivos para la enfermedad.<sup>16</sup>

Para el análisis del presente estudio consideramos exclusivamente 99 determinaciones de 17-OHP sérica, ya que de las 145 solo las primeras correspondían a una determinación basal, y podían correlacionarse con el tamiz y el diagnóstico temprano. La búsqueda intencionada arrojó que de las 99 determinaciones todos contaban con tamiz, lo cual habla de que la cobertura efectiva de tamizaje en el instituto.

Del total los tamices realizados solo un 23% eran positivos para la enfermedad. La distribución por género en este grupo de pacientes mostró una relación similar hombre mujer.

Para poder establecer una correlación justa entre la determinación del 17-OHP sérica y su tamiz consideramos exclusivamente a 50 de los 99 pacientes ya que a estos se les realizó la determinación de 17-OHP antes del año de edad.

La norma oficial establece que un paciente prioritario para determinación de 17-OHP sérica es aquel recién nacido vivo con ambigüedad de genitales o dos

determinaciones de tamiz positivo; en nuestra población la manifestación que más frecuentemente motivo la toma de 17-OHP sérica fue la hiperpigmentación de genitales (n=9), clitormegalia(n=3), seguida de la ambigüedad de genitales (n=2) y la sepsis(n=2) fue la cuarta característica clínica encontrada, situación que deberá de analizarse ya que el estrés suele ser un factor que modifica los niveles de 17-OHP y genera falsos positivos que tiene como consecuencia el inicio injustificado del terapia sustitutiva. En relación al tamiz como motivo de toma de 17-OHP en nuestro estudio se reporta que en un periodo de 36 meses se realizaron 50 determinaciones de 17-OHP; de las cuales solo 19 contaban con un tamiz alterado.

Lo anterior resume que de ajustarnos al algoritmo de la norma oficial; de nuestras 50 determinaciones de 17-OHP solo 21 cuentan con el antecedente de ambigüedad de genitales (n=2) ó tamiz positivo (n=19).<sup>3</sup>

La hiperpigmentación de genitales resulto la característica clínica que más motivo la determinación de 17-OHP, sin embargo en el seguimiento esta característica clínica fue la que menos se relacionó con el diagnóstico definitivo de la enfermedad, en contraste la ambigüedad de genitales solo fue motivo de determinación de 17 OHP en dos pacientes mismos que al tiempo se les confirmo el diagnóstico y coinciden con dos de los 3 pacientes que continúan con tratamiento sustitutivo hasta el momento.

Nuestra institución registra aproximadamente 3200 nacidos vivos por año; 12 pacientes reportaron una 17-OHP basal en el primer año de vida por arriba de 20ng/ml lo que acorde a los algoritmos diagnósticos establecería una prevalencia de 1.2/1000 casuística muy elevada para una institución descentralizada por lo que cabe hacer la siguiente acotación, de los 12 casos positivos diez fueron una alteración transitoria que a pesar de haber requerido de forma inicial el tratamiento sustitutivo, este se fue disminuyendo hasta ser retirado en base a determinaciones bioquímicas de 17-OHP séricas en rangos de normalidad y estabilidad clínica; por tanto solo tres pacientes cursan con el diagnostico de enfermedad y ameritan tratamiento sustitutivo de por vida. De estos tres pacientes solo uno fue detectado a través del tamizaje y dos por ambigüedad de genitales. Situación que refuerza que la clinica es la herramienta más útil para detección de enfermedades congénitas; y que el sistema de tamizaje es y seguira siendo un metodo de escrutinio para todo recién nacido vivo, que debe de llevarse a cabo bajo tecnicas adecuadas y en las condiciones idales para la toma de muestra y evitar asi los falsos positivo y no considerarlo un metodo diagnostico que obligue a iniciar tratamientos sustitutivos como medida epidemiologica y generar estrés familiar innecesario.

## **CONCLUSIONES:**

No existe relación entre el tamiz neonatal positivo en una sola toma y la elevación de 17-OHP sérica

La Hiperpigmentación de genitales resulto ser la característica clínica que en el mayor numero de veces condiciono la toma de 17-OHP sin embargo esta característica no se relaciono de forma directa con el diagnostico definitivo de la enfermedad.

La ambigüedad de genitales se confirma como el dato clínico que se recorrelaciona de mejor manera con el diagnostico positivo de la enfermedad.

En nuestro hospital la cobertura del tamizaje es al 100% sin embargo hay que tener presente que el tamiz neonatal no puede ser considerado sólo una prueba aislada de laboratorio, es necesario enfocarlo como un programa que incluye la detección de la enfermedad, la localización inmediata del recién nacido y que a la confirmación mediante la determinación de 17 hidroxiprogesterona sérica de acuerdo a peso y edad gestacional e interpretada en el contexto clínico por un endocrinólogo pediatra y definir en conjunto con los padres el plan terapéutico a seguir.

Ajustando los resultados del presente estudio a los procedimientos interinstitucionales sugerimos adecuar los procedimientos de la norma oficial mexicana bajo las siguientes primicias: un resultado de tamiz alterado o la presencia de ambigüedad de genitales omitiendo la realización de un segundo tamiz son las dos características que justifican la determinación de 17-OHP sérica y al contar con el resultado la inmediata valoración del endocrinólogo pediatra para normar conducta.

## Bibliografía:

1. Speiser WH, Azziz R, Baskin L, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al, Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline the journal clinic endocrinology and metabolism 2010 95 (9): 4133-4160
2. Speiser P, Perrin C. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 776-88
3. Instituto Mexicano del Seguro Social Seguridad y Solidaridad social, detección y atención integral enfermedades metabólicas congénitas. 2010.
4. Payne A, Hales D. Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones. Endocrine Reviews 2004, 25(6): 947-970
5. Krone N, Trust W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism 2009; 23: 181–192
6. Al-Agha A, Ocheltree A, Al-Tamimi A. Association between genotype, clinical presentation, and severity of congenital adrenal hyperplasia: a review. The Turkish Journal of Pediatrics 2012; 54: 323-332
7. Nimkarn S, Lin-Su K, New M. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia Endocrinol. Metab Clin N Am 2009; 38: 699–718
8. Dessinoti C, Katsambas A. Congenital adrenal hiperplasia. Dermatoendocrinol 2009; 1(2): 87–91
9. Olson C, Crudo D. Pubertal Delay, Hypokalemia, and Hypertension Caused by a Rare Form of Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 24: 29-31
10. Santome J. Formas virilizantes simples de hiperplasia suprarrenal congénita: adaptación y validación prospectiva del cribado molecular de diagnóstico. Med Clin 2010; 135(5): 195–201
11. Feldman S, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 4: 116- 126
12. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002. Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. México: Diario Oficial de la Federación, Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Tomo DLXXVII, 24; 2003.
13. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. Pediatr Clin N Am 2008; 55: 1113–1127
14. Dautt-Leyva JG. Tamiz Neonatal, una Herramienta Epidemiológica. Arch Salud Sin 2012; 6(1): 20-22
15. Barba EJR. Tamiz neonatal :una estrategia en la medicina preventiva. Rev Mex Patol Clin 2004; 51(3): 130-144
16. Vela M, Belmont L, Fernández C, Ramírez C, Ibarra I. Frecuencia de Enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 2009; 30(3): 156-62
17. Lambert S, Vilain E, Kolon T. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. Urol Clin N Am 2010; 37: 195–205
18. Vela M, Belmont L, Ibarra I, Fernández C. Variabilidad interinstitucional

- del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 431-439
19. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Lineamiento Técnico: Tamiz Neonatal Detección, Diagnóstico, Tratamiento y seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo, “El tamiz neonatal como herramienta para la detección” 2010.
  20. Van der Kamp H, Oudshoorn K, Elvers H, van Baarle H, Otten B, Wit J, et al. Cutoff Levels of 17-Hydroxyprogesterone in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(7):3904–3907
  21. Ji L, Yeonsook M, Moon H, Yong J, Kyung I, Jong C. Corrected 17-Alpha-Hydroxyprogesterone Values Adjusted by a Scoring System for Screening Congenital Adrenal Hyperplasia in Premature Infants. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2008; 38(3): 235-240
  22. American Academy of Pediatrics section on endocrinology and committee on genetics pediatrics, Technical report: congenital adrenal hyperplasia 2000; 106(6): 1511-1520
  23. Allegaert P, Régal K, Meulemans L. Risk factors for elevated levels of 17-hydroxyprogesterone during neonatal intensive care unit admission. *Acta Belgica* 2012; 67(2): 88 - 93
  24. Pass K, Carmago E. Update: Newborn Screening for Endocrinopathies. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38: 827–83
  25. Pitt J. Newborn Screening. *Clin Biochem Rev* 2010; 31(2): 57–68
  26. White P. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 490–498
  27. Sarafoglou K, Lorentz CP, Otten N, Oetting WS, Grebe SK. Molecular testing in congenital adrenal hyperplasia due to 21 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in the era of newborn screening. *Clin Genet* 2012; 82: 64–70
  28. Einaudi S, Napolitano E, Restivo F, Motta G, Baldi M, Tuli G, et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical congenital adrenal. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 660-664
  29. Riepe F, Sippell W. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 349–363
  30. Labarta JI, Bello E, Fernández A, Mayayo E. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr* 2004; 51(6): 359-373

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		
<b>Relación de 17-hidroxiprogesterona sérica con el tamiz neonatal en el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes pediátricos del Hospital Materno Infantil ISSEMyM del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012</b>		
<b>Nombre:</b>	<b>Clave:</b>	
<b>Edad:</b>	Determinación de 17-OHP sérica:	<b>Género:</b>
	Al diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita	Femenino    Masculino
<b>Tamiz metabólico:</b>	Positivo	Negativo
<b>17-OHP:</b>	Elevado	Normal
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Presentes:	Ausentes
<b>Ambigüedad de genitales</b>		
<b>Hiperpigmentación de genitales</b>		
<b>Síndrome perdedor de sal</b>		
<b>Cliteromegalia</b>		
<b>Otras:</b>		

